

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

**DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS
DISPOSITIVOS EN ELECTRÓNICA MOLECULAR BASADOS
EN EL CARBONO. NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN
DE ENLACES CARBONO CARBONO CATALIZADAS POR
BORO.**

TESIS DOCTORAL

NOELIA FUENTES ROMERO

Granada

Junio 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Noelia Fuentes Romero
D.L.: GR 4517-2011
ISBN: 978-84-694-5757-3

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Memoria para optar al Título de Doctora
por la Universidad de Granada
presentada por
NOELIA FUENTES ROMERO

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. D. Juan M. Cuerva Carvajal

Dr. D. Andrés Parra Sánchez

Dr. D. Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez

El trabajo recogido en esta memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada desde 2006 financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (proyecto CTQ2008-06790) y la Junta de Andalucía (P06-FQM-1726 y P09-FQM-4571).

El trabajo se ha realizado gracias a una beca de investigación asociada al proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía “Diseño, síntesis y evaluación de nuevos dispositivos en electrónico molecular basados en el carbono” (P06-FQM-1726).

Prólogo

Una de las mayores demandas sociales en un mundo basado en la tecnología es el acceso a sistemas electrónicos más potentes, pequeños, rápidos y con nuevas prestaciones. Aunque los dispositivos basados en el estado sólido han sido, y serán aún en los próximos años, la base para el desarrollo de sistemas de este tipo está llegando a su límite físico. Una de las soluciones propuestas para este problema es el desarrollo de sistemas “unimoleculares”, es decir, sistemas basados en las propiedades características de una sola molécula. Esto permitiría el desarrollo de los dispositivos electrónicos más pequeños posibles, en el límite inferior de lo que conocemos como “nanotecnología”. Las investigaciones en este área han dado lugar a la creación de la “electrónica molecular”, definida como la tecnología capaz de utilizar moléculas o pequeños grupos de ellas para llevar a cabo funciones similares a los actuales dispositivos electrónicos macroscópicos.

Esta memoria doctoral se ha dividido en seis apartados, estando los cuatro primeros apartados dedicados al estudio de moléculas orgánicas como nuevos dispositivos electrónicos. El primero de ellos, basado en un artículo de revisión invitado en la revista *Nanoscale* aún no publicado, recoge una visión general de los “switches” moleculares basados en moléculas orgánicas que han sido sintetizados hasta la fecha, lo cual nos servirá como introducción para los dos apartados posteriores.

El segundo apartado presenta la investigación desarrollada para la obtención de un fusible molecular basado en el sistema quinona-bisacetal de quinona, y en él se recoge tanto el trabajo experimental llevado a cabo para estudiar y demostrar el proceso de cambio entre los dos estados posibles en el sistema seleccionado, como los estudios teóricos realizados para conocer la diferencia de conducción entre los dos estados propuestos. Este apartado está basado en un artículo publicado en la revista *Chemical Communication*, recientemente destacado en la revista *Chemical and Engineering News*, y un artículo teórico publicado en la revista *Physical Review B*.

El tercer apartado presenta la posibilidad de utilización del sistema estudiado en el capítulo anterior para la preparación de sistemas poliestables y su uso como dispositivos de almacenamiento de información.

El cuarto apartado de esta tesis doctoral presenta el estudio realizado para obtener a partir de oligómeros de fenilacetileno estructuras helicoidales π conjugadas que puedan ser empleadas como nanobobinas o sensores de presión.

El quinto apartado recoge la metodología desarrollada para llevar a cabo reacciones tipo Michael empleando un catalizador de boro fácil de preparar, económico y eficaz.

Este apartado está basado en un artículo publicado en la revista *Journal of Organic Chemistry*.

Por último, se han incluido otros resultados obtenidos durante la elaboración de esta Tesis Doctoral, que se presentan de manera resumida en forma de anexos.

El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en colaboración con distintos investigadores. A continuación se detalla cada una de las colaboraciones:

- La Dra. Carmen Carreño y la Dra. María Ribagorda de la Universidad Autónoma de Madrid, han colaborado en los ensayos de oxidación anódica, que realicé en su laboratorio (capítulos II y III).
- La Dr. María Luisa Marcos Laguna de la Universidad Autónoma de Madrid ha colaborado con la realización de las medidas electroquímicas (cap. II y III).
- El Dr. Diego Cárdenas y la Dra. Elena Buñuel han colaborado en los estudios teóricos estructurales (cap. II).
- El grupo de investigación en dispositivos electrónicos (TIC-105) de la Universidad de Granada ha colaborado en los estudios teóricos de conductividad (cap. II).
- El Dr. Juan Manuel García Ruíz y el Dr. Duane Choquesillo Lazarte del CSIC han colaborado en la obtención de los análisis de difracción de Rayos x (cap. II y IV).
- El Dr. Angel Orte y la Dra. Ana Belén Caballero de la Universidad de Granada han colaborado en la realización de las medidas de fluorescencia (cap. IV).
- El Dr. Antonio Mota de la Universidad de Granada ha colaborado en los estudios teóricos estructurales (cap. IV).
- La Dra. Araceli García Campaña ha colaborado en el capítulo V y la Lcda. Ana Martín Lasanta ha colaborado en los capítulos I y IV, ambas compañeras de grupo de investigación.
- El Dr. Alí Haidour del Centro de Instrumentación Científica (CIC) de la Universidad de Granada ha colaborado en los estudios de RMN.
- El Centro de Computación de la Universidad de Granada ha colaborado con tiempo de computación para la realización de los cálculos teóricos.

ABREVIATURAS

BO Bestman Ohira

Bmpr basado en el material de partida recuperado

DCC Diciclohexilcarbodiimida

DFT Teoría funcional de densidad

DMAP Dimetil amino piridina

MOM Bromometil metil eter

mRy Unidad de energía

SAMs Monocapas Autoensambladas

STM Microscopio de efecto túnel

TMSA Trimetil silil acetileno

INDICE

I. "SWITCHES" EN ELECTRONICA MOLECULAR BASADOS EN EL CARBONO.....	1
Introducción.....	3
"Switches" basados en cambios conformacionales y en el efecto del electrodo puerta.....	7
"Switches" basados en cambios configuracionales.....	12
"Switches" basados en procesos redox.....	16
"Switches" inducidos mecánicamente.....	25
Misceláneos.....	28
Conclusiones.....	30
II. FUSIBLES MOLECULARES BASADOS EN EL SISTEMA QUINONA-BISACETAL DE QUINONA.....	31
Introducción.....	33
Resultados y Discusión.....	41
Síntesis.....	41
Oxidación anódica.....	45
Estudios teóricos estructurales.....	47
Difracción de Rayos X.....	49
Estudios electroquímicos.....	50
Espectrometría de UV-Vis.....	57
Estudios teóricos.....	60
<i>Los fusibles moleculares</i>	61
<i>Metodología computacional</i>	64
<i>Resultados</i>	68
Conclusiones.....	82
PARTE EXPERIMENTAL.....	83
Técnicas generales.....	83

Síntesis y caracterización de productos.	85
III. SISTEMAS POLIESTABLES BASADOS EN EL SISTEMA P-DIALCOXIBENCENO - BISACETAL DE QUINONA.	107
Introducción.....	109
Resultados y Discusión	115
Síntesis de los compuestos 22-27.	115
Oxidación anódica de los compuestos 2, 3, 4, 5 y 6.	120
Espectrometría UV-Vis.	123
Estudios electroquímicos	124
Conclusiones.....	128
PARTE EXPERIMENTAL	129
IV.SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS HELICOIDALES π CONGUJADAS	145
Introducción.....	147
Síntesis de una estructura π -conjugada helicoidal con cierre covalente asistido por interacciones supramoleculares.....	154
Resultados y Discusión	157
Síntesis de los compuestos 51-61	157
Estudio de las interacciones en las distintas estructuras mediante RMN	161
Cierre covalente de la estructura 53.....	165
Cierre covalente de la estructura 56.....	171
Cierre covalente de la estructura 59.....	175
Cierre covalente de las estructura 60 y 61.	176
Estudios teóricos.....	176
Conclusiones	178
Síntesis de un armazón π -conjugado helicoidal con cierre aurofílico.	179
Resultados y Discusión.	182
Síntesis de los o-PE.....	182
Estudio de los complejos 87-89	184

Conclusiones	190
PARTE EXPERIMENTAL	191
V. REACCIÓN DE MICHAEL CATALIZADA POR $\text{NaB}(\text{OMe})_4$	209
Introducción.....	211
Resultados y discusión.	215
Conclusiones.....	222
PARTE EXPERIMENTAL	223
VI. ANEXOS	227
CONCLUSIONES.....	259

“SWITCHES” EN ELECTRONICA MOLECULAR BASADOS EN EL CARBONO

“SWITCHES” MOLECULARES BASADOS EN MOLECULAS ORGANICAS.

1. Introducción.

Los procesos de cambio, definidos como cambios entre dos o más estados con distintas propiedades, provocados por un estímulo externo, tienen muchas aplicaciones en diversos campos. Sin embargo, para que estos procesos sean útiles deben de satisfacer algunos requerimientos básicos, como son:

- a) Poseer una gran diferencia en magnitud entre el valor inicial y final de la propiedad en estudio.
- b) Ser lo suficientemente estables como para poder leer la información de los estados sin provocar cambios en los mismos.
- c) La barrera de interconversión entre los estados tiene que ser más alta que la energía térmica a la temperatura de trabajo.

Cabe destacar que estos procesos de cambio pueden tener lugar a nivel molecular con el cumplimiento de los requisitos mencionados anteriormente y, de hecho, los químicos han hecho uso de ello. Por ejemplo, una aplicación simple y directa son los indicadores de pH, en los cuales una molécula es capaz de cambiar reversiblemente sus características UV-vis cuando es sometida a un estímulo de pH externo. En general, es esencial que se produzcan cambios observables y/o medibles en las propiedades físicas o químicas de un “switch” molecular¹. Estos cambios en las propiedades requieren algunos cambios en la estructura molecular, los cuales están relacionados normalmente con la conformación, la configuración y/o el estado de oxidación. Otro parámetro clave es el estímulo requerido para desencadenar la transición entre los estados inicial y final. La naturaleza de dicho estímulo está relacionada con las aplicaciones deseadas y este puede ser físico (tensión mecánica, temperatura, radiación electromagnética, campo eléctrico...) y/o químico (pH, procesos redox, procesos de coordinación...). Un hecho relevante que aparece en los “switches” moleculares es que independientemente de las propiedades de cambio de una molécula en solución (cambio intrínseco), en muchos casos, éstas tienen que ser unidas a una superficie para construir el dispositivo correspondiente. Por lo tanto, las características globales del sistema molécula-superficie controlan la conducta del dispositivo y en algunas ocasiones las propiedades

¹ Se considera un “switch” molecular un dispositivo capaz de cambiar entre dos estados o más estados estables con diferentes propiedades de forma reversible.

de cambio de las moléculas aisladas no se mantienen. También se ha observado un efecto contrario, moléculas incapaces de cambiar en solución se comportan como “switches” moleculares (cambio extrínseco) cuando son unidas a una superficie.

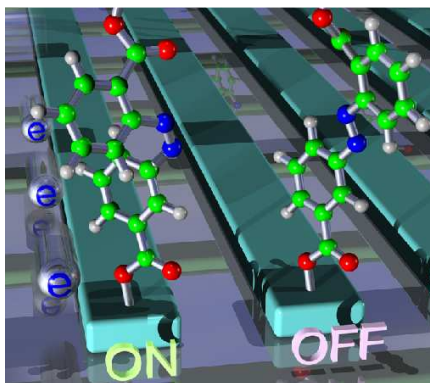


Figura 1. Representación de un “switch” molecular.

La electrónica molecular es la rama de la nanotecnología que estudia la aplicación de bloques de construcción moleculares para la fabricación de componentes electrónicos. Considerando que en la computación convencional y en el almacenamiento digital de la información se requieren estados claramente diferenciados, normalmente relacionados con valores de 0 ó 1 (un bit) asignados por la medida de una propiedad definida, se espera que los “switches” moleculares puedan servir para reproducir elementos de un circuito macroscópico a nivel molecular, bien como la unidad más pequeña de información² o como elementos básicos para operaciones lógicas más complejas.³ Dentro de este contexto, “switches” moleculares capaces de producir cambios en sus propiedades electrónicas (principalmente conductividad) son de gran utilidad. En lo que respecta al estímulo inicial, es muy interesante una respuesta *on/off* derivada de cambios en el voltaje externo aplicado. Como hemos señalado al principio, otra característica clave de un “switch” es la fiabilidad en la lectura de la información. Idealmente, los estados Booleanos 0 y 1 deberían ser estables e independientes de la aplicación del

² Weibel, N.; Grunder, S.; Mayor, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2343-2353.

³ Andreasson, J.; Pischel, U. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 174-188.

estímulo. En caso contrario, se requieren ciclos de histéresis⁴ amplios tras la aplicación del estímulo.

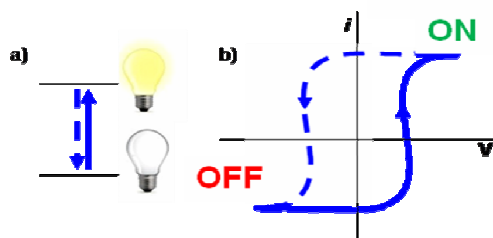


Figura 2. a) Estados booleanos ideales. b) Ciclo de histéresis entre dos estados booleanos.

En lo que respecta a la naturaleza del “switch” molecular, hay que señalar que en el contexto de la electrónica molecular, los compuestos orgánicos son muy interesantes debido a la flexibilidad estructural que presentan y al enorme número de metodologías sintéticas disponibles para su preparación. Además, las moléculas orgánicas también se han utilizado en “switches” híbridos orgánico-inorgánico (estructuras organometálicas), pero en estos casos las propiedades están relacionadas principalmente con el centro metálico. En esta introducción, vamos a centrarnos en la descripción de “switches” basados en compuestos orgánicos, principalmente en aquellos cuyas propiedades derivan de la molécula, ya que el trabajo de esta tesis se ha centrado en este tipo de estructuras. No recogemos los “switches” cuyas propiedades derivan de sus asociaciones en estado sólido ya que hay numerosas revisiones sobre el tema.^{5,6} El grafeno, las nanocintas y los nanotubos no han sido incluidos a pesar de que puedan ser considerados como supermoléculas, debido a que también hay excelentes revisiones dedicadas a ellos.^{7,8}

En relación con el transporte de electrones (TE) a través de moléculas orgánicas, se pueden considerar dos situaciones límites: a) el superintercambio y b) los procesos de transferencia de carga o “hopping”.⁹

⁴ Es la tendencia de una material a conservar una de sus propiedades, en ausencia del estímulo que la ha generado.

⁵ Wu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1489-1502.

⁶ Operamolla, A.; Farinola, G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 423-450.

⁷ Schwierz, F. *Nature Nanotech.* **2010**, *5*, 487-496.

⁸ Otto, Z.; Hideo, S.; Bo, G.; Soojin, O.; Les, F.; GuoZhen, Y. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1045-1053.

⁹ Chen, F.; Tao, N. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 429-438.

En el proceso de superintercambio, son esenciales sistemas altamente deslocalizados capaces de conectar la fuente y el sumidero de electrones. Por lo tanto, moléculas orgánicas que presenten sistemas π altamente deslocalizados son las mejores candidatas para este régimen de transporte. Por el contrario, especies transitorias cargadas son las responsables del transporte de electrones (TE) mediante hopping por lo que se requieren moléculas capaces de estabilizar estas especies durante el TE. Hay que señalar que ambos mecanismos no son excluyentes y pueden operar simultáneamente. En los dispositivos en estado sólido, en los que la fuente y el sumidero de electrones son electrodos macroscópicos, se deben tener en cuenta otras consideraciones, como el alineamiento de la energía molecular con la energía de Fermi de los electrodos, la naturaleza de los grupos de anclaje y/o los procesos de transferencia de carga.

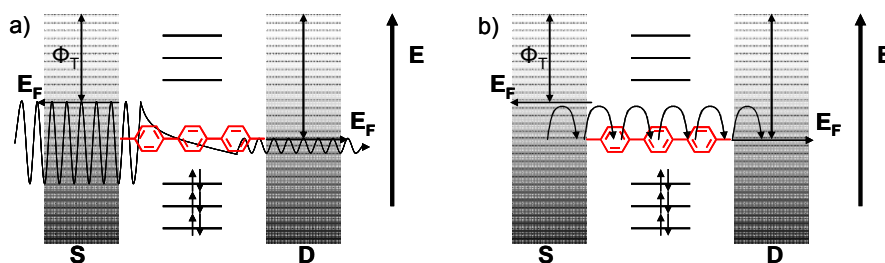


Figura 3. Diagramas del TE a través de una molécula orgánica unida a una fuente y a un sumidero de electrones: a) superintercambio y b) proceso de transferencia de cargas o hopping. Φ_T es la función de trabajo, E_F la energía de Fermi, S el electrodo fuente, D el electrodo sumidero y TE_n las especies cargadas transitorias.

Aunque los “switches” moleculares orgánicos se pueden clasificar siguiendo distintos criterios, aquí hemos seleccionado una clasificación basada en los cambios sufridos por la molécula durante el proceso de cambio.

2. "Switches" basados en cambios conformacionales y en el efecto del electrodo puerta.

2.1. Dispositivos tipo TEC

Los transistores de efecto campo convencionales (TEC) dependen del campo eléctrico (electrodo puerta) para controlar la conductividad a través de un material semiconductor. La reproducción de esta conducta a nivel molecular podría facilitar un proceso de miniaturización, lo que tendría importantes aplicaciones en numerosos campos. Para conseguir este objetivo, se necesitan moléculas capaces de cambiar entre dos estados de conductividad (estados *on* y *off*) por la influencia de un campo eléctrico externo. Los estados de más conductividad (estados *on*) se pueden obtener cuando se consigue un buen alineamiento entre el nivel de Fermi de los electrodos y el nivel de energía molecular. El no alineamiento de estos niveles se puede relacionar con el estado de menor conducción *off*. El punto clave es como relacionar el campo eléctrico generado por el electrodo de puerta con el alineamiento o no de tales niveles. En este contexto, es conocido que el campo eléctrico puede afectar a la posición de los niveles de energía de las moléculas y, por lo tanto, es posible una modulación de la posición relativa con respecto al correspondiente nivel de Fermi.

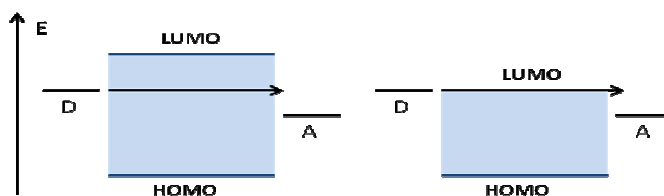


Figura 4. Diagrama niveles de energía de la molécula con respecto a los electrodos.

El principal problema de esta aproximación es que el nivel de Fermi normalmente se sitúa en la mitad del gap HOMO-LUMO por lo que se requiere un desplazamiento de energía sustancial para conseguir el alineamiento.¹⁰ Por lo tanto, son indispensables moléculas con gaps HOMO-LUMO pequeños. Sin embargo, incluso para dispositivos basados en anillos de benceno con pequeños gaps HOMO-LUMO (aprox. 5 eV), tales

¹⁰ Una solución interesante es la alteración del nivel de Fermi de los electrodos: Jäckel, F.; Watson, M. D.; Mullen, K.; Rabe, J. P. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*, 188303-1.

desplazamientos de los niveles energía no se pueden alcanzar experimentalmente a causa de los altos campos eléctricos requeridos. No obstante, se han proporcionado algunas soluciones teóricas para el benceno-1,4-ditioi,¹¹ las cuales pasan por utilizar sustituyentes que modifiquen la simetría y el momento dipolar de la molécula. Otros candidatos con un gap HOMO-LUMO pequeño (aprox. 2.5 eV) son las diiminas tetracarboxílicas (figura 5), las cuales se han seleccionado también para dispositivos moleculares TEC, observándose cambios de tres órdenes de magnitud en la conductividad al aplicar un campo eléctrico.^{12,13} Aunque se ha sugerido que en este caso el mecanismo que actúa en el proceso de TE es de superintercambio a través de los orbitales LUMO,¹⁴ los datos experimentales parecen encajar mejor con un proceso secuencial activado térmicamente en dos pasos (hopping). En este caso un electrón es transferido primero desde un electrodo a la molécula y acto seguido al segundo electrodo.¹⁵ “Switches” basados en procesos similares de oxidación–reducción se comentarán más detalladamente en los apartados posteriores.

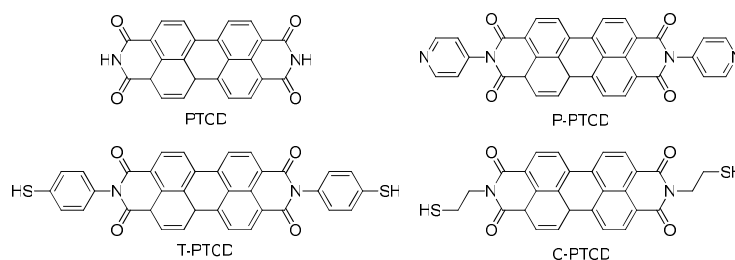


Figura 5. Perileno diimidas tetracarboxílicas (PDITC) con diferentes grupos terminales para conectarlas a los electrodos de Au.

Otro modo interesante de controlar la conductividad es promover un cambio en la geometría de la molécula mediado por el electrodo puerta. En este caso, los cambios físicos podrían modificar la forma de los orbitales moleculares y la posición de los niveles de energía. Consecuentemente, se espera un cambio en la conductividad del sistema global. Sin embargo, el éxito de esta aproximación está relacionado con la barrera de la energía de interconversión entre los dos estados geoméricamente diferentes. En este sentido, cambios geométricos en la molécula derivados de rotaciones

¹¹ Rashkeev, S. N.; Di Ventra, M.; Pantelides, S. T. *Phys. Rev. B*. **2002**, *66*, 033301.

¹² Xu, B.; Xiao, X.; Yang, X.; Zang, L.; Tao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2386-2387.

¹³ Volanthen, D.; Mishchenko, A.; Elbing, M.; Neuburger, M.; Wandlowski, T.; Mayor, M. *Angew. Chem. Inter Ed.* **2009**, *48*, 8886-8890.

¹⁴ Su, W.; Jiang, J.; Lu, W.; Luo, Y. *Nanolett.* **2006**, *6*, 2091-2094.

¹⁵ Li, X.; Hihath, J.; Chen, F.; Masuda, T.; Zang, L.; Tao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11535-11542.

a través de los enlaces simples (cambios conformacionales) serán interesantes ya que normalmente requieren barreras de rotación pequeñas. De hecho, se ha predicho que estos cambios conformacionales son buenos candidatos para controlar el TE.^{16,17,18,19,20,21} En concreto, se ha sugerido que en las familias de poli(*p*-fenilenos) y poli(*p*-fenilenos) expandidos (figura 6) la conductividad depende de la conjugación π entre los esqueletos aromáticos que a su vez, depende del ángulo de torsión entre los anillos de benceno vecinos, ya que está dominada por el solapamiento π - π entre los anillos de benceno.

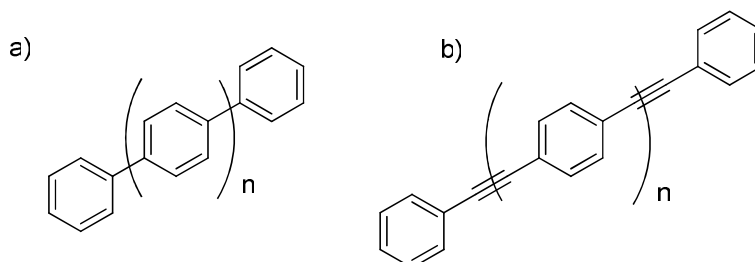


Figura 6. Estructura de (a) poli(*p*-fenilenos) y (b) poli(*p*-fenilenos) expandidos.

Tales variaciones en el ángulo de torsión parecen justificar los cambios de conductividad observados en oligofenilenos inmersos en monocapas autoensambladas (SAMs).^{22,23} Aunque la barrera de rotación para estas estructuras se espera en el rango de 1 Kcal·mol⁻¹, la libertad conformacional parece estar congelada por interacciones estéricas con la matriz densa circundante. No obstante, estudios subsiguientes demostraron que tales fluctuaciones se explicaban mejor en base a una desconexión, activada térmicamente y no deseada de los átomos de azufre usados como conectores de los electrodos de oro, el "blinking"²⁴ del enlace tiol-oro,²⁵ o cambios en la hibridación del enlace tiol-oro.²⁶

¹⁶ Woitellier, S.; Launay, J. P.; Joachim, C. *Chem. Phys.* **1989**, *131*, 481488.

¹⁷ Seminario, J. M.; Zacarias, A. G.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3970-3974.

¹⁸ Seminario, J. M.; Derosa, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12418-12419.

¹⁹ Pati, R.; Karna, S. P. *Phys. Rev. B.* **2004**, *69*, 155419.

²⁰ Cacelli, I.; Ferretti, A.; Girlanda, M.; Maccuci, M. *Chem. Phys.* **2006**, *320*, 84-94.

²¹ Lara-Avila, S.; Danilov, A.; Geskin, V.; Bouzakraoui, S.; Kubatkin, S.; Cornil, J.; Bjornholm, T. *J. Phys. Chem. C.* **2010**, *114*, 20686-20695.

²² Donhauser, Z. J.; Mantooh, B. A.; Kelly, K. F.; Bumm, L. A.; Monnell, J. D.; Stapleton, J. J.; Price Jr, D. W.; Rawlett, A. M.; Allara, D. L.; Tour, J. M.; Weiss, P. S. *Science*, **2001**, *292*, 2303-2307.

²³ Seminario, J. M.; Derosa, P. A.; Bastos, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10266-10267.

²⁴ Observación de la aparición/desaparición de una señal de forma instantánea.

²⁵ Ramachandran, G. K.; Hopson, T. J.; Rawlett, A. M.; Nagahara, L. A.; Primak, A.; Lindsay, S. M. *Science*, **2003**, *300*, 1413-1416.

²⁶ Moore, A. M.; Dameron, A. A.; Mantooh, B. A.; Smith, R. K.; Fuchs, D. J.; Cizek, J. W.; Maya, F.; Yao, Y.; Tour, J. M.; Weiss, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 1959-1967.

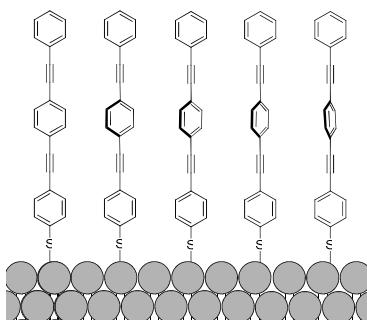


Figura 7. Cables moleculares con conformaciones paralelas y rotadas. La conformación girada de uno de los anillos resulta en la imposibilidad de tener orbitales moleculares totalmente deslocalizados dando un estado de baja conducción.

Recientemente, se ha demostrado experimentalmente que la conjugación π y los valores de conductividad en los poli(*p*-fenilenos) están relacionados con el ángulo de torsión entre los anillos de bencenos vecinos. Se ha encontrado una correlación lineal entre la conductancia y el coseno cuadrado del ángulo de torsión entre los planos de dos anillos de bencenos consecutivos.²⁷ Por lo tanto, el control por el electrodo puerta del ángulo de torsión puede promover cambios sustanciales en los valores de conductividad entre los estados *on* ($\theta = 0^\circ$) y *off* ($\theta = 90^\circ$). Hay que mencionar que la conductividad en el estado *off* no es realmente 0 a causa de la existencia de trayectorias conductoras derivadas del acoplamiento σ - π .²⁸

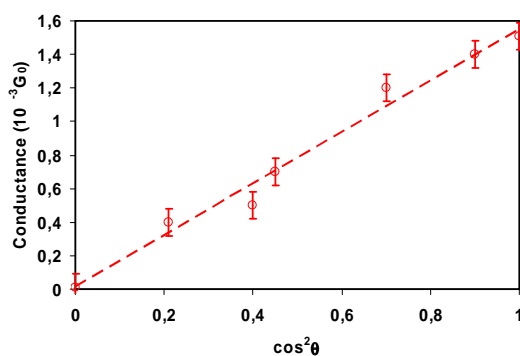


Figura 8. Conductancia obtenida teóricamente en función del $\cos^2\theta$.

En este contexto, se pueden diseñar dispositivos más complejos que dependan de cambios conformacionales controlados por el electrodo puerta. De hecho, el acoplamiento entre las rotaciones conformacionales y las oscilaciones de voltaje del

²⁷ Venkataraman, L.; Klare, J. E.; Nuckolls, C.; Hybertsen, M. S.; Steigerwald, M. L. *Nature*, **2006**, *442*, 904-907.

²⁸ Mishchenko, A.; Volanthen, D.; Meded, V.; Bürkle, M.; Li, C.; Povelov, I. V.; Bagrets, A.; Viljas, J. K.; Pauly, F.; Evers, F.; Mayor, M.; Wandlowski, T. *Nanolett.* **2010**, *10*, 156-163.

electrodo puerta podría dar lugar a un motor eléctrico de una sola molécula.²⁹ En este caso, el diseño incluye un acoplamiento ingenioso entre un rotor polar y el subsistema ejes/grupos de anclaje.

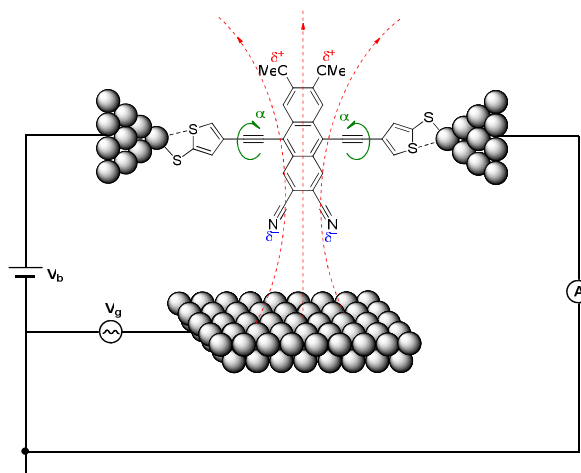


Figura 9. Estructura propuesta para un motor eléctrico unimolecular. En este motor, los grupos de anclaje mercaptotiofeno conectan el antraceno a los electrodos y se encuentra sobre un campo oscilante del electrodo puerta.

Sin embargo, la puesta a punto de un TEC molecular real basado en cambios conformacionales primero tiene que resolver dos limitaciones importantes. En primer lugar, el campo eléctrico requerido para promover la rotación entre los anillos es demasiado grande (alrededor de $5\text{-}1.5 \text{ V}\cdot\text{nm}^{-1}$) y se necesita una distancia subnanométrica desde la molécula al electrodo puerta. Además, la barrera de torsión normalmente es baja y un proceso de cambio no deseado en dirección contraria activado térmicamente podría tener lugar, restringiendo la temperatura máxima operacional.

A pesar de las desventajas de estas dos aproximaciones (campo del electrodo puerta y cambios conformacionales) un ejemplo destacado se ha publicado recientemente por Song y col.³⁰ Estos investigadores han modulado electroquímicamente la conductividad de 1,4-benzenoditiol (BDT) entre una pareja de electrodos con un electrodo puerta de óxido de aluminio. Se ha detectado un fuerte e inesperado efecto del voltaje del electrodo puerta en el alineamiento del nivel de Fermi del electrodo con los orbitales moleculares. Esto sugiere que la molécula podría estar interaccionando fuertemente con el electrodo puerta,³¹ incluso podría estar en íntimo contacto.

²⁹ Seldenthuis, J. S.; Prins, F.; Thijssen, J. M.; Van der Zant, S. J. *ACS Nano* **2010**, *4*, 6681-6686.

³⁰ Song, H.; Kim, Y.; Jang, Y. H.; Jeong, H.; Reed, M. A.; Lee, T. *Nature*, **2009**, *462*, 1039-1043.

³¹ Kushmerick, J. *Nature*, **2009**, *462*, 994-995.

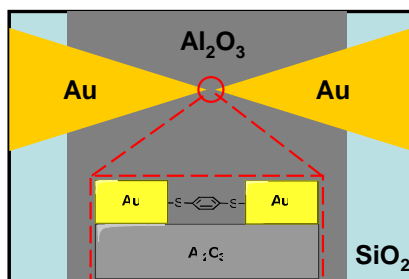


Figura 10. TEC molecular basado en un sistema Au-BDT-Au modulado por un electrodo puerta de Al_2O_3

3. “Switches” basados en cambios configuracionales

Los cambios configuracionales están relacionados con reacciones de rotura y formación de enlaces, y por lo tanto requieren barreras de interconversión más altas en comparación con los cambios conformacionales. Por otro lado los estados iniciales y finales son más estables en este caso. Como en los ejemplos anteriores, los cambios en la disposición espacial de los átomos en la molécula mueven los niveles de energía, los gaps HOMO-LUMO y/o modifican las propiedades electrónicas. El problema de esta aproximación es que, a pesar de las altas barreras de interconversión, el proceso debe llevarse a cabo satisfactoriamente a temperaturas adecuadas, e idealmente, de manera reversible.

3.1. *“Switches optoelectrónicos”*

Las moléculas que son capaces de cambiar reversiblemente su configuración por exposición a la luz de frecuencias específicas son conocidas como moléculas fotocromáticas. La luz es un estímulo externo atractivo a causa de su fácil acceso, su rápido tiempo de respuesta y su compatibilidad con un amplio rango de fases condensadas. Las moléculas que cambian con la luz como los azobencenos y los ditienilciclopentenos se han estudiado extensamente y hay excelentes revisiones disponibles.^{32,33} Aquí nos vamos a centrar en los sistemas moleculares con cambios en sus propiedades conductoras inducidos por la luz.³²

³² Russew, M.-M.; Hecht, S. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348-3360.

³³ Kudernac, T.; Katsonis, N.; Browne, W. R.; Feringa, B. L.; *J. Mat. Chem.* **2009**, *19*, 7168-7177.

3.1.1. Azobencenos

Los azobencenos han sido ampliamente estudiados a causa de su estructura simple y su fotoisomerización reversible *cis-trans*. La irradiación con luz ultravioleta (350 nm) y azul (440 nm) induce la isomerización a las configuraciones metaestable *cis* (estado *off*) y estable *trans* (estado *on*) respectivamente. Esta interconversión parece ser el mecanismo subyacente de un cambio de corriente de dos órdenes de magnitud observado en las medidas en STM de azobencenos encajados en monocapas autoensambladas (SAMs) de dodecanotiol sobre Au (111).³⁴ Este resultado coincide con los cálculos realizados anteriormente sobre la conductividad de estructuras basadas en azobencenos unidos a electrodos de oro, que también sugirieron diferencias de conductividad del mismo orden de magnitud.^{35,36,37} La desventaja principal de esta pareja *on/off* deriva de su diferente geometría. La configuración *cis* es tridimensional y sobre 2 Å más corta que la configuración *trans* plana y, por lo tanto, se requieren fuentes y sumideros de electrones flexibles. Para ajustar los cambios geométricos entre las estructuras *on* y *off*, se han propuesto teóricamente como una posible solución el uso de los nanotubos o los nanotubos telescópicos, ya que dichas sustancias retendrán los ratios *on/off*.³⁸ Otra cuestión interesante derivada de las diferencias geométricas es que, si consideramos que la transferencia de electrones ocurre bajo un régimen de acoplamiento débil entre la molécula y los electrodos, la estructura más corta presentará menos resistividad que la más larga, y por tanto, se espera una inversión en los estados *on* y *off*. De hecho, medidas experimentales de SAMs de derivados de azobencenos muestran que el isómero *cis* es más conductor que el isómero *trans*.^{39,40}

³⁴ Yasuda, S.; Nakamura, T.; Matsumoto, M.; Shigekawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16430-16433.

³⁵ Zhang, C.; Du, M.-H.; Cheng, H.-P.; Zhang, X.-G.; Roitberg, A. E.; Krause, J. L. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*, 158301.

³⁶ Zhang, C.; He, Y.; Cheng, H.-P.; Xue, Y.; Ratner, M. A.; Zhang, X.-G.; Krstic, P. *Phys. Rev. B.* **2006**, *73*, 125445.

³⁷ Palma, J.L.; Cao, C.; Zhang, X.-G.; Krstic, P. S.; Krause, J. L.; Cheng, H.-P. *J. Phys. Chem. C.* **2010**, *114*, 1655-1662.

³⁸ del Valle, M.; Gutiérrez, R.; Tejedor, C.; Cuniberti, G. *Nature Nanotech.* **2007**, *2*, 176-179.

³⁹ Mativetsky, J. M.; Pace, G.; Elbing, M.; Rampi, M. A.; Mayor, M.; Samori, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9192-9193.

⁴⁰ Smaali, K.; Lenfant, S.; Karpe, S.; Ocafrain, M.; Blanchard, P.; Deresmes, D.; Godey, S.; Rochefort, A.; Roncali, J.; Vuillaume, D. *ACS Nano*, **2010**, *4*, 2411-2421.

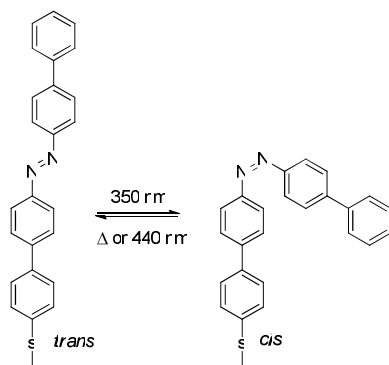


Figura 11. Estructura de isómeros *cis* y *trans* de azobencenos derivados.

Recientemente se ha descrito que los procesos de cambio inducidos por luz pueden ser también combinados con procesos de cambio mecánico. Cálculos teóricos han mostrado que la isomerización puede ser hecha usando nanofuerzas de empuje y tirón en azobencenos unidos a superficies metálicas dinámicas.⁴¹

3.1.2. Diteniletenos y compuestos relacionados.

Los ditieniletenos son compuestos capaces de cambiar entre un estado *abierto* y *cerrado* cuando la luz incide sobre ellos. Estas moléculas cambian de la forma abierta a la cerrada a 300-400 nm, y de la forma cerrada a la abierta a 500-700 nm, con una excepcional estabilidad térmica y resistencia a la fatiga. El isómero cerrado está relacionado con el estado de alta conductividad debido a que muestra una conjugación extendida entre las dos subunidades tienilo. En cambio, el isómero abierto está menos conjugado. Estudios teóricos predicen un incremento de la conductividad de dos^{42,43,44} o tres⁴⁵ órdenes de magnitud en el proceso de cambio *on/off*. En cualquier caso, hay que señalar, que las predicciones teóricas dependen de la geometría de la unión superficie/grupo de anclaje, lo cual es desconocido normalmente.

De acuerdo con las predicciones teóricas, cuando estos “switches” fotocromicos se unen a la superficie de oro para la medida de sus propiedades, se observan diferencias de dos⁴⁶ o tres⁴⁷ órdenes de magnitud entre la conductividad de los estados *on* y *off*. Sin

⁴¹ Turansky, R.; Konopka, M.; Doltsinis, N. L.; Stich, I.; Marx, D. *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 345-348.

⁴² Li, J.; Speyer, G.; Sankey, O. F. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 248302.

⁴³ Staykov, A.; Nozaki, D.; Yoshizawa, K. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 3517-3521.

⁴⁴ Odell, A.; Delin, A.; Johanson, B.; Rungger, I.; Sanvito, S. *ACS Nano* **2010**, *4*, 2635-2642.

⁴⁵ Huang, J.; Li, Q.; Ren, H.; Su, H.; Shi, Q. W.; Yang J. J. *Chem. Phys.* **2007**, *127*, 094705.

⁴⁶ He, J.; Chen, F.; Liddell, P. A.; Andreasson, J.; Straight, S. D.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Li, J.; Sankey, O. F.; Lindsay, S. M. *Nanotechnology*, **2005**, *16*, 695-702.

⁴⁷ Dulic, D.; van der Molen, S. J.; Kudernac, T.; Jonkman, H. T.; de Jong, J. J. D.; Bowden, T. N.; Van Esch, J.; Feringa, B. L.; Van Wees, B. J. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 207402.

embargo, el proceso de cambio completo parece no tener lugar bajo ciertas condiciones, siendo sólo viable la transición desde la forma cerrada a la abierta. El fracaso de esta transformación reversible se ha relacionado con el "quenching" del primer estado excitado debido a un fuerte acoplamiento entre las subunidades fotocromicas y los electrodos de oro macroscópicos. El funcionamiento contrario, pasar de la forma abierta a la cerrada, se ha descrito cuando moléculas basadas en tiofeno se conectan a nanotubos de carbono.⁴⁸ En ese trabajo, un "switch" estrechamente relacionado basado en el pirrol sí fue capaz de cambiar reversiblemente del estado *on* (fotoquímicamente) al *off* (térmicamente) con un incremento de la corriente de cinco órdenes de magnitud. Recientemente, se ha logrado un control reversible de la conductividad con un dispositivo basado en ditieniletano usando un grupo con conjugación cruzada meta-fenilo como grupo terminal.⁴⁹

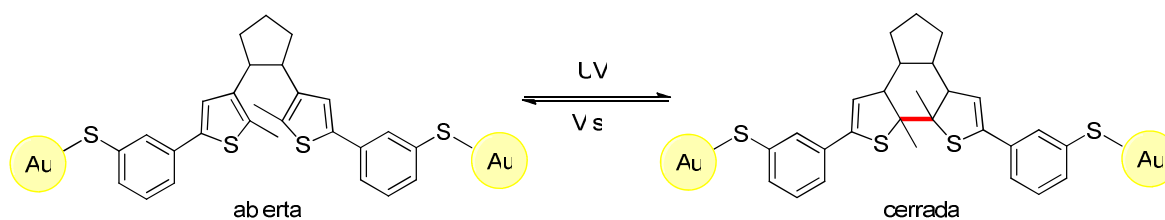


Figura 12. Formas abiertas y cerradas del ditieniletano.

Otra característica interesante de los ditieniletanos es que el proceso de cambio entre los isómeros abierto (*off*) y cerrado (*on*) puede ser llevado a cabo electroquímicamente. Una respuesta de *Escritura-Lectura-Borrado* se puede obtener combinando estímulos electroquímicos y fotoquímicos para promover la escritura y un estímulo adecuado para la lectura. Así pues, la información es codificada electroquímicamente por transformación del ditieniletano en la forma cerrada (escritura). Medidas electroquímicas pueden detectar las formas abierta o cerrada (lectura) y la información almacenada puede ser borrada por un paso fotoquímico posterior (borrado).⁵⁰

⁴⁸ Whalley, A. C.; Steigerwald, M. L.; Guo, X.; Nuckolls, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12590-12591.

⁴⁹ Van der Molen, S. J.; Liao, J.; Kudernac, T.; Agustsson, J. S.; Bernard, L.; Calame, M.; Van Wees, B. J.; Feringa, B. L.; Schönenberger, C. *Nanoletters* **2009**, *9*, 76-80.

⁵⁰ Baron, R.; Onopriyenko, A.; Katz, E.; Lioubashevski, O.; Willner, I.; Wang, S.; Tian, H. *Chem. Comm.* **2006**, 2147-2149.

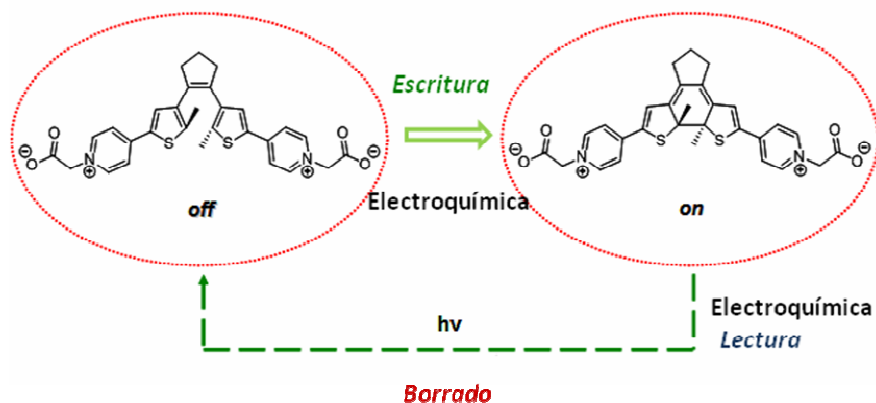


Figura 13. Sistema fotoelectroquímico de “Escritura-Lectura-Borrado” basado en el sistema abierto y cerrado del ditienileno.

4. “Switches” basados en procesos redox.

La oxidación o reducción de un “switch” orgánico está relacionada normalmente con cambios sustanciales en los correspondientes gaps HOMO-LUMO, y con la transparencia del TE a través de ellos. Esencialmente, cualquier sistema redox reversible puede ser usado para controlar la conductividad, pero solo unos pocos de ellos han dado resultados satisfactorios. Una breve descripción de tales sistemas redox y sus aplicaciones será mencionada en este epígrafe.

4.1. “Switches” on/off reversibles controlados por el voltaje.

El dicatión bipyridinium (bipy^{2+}) (figura 14) presenta la propiedad de ser reducido reversiblemente a sus estados +1 y 0. Estos bipyridinium derivados, últimamente llamados viológenos, son en principio excelentes candidatos como “switches” basados en procesos redox. De hecho, en trabajos realizados por el grupo del profesor Nichols se ha demostrado que estas estructuras son capaces de cambiar su conductividad a un voltaje fijo, siendo capaces de cambiar del estado *off* al *on* dependiendo de la carga o descarga de la estructura orgánica.⁵¹ Posteriormente, el grupo de Wandlowski ha publicado mecanismos con vista a mejorar el TE y los efectos del electrodo puerta (como el comportamiento de los TEC).^{52,53}

⁵¹ Gittins, D. G.; Bethell, D.; Schlffrin, D. J.; Nichols, R. J. *Nature*, **2000**, 408, 67-69.

⁵² Li, Z.; Povelov, I.; Han, B.; Wandlowski, T.; Blaszczyk, A.; Mayor, M. *Nanotechnology*, **2007**, 18, 044018.

⁵³ Povelov, I. V.; Li, Z.; Wandlowski, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16045-16054.

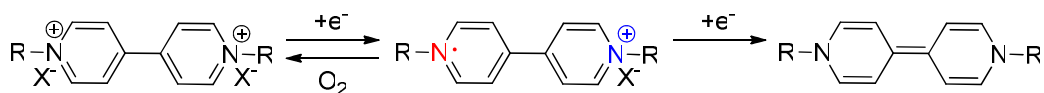


Figura 14. Viológenos, los cuales son reducidos fácilmente al radical monocatión.

Otra especie orgánica activa en procesos redox que también ha sido usada como “switch” molecular es el tetratiofulvaleno (TTF) (figura 15). Esta especie presenta, al igual que la anterior, estados oxidados estables y reversibles. Recientemente, se ha demostrado experimentalmente su comportamiento como “switch” molecular,⁵⁴ coincidiendo con el caso anterior en que las especies cargadas presentan una conductividad mayor, siendo por tanto los estados *on*, mientras que las especies neutras son los estados *off*.

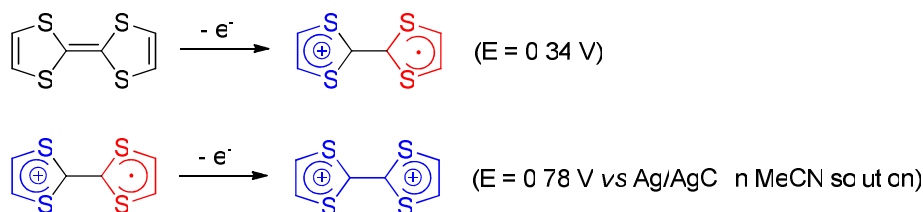


Figura 14. La oxidación convierte cada anillo de TTF en un ciclo aromático de 6 electrones.

Los pirrolo-tetratiofulvalenos (PTTF) son también especies redox activas basadas en un núcleo de tetratiofulvaleno y conservan algunas de las características electroquímicas básicas de éste. La especie neutra PTTF es el estado *on*, mientras que las especies cargadas son estados *off*, lo cual difiere de los sistemas previos basados en bipyridinium.⁵⁵ Diferencias entre la dinámica conformacional de núcleo PTTF rígido y la flexibilidad de la fracción viológeno se referencian para justificar los resultados experimentales.

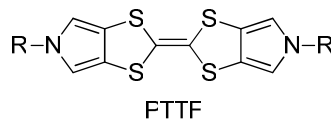


Figura 16. PTTF que exhibe transiciones más nítidas que su análogo viológeno.

La pareja quinona/hidroquinona es la pareja redox orgánica más común. Se han propuesto “switches” basados en antraquinona, en los cuales la antraquinona reducida

⁵⁴ Liao, J.; Agustsson, J. S.; Wu, S.; Schönenberger, C.; Calame, M.; Leroux, Y.; Mayor, M.; Jeannin, O.; Ran, Y.-F.; Liu, S.-X.; Decurtins, S. *Nanolett.* **2010**, *10*, 759-764.

⁵⁵ Leary, E.; Higgins, S. J.; van Zalinge, H.; Haiss, W.; Nichols, R. J.; Nygaard, S.; Jeppesen, J. O.; Ulstrup, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12204-12205.

totalmente conjugada representa el estado *on*, mientras que la antraquinona con conjugación cruzada es el estado *off*.⁵⁶

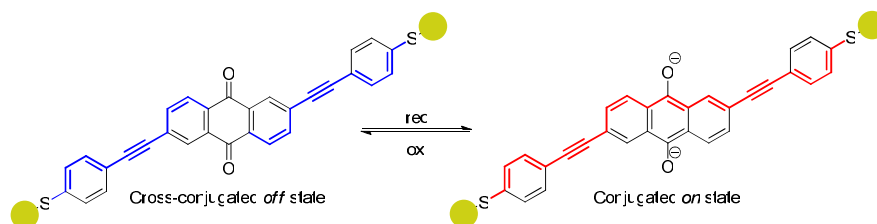


Figura 17. Switch electroquímico basado en el sistema antraquinona vía reducción/oxidación dielectrónica.

Más allá del simple proceso de carga y descarga, otra opción es controlar la conformación de la molécula orgánica mediante un proceso redox. En este caso, el cambio en el ángulo de torsión entre los sistemas π -conjugados podría ser controlado mediante los procesos de oxidación o reducción. Aunque este hecho no se ha probado experimentalmente, se ha sugerido teóricamente para algunos dispositivos basados en piridina como el 3-nitro-2-(3'-nitro-2'-etilpiridina)-5-piridintiol (DNDP). Estos parecen cambiar entre los dos estados con diferente ángulo de torsión y conductividad, dependiendo del voltaje aplicado y la correspondiente reducción a su mono o dianión.⁵⁷

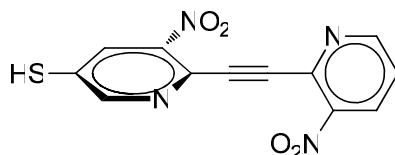


Figura 18. Estudios teóricos sugieren que un proceso redox puede inducir cambios en el ángulo de torsión de las estructuras DNDP.

Como comentamos inicialmente, los estados deberían ser suficientemente estables para tomar la información de ellos antes de que desaparezcan. Así, para almacenar la información dinámica mediante un cambio promovido por el voltaje, los estados *on* deben permanecer después de que el voltaje umbral se haya eliminado. Por lo tanto, se requiere un fenómeno de histéresis en el proceso de cambio. Debido a que el proceso a evitar es el de descarga (*on*->*off*), una solución simple es incorporar al sistema un proceso de descarga relativamente lento. El estado metaestable *on* debe ser mantenido durante un periodo de tiempo y puede usarse en los procesos de escritura y lectura. Recientemente, se ha descrito qué medidas de *I/V* experimentales de moléculas aisladas

⁵⁶ Van Dijk, E. H.; Myles, D. J. T.; Van der Veen, M. H.; Hummelen, J. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2333-2336.

⁵⁷ Derosa, P. A.; Guda, S.; Seminario, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14240-14241.

y de monocapas de bipyridil-dinitro oligofenilen-etinil ditiol (BPDN) cumplen estos requerimientos.^{58,59} En estos sistemas el proceso de cambio puede ser usado para escribir, leer y borrar "bits moleculares" por simples pulsos de voltaje.⁶⁰ Como es habitual en el estudio de TE a nivel molecular, el mecanismo sigue bajo controversia y se han hecho diferentes propuestas, como: modelo de polaron, reorientación conformacional,⁶¹ etc. En cualquier caso, este comportamiento recuerda al componente electrónico memresistor,⁶² el cual no se obtiene fácilmente usando dispositivos macroscópicos.⁶³

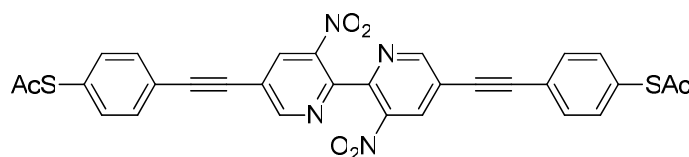


Figura 19. Estructuras BPDN que podrían actuar como un componente electrónico memresistor.

Otro ejemplo de un proceso de cambio conducido por el voltaje para almacenar información dinámica, ha sido desarrollado con éxito por los grupos de Stoddart y Heath, y está basado en una molécula bisestable, como son los rotaxanos y los catenanos (figura 20), controlada mediante un proceso redox. Estos grupos han estudiado las propiedades del proceso de cambio de estas estructuras en solución, sobre superficies y en dispositivos.⁶⁴ Más recientemente, se han realizado estudios electroquímicos de una unidad bisestable rotaxano anclada lateralmente sobre superficies de oro usando STM ("scanning tunneling microscope").⁶⁵ Los [2]catenanos y [2]rotaxanos de Stoddart-Heath están compuestos por un anillo catiónico de ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) (CBPQT) que engloba y se desplaza entre dos estaciones: un resto de tetratiofulvaleno (TTF) y uno de 1,5-dioxinaftaleno (DNP) (figura 21). Estos restos

⁵⁸ Blum, A. S.; Kushmerick, J. G.; Long, D. P.; Patterson, C. H.; Yang, J. C.; Henderson, J. C.; Yao, Y.; Tour, J. M.; Shashidhar, R.; Ratna, B. R. *Nature Mat.* **2005**, *4*, 167-172.

⁵⁹ Keane, Z. K.; Cizek, J. W.; Tour, J. M.; Natelson, D. *Nanolett.* **2006**, *6*, 1518-1521.

⁶⁰ Lörtscher, E.; Cizek, J. W.; Tour, J.; Riel, H. *Small*, **2006**, *2*, 973-977.

⁶¹ Meded, V.; Bagrets, A.; Arnold, A.; Evers, F. *Small*, **2009**, *5*, 2218-2223.

⁶² Mem-resistor (resistencia-memoria). Es un elemento de circuito eléctrico pasivo que almacena información porque el nivel de su resistencia eléctrica cambia cuando se aplica corriente.

⁶³ Strukov, D. B.; Snider, G. S.; Stewart, D. R.; Williams, R. S. *Nature*, **2008**, *453*, 80-83.

⁶⁴ Jang, S. S.; Jang, Y. H.; Kim, Y.-H.; Goddard III, W. A.; Flood, A. H.; Laursen, B. W.; Tseng, H.-R.; Stoddart, J. F.; Jeppesen, J. O.; Choi, J. W.; Steuerman, D. W.; Delonno, E.; Heath, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1563-1575.

⁶⁵ Ye, T.; Kumar, A. S.; Saha, S.; Takami, T.; Huang, T. J.; Stoddart, J. F.; Weiss, P. S. *ACS Nano* **2010**, *4*, 3697-3701.

están dispuestos en una hebra cíclica, en el caso de los catenanos, o en una hebra lineal, en los rotaxanos.

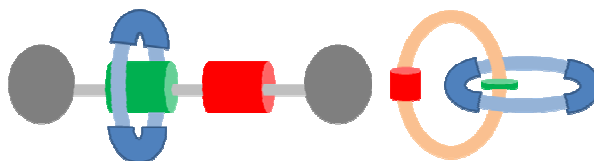


Figura 20. Representación esquemática de un [2]-rotaxano y un [2]-catenano.

El interés de estas estructuras es que la localización del anillo CBQT puede ser fijada electroquímicamente en la unidad TTF o en la DNP. Este movimiento induce un cambio entre los dos estados electrónicos de la estructura. En estado fundamental, cuando no se aplica voltaje, el anillo CBPQT está localizado sobre la unidad TTF (estado *off*). Por oxidación, el resto TTF se carga positivamente y el anillo CBPQT se mueve a la unidad DNP debido a la repulsión electrostática (estado *on*). Entonces el sistema puede ser reducido de nuevo al estado fundamental.

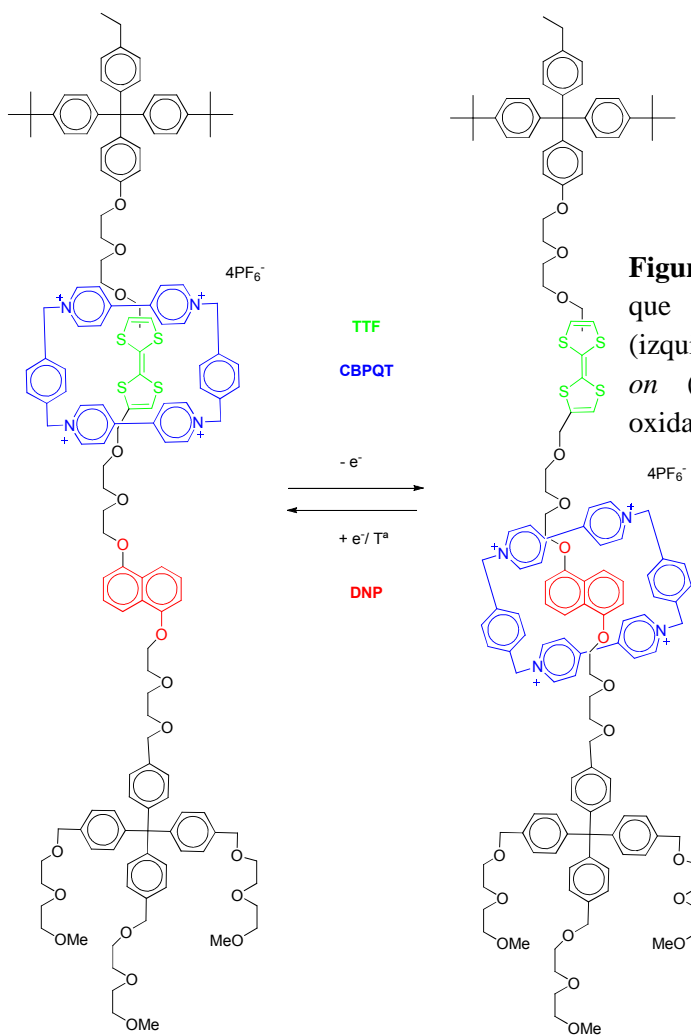


Figura 21. [2]-rotaxano anfifílico que cambia del estado *off* (izquierda) al estado metaestable *on* (derecha) por estimulación oxidativa.

Estudios realizados en “switches” moleculares basados en [2]catenanos⁶⁶ y [2]rotaxanos,⁶⁷ han mostrado que estos dispositivos exhiben histéresis en sus curvas I/V. Estos “switches” pueden ser encendidos a +2 V y apagados a -2 V, realizando la lectura entre 0.1 y 0.3 V, y pueden ser reusados varias veces. Adicionalmente, se ha probado que el proceso de cambio está térmicamente activado, lo cual es consistente con un mecanismo que involucra movimiento molecular. Hay que destacar, que los [2]rotaxanos tienen un perfil de cambio mejor que los [2]catenanos. Gracias a sus hebras lineales, los componentes redox activos son colocados más simétricamente entre los electrodos, incrementando la corriente “tunneling” resonante. Como resultado, los [2]rotaxanos muestran una corriente de 100 nA a 0.1 V en el estado *on*, comparado con los 20 pA de corriente del [2]catenano al mismo voltaje. Además, los [2]rotaxanos tienen también una relación de conductancia *on/off* más alta, de 5 a 100 veces más grande.

De manera sobresaliente, los mismos grupos han usado estos “switches” moleculares, [2]rotaxanos, para la construcción de nuevos dispositivos nanoelectrónicos. Han sintetizado un circuito de barras cruzadas bidimensional⁶⁷ demostrando que las características del dispositivo se mantienen a escala micro- y nanométrica. Este dispositivo puede mostrar direccionalidad permitiendo su uso como circuitos de memoria de barras cruzadas bidimensionales de acceso aleatorio. Posteriormente, han descrito un circuito de memoria basado en electrónica molecular de 160,000-bit de capacidad,⁶⁸ fabricado con la densidad de 10^{11} bits-cm⁻², lo cual corresponde a las dimensiones de un circuito de memoria esperado para el año 2020 de acuerdo con la *Ley de Moore*.⁶⁹

⁶⁶ Collier, C. P.; Mattersteig, G.; Wong, E. W.; Luo, Y.; Beverly, K.; Sampaio, J.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *Science* **2000**, 289, 1172-1175.

⁶⁷ Luo, Y.; Collier, C. P.; Jeppensen, J. O.; Nielsen, K. A.; Delonno, E.; Ho, G.; Perkins, J.; Tseng, H.-R.; Yamamoto, T.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *ChemPhysChem* **2002**, 3, 519-525.

⁶⁸ Green, J. E.; Choi, J. W.; Boukai, A.; Bunimovich, Y.; Johnston-Halperin, E.; Delonno, E.; Luo, Y.; Sheriff, B. A.; Xu, K.; Shin, Y. S.; Tseng, H.-R.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *Nature* **2007**, 445, 414-417.

⁶⁹ G. Moore, *Electronics* **1965**, 38, 8, disponible en <ftp://download.intel.com/research/silicon/moorespaper.pdf>

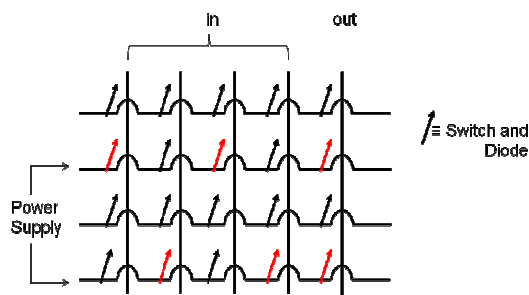


Figura 22. Representación esquemática de un circuito lógico de barras cruzadas 2D.

Usando propiedades dinámicas redox, se han descrito nuevas unidades para circuitos de memoria quirales.⁷⁰ Estos sistemas tienen dos estados diferenciados, el primero es fácilmente racemizado (Borrado/Escritura) y corresponde al esqueleto tetrahidrofenantroxepin **I**, y el segundo es un estado no racemizado (Memoria), el cual corresponde al dicatión dihidrodibenzoxepin **II**. La conversión electrónica de **I** a **II** y viceversa ocurre a potenciales bastante diferentes, satisfaciendo el requerimiento de una unidad de memoria quiral.

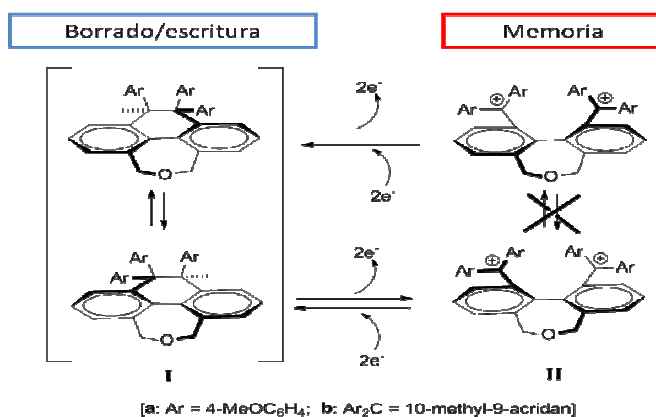


Figura 23. Pareja electroquímica como unidad de memoria quiral.

4.2. “Switches” reversibles on/off conducidos por el voltaje. Dispositivos RDN.

Los dispositivos con resistencia diferencial negativa (RDN) experimentan un incremento en la resistencia cuando el voltaje es incrementado, al menos en algunos rangos específicos, y tienen numerosas aplicaciones electrónicas. Desde un punto de vista molecular, “switches” capaces de cambiar su conductividad en el sentido *off-on-off* en respuesta a un incremento del voltaje serán indispensables. Aunque esta disminución

⁷⁰ Suzuki, T.; Wada, K.; Ishigaki, Y.; Yoshimoto, Y.; Ohta, E.; Hawaii, H.; Fujiwara, K. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4100-4102.

de la corriente (conductividad) en respuesta a un incremento del voltaje parece contraintuitiva considerando la ley de Ohm, en electrónica molecular es un proceso común. Considerando que el voltaje aplicado entre los electrodos genera un campo eléctrico, el cual afecta a los niveles de energía moleculares, a alto voltaje tiene lugar una desalineación de los niveles moleculares inicialmente alineados con la consecuente caída de la conductividad del sistema global.^{71,72} Normalmente, este efecto RDN es bastante bajo, pero se han observado en algunos poli(*p*-fenilenos) expandidos valores de cambio tipo RDN por encima de 1000 cuando son medidos en un nanoporo sobre la superficie de un electrodo de oro y con un electrodo superior electrodepositado.⁷³ Inicialmente, se asumió que los rangos de voltaje *on* y *off* podrían estar relacionados con la existencia de las especies cargadas 0, -1, y -2. Esta hipótesis fue apoyada por el análisis teórico de la forma de los orbitales frontera, especialmente los LUMOs.^{74,75} Este hecho fue confirmando experimentalmente por el grupo de Tao, quién también sugirió la existencia de una relación entre la conductancia y el *parámetro* σ Hammett (relacionado con el carácter electronatrayente o electrondonante del sustituyente).⁷⁶ Sin embargo, el mecanismo real que induce un cambio en la conductividad debido a un proceso de carga no se comprende completamente. Modelos más elaborados consistentes en dos procesos secuenciales, de carga y subsecuente cambio conformacional (modelo polaron) parecen explicar este fenómeno.⁷⁷

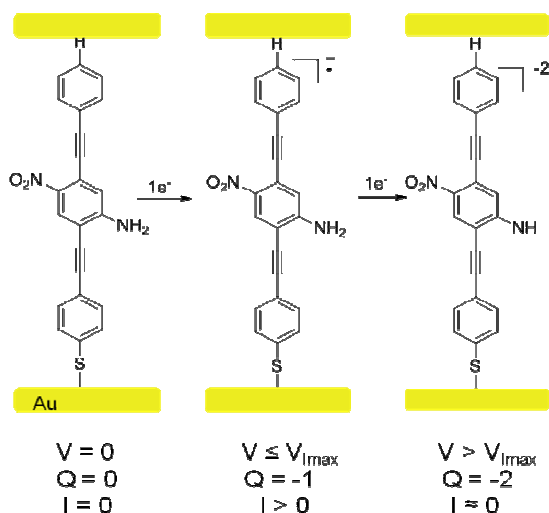


Figura 24. Estudios de efectos RDN en terfenilos expandidos medidos en una nanoporo.

⁷¹ Khoo, K. H.; Neaton, J. B.; Son, Y. W.; Cohen, M. L.; Louie, S. G. *Nanolett.* **2008**, *8*, 2900-2905.

⁷² Zheng, X.; Lu, W.; Abteu, T. A.; Meunier, V.; Bernholc, J. *ACS Nano*, **2010**, *24*, 7205-7210.

⁷³ Chen, J.; Reed, M. A.; Rawlett, A. M.; Tour, J. M. *Science*, **1999**, *286*, 1550-1552.

⁷⁴ Seminario, J. M.; Zacarias, A. G.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3015-3020.

⁷⁵ Seminario, J. M.; Zacarias, A. G.; Derosa, P. A. *J. Phys. Chem. A*. **2001**, *105*, 791-795.

⁷⁶ Xiao, X.; Nagahara, L. A.; Rawlett, A. M.; Tao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9235-9240.

⁷⁷ Yeganeh, S.; Galperin, M.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13313-13320.

4.3. “Switches” irreversibles on/off conducidos por el voltaje. Fusibles moleculares.

Aunque la ley de Ohm no es estrictamente aplicable a los dispositivos moleculares, debido a que son controlados por mecanismos cuánticos, normalmente se encuentra una resistencia positiva en las correspondientes curvas I/V, con la excepción de los escasos dispositivos RDN. Los dispositivos, incluso estos últimos, son voltaje dependientes y reversibles. Sistemas moleculares que trabajen en el sentido *on/off* con un comportamiento irreversible con respecto al voltaje, podrían emular las características de un fusible macroscópico, y podrían ser útiles en muchas aplicaciones, por ejemplo como componentes binarios de memorias de solo lectura (ROMs).

Este comportamiento se podría lograr usando diferentes aproximaciones. Estudios teóricos de Lü y *col.* han sugerido que para sistemas altamente conductores, el flujo de electrones a través de la molécula puede promover vibraciones desestabilizantes de la unión, lo cual puede, en última instancia, permitir la interrupción de la corriente.⁷⁸ Otra posibilidad es retener la unión electrodo-molécula y promover una reacción inducida por el voltaje que incremente el gap HOMO-LUMO y por tanto disminuya la conductividad del sistema. En este caso, la irreversibilidad entre los estado *on* y *off* está relacionada con la activación del estímulo original, aunque diferentes procedimientos no-eléctricos deben ser capaces de reiniciar el nanofusible. Recientemente, hemos desarrollado en nuestro laboratorio un sistema irreversible *on/off* basado en la pareja *p*-dialcoxibenceno/bisacetal de quinona la cual demuestra las características básicas de un fusible molecular.^{79,80} Cálculos teóricos sugieren que se puede lograr un cambio cercano a tres órdenes de magnitud entre los estados *on* y *off* con una cuidadosa selección de los grupos de anclaje y los sustituyentes sobre el anillo de *p*-dialcoxibenceno.⁸¹

⁷⁸ Lü, J.-T.; Brandbyge, M.; Hedegård, P. *Nano Lett.* **2010**, *10*, 1657-1663.

⁷⁹ Fuentes, N.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Parra, A.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J.M.; Marcos, M.L.; Buñuel, E.; Ribagorda, M.; Carreño, M.C.; Cárdenas, D.J.; Cuerva, J.M. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1586-1588.

⁸⁰ Fuentes, N.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Parra, A.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J.M.; Marcos, M.L.; Buñuel, E.; Ribagorda, M.; Carreño, M.C.; Cárdenas, D.J.; Cuerva, J.M. *Chem. Ing. News*, **2011**, *88*, 30.

⁸¹ Rodríguez-Bolivar, S.; Gómez-Campos, F.M.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Fuentes, N.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Carceller, J.E.; Parra, A.; Cuerva, J.M. *Phys. Rev. B*, **2011**, *83*, 125424(1-11).

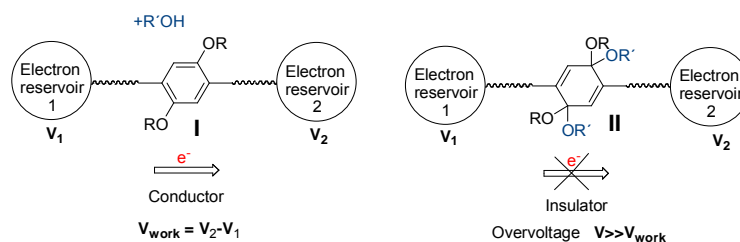


Figura 25. Prototipo de nanofusible basado en la pareja *p*-dialcoxibenceno/bisacetal de quinona.

5. "Switches" inducidos mecánicamente.

Las moléculas pueden responder a la tensión mecánica cambiando su geometría, conformación, configuración o incluso su conectividad. Cuando son conectadas a superficies metálicas tales cambios se pueden trasladar a los estados electrónicos de la superficie.⁸² Además, un "switch" orgánico basado en estímulos mecánicos podría ser puesto en práctica si se encuentra una relación entre tal estrés y la conductividad de la molécula.

Uno de los primeros ejemplos de esta estrategia estudia las deformaciones elásticas provocadas por la punta de un STM en una molécula C₆₀, depositada sobre una superficie Au (110), y su influencia en los cambios de conductividad.⁸³ Este estudio es la base del desarrollo de un amplificador electromecánico unimolecular.⁸⁴ Un estudio teórico reciente, basado en el mismo concepto, ha medido la conductividad de una molécula colocada entre una superficie metálica y un AFM ("atomic force microscopy").⁸⁵ El estudio usa la dinámica molecular para monitorizar la conductancia de la molécula, la cual es mecánicamente plegada y desplegada por la punta del AFM. Aunque las transmisiones fluctúan considerablemente durante la simulación, la conductancia media cambia entorno a tres órdenes de magnitud entre los estados desplegados y plegados.

⁸² Ample, F.; Ami, S.; Joachim, C.; Thiemann, F.; Rapenne, G. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *434*, 280-285.

⁸³ Joachim, C.; Gimzewski, J. K.; Schlittler, R. R.; Chavy, C. *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74*, 2102-2105.

⁸⁴ Joachim, C.; Gimzewski, J. K. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 353-357.

⁸⁵ Franco, I.; George, C. B.; Solomon, G. C.; Schatz, G. C.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, DOI: 10.1021/ja1095396.

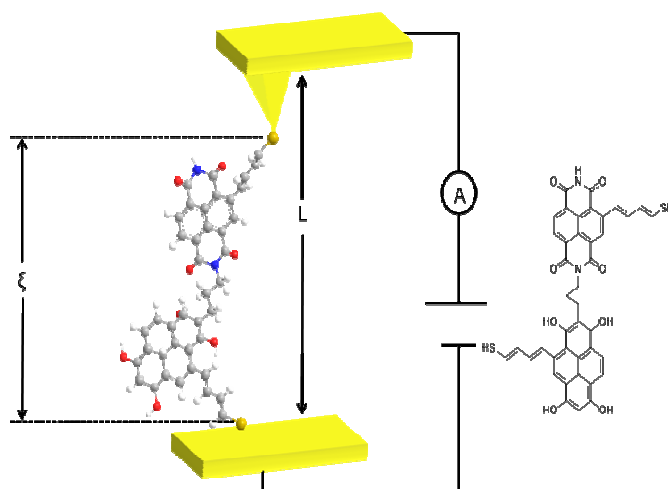


Figura 26. Esquema del sistema empleado en el estudio de conductividad de moléculas bajo estrés mecánico.

En los dispositivos en estado sólido, las uniones molécula-electrodo se ven más afectadas por el estrés mecánico debido a que las energías de disociación de enlace C-C y C-heteroátomo son más altas. Atendiendo a esto, la conductividad de un sistema molecular es altamente dependiente de la configuración de la unión electrodo-molécula. Así, un estímulo mecánico capaz de provocar un cambio entre diferentes configuraciones podría proporcionar diferentes estados conductores. Esta hipótesis ha sido usada para describir teóricamente el “switch” molecular más pequeño, el cual consiste esencialmente en una molécula de 1,4-bencenoditiol enlazada simultáneamente a un sustrato de oro y una punta de STM de Au monoatómico.^{86,87} El movimiento lateral de la punta desde la posición de equilibrio (estado altamente conductor) produce una inclinación y rotación de la molécula con respecto al sustrato de oro, y por consiguiente la conductividad del sistema es más baja.

⁸⁶ Emberly, E. G.; Kirczenow, G. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 188301.

⁸⁷ Ganji, M. G.; Nourozi, F. *Physica E.* **2008**, *40*, 2606-2613.

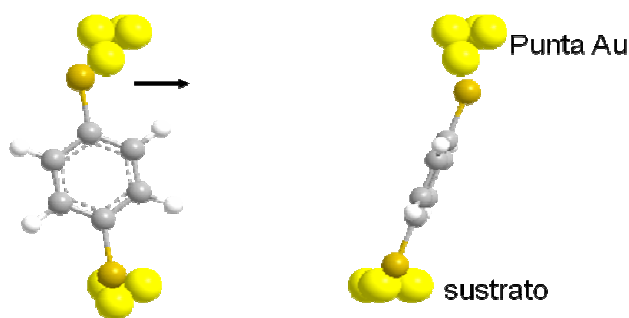


Figura 27. 1,4-Bencenoditiol actuando como el “switch” molecular más pequeño teóricamente descrito.

Este fenómeno relacionado con el “*blinking*” se ha observado también experimentalmente en uniones 4,4'-bipiridina-oro. Se tienen estados de alta y baja conductancia dependiendo de la distancia entre los dos electrodos. Los estados de alta conductancia se relacionan con geometrías inclinadas, donde la separación entre los electrodos no permite acomodar a la bipiridina de manera vertical. Cuando la separación entre los electrodos incrementa, se generan geometrías verticales de baja conductividad. Hay que señalar, que ambos estados pueden cambiarse de manera reversible.

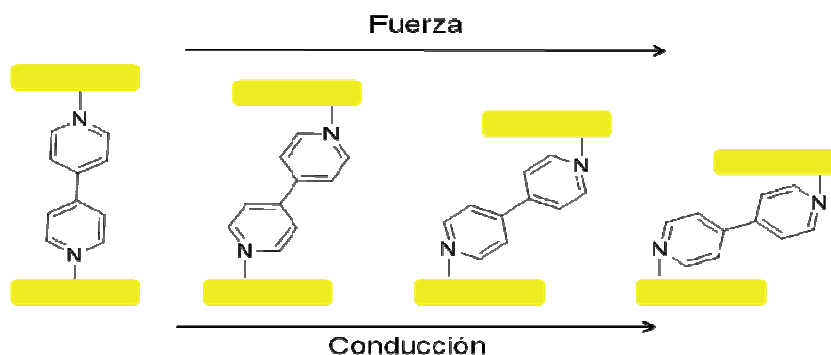


Figura 28. Estudios de conductividad de bipiridinas con electrodos a diferentes distancias.

6. Misceláneos

6.1. Construcción “in situ” de cables moleculares. “Switches” off-on irreversibles

Aunque actualmente se puede llevar a cabo la síntesis de “switches” moleculares complejos con grupos de anclaje para permitir la conexión a las superficies conductoras, el proceso de unión aún presenta algunos inconvenientes. Una solución interesante es crear cables moleculares “in situ”. El crecimiento del cable molecular puede ser hecho mediante un protocolo iterativo de reacciones químicas desde una simple molécula enlazada a la superficie hasta el electrodo contrario. Esta construcción instantánea puede ser vista como un enchufe a nanoescala, que se puede considerar un “switch” irreversible off-on.

En este contexto, los grupos de Nuckoll y Ashwell, han aprovechado la síntesis eficiente de iminas a partir de aminas aromáticas y aldehídos para construir un sistema totalmente conjugado que conecta electrodos de Pt⁸⁸ y de Au,⁸⁹ respectivamente. Otra aproximación reciente está basada en otra reacción altamente eficiente, la reacción “click” entre las azidas y los alquinos. En este caso, el proceso iterativo crea cables π -conjugados (1,2,3-triazoles) para el transporte electrónico.⁹⁰

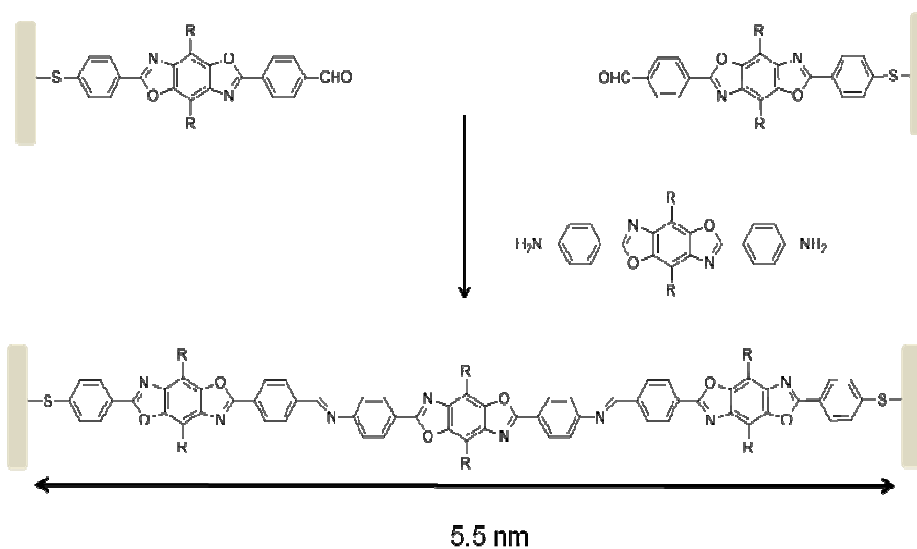


Figura 29. Cables moleculares crecidos in situ.

⁸⁸ Tang, J.; Wang, Y.; Klare, J. E.; Tulevski, G. S.; Wind, S. J.; Nuckolls, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3892-3895.

⁸⁹ Ashwell, G. J.; Wierzchowicz, P.; Barlett, C. J.; Buckle, P. D. *Chem. Comm.* **2007**, 1254-1256.

⁹⁰ Chen, X.; Braunschweig, A. B.; Wiester, M. J.; Yeganeh, S.; Ratner, M. A.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5178-5181.

6.2. “Switches” basados en reacciones de tautomerización.

Una desventaja común asociada a muchos de los “switches” moleculares comentados previamente es que el proceso de cambio involucra un cambio en la estructura inicial, originando una distorsión geométrica en longitud, forma o volumen. En este sentido, Liljeroth y *col* han descrito un modesto cambio en la conductividad cuando se induce un proceso de tautomerización dentro del interior de la cavidad de una naftalocianina.⁹¹ El dato interesante es que la estructura global se retiene en ambos estados ya que, de hecho, es la misma.

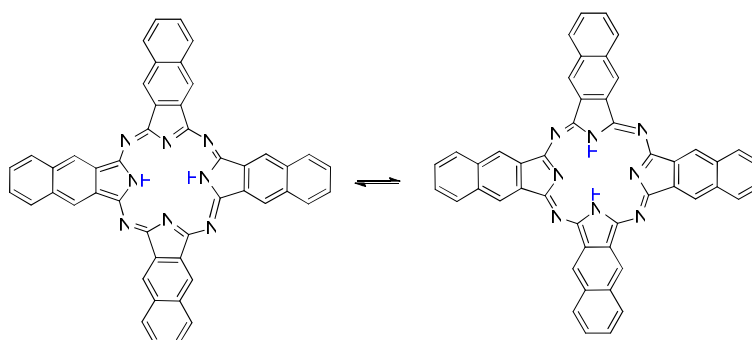


Figura 30. Reacción de tautomerización de hidrógeno de la naftalocianina.

A pesar del ejemplo anterior, una reacción de tautomerización típica produce estructuras similares pero con diferentes distribuciones electrónicas. Recientemente se ha construido un “switch” controlado por el voltaje basado en un proceso de tautomerización de melanina depositada sobre superficies de Cu, con excelentes propiedades electrónicas.⁹²

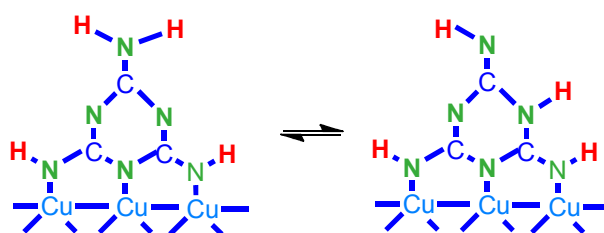


Figura 31. “Switch” conducido por el voltaje basado en la tautomería de melanina.

⁹¹ Liljeroth, P.; Repp, J.; Meyer, G. *Science*, **2007**, *317*, 1203-1206.

⁹² Pan, S.; Fu, Q.; Huang, T.; Zhao, A.; Wang, B.; Luo, Y.; Yang, J.; Hou, J. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 15259-15263.

7. Conclusiones

Aunque las aplicaciones reales de la electrónica molecular basada en moléculas orgánicas están todavía lejanas, muchas pruebas iniciales han mostrado resultados prometedores. Algunas de las dificultades inevitables derivadas de la manipulación de los objetos nanométricos y su integración en dispositivos funcionales deben ser subsanadas. El desarrollo y la consolidación de esta área de conocimiento mejorarán con el perfeccionamiento y el avance de las tecnologías de manipulación de objetos a nanoescala. Se espera que dispositivos electrónicos más versátiles y pequeños puedan sustituir a la actual tecnología basada en silicio. La flexibilidad estructural, pequeño tamaño y las interesantes propiedades electrónicas de las moléculas orgánicas las convierten en candidatas excelentes en este contexto.

En esta introducción, hemos resumido los principales ejemplos descritos de “switches” moleculares basados en moléculas orgánicas y su dependencia a cambios conformacionales, configuracionales, propiedades redox y/o su respuesta a la tensión mecánica. Esta introducción ilustra la amplia aplicabilidad y la diversidad estructural de los compuestos orgánicos para llevar a cabo varias funciones electrónicas. Vale la pena señalar que algunos autores han llegado más lejos, y han sido capaces de desarrollar dispositivos nanoscópicos reales, como circuitos de barras cruzadas bidimensionales y de memoria. A pesar de sus muchas imperfecciones, ambos ejemplos muestran nuevas propiedades que no pueden ser alcanzadas por la tecnología actual. Estos ejemplos destacados dejan claro el valor increíble de esta prometedora tecnología y señalan el papel central que tienen los compuestos orgánicos.

**FUSIBLES MOLECULARES BASADOS EN EL SISTEMA
QUINONA-BISACETAL DE QUINONA**

FUSIBLES MOLECULARES BASADOS EN EL SISTEMA QUINONA-BISACETAL DE QUINONA

INTRODUCCIÓN

El estudio del transporte electrónico a través de moléculas (orgánicas) es un tema de interés en la ciencia de los materiales a nanoescala.^{93,94,95} En este contexto, las moléculas orgánicas conjugadas han sido extensamente estudiadas porque poseen propiedades útiles para promover una alta conducción, como son gaps HOMO-LUMO pequeños y sistemas π totalmente deslocalizados. Estas moléculas pueden ser usadas por ejemplo para conectar reservas de electrones a nivel molecular y, de hecho, en la naturaleza existen excelentes ejemplos de moléculas conjugadas que facilitan la conexión electrónica entre centros metálicos en sistemas enzimáticos.⁹⁶ Por muchas razones, el control sobre el flujo de electrones entre los dos extremos de un conductor

⁹³ Reviews recientes: (a) Joachim, G.; Gimzewski, J. K.; Aviram, A. *Nature* **2000**, *408*, 541-548. (b) Joachim, C.; Ratner, M. A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 8801-8808. (c) Chen, F.; Hihath, J.; Huang, Z.; Li, X.; Tao, N. J. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2007**, *58*, 535-564.

⁹⁴ Para difenentes trabajos: (a) Bumm, L.A.; Arnold, J.J.; Cygan, M.T.; Dunbar, T.D.; Burgin, T. P.; Jones II, L.; Allara, D. L.; Tour, J. M.; Weiss, P. S. *Science* **1996**, *271*, 1705-1707. (b) Dadosh, T.; Gordin, Y.; Krahn, R.; Khivrich, I.; Mahalu, D.; Frydman, V.; Sperling, J.; Yacoby, A.; Bar-Joseph, I. *Nature* **2005**, *436*, 677-680. (c) Xu, B.; Tao, N. J. *Science* **2003**, *301*, 1221-1223. (d) Park, J.; Pasupathy, A. N.; Goldsmith, J. I.; Chang, C.; Yalsh, Y.; Petta, J. R.; Rinkoski, M.; Sethna, J. P.; Abruña, H. D.; Mceuen, P. L.; Ralph, D. C. *Nature* **2002**, *417*, 722-725. (e) Liang, W.; Shores, M. P.; Bockrath, M.; Long, J. R.; Park, H. *Nature* **2002**, *417*, 725-728.

⁹⁵ Referencias recientes: (a) Baeti, K.; Malen, J. A.; Doak, P.; Reddy, P.; Jang, S.-Y.; Tilley, T. D.; Majumdar, A.; Segalman, R. A. *Nanolett.* **2008**, *8*, 715-719. (b) Bottari, G.; Olea, D.; Gómez-Navarro, C.; Zamora, F.; Gómez-Herrero, J.; Torres, T. *Angew. Chem. Int Ed.* **2008**, *47*, 2026-2031. (c) Leary, E.; Higgins, S. J.; van Zalinge, H.; Haiss, W.; Nichols, R. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3939-3941. (d) Zhou, G.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12211-12221. (e) Giacalone, F.; Segura, J. L.; Martin, N.; Guldi, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5340-5341. (f) Paulson, B. P.; Miller, J. R.; Gan, W.-X.; Closs, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4860-4868. (g) Fan, F.-R.; Lai, R. Y.; Cornil, J.; Karzazi, Y.; Bredas, J.-L.; Cai, L.; Cheng, L.; Yao, Y.; Price, D. W.; Dirk, S. M.; Tour, J. M.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2568-2573. (h) Selszer, Y.; Cabassi, M. A.; Mayer, T. S.; Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4052-4053. (i) Yamada, R.; Kmazawa, H.; Noutoshi, T.; Tanaka, S.; Tada, H. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1237-1240. (j) Olivier, C.; Chona, S.; Turek, P.; Touchard, D.; Rigaut, S. *Chem. Commun.* **2007**, 3100-3102. (k) Kim, B.; Beebe, J. M.; Olivier, C.; Rigaut, S.; Touchard, D.; Kushmeric, J. G.; Zhu, X.-Y.; Frisbie, C. D. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 7521-7526. (l) Zhu, Y.; Gergel, N.; Majumdar, N.; Harriot, L. R.; Bean, J. C.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 355-358. (m) Sorensen, J. K.; Vestergaard, M.; Kadziola, A.; Kilsa, K.; Nielsen, M. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1173-1176. (n) Chen, X.; Jeon, Y. M.; Jang, J.W.; Quin, L.; Huo, F.; Wei, W.; Mirkin, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8166-8168. (o) Sedghi, G.; Sawada, K.; Esdaile, L. J.; Hoffmann, M.; Anderson, H. L.; Bethell, D.; Haiss, W.; Higgins, S. J.; Nichols, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8582-8583. (p) Kockmann, D.; Poelsema, B.; Zandvliet, H. J. W. *Nanolett.* **2009**, *9*, 1147-1151. (q) Lafferentz, L.; Ample, F.; Yu, H.; Hecht, S.; Joachim, C.; Grill, L. *Science* **2009**, *323*, 1193-1197.

⁹⁶ (a) Vrettos, J. S.; Stewart, D. H.; de Paula, J. C.; Brudvig, G. W. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 6403-6406. (b) Faller, P.; Pascal, A.; Rutherford, A. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 6431-6440. (c) For an artificial system: Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Decreau, R. A.; Yang, Y.; Yan, Y. L.; Ebina, W.; Eberspacher, T. A.; Chidsey, E. D. *Science* **2007**, *315*, 1565-1567.

molecular podría ser de gran valor en distintos campos de la ciencia. Además, la modulación de la conductividad entre dos estados moleculares diferentes tiene numerosas aplicaciones, principalmente como “switches” moleculares, y abre la posibilidad de simular el comportamiento de un circuito estándar a nivel molecular.^{97,98}

Como hemos visto en el capítulo anterior, hasta ahora se han realizado algunas aproximaciones satisfactorias, principalmente basadas en cambios conformacionales (con o sin variación de la carga molecular),^{18,57} procesos de oxidación o reducción,^{51,56} coordinación química,^{88,99} cambios configuracionales fotoquímicos,^{34,100} procesos electroquímicos,¹⁰¹ interferencias cuánticas¹⁰² o una combinación de ellos.¹⁰³ Por similitud con los dispositivos actuales, sería interesante que los cambios en la conductividad estuvieran relacionados con los cambios en el voltaje (V) o la corriente (I). La mayoría de los “switches” moleculares propuestos con funcionamiento basado en cambios de voltaje, son reversibles, con un incremento de la conductividad monótono, y muchas de sus futuras aplicaciones ya se han anticipado. Sin embargo, el desarrollo de dispositivos con un comportamiento irreversible frente al voltaje y/o con valores negativos de dI/dV está mucho menos extendido, aunque podrían ser muy útiles. Estos dispositivos podrían mimetizar el comportamiento de un fusible, que se podría utilizar por ejemplo para:

⁹⁷ Review de “dispositivos moleculares lógicos”: Szacilowski, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3481-3548.

⁹⁸ Una visión general de fabricación, ensamblaje y caracterización de componentes electrónicos moleculares: Mantooth, B. A.; Weiss, P. S. *Proceedings of the IEEE* **2003**, *91*, 1785-1802.

⁹⁹ Johansson, O.; Johannissen, L. O.; Lomoth, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1195-1204.

¹⁰⁰ (a) Schuster, D. I.; Li, K.; Guldi, D. M.; Palkar, A.; Echegoyen, L.; Staisky, C.; Cross, R. J.; Niemi, M.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15973-15982. (b) Kudernac, T.; Molen, S. J. van der M.; van Wees, B. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2006**, 3597-3599. (c) Kumar, A. S.; Ye, T.; Takami, T.; Yu, B.-C.; Flatt, A. K.; Tour, J. M.; Weiss, P. S. *Nanolett.* **2008**, *8*, 1644-1648. (d) van der Molen, S. J.; Liao, J.; Kusernac, T.; Agustsson, J. S.; Bernard, L.; Calame, M.; van Wees, B. J.; Feringa, B. L.; Schönenberg, C. *Nanolett.* **2009**, *9*, 76-80. (e) Tsujioka, T.; Sesumi, Y.; Takagi, R.; Masui, K.; Yokojima, S.; Uchida, K.; Nakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10740-10747. (f) Areephong, J.; Kudernac, T.; de Jong, J. J. D.; Carroll, G. T.; Pantorott, D.; Hjelm, J.; Browne, W. R.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12850-12851. (g) Sadowski, O.; Beharry, A. A.; Zhang, F.; Woolley, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1484-1486. (h) Hirose, T.; Irie, M.; Matsuda, *Chemistry Asian J.* **2009**, *4*, 58-66.

¹⁰¹ Ge, X.; Manzano, C.; Berndt, R.; Anger, L. T.; Köler, F.; Herges, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6096-6098.

¹⁰² (a) Solomon, G. C.; Andrews, D. Q.; Goldsmith, R. H.; Hansen, T.; Wasielewski, M. R.; Van Duyne, R. P.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17301-17308. (b) Andrews, D. Q.; Solomon, G. C.; Van Duyne, R. P.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17309-17319.

¹⁰³ Green, K. A.; Cifuentes, M. P.; Corkery, T. C.; Samoc, M.; Humphrey, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7867-7870.

- a) detectar un sobrepotencial, protegiendo a sistemas electrónicos complejos de sobreoxidaciones o reducciones,
- b) desencadenar procesos subsiguientes de manera controlada, o,
- c) actuar como componentes de memoria de solo lectura (ROMs).^{67,68}

Por estas razones, nos hemos interesado en esta clase de dispositivos electrónicos. Adicionalmente, para que estos dispositivos sean útiles hemos impuesto algunas condiciones claves:

- i. Una fácil integración con los cables moleculares publicados previamente.
- ii. Ser capaces de dejar de conducir electrones a un voltaje determinado, con una alta diferencia de conducción entre los estados en *on* y *off*.
- iii. Conservar la misma geometría y longitud en los estados en *on* y *off* para preservar la estructura global del sistema. Esta no es una condición irrelevante ya que puede prevenir al sistema del estrés mecánico que pueda originarse cuando tenga lugar el proceso de “switching”.¹⁰⁴
- iv. Ser químicamente estables en el estado *off* a alto voltaje.
- v. Ser reversible de forma que se pueda volver de nuevo al estado *on* usando algún proceso químico o físico.

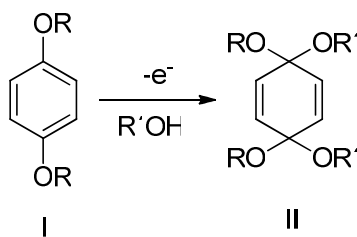
Además, sería interesante que ambos estados pudieran ser aislados para caracterizar independientemente sus propiedades químicas y físicas. Generalmente esta no es una tarea fácil debido a que los estados *on* y *off* están correlacionados en muchos casos con especies transitorias las cuales solo existen en presencia de voltaje.

Teniendo esta idea en mente centramos nuestra atención en los *p*-dialcoxibencenos (**I**), los cuales pueden ser oxidados electroquímicamente a bisacetales de quinona (**II**) en presencia de un nucleófilo oxigenado (esquema 1).^{105,106}

¹⁰⁴ Fotointerruptores descritos basados en derivados de ditieniletanos han demostrado excelentes propiedades como interruptores. Sin embargo, cambios en la longitud y geometría tienen lugar en el proceso de “switching” y una subsecuente reorganización debe de ocurrir en el sistema para acomodarse a la nueva situación. Por ejemplo, ver: ref. 48.

¹⁰⁵ Henton, D. R.; McCreery, R. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 369-378.

¹⁰⁶ En esta reacción dos protones se pierden en el medio homogéneo. En estado sólido, la pérdida de átomos de hidrógeno está en debate. Se ha sugerido que estos son perdidos como hidrógeno molecular o que son absorbidos en la superficie como hidruro metálico. No se pueden excluir situaciones más complejas. Por ejemplo, ver: Maksymovych, P.; Yate, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7518-7519 y las referencias aquí citadas.



Esquema 1

Una inspección detallada de estos dos compuestos relacionados **I** y **II**, muestra que cumplen con las propiedades claves de un “fusible molecular” enumeradas anteriormente:

- En primer lugar, los *p*-dialcoxibencenos **I** se han usado extensamente en la construcción de dispositivos electrónicos moleculares, con lo que se facilita su incorporación a dispositivos moleculares organizados ya descritos (propiedad i).¹⁰⁷
- Los *p*-dialcoxibencenos **I** tienen un sistema π -conjugado, por lo que se pueden integrar en otros fragmentos moleculares π -conjugados. Por otro lado, la presencia de un carbono con hibridación sp^3 en los bisacetales de quinona **II**, provoca una interrupción de la conjugación π con un incremento del gap HOMO-LUMO, dificultando el flujo de electrones a través de la molécula. Además la oxidación de los *p*-dialcoxibencenos **I** a bisacetales de quinona **II** tiene lugar a un voltaje determinado, el cual puede ser modulado utilizando diferentes sustituyentes sobre el anillo aromático (propiedad ii).
- Las estructuras básicas de los productos **I** y **II**, son un benceno y un anillo de 1,4-ciclohexanodiona tetrasustituido respectivamente, las cuales son similares en tamaño y geometría. (propiedad iii).¹⁰⁸
- Los bisacetales de quinona **II** tienen sus orbitales HOMO y LUMO relativamente estabilizados y, en teoría, no se espera que se produzca ni la

¹⁰⁷ (a) Fortage, J.; Göransson, E.; Blart, E.; Becker, H.-C.; Hammarström; Odobel, F. *Chem. Commun.* **2007**, 4629-4631. (b) Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Ashwell, G. J.; Urasinska, B.; Grace, I.; Lambert, C. J. *Nanotechnology* **2007**, *18*, 1-8. (c) Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Sage, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2181-2184. (d) Atienza, C.; Matin, N.; Wielopolski, M.; Haworth, N.; Clark, T.; Guldi, D. M. *Chem. Commun.* **2006**, 3202-3204. (e) Fortage, J.; Boixel, J.; Blart, E.; Hammaström, L.; Becker, H. C.; Odobel, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3467-3480. (f) Engtrakul, C.; Sita, L. R. *Organometallics* **2008**, *27*, 927-937. (g) Ashwell, G. J.; Urasinska, B.; Wang, C.; Bryce, M. R.; Grace, I.; Lambert, C. J. *Chem. Commun.* **2006**, 4706-4708.

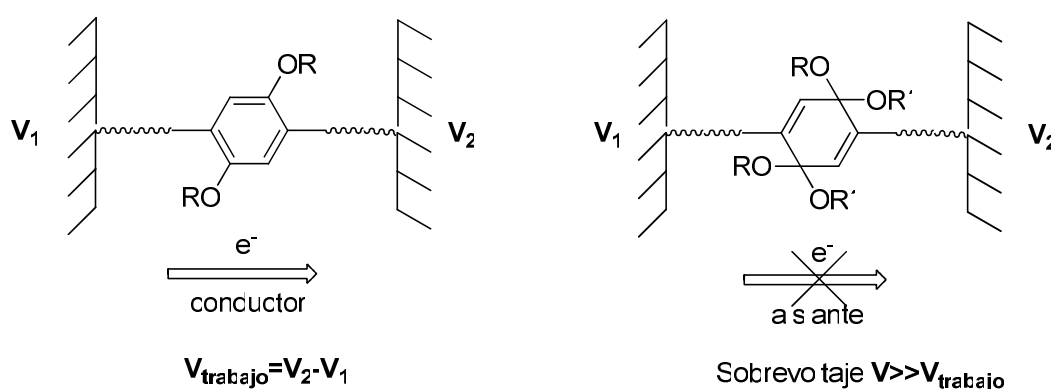
¹⁰⁸ La energía mínima conformacional del 1,4-ciclohexadieno es esencialmente plana con una estructura hexagonal ligeramente distorsionada: Jeffrey, G. A.; Buschman, J.; Lehmann, C. W.; Luger, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7218-7219.

oxidación ni la reducción por debajo de un potencial determinado.(propiedad iv).¹⁰⁹

- Hay procedimientos descritos (químicos o físicos) para obtener los *p*-dialcoxibencenos **I** desde los correspondientes bisacetales de quinona **II**, con lo que el sistema se podría hacer reversible (propiedad v).¹¹⁰

Los *p*-dialcoxibencenos y los bisacetales de quinona son compuestos estables, que además pueden ser sintetizados y caracterizados de forma separada, por lo que sus propiedades pueden ser medidas independientemente.

Basándonos en nuestra experiencia previa con estos compuestos,¹¹¹ nos propusimos como objetivo de este trabajo, la preparación, por vez primera, de un fusible molecular basado en la pareja *p*-dialcoxibenceno / bisacetal de quinona. Nuestro fusible molecular funcionaría de la siguiente manera:



Esquema 2. Hipótesis de trabajo.

A bajo potencial el *p*-dialcoxibenceno se comporta como una molécula conductora. Cuando el potencial se modifica y es superior al potencial de oxidación del *p*-dialcoxibenceno, se producirá su oxidación transformándose en un bisacetal de quinona. Este compuesto es poco conductor y cortará el paso de corriente. A bajo voltaje presumimos que predomina el mecanismo de transporte de electrones (TE) *off*-no resonante y no se genera carga en la molécula. A alto voltaje un mecanismo de TE *on*-

¹⁰⁹ Se ha descrito un ejemplo interesante de un aislante molecular por encima de 5 V: Mayor, M.; Von Hänish, C.; Weber, H. B.; Reichert, J.; Beckmann, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1183-1186.

¹¹⁰ Ver por ejemplo: (a) Chenard, B.L.; Manning, P.W.; Reynolds, P.W.; Swentons, J.S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 378-384. (b) Capparelli, M.P.; Swenton, J.S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5360-5364. (c) Swager, T.M.; Rock, M.M.; Grubbs, R.H. *New Polym. Mater.* **1990**, *2*, 1-10.

¹¹¹ Carreño, M. C.; Cuerva, J. M.; Ribagorda, M.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1449-1452.

resonante impuesto por la energía del orbital HOMO, acoplamiento vibrónico y/o el mecanismo hopping se hacen más importantes con el consecuente desarrollo de especies cargadas, lo cual es necesario para que nuestro proceso de cambio tenga lugar.

Con la ayuda de diferentes técnicas analíticas hemos demostrado que esta pareja cumple los requisitos básicos que hemos impuesto a un fusible molecular.¹¹²

Inicialmente, seleccionamos los siguientes *p*-dialcoxibencenos **1-10** (figura 32) como materiales de partida, debido a que cubren muchas de las estructuras comunes usadas en electrónica molecular. Los compuestos **1** y **2** poseen estructura de poli-*p*-fenileno y poli-*p*-fenileno expandido, las cuales han sido extensamente utilizadas en estudios fundamentales de conductividad molecular,¹¹³ siendo sus disposiciones planas y lineales muy apreciadas en este campo. Para dispositivos en estado sólido no hay disponible una fuente de oxígeno exógena y, por lo tanto, se necesita un fusible molecular más elaborado.¹¹⁴ Una solución sencilla es la inserción en la estructura de un átomo de oxígeno nucleófilo, por lo que empleamos una cadena lateral con una función hidroxilo como grupo terminal. Los compuestos **3** y **4** presentan la estructura común de cable molecular y un átomo de oxígeno, el cual es capaz de generar un anillo heterocíclico de cinco miembros.

En las heteroestructuras experimentales electrodo-molécula-electrodo, se necesita una función que actúe como conector.¹¹⁵ La naturaleza del conector en contacto con el electrodo metálico y su habilidad para hibridar los estados electrónicos de la molécula y el electrodo, determinan el régimen del transporte electrónico. Para una alta conductividad se requiere un régimen de acoplamiento fuerte. En este caso, anilinas¹¹⁶ y

¹¹² Otro dispositivo basado en quinona: Mai, C. L.; Huang, Y. L.; Lee, G.-H.; Peng, S. M.; Yeh, C. Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5120-5124.

¹¹³ Referencias seleccionadas: (a) Ishida, T.; Mizutani, W.; Choi, N.; Akiba, U.; Fujihira, M.; Tokumoto, H. *J. Phys. Chem.* **2000**, *104*, 11680-11688. (b) Banarjee, M.; Shukla, R.; Rathore, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1780-1786.

¹¹⁴ Un átomo de hidrógeno por cada grupo hidroxilo se pierde durante el proceso. Esta situación podría ser similar a la pérdida de átomos de hidrógeno durante la absorción de tioles en superficies de Au: Hasan, M.; Bethell, D.; Brust, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1132-1133.

¹¹⁵ Como review ver: McCreery, R. L. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4477-4496.

¹¹⁶ (a) Quinn, J. R.; Foss, F. W.; Venkatamaran, L.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12376-12377. (b) Venkataraman, L.; Park, Y. S.; Whalley, A. C.; Nuckolls, C.; Hybertsen, M. S.; Steigerwald, M. L. *Nanolett.* **2007**, *7*, 502-506.

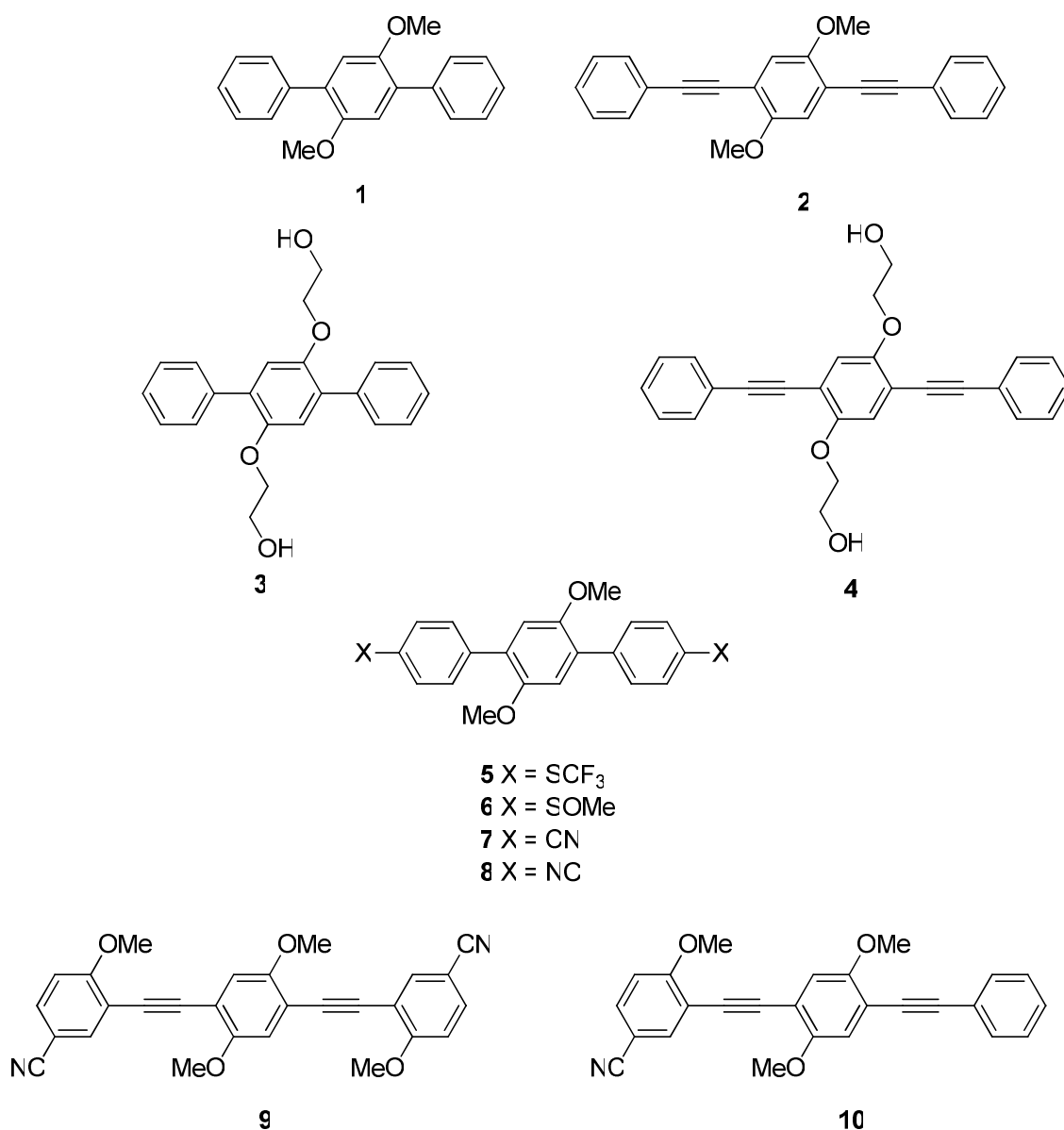


Figura 32. Productos preparados

aminas alifáticas,¹¹⁷ nitrilos e isonitrilos¹¹⁸ aromáticos y derivados de azufre¹¹⁹ se han utilizado como conectores para realizar medidas de valores de conductividad.¹²⁰

¹¹⁷ Venkatamaran, L.; Klare, J.; Tam, I. W.; Nuckolls, C.; Hybertsen, M. S.; Steigerwald, M. L. *Nanolett.* **2006**, *6*, 458-462.

¹¹⁸ (a) Chu, C.; Ayres, J. A.; Stefanescu, D. M.; Walker, B. R.; Gorman, C. B.; Parsons, G. N. *J. Phys. Chem.* **2007**, *111*, 8080-8085. (b) Beebe, J. M.; Engelkes, V. B.; Miller, L. L.; Frisbie, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11268-11269. (c) Kiguchi, M.; Miura, S.; Hara, K.; Sawamura, M.; Murakoshi, K. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *89*, 213104. (d) Chen, J.; Calvet, L. C.; Reed, M. A.; Carr, D. W.; Grubisha, D. S.; Bennett, D. W. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 741-748. (e) Kim, B.; Beebe, J. M.; Jun, Y.; Zhu, X. Y.; Frisbie, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4970-4971.

¹¹⁹ (a) **Tiol**: Yasuda, S.; Yoshida, S.; Sasaki, J.; Okutsu, Y.; Nakamura, T.; Taninaka, A.; Takeuchi, O.; Shigekawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7746-7747. (b) **Carboditionato**: Tivanski, A. V.; He, Y.;

Con la intención de preparar sustratos útiles para medidas de transporte electrónico, sintetizamos los compuestos **5-8**, los cuales poseen un grupo de anclaje en posición *para*, que es la posición adecuada para que los grupos que actúen como conector promuevan una conductividad alta.¹²¹ Debido a que estamos interesados en caracterizar ambos estados moleculares *on* y *off*, solo los grupos de anclaje que posean un potencial de oxidación superior al del núcleo dimetoxibenceno pueden ser sometidos a la oxidación anódica. Por lo tanto, seleccionamos grupos de anclaje electrofílicos basados en azufre y nitrógeno (**5-8**). Como se ha mencionado anteriormente, los metil-tioéteres se han utilizado previamente en medidas de conductividad molecular, pero el potencial de oxidación del átomo de azufre es cercano al potencial de oxidación del anillo aromático activado. Así que para evitar interferencias, desactivamos el átomo de azufre cambiando el grupo metilo por un grupo electrofílico, el grupo trifluorometilo. El uso de sulfóxidos no tiene precedentes en las medidas experimentales de conductividad molecular, aunque estudios de STM sobre el comportamiento de estos sustratos sugieren que pueden ser usados directamente en este tipo de medidas.¹²² Además, ambos conectores basados en azufre pueden ser transformados en conectores tiol o tioéteres más convencionales usando métodos descritos.^{123,124} Los grupos funcionales pobres en electrones, como los nitrilos e isonitrilos, también tiene un comportamiento químico compatible con la oxidación anódica.

Los compuestos **9-10** se prepararon para llevar a cabo estudios espectroscópicos claves para garantizar la desconexión electrónica en la forma *off* de nuestros fusibles.

Borguet, E.; Liu, H.; Walker, G. C.; Waldeck, D.; H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 5398-5402. (c) Park, T.-H.; Therien, M. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2779-2782. (d) **Tioamida**: Dixon, S.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8147-8150. (e) **Tioeter**: Kervennic, Y. V.; Thijssen, J. M.; Vammackelbergh, D.; Dabirian, R.; Jenneskens, L. W.; Van Walree, C. A.; Van der Zant, H. S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2540-2542.

¹²⁰ Para otros conectores ver: (a) **Fulerenos**: Martin, C. A.; Ding, D.; Sorensen, J. K.; Bjomholm, T.; Van Ruitenbeek, J. M.; Van der Sant, H. S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13198-13199. (b) **Fosfinas**: Park, Y. S.; Whalley, A. C.; Kamenetska, M.; Steigerwald, M. L.; Hybertsen, M. S.; Nuckolls, C.; Venkataraman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15768-15769.

¹²¹ Posiciones relativas entre el grupo de anclaje y sustituyentes insaturados en los anillos aromáticos son críticas para una alta conductividad.: Mayor, M.; Weber, H. B.; Reichert, J.; Elbing, M.; Von Hanisch, C.; Beckmann, D.; Fischer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5834-5838.

¹²² Si, S. K.; Gewirth, A. A. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 10775-10782.

¹²³ Para la síntesis de tioles aromáticos desde productos tiometilados ver: (a) Pinchart, A.; Dallaire, C.; Van Bierbeek, A.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5479-5482. (b) Akao, A.; Nonoyama, N.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5337-5340 y referencias citadas aquí.

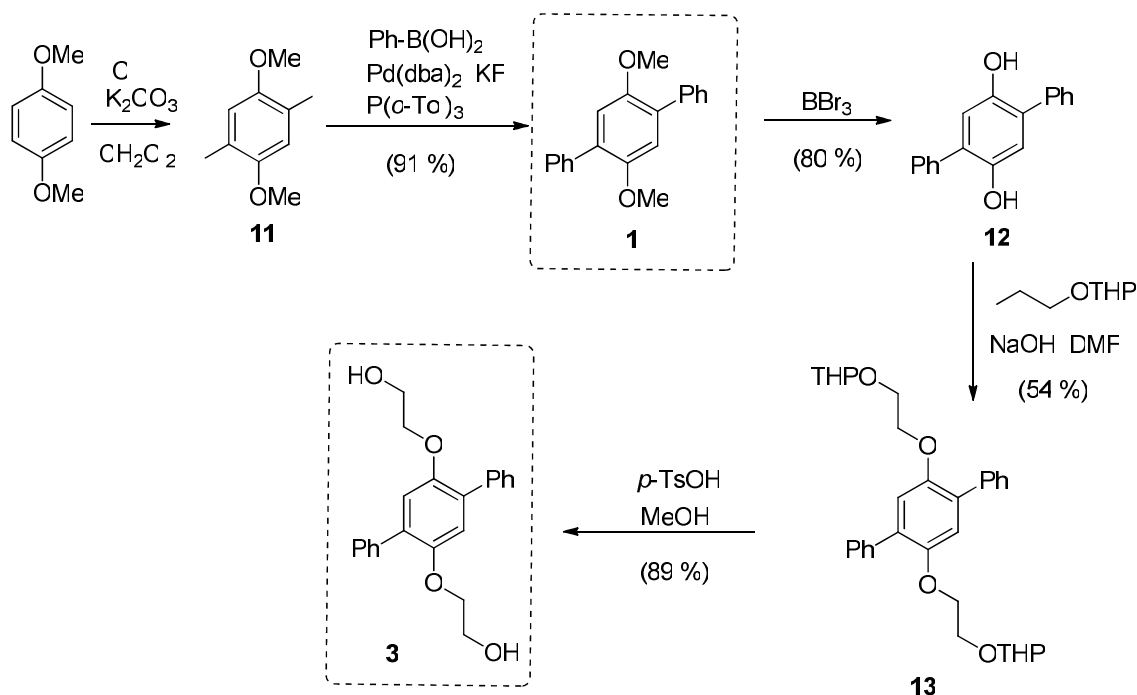
¹²⁴ Para la reducción de sulfóxidos a tioéteres ver: (a) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6537-6580. (b) Firouzabadi, H.; Jamalian, A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, *29*, 53-97.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis

En la figura 32 se recogen todos los compuestos que se han sintetizado para llevar a cabo nuestro estudio.

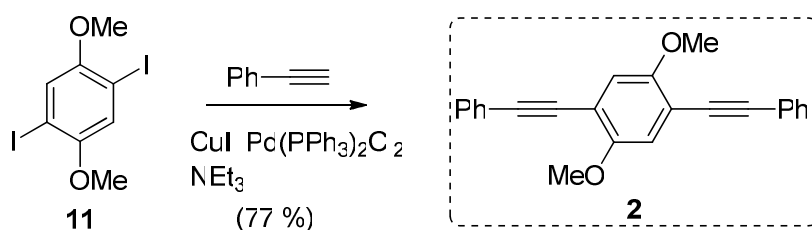
Todos estos compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos estándar de la reacción de Suzuki y Sonogashira. El compuesto *p*-terfenil **1** se preparó por acoplamiento del derivado diiodo **11**, preparado a partir del dimetoxibenceno, y el ácido fenil borónico (91 %). Este compuesto se utilizó a su vez como material de partida para la síntesis del terfenilo relacionado **3**. La desprotección de los éteres metílicos aromáticos con tribromuro de boro da lugar a la hidroquinona derivada **12** (80 %). Su subsecuente alquilación en medio básico con el correspondiente ioduro funcionalizado da lugar al compuesto **13** (54 %) y tras un paso final de desprotección se obtiene el producto deseado **3** (89 %).



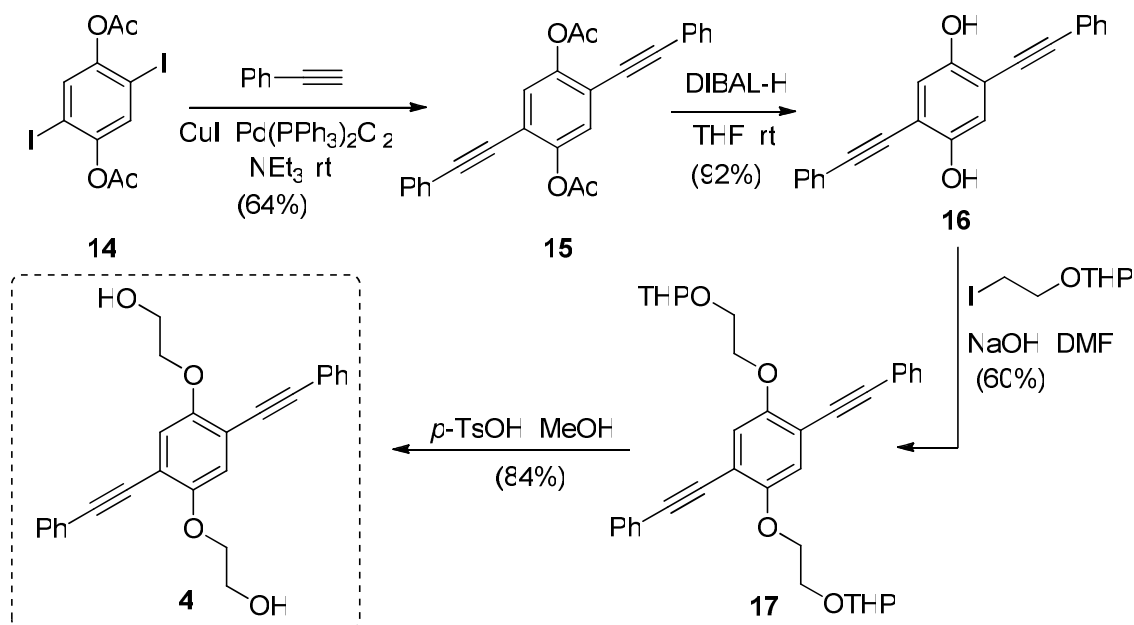
Esquema 3. Síntesis de los compuestos **1** y **3**.

El compuesto **2** se obtuvo por acoplamiento de Sonogashira del diiodo **11** y el fenilacetileno (77 %). En este caso, la síntesis del diol estrechamente relacionado **4**, no

pudo realizarse siguiendo la misma estrategia del diol **3**, debido a la reacción del BBr_3 con los alquinos. Alternativamente, diseñamos una nueva ruta partiendo del diacetato **14**. Después del correspondiente acoplamiento de Sonogashira (64 %), una desprotección en medio básico de los grupos acetatos (92 %), seguida por una alquilación (60 %) y posterior desprotección, dio lugar al diol esperado **4** (84 %).



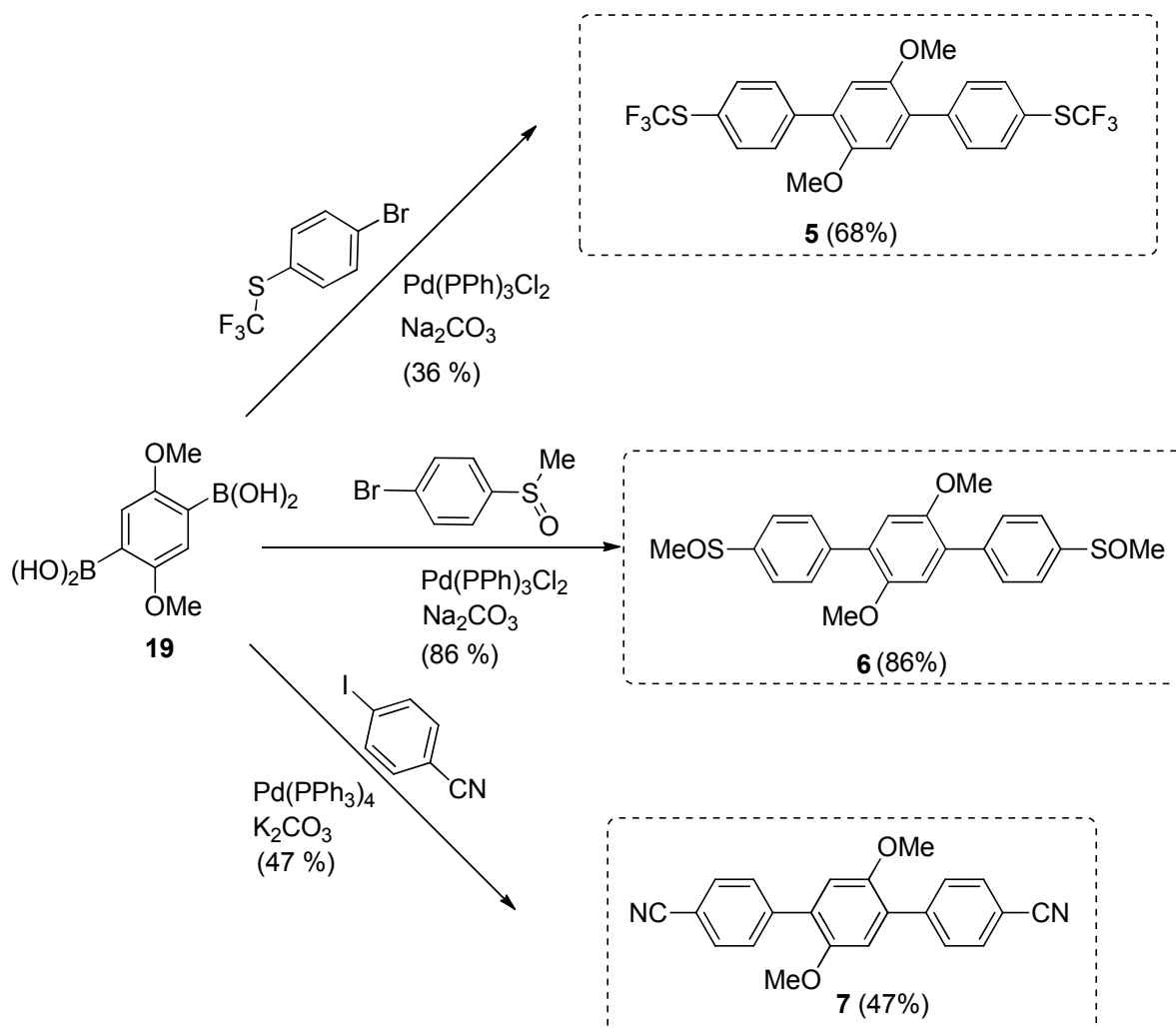
Esquema 4. Síntesis del compuesto **2**.



Esquema 5. Síntesis del compuesto **4**.

Los productos con grupos funcionales derivados de azufre, **5** y **6**, y de bisnitrilo **7** se prepararon por acoplamiento de Suzuki de los correspondientes haluros aromáticos y el ácido bisborónico **19**. Mientras que el *p*-iodo benzonitrilo y el 4-bromo trifluorometiltioanisol son compuestos comerciales, el 4-bromo fenilmetilsulfoxido fue preparado a partir del *p*-bromo tioanisol por oxidación del grupo metil tioéter con una

mezcla de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (84 %).¹²⁵ Los rendimientos de las reacciones de acoplamiento de los correspondientes terfenilos funcionalizados **5-7** son de moderados a buenos, teniendo en cuenta que realizamos dos reacciones de acoplamiento en un mismo paso (**5**, 68%, **6**, 86 %, **7**, 47 %).

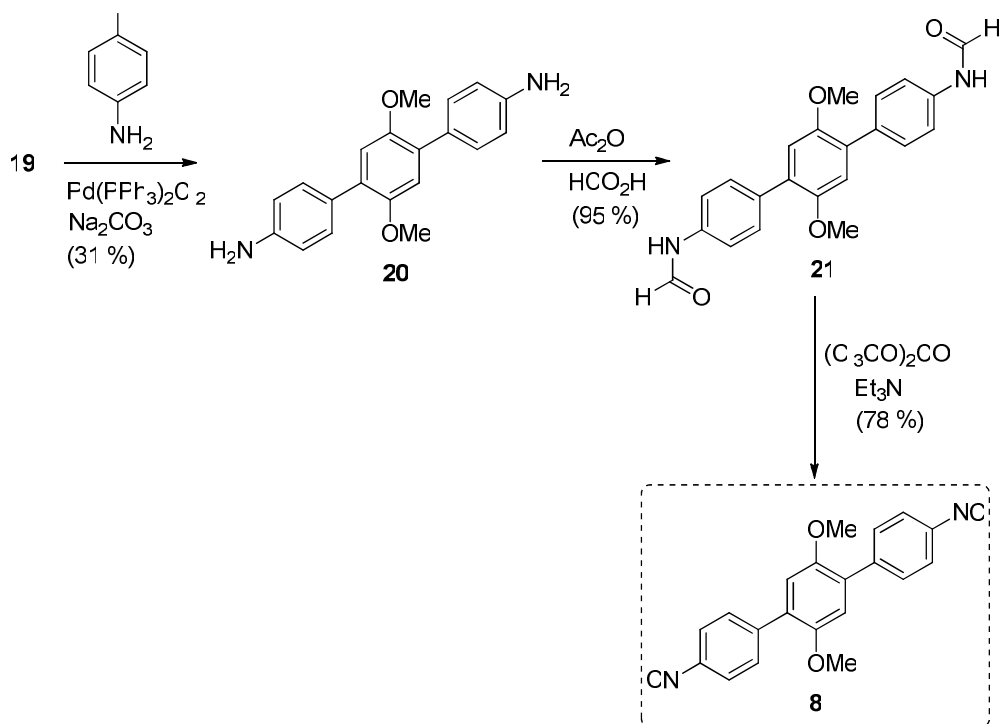


Esquema 6. Síntesis de los compuestos **5**, **6**, **7**.

La síntesis del bis-isonitrilo **8** fue más compleja debido a que el acoplamiento de Suzuki directo entre **19** y *p*-iodofenil isonitrilo falló. Por lo tanto, se preparó el compuesto **8** a partir de la bis-formamida **21** siguiendo el protocolo estándar para la transformación de amidas en isonitrilos ($(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, Et_3N , 78 %).^{118a} La preparación más eficaz del producto **21** se logró mediante dos pasos sintéticos: un acoplamiento de

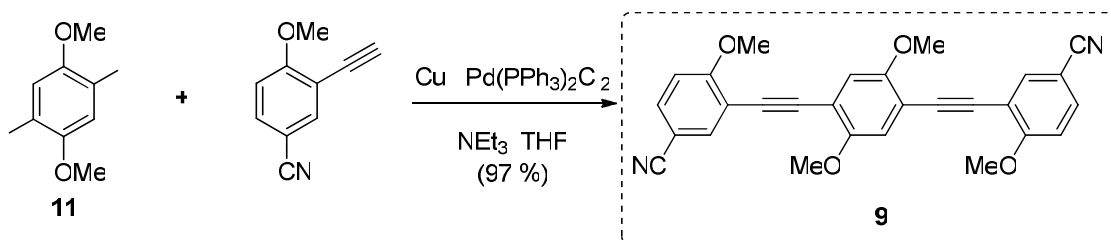
¹²⁵ Matteuchi, M.; Bhalay, G.; Bradley, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 235-237.

Suzuki del ácido bisborónico **19** y *p*-yodoanilina (31 %), seguido de una reacción de formilación (95 %).



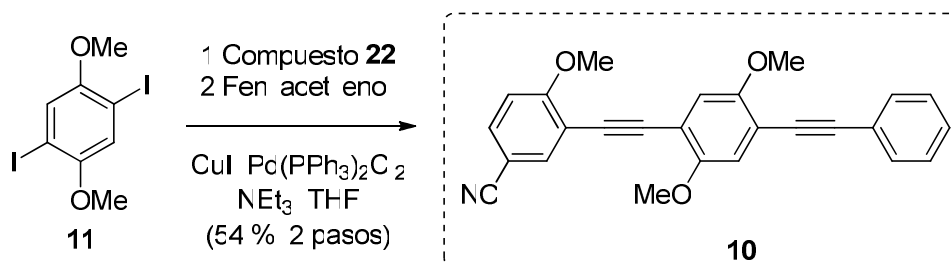
Esquema 7. Síntesis del compuesto **8**

El compuesto **9** se obtuvo por acoplamiento de Sonogashira del diyodo **11** y el 3-etinil-4-metoxibenzonitrilo (97 %).



Esquema 8. Síntesis del compuesto **9**.

El compuesto **10** se obtuvo por medio de una reacción en dos pasos. En primer lugar se hace reaccionar el diyodo **11** con un equivalente del 3-etinil-4-metoxibenzonitrilo y posteriormente en el mismo matraz de reacción se añade un equivalente de fenil acetileno, obteniéndose así el producto deseado (54 %).

Esquema 9. Síntesis del compuesto **10**.

Una vez sintetizados todos los productos, procedimos a estudiar sus propiedades como fusible molecular.

2. Oxidación anódica.

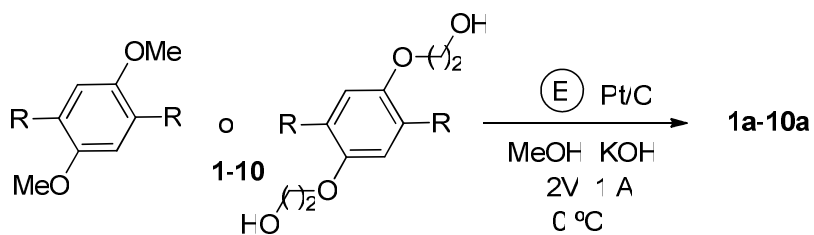
La oxidación anódica de los compuestos modelos **1** y **2** en metanol dio lugar a los correspondientes tetrametil bisacetales de quinona **1a** (87 %) y **2a** (74 %) en buenos rendimientos (Tabla 1, entradas 1 y 2). Ambos compuestos pudieron ser totalmente caracterizados.

También estudiamos la conducta de los compuestos **3** y **4**. Los correspondientes bisacetales de quinona **3a-4a** también fueron obtenidos por oxidación anódica (Tabla 1, entradas 3 y 4). En este caso, las reacciones dan una mezcla de **3a** o **4a** y la correspondiente mezcla de bisacetales formados en presencia del MeOH usado como disolvente. La mezcla de acetales cíclicos y mixtos se transformó a los compuestos deseados **3a** y **4a** por un simple tratamiento de los acetales acíclicos con cantidades catalíticas de *p*-TsOH en dietil éter anhídrido.¹²⁶

Los terfenilos funcionalizados se sometieron también a la oxidación anódica (Tabla 1, entradas 5-10). Los bisacetales de los productos con conectores derivados de azufre **5a-6a** y de isonitrilo **8a** se obtuvieron con rendimientos muy satisfactorios (56-90 %) tras la oxidación anódica en MeOH usando KOH como electrolito. El producto con conectores derivados de nitrógeno **7** así como los productos **9** y **10** fueron altamente insolubles en metanol, y una cantidad importante de material de partida se obtuvo después de largos periodos de reacción. En estos casos, los rendimientos finales basados en el material de partida recuperado fueron buenos (78-87 % bmrp) y cantidades sustanciales de los productos oxidados se obtuvieron por oxidaciones sucesivas de los materiales de partida recuperados.

¹²⁶ Ver parte experimental para más detalles.

Tabla 1. Oxidación anódica de los 2,5-diaril-1,4-dimetoxibencenos derivados **1-10**.



Entrada	<i>p</i> -Dialcoxibenceno	Bisacetales de quinona ^a	Rendimiento (%)
1	1	 1a	87
2	2	 2a	74
3	3	 3a	80 ^b
4	4	 4a	38 ^b
5	5	 5a	90
6	6	 6a	72
7	7	 7a	87 ^c
8	8	 8a	56
9	9	 9a	78 ^c
10	10^a	 10a	82 ^c

^aLa electrólisis se realizó en un aparato de célula simple. ^bDos pasos en el rendimiento global (ver parte experimental). ^cBasado en el material de partida recuperado.

3. Estudios teóricos estructurales

Los estudios computacionales¹²⁷ predicen geometrías estrechamente relacionadas para las parejas **1-1a** y **2-2a**. Las longitudes teóricas en ambos casos son muy similares (Tabla 2) con diferencias inferiores al 0.7 % (**1/1a** 0.7 %, **2/2a** 0.05 %). La virtual geometría lineal de **1** y **2** se mantiene en las formas oxidadas **1a** y **2a**. La única diferencia observada está relacionada con el ángulo de torsión entre los grupos fenilos en **1** y **1a**. En general, los ángulos de torsión calculados entre los grupos fenilos de los extremos y el central son prácticamente los mismos en todas las estructuras, observando diferencias de solo 3° en algunos casos. Este hecho tiene consecuencias en los cálculos de conductividad molecular dando curvas I/V ligeramente asimétricas.

Los compuestos **3a-4a** tienen características estructurales similares a **1a** y **2a**. Por ejemplo, la longitud y linealidad predichas para el compuesto **3a** son muy similares a las de **1a**.

Una vez más los cálculos teóricos demuestran la conservación de la geometría tras realizar la oxidación anódica. Los cálculos muestran que la longitud y la linealidad de los compuestos **5-10** se mantienen en las formas oxidadas de los terfenilos funcionalizados **5a-10a**. Por ejemplo, la distancia entre los dos átomos de azufre en las estructuras **5** y **6** difieren menos del 1 % mientras que la linealidad es retenida. Las correspondientes distancias en los compuestos nitrogenados **7/7a** y **8/8a** muestran la misma tendencia.

También se calcularon parámetros geométricos de los estados de transición intermedios (**A-C**) para garantizar que la conservación de la longitud y la linealidad se produce a lo largo de todo el proceso. Comprobamos que estos intermedios muestran la misma tendencia que las parejas anteriores, con diferencias en las longitudes y la linealidad inferiores al 0.7%.

¹²⁷ Los cálculos se realizaron usando Gaussian 03 a nivel de DFT (“theory functional density”). Las geometrías de las estructuras se optimizaron usando el funcional híbrido B3LYP. Usamos el conjunto de bases 6-31G(d,p) para todos los átomos.

Tabla 2. Parámetros geométricos calculados de **1**, **2**, **5-10** y **1a-10a**, y los intermedios **A-C**

Compuesto	Longitud (Å)	Linealidad (°)	Angulo de Torsión (°)
1	13.66	178.61	45.02
1a	13.76	178.83	27.83
3a	13.70	178.79	29.32
2	18.74	179.81	0
2a	18.73	169.08	0.40
4a	18.82	179.63	14.29
5	15.04 ^a	178.60	41.55
5a	15.16 ^a	179.22	26.45
6	15.09 ^a	179.58	40.64
6a	15.18 ^a	178.11	26.73
7	16.66	179.06	40.06
7a	16.72	171.60	23.32
8	16.58	179.06	39.97
8a	16.64	170.96	23.33
9	18.75	177.5	5.8
9a	18.80	178.8	0.2
10	18.75	178.4	6.1
10a	18.81	179.0	0.0
A	13.62	179.1	40.0
B	13.67	175.6	53.1, 15.7
C	13.64	170.8	48.0, 24.5

^aDistancia entre átomos de azufre terminales

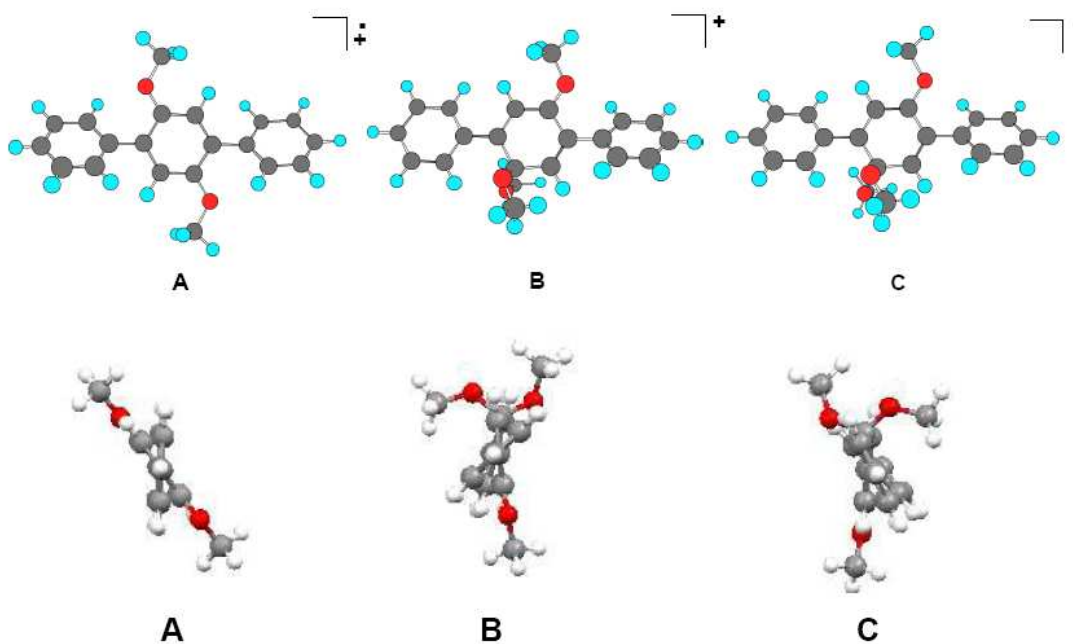


Figura 33. Representación 3D de las estructuras de los estados intermedios **A-C**.

4. Difracción de Rayos X

Esta destacable conducta geométrica de la pareja **1** y **1a** también pudo ser verificada por cristalografía mediante el análisis de rayos X de un monocristal. Las longitudes de las moléculas **1** y **1a** en la estructura cristalina son 13.227 Å y 13.438 Å respectivamente, lo cual refleja una ligera expansión (1.6 %) desde la forma reducida a la oxidada. El ángulo de torsión de **1** en el estado cristalino es de 63.65°, el cual es más alto que el predicho para el vacío, pero el correspondiente ángulo de torsión para **1a** es 27.24°, valor muy similar al predicho mediante cálculos teóricos. Estos valores están en concordancia con la mayor flexibilidad conformacional de **1**. También es destacable que **1a** es casi lineal (178.78°). La estructura del bisacetal relacionado **3a** pudo ser también confirmada por difracción de rayos-X. Consistentemente, la longitud de la molécula **3a** en estado sólido es 13.321 Å con una expansión de solo 1.0 %. Las estructuras de rayos-X de los *p*-terfenilos expandidos **2** y **2a** también fueron obtenidas. De nuevo, pudimos observar que los principales parámetros geométricos son conservados en ambas estructuras. La longitud es casi la misma (**2**, 18.299 Å; **2a**, 18.398 Å) y ambas estructuras son casi lineales (**2**, 179.0°; **2a**, 174.5°). Los cálculos teóricos predicen que estas características geométricas también se conservan en los *p*-terfenilos funcionalizados. Así, las estructuras de rayos-X de la pareja **5** y **5a** también confirman la validez de nuestras suposiciones iniciales. La variación de distancias entre los átomos de azufre terminales en ambas estructuras es de solo 0.12 Å y la desviación de la linealidad es menor del 2°.

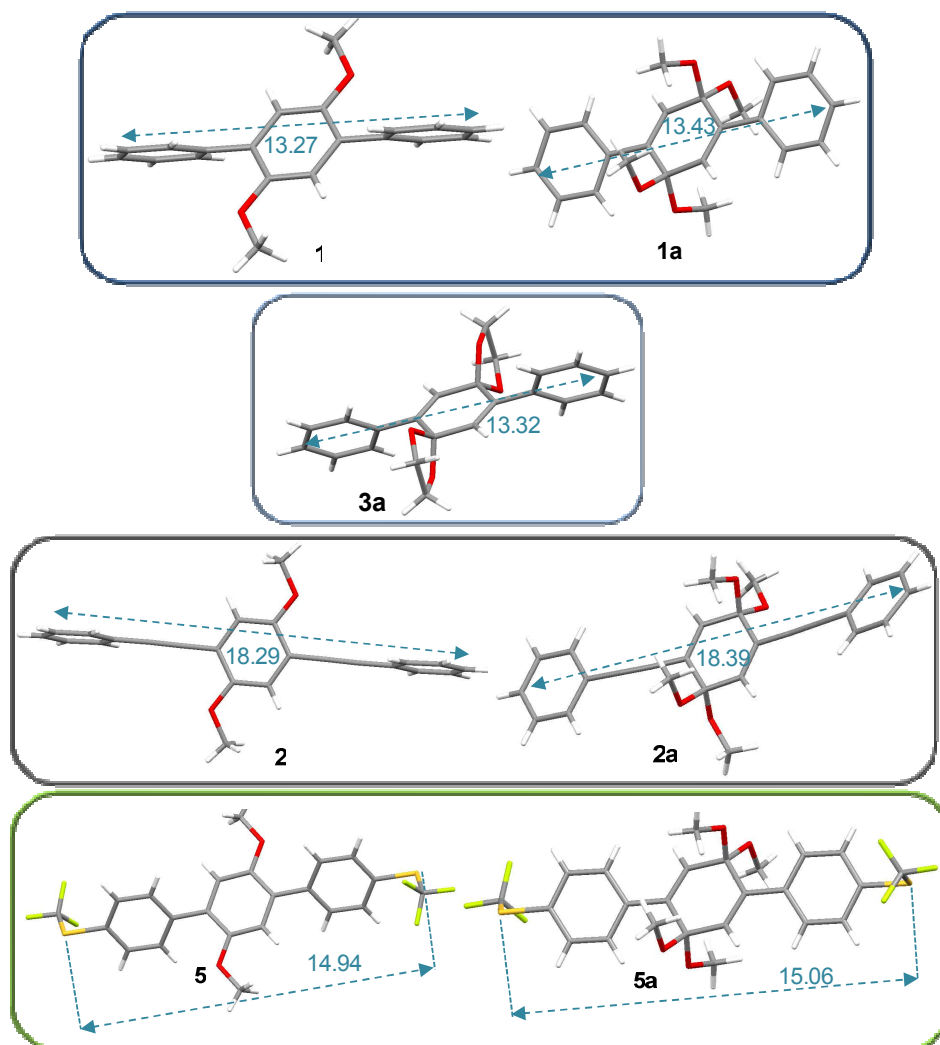


Figura 34. Estructuras de rayos-X de **1**, **1a**, **3a**, **2**, **2a**, **5** y **5a**. Las longitudes están en Å.

5. Estudios electroquímicos

Realizamos estudios electroquímicos (principalmente voltametría cíclica (CV) y en alguno casos también voltametría de onda cuadrada (SWV) para conocer las propiedades y la conducta de los dispositivos diseñados. Estos nos pueden servir para predecir con prudencia las propiedades electrónicas en estado sólido. En este contexto, estudios de CV de moléculas candidatas para dispositivos electrónicos moleculares se han sugerido para un chequeo rápido previo a los test en estado sólido más elaborados.¹²⁸ Siguiendo este razonamiento, realizamos estudios electroquímicos de los

¹²⁸ Price, D. W.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3131-3156.

compuestos **1-10** en acetonitrilo. El producto 2,5-difenil-1,4-dimetoxibenceno **1** muestra un onda de oxidación reversible a $E_{1/2} = 0.8$ V y una irreversible a $E_{1/2} = 1.34$ V (Figura 35).¹²⁹ El primer pico está relacionado con la formación inicial de un catión radical en el anillo aromático central rico en electrones, el cual desencadena la subsiguiente transformación hacia el correspondiente bisacetal de quinona. Aunque el mecanismo de este proceso electroquímico no es bien conocido, la reversibilidad de este pico de oxidación anódica sugiere claramente que el voltaje de “fusión” está relacionado con el segundo pico anódico irreversible a 1.34 V.^{105,130} Este hecho también está apoyado por el voltamograma cíclico del análogo 2-hidroxisustituido **3** el cual demuestra el mismo perfil, un pico reversible alrededor de 0.80 V y un pico irreversible a 1.35V. Además, el cambio de OMe por OCH₂CH₂OH en la cadena lateral no altera sustancialmente la conducta electroquímica de estos compuestos.

La predicción del voltaje de fusión en estado sólido no es simple a causa del ensanchamiento de los niveles moleculares debido a la interacción con los electrodos y al alineamiento de algunos niveles con el nivel de Fermi del electrodo. Sin embargo, muchas de las características moleculares son retenidas normalmente después de la quimi-sorción y se esperan voltajes de “fusión” similares. Otro requerimiento impuesto para un fusible molecular es que el voltaje de trabajo debe ser siempre más pequeño que el voltaje de “fusión” para que el dispositivo pueda actuar adecuadamente. En este sentido, cabe señalar que se espera que los dispositivos electrónicos moleculares trabajen bajo un voltaje relativamente bajo (inferior a 1 volt).^{131,132} En principio, la estructura **1** podría ser estable y retener sus propiedades electrónicas hasta que ocurra un sobrepotencial. Por el contrario, el tetrametil bisacetal oxidado **1a** y el dioxolano relacionado **3a** no mostraron ningún pico de oxidación o reducción desde -2.5 a +1.7 V vs Fc/Fc⁺. Esto es consecuencia de una estabilización del nivel HOMO debido a la pérdida de la conjugación. Por ejemplo, la energía teórica del orbital HOMO de **1** es -5.19 eV (nivel DFT) mientras que la del nivel HOMO de **1a** es -6.14 eV.

¹²⁹ Todos los valores $E_{1/2}$ fueron medidos frente a $E_{1/2}$ de la pareja de referencia Fc⁺/Fc.

¹³⁰ Quan, M.; Sánchez, D.; Wasylkiv, M. F.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12847-12856.

¹³¹ “*International technology roadmap for semiconductors. Emerging devices*”, **2009**. Ver también: www.itrs.net.

¹³² También vale la pena destacar que el potencial de oxidación predicho para un cable molecular constituido por un poli-*p*-fenileno infinitamente largo no funcionalizado es 0.9 V, que es más alto que el voltaje de trabajo esperado: ref. 113 (b)

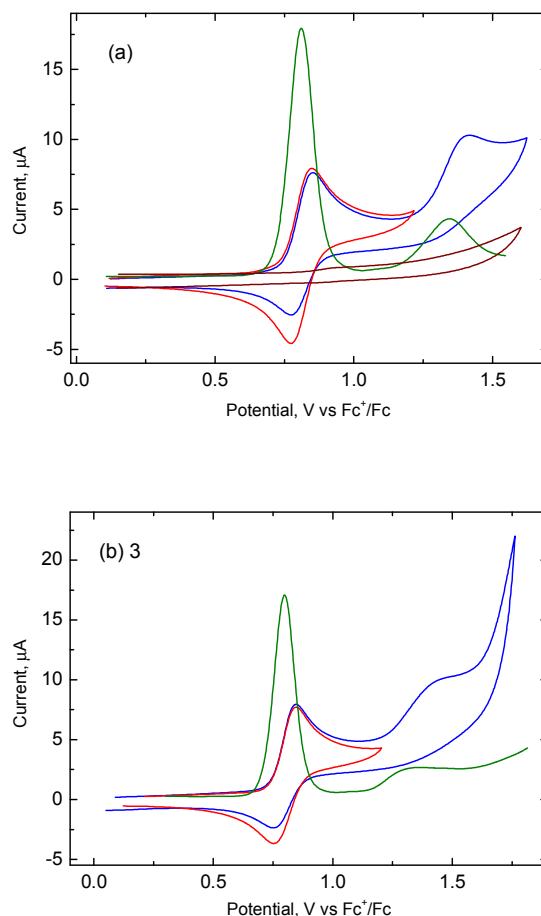


Figura 35. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de los productos **1** (a) y **3** (b) en una disolución 0.15M de TBAPF₆ en acetonitrilo a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivo (azul y rojo). SWV: incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25mV, frecuencia = 15Hz (verde). CV de una solución de **1a** es también mostrada (a) (marrón).

El derivado fenil aquinil del dimetoxibenceno sustituido **2** muestra en el voltamograma un primer pico reversible a 0.91 V, el cual está desplazado 0.11 V en comparación con el compuesto **1**. Este comportamiento es esperado debido al incremento en la conjugación de la molécula. También observamos dos picos irreversibles a 1.12 y 1.32 V, los cuales están relacionados de nuevo con el “voltaje de fusión”. Es interesante que el control del voltaje de “fusión” se pueda lograr no solo cambiando los sustituyentes en el anillo aromático central, sino también cambiando la naturaleza de la conexión química del *p*-dialcoxibenceno con todo el sistema electrónico. Picos anódicos similares (0.91 rev, 1.10 irrev, y 1.30 irrev) se obtuvieron en

la voltametría cíclica del compuesto **4**.¹³³ Los correspondientes estados *off* de **2a** y **4a** presentan también una conducta electroquímica similar a **1a** y **3a**, siendo ambos sistemas inertes desde -2.2 a +1.7 V vs Fc/Fc⁺.

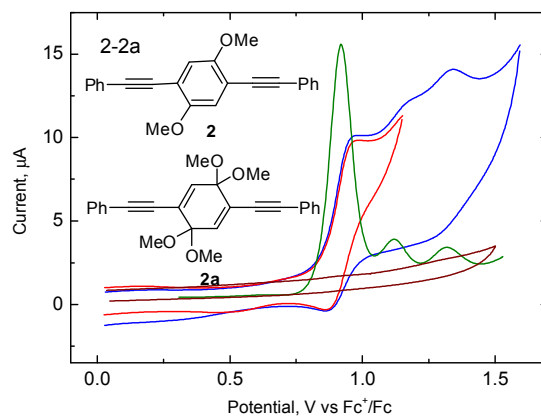
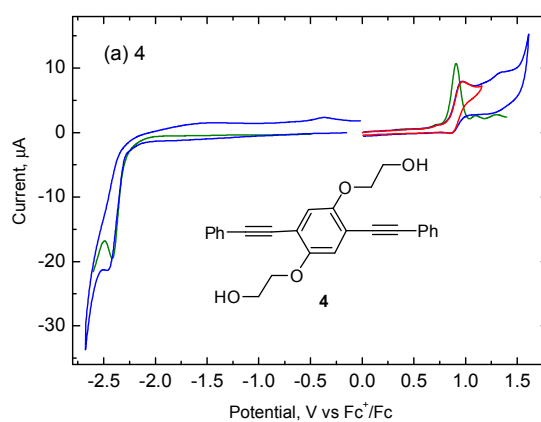


Figura 36. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **2** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivo (azul y rojo). SWV: incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25mV, frecuencia = 15Hz (verde). CV de una solución de **2a** es también mostrada (a) (marrón).



¹³³ Los compuestos **4** y **4a** también muestran un pico de reducción a -2.42V, el cual probablemente derive de la reducción de la subunidad alquino: Dalen, A.; Nilsson A.; Hilmersson, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1576-1580. Dicho pico no se pudo observar en las estructuras estrechamente relacionadas **2** y **2a** porque este está cercano al límite de detección usando acetonitrilo como disolvente.

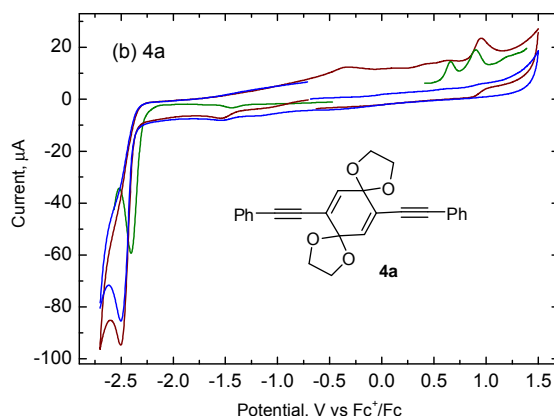


Figura 37. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y reducción de una solución de **4** (a) y **4a** (b) en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. (a) CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivo (azul y rojo). SWV: incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25 mV, frecuencia = 15 Hz (verde). (b) CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ scan inicial en la dirección positiva (azul) o en la negativa (marrón). SWV (verde): los puntos señalados han sido ampliados cuatro veces, incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25mV, frecuencia = 15Hz (reducción) o 60Hz (oxidación). Los datos mostrados para la oxidación SWV en (b) se obtuvieron después de un scan de reducción previo, de otro modo no se observan dichos picos.

El comportamiento electroquímico de los compuestos que poseen grupos conectores han sido resumidos en la Tabla 3. Una característica común de los compuestos **5-7**, evidenciada por las medidas de CV, es un primer pico de oxidación reversible a 0.91, 0.88, y 0.95 V respectivamente. El incremento de 80-150 mV en el potencial de oxidación comparando con **1**, está en concordancia con la presencia de grupos electroatrayentes en estas estructuras. Consecuentemente, los picos de oxidación irreversibles a 1.56, 1.43, y 1.52 V están también desplazados 90-220 mV comparados con la estructura **1**. El comportamiento electroquímico del isonitrilo **8** parece ser más complejo. La primera onda de oxidación es compuesta y cuasirreversible, sugiriendo que dos procesos diferentes están ocurriendo a voltajes similares. Una explicación simple es la posible coordinación de **8** con la superficie del electrodo. El compuesto **7** también muestra un pico de reducción a -2.31 V, asignado a la reducción de los grupos nitrilos aromáticos.¹³⁴ Las formas oxidadas **5a-8a** no muestran picos de oxidación en el rango de voltajes estudiado. Sin embargo, pudimos detectar de nuevo un pico de reducción a -2.31 V que corresponde a la reducción de los nitrilos del bisnitrilo **7a**.

¹³⁴ Romanin, A. M.; Gennaro, A.; Vianello, E. *J. Electroanal. Chem.* **1978**, *88*, 175-185.

Tabla 3. Procesos de oxidación y reducción de los compuestos **5-10**.

Compuesto	Oxidaciones [V] ^a	Reducciones [V]
5	0.91 rev. 1.56 irrev.	-
5a	-	-
6	0.88 rev. 1.05 irrev. 1.43 irrev.	-
6a	-	-
7	0.95 rev. 1.52 irrev.	-2.31 rev.
7a^b	-	-2.31 rev.
8	0.90 quasirrev. 1.31 irrev.	-
8a	-	-
9	0.95 rev. 1.24 irrev. 1.37 irrev.	-2.22 irrev. -2.30 irrev. -2.47 irrev.
9a	-	-2.22 irrev. -2.28 irrev. -2.47 irrev.
10	0.94 rev. 1.14 irrev. 1.34 irrev.	-2.28 irrev. -2.41 irrev. -2.50 irrev.
10a^c	-	-2.30 irrev. -2.41 irrev. -2.49 irrev.

^a En acetonitrilo conteniendo 0.15 M TBAPF₆ a 25 °C sobre un electrodo de trabajo de Pt. Valores de E medidos frente a E_{1/2} del sistema de referencia interno ferroceno/ferroceno (Fc⁺/Fc). Datos tomados de las medidas de SWV. ^b Un pico menor a -2.27 V se puede observar también. ^c Un pico menor a -2.24 V se puede observar también.

Cuando realizamos la voltametría cíclica de la oxidación del compuesto **9** podemos observar un pequeño pico en el barrido reverso a +0.82 V, el cuál puede estar relacionado con procesos de adsorción de la molécula sobre el electrodo. La ausencia de este pico en los otros compuestos puede estar relacionado con la adsorción favorecida de estas moléculas, debido a la presencia de dos grupos nitrilo en posición *meta*.

También podemos observar (mucho mejor resuelto en SWV) picos catódicos correspondientes a la reducción de las funcionalidades nitrilo (-2.22, -2.30 V) y alquino (-2.47 V). Teniendo en cuenta que el compuesto **9** es simétrico, la presencia de dos picos de reducción de grupos nitrilos puede ser de nuevo relacionada con procesos de adsorción. Se descarta un posible acoplamiento electrónico porque se observan picos similares en la oxidación del compuesto **9a**.

Tal como esperábamos en la CV y SWV del compuesto **9** se pueden observar tres picos catódicos que se corresponden con las funcionalidades nitrilo (-2.22, -2.30 V) y alquino (-2.47 V).

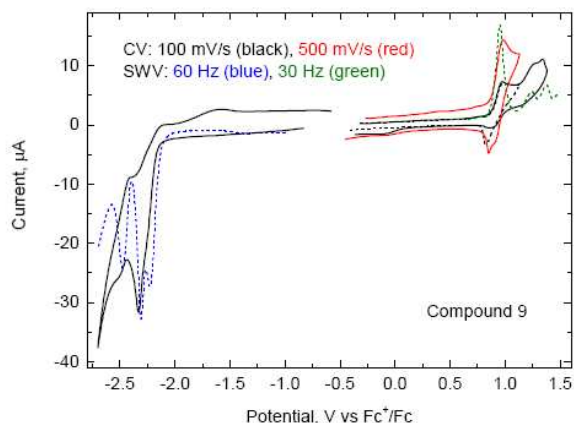


Figura 38. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y reducción de una solución de **9** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. (a) CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivo (líneas continuas y discontinuas negras), y 0.5Vs^{-1} (rojo). SWV: incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25mV, frecuencia = 30Hz y 60Hz.

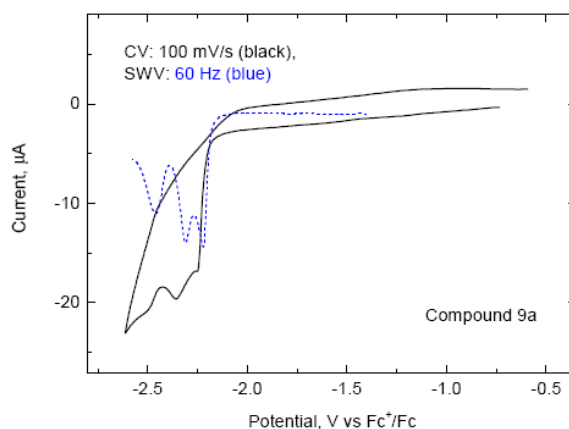


Figura 39. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la reducción de una solución de **9a** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. (a) CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$. SWV: incremento del scan = 2mV, amplitud SW = 25mV, frecuencia = 60Hz (··· azul).

La voltametría del compuesto **10**, el cual posee un grupo nitrilo y dos anillos aromáticos no equivalentes, presenta los correspondientes tres picos catódicos irreversibles a -2.28, -2.41 y -2.50 V.

El compuesto **10a** muestra los picos de reducción a -2.30, -2.41 y -2.49 V, que son consistentes con la CV y SWV de los compuestos **7a** y **9a**. También se observa un pico correspondiente a un proceso de adsorción a -2.24 V.

6. Espectrometría de UV-Vis

En la teoría estándar del transporte electrónico a través de moléculas, la conductividad a bajo voltaje está relacionada con el gap HOMO-LUMO, siendo maximizada con pequeños valores de gap. Consecuentemente, las medidas de las diferencias de energías HOMO-LUMO podrían ayudar a predecir la diferente habilidad de nuestros sistemas para transferir los electrones a través de las moléculas oxidadas y reducidas **I** y **II**, representadas en el esquema 1. El gap electroquímico HOMO-LUMO, definido como la diferencia entre el primer potencial de oxidación y reducción, puede ser calculado en las estructuras **4**, **7**, **9** y **10**. En los otros casos, los compuestos **1-3**, **5**, **6** y **8**, los picos de reducción están ausentes debido al disolvente usado en la voltametría, (acetonitrilo). Solo podemos asignar un gap electroquímico mayor de 3.30 eV. En los compuestos oxidados **1a-3a**, **5a**, **6a** y **8a**, la ausencia de picos de oxidación y reducción está relacionada con un gap electroquímico mayor de 4.2 V, que es la amplitud de la ventana de potencial existente entre el potencial de reducción y de oxidación del acetonitrilo. En el caso de los compuestos **4**, **7**, **9** y **10** las medidas de gap electroquímico fueron 3.33, 3.26, 3.17 y 3.22 V respectivamente, mientras que los correspondientes gaps para los bisacetales **4a**, **7a**, **9a** y **10a** fueron superiores a 4.12 V.

El incremento del gap HOMO-LUMO también pudo ser deducido de las longitudes de onda de absorción de la espectrometría de UV-vis. En la pareja **1/1a** se obtuvieron absorciones máximas a 318 (**1**) y 241 nm (**1a**) las cuales corresponden a gaps ópticos de 3.92 eV y 5.18 eV, respectivamente. La misma tendencia se observó en la pareja **2/2a** con gaps ópticos HOMO-LUMO de 3.43 eV (364 nm) y 4.26 eV (293nm), respectivamente. Los otros valores de gap ópticos están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 4. Gaps ópticos HOMO-LUMO para los compuestos **1-10**.

Compuesto	UV-vis λ_{max} (nm)	Gap (eV)
1	318	3.92
1a	241	5.18
2	364	3.43
2a	293	4.26
3	314	3.97
3a	234	5.34
4	358	3.48
4a	293	4.26
5	333	3.75
5a	257	4.86
6	331	3.77
6a	242	5.16
7	343	3.64
7a	257	4.86
8	337	3.70
8a	254	4.91
9	375	3.33
9a	250	4.99
10	370	3.37
10a	278	4.49

Las estructuras conductoras **1-10** tienen sus valores de gap entre 3.33 y 3.92 eV, lo cual está de acuerdo con los gaps electroquímicos determinados previamente. Por otro lado, las estructuras aislantes **1a-10a** poseen valores de gap óptico que van desde 4.26 a 5.34 eV, lo cual también está de acuerdo con los resultados mencionados anteriormente. Es interesante observar que las diferencias en los valores de gap óptico de las estructuras estrechamente relacionadas **1a** y **3a** fueron predichos por los cálculos teóricos, los cuales indicaban un incremento del ángulo de torsión (**1a**, 27.83°, **3a**, 55.35°). Sin embargo, los compuestos **2a** y **4a** con similar flexibilidad conformacional mostraron espectros de UV-vis superponibles (Figura 41).

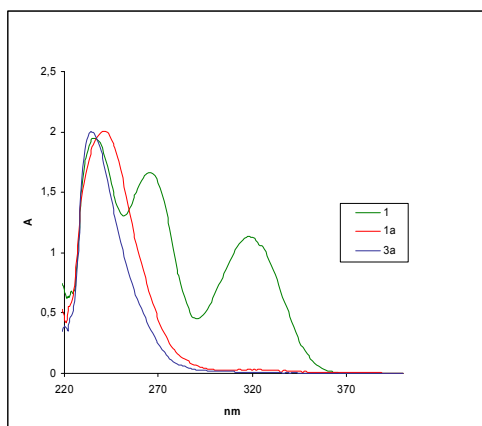


Figura 40. Espectro UV-vis de los compuestos **1** (verde), **1a** (rojo) y **3a** (azul) en CH₂Cl₂ (0.0001M).

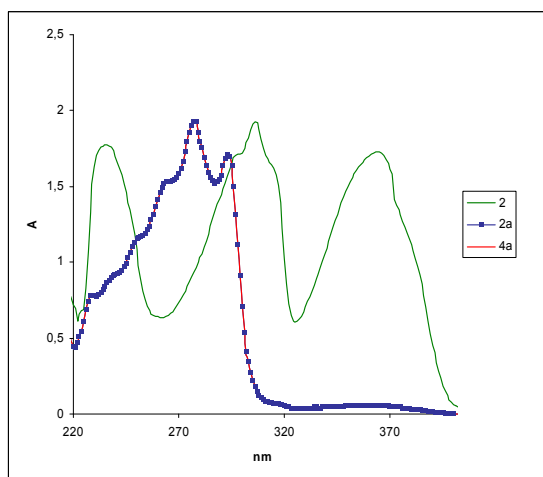


Figura 41. Espectro UV-vis de los compuestos **2** (verde), **2a** (azul) y **4a** (rojo) en CH₂Cl₂ (0.0001M).

Estos valores de gap electroquímico y óptico sustentan nuestra hipótesis de que las estructuras **1-10** tienen valores de conductividad más elevados que las estructuras **1a-10a**. Esta hipótesis también se confirmó mediante la comparación de los espectros de UV-vis de las estructuras *off* **2a**, **9a** y **10a** (Fig. 42). Se puede observar como el espectro de UV-vis de la molécula asimétrica **10a** es, dentro del error experimental, la simple adición de los espectros de UV-vis de las moléculas simétricas **2a** y **9a**. Este hecho sugiere claramente que está teniendo lugar una desconexión electrónica entre los dos extremos de la molécula, lo cual es esperado debido al carácter aislante de la unidad bisacetal de quinona.

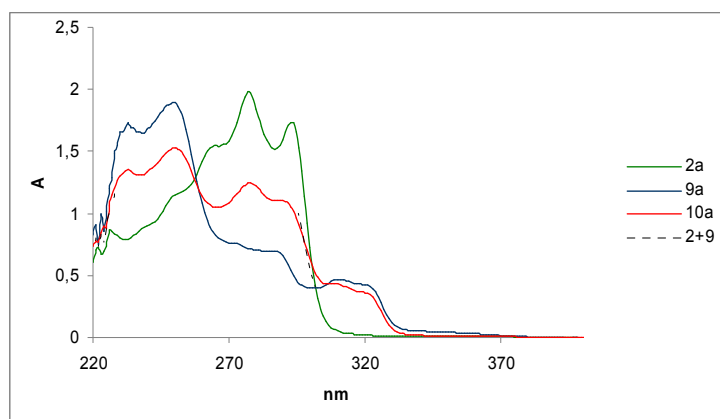


Figura 42. Comparación entre los espectros de UV-vis de las estructuras *off*, **2a** (verde), **9a** (azul) y **10a** (rojo) en CH₂Cl₂ (0.0001M).

La magnitud de la diferencia de conducción entre las formas *on* y *off* de nuestros fusibles no puede inferirse a partir de los valores obtenidos mediante la espectroscopía de UV-vis o CV. Por otra parte, una medida directa de la conductividad molecular es posible hoy día mediante el uso de diferentes técnicas, pero éstas suelen ser complejas de llevar a cabo experimentalmente.¹³⁵ Por lo tanto, una predicción teórica previa de estos valores se puede usar para discriminar entre las estructuras que tienen los mejores perfiles.

7. Estudios teóricos

Decidimos realizar estudios teóricos para obtener más información acerca de la diferencia de conducción entre las formas *on* y *off* de nuestras parejas de fusibles. En estos estudios vamos a tener en cuenta el papel de los diferentes grupos que funcionan como anclaje entre los electrodos y nuestras moléculas, y también, la influencia de los sustituyentes sobre el anillo aromático central en la relación *on/off*.

Así este apartado de estudios teóricos se divide en tres secciones diferentes:

- en la primera sección vamos a describir a los fusibles moleculares analizados teóricamente y a discutir la selección de un conjunto de moléculas objeto de estudio,
- en la segunda sección explicamos la metodología computacional aplicada para la obtención de los datos, y

¹³⁵ Para reviews recientes ver: (a) James, D.; Tour, J. M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4423-4435. (b) Ulgut, B.; Abruña, H. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2721-2736.

- en la siguiente sección se muestran los resultados.

7.1. Los fusibles moleculares

La hipótesis de trabajo de nuestros fusibles moleculares, comentada anteriormente (esquema 2), es que el sistema conductor inicial **I** se puede transformar electroquímicamente en el sistema aislante **II** por la aplicación de un voltaje adecuado, en presencia de una fuente de oxígeno. Aunque para el cambio *on/off* se necesita el desarrollo de una carga en la molécula, derivado del mecanismo de hopping para el transporte de electrones (TE), nosotros hemos centrado el estudio en el mecanismo de TE coherente, especialmente a bajo voltaje, debido a que este sería el voltaje de trabajo usual para nuestro dispositivo.

Aunque los fusibles moleculares propuestos podrían trabajar con TE intramolecular en sistemas donador-puente-aceptor, en este estudio nos centramos en sus capacidades para el TE a través de sistemas electrodo-molécula-electrodo.

Recientemente se han descrito aproximaciones teóricas a la conducción molecular basados en cálculos de DFT^{136,137} y se pueden usar para discriminar entre las estructuras con mejores características y/o para comprender el mecanismo de TE a través de los conductores moleculares.

La limitación principal es que los datos experimentales y las predicciones teóricas no siempre coinciden^{138,139} debido a múltiples factores, como son las fluctuaciones geométricas en la interfase molécula-electrodo,¹⁴⁰ interacciones con superficies de electrodos no ideales,¹⁴¹ modificaciones rápidas de la geometría interna de la molécula,¹⁴² interacciones moléculas-disolvente,^{143,144} o una sobrestimación del valor

¹³⁶ Para una visión general de la transmisión de electrones a través de moléculas: Nitzan, A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2001**, *52*, 681-750.

¹³⁷ Para reviews recientes ver: Koentopp, M.; Chang, C.; Burke, K.; Car, R. *J. Phys.: Condens. Matter* **2008**, *20*, 083203.

¹³⁸ Hu, Y.; Zhu, Y.; Gao, H.; Guo, H. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *95*, 156803.

¹³⁹ Li, C.; Povelob, I.; Wandlowski, T.; Bagrets, A.; Arnold, A.; Evers, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 318-326.

¹⁴⁰ Basch, H.; Cohen, R.; Ratner, M. A. *Nanolett.* **2005**, *5*, 1668-1675.

¹⁴¹ Müller, K.-H. *Phys. Rev. B* **2006**, *73*, 45403.

¹⁴² Pauly, F.; Viljas, J. K.; Cuevas, J. C.; Schön, G. *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 155312.

¹⁴³ Cao, H.; Jiang, J.; Ma, J.; Luo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6674-6675.

¹⁴⁴ Ke S.-H.; Baranger, H. U.; Yang, W. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 201102.

del gap.¹⁴⁵ Sin embargo, en este estudio estamos interesados principalmente en la evaluación de las relaciones de cambio *on/off*. Por lo tanto, pensamos que manteniendo los mismos parámetros computacionales (funcional, conjunto de bases, variación de energía, red de Monkhorst-Pack y pseudopotenciales) en ambos sistemas, los resultados teóricos podrían ser comparables.

Desde un punto de vista práctico, la relación del cambio *on/off* debería ser tan alta como sea posible. En bibliografía, se pueden encontrar diferentes relaciones de cambio: 2,¹⁴⁶ 25,^{35,48} 100,⁶⁴ 250,⁴³ (1V),⁴² 302,³⁷ 500¹⁵ (0.55 V),⁴⁷ 1000¹¹⁴ o incluso ejemplos en los cuales el estado *off* es literalmente “desenchufado” para maximizar la relación.⁸⁸

Sin embargo, en estos ejemplos se describen procesos de cambio que usualmente solo tienen lugar desde el estado *off* al estado *on* en presencia de un factor externo (V), y cambia de nuevo al estado *off* cuando el factor es eliminado. Los ejemplos anteriores son diferentes a los descritos en esta memoria debido a que nuestros dispositivos propuestos son capaces de trabajar en sentido contrario *on/off* cuando incrementamos el voltaje, y también se pueden mantener en el estado deseado cuando el voltaje es eliminado. A continuación se presentan cálculos teóricos con algunos sistemas simples para determinar la magnitud de las relaciones de cambio *on/off* en las estructuras **I** y **II** y sus relaciones con dos parámetros claves:

- a) la naturaleza de los conectores,
- b) el efecto de los sustituyentes en la unidad dialcoxibenceno.

Los sistemas que seleccionamos para hacer los cálculos teóricos, (figura 43), son similares a los estudiados experimentalmente. Estos presentan estructuras de *p*-terfenil (PT) y *p*-terfenil expandido (PTE). Este tipo de estructuras son importantes en los estudios fundamentales de conductividad molecular,¹¹³ siendo su linealidad y rigidez muy apreciadas en este campo.

Vamos a llamar (E)PT-*on* a la forma *on* de nuestros dispositivos teóricos, mientras que usaremos (E)PT-*off* para sus estados *off*. La conductividad del estado *on* está controlada principalmente por el núcleo aromático de las estructuras conductoras **I**, y se espera una conducta similar en las estructuras que poseen una cadena alcoxido. Por lo tanto, y por simplicidad, hemos considerado PT-*on* como los estados *on* de los

¹⁴⁵Para una visión general de errores de DFT: (a) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. *Science* **2008**, *321*, 792-794. (b) Para un caso particular: Quek, S. Y.; Venkataraman, L.; Choi, H. J.; Louis, S. G.; Hybertsen, M. S.; Neaton, J. B. *Nanolett.* **2007**, *7*, 3477-3482.

¹⁴⁶Martin, S.; Haiss, W.; Higgins, S.J.; Nichols, R.J. *Nanoletters* **2010**, *10*, 2019.

dispositivos *off*, PT-*off2*, cuando calculamos la relación de cambio *on/off*. Sin embargo, se sabe que el ángulo de torsión también juega un papel importante en la conductividad de estos sistemas.¹⁴⁷ Por ello, las estructuras PT-*off1* y PT-*off2* que presentan ángulos de torsión diferentes se pueden utilizar para determinar la influencia del ángulo de torsión en la conductividad. Realizamos un razonamiento similar para seleccionar los dispositivos PTE-*on* y los estados *off* PTE-*off*.

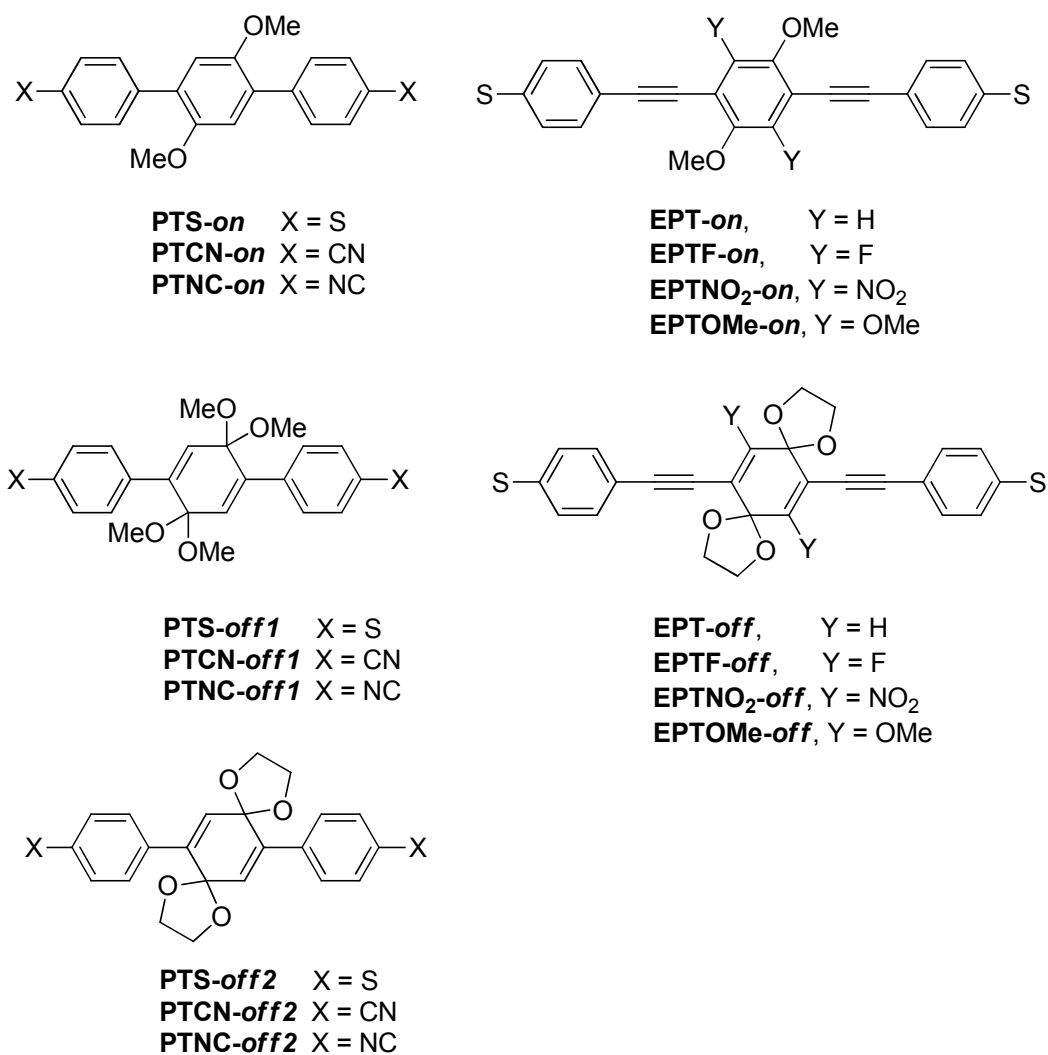


Figura 43. Estructuras seleccionadas para realizar los estudios teóricos.

¹⁴⁷Venkataraman, L.; Klere, J. E.; Nuckolls, C.; Hybertsen, M. S.; Stigerwald, M. L. *Nature* **2006**, *442*, 904.

Como se ha mencionado anteriormente la presencia de un grupo que actúe como conector entre los electrodos y la molécula es necesaria en las heteroestructuras experimentales electrodo-molécula-electrodo.¹¹⁵

Para llevar a cabo el estudio de los conectores, seleccionamos estructuras PT para calcular la relación de cambio *on/off* de los fusibles moleculares propuestos. Incluimos conectores con diferentes propiedades electrónicas:

- a) un grupo de anclaje rico en electrones basado en azufre (PTS), y
- b) dos grupos deficientes de electrones basados en nitrógeno con diferente afinidad por los metales, los nitrilos (débil) PTCN y los isonitrilos (fuerte) PTNC.^{121,148}

Como hemos mencionado, un problema en el estudio de las estructuras PT es la no planaridad y la correspondiente torsión angular entre los anillos aromáticos, lo cual es un parámetro clave en la conducción a través de estas moléculas. Este efecto se ha tomado en cuenta en el estudio de la conductividad a través de las conformaciones de mínima energía determinadas por los cálculos de DFT.

Una vez que realizamos el análisis de los conectores, para estudiar el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático central, seleccionamos las estructuras PTE, ya que son casi planas en sus estados fundamentales. Los espaciadores entre los anillos aromáticos aseguran que la presencia de los sustituyentes no afecta significativamente al ángulo de torsión del dispositivo y tales efectos pueden ser casi eliminados.

7.2. Metodología computacional.

Una aproximación común en este tipo de estudios es construir un dispositivo conceptual en el cual las moléculas son ancladas entre electrodos metálicos en una unión tipo sandwich. Esta configuración simula la aproximación usada frecuentemente en la microscopia de efecto túnel para medir la conductividad molecular.

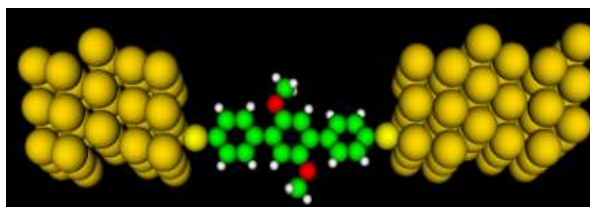


Figura 44. Molécula PTS-*on* enlazada a dos electrodos de oro.

¹⁴⁸Quinn, J. R.; Foss, F. W.; Venkataraman, L.; Hybertsen, M. S.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6714.

En este área, hay abundante bibliografía sobre sistemas que usan electrodos de oro tanto en estudios experimentales como teóricos. Por simplicidad y para facilitar la verificación experimental de nuestras predicciones, seleccionamos bloques de oro con superficies de Au (111) como electrodos para nuestro estudio. En lugar de simular los electrodos de Au con miles de átomos, simulamos las superficies de electrodos de Au usando una celda (4x4) con condiciones de enlaces periódicos. Así, definimos una supercelda consistente en dos láminas de 32 y 48 átomos, respectivamente, a ambos lados de la región de dispersión. El tamaño de la supercelda asegura que no hay una interacción significativa entre las moléculas de las superceldas vecinas.

Las estructuras PT y EPT se optimizaron previamente en fase gas mediante Gaussian 03 a nivel de DFT, usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de bases 6-31G(d,p) para todos los átomos. Estas estructuras optimizadas se unieron a los electrodos de Au. Por otro lado, la naturaleza de la unión depende de la naturaleza del conector. Las uniones azufre-oro se han estudiado extensamente. Aunque la naturaleza del enlace azufre-oro no está clara, recientemente se han logrado algunos avances,^{106,149} y los estudios teóricos predicen que las interacciones “triangular” (interacción con dos átomos de Au) y “piramidal” (interacción con tres átomos de Au) son las más favorables en términos de energía, aunque las diferencias obtenidas normalmente son pequeñas.^{150,151}

Como nuestro objetivo principal es determinar el cambio de conductividad y no la naturaleza real de la interacción Au-S, seleccionamos por simplicidad la configuración “piramidal”. Aunque las estructuras inclinadas son posibles, solo consideramos las configuraciones en las cuales las moléculas están en posición perpendicular a la superficie del electrodo sobre un hueco (triple) cúbico centrado en las caras (FCC).¹⁵² Se incluyó una capa de oro adicional en uno de los electrodos para asegurar que las dos conexiones S-Au están en sitios FCC similares. Además, en todos los dispositivos, fijamos la orientación del anillo central para cruzar las caras triangulares de la red cúbica centrada en las caras del Au. Este supuesto simplifica el estudio porque se

¹⁴⁹ Jadzinsky, P. D.; Calero, G.; Ackerson, J.; Bushnell, D. A.; Kornberg, R. D. *Science* **2007**, *318*, 430.

¹⁵⁰ Ke, S. H.; Baranger, H. U.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15897.

¹⁵¹ Grönbeck, H.; Curioni, A.; Andreoni, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3839.

¹⁵² Aquellas sobre un sitio de tres capas en el cual no hay átomo de Au en la segunda capa pero con un átomo de oro en la tercera capa.

conoce que en estos sistemas la conductividad depende de la intersección del plano de la molécula con las caras triangulares de la red cúbica centrada en las caras del Au.¹⁵³

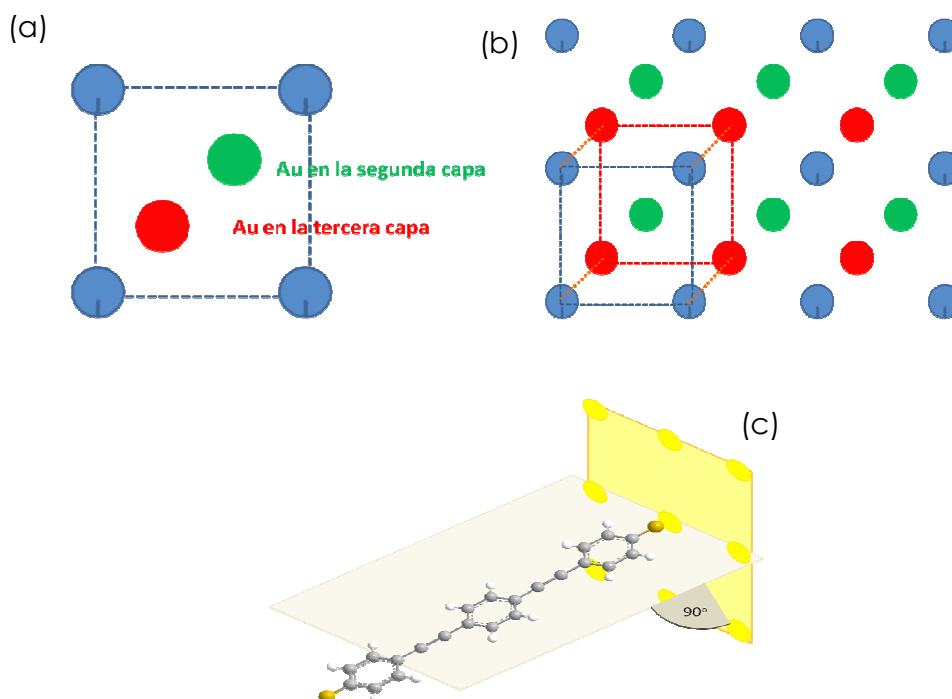


Figura 45. Representación de: (a) la unidad de superficie del Au (111) (1x1), (b) superficies (2x3) del Au (111), (c) Intersección del plano de la molécula en estudio con la cara del electrodo de Au.

Las moléculas PTS-*on* se emplean para encontrar la distancia óptima S-Au en la configuración piramidal para todos los dispositivos basados en PTS. Para este fin, relajamos por completo la supercélula incrementando gradualmente la distancia al electrodo hasta que las fuerzas son menores de 0.04 eV, empleando para ello el programa SIESTA (Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousands of Atoms).¹⁵⁴ La geometría de la supercélula se optimizó a nivel de DFT con el funcional “aproximación al gradiente generalizado Perdew Burke Ernzerhof” (GGA-PEB) con un conjunto de bases de polarización doble-Z plus para las moléculas orgánicas y los átomos de oro, con un parámetro de variación de energía de 5 mRy, y una red 5x5 Monkhorst-Pack para los cálculos de estructura electrónica. Durante estos cálculos, los electrones y núcleos centrales se reemplazan por pseudopotenciales de Troullier Martin.¹⁵⁵

¹⁵³ Andrews, D. Q.; Van Duyne, R.P.; Ratner, M.A. *Nanolett.* **2008**, *8*, 1120.

¹⁵⁴ Sanchez-Portal, D.; Ordejon, P.; Artacho, E.; Soler, J.M. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *65*, 45. Para una descripción completa del programa ver: www.uam.es/siesta

¹⁵⁵ Troullier, N.; Martins, J.L. *Phys. Rev. B* **1991**, *43*, 1993.

Con el fin de simplificar el estudio, seleccionamos la distancia inicial Au-Au de 2.88 Å en la construcción del electrodo Au y conservamos las caras de Au fijas durante el proceso de optimización. Esta es una suposición razonable debido a la baja distorsión esperada en el Au.^{118e,156,157} Aunque SIESTA soporta el tratamiento spin-polarizado de electrones, teniendo en cuenta la naturaleza de nuestro sistema empleamos solo cálculos no polarizados en este estudio. Con estas condiciones iniciales, encontramos que la distancia desde el azufre al sitio de contacto de oro de 2.25 Å presenta un mínimo de energía, siendo una distancia S-Au de 2.82 Å. Este valor es cercano a otros valores descritos en medidas similares Au-S.^{158,159,160} Para PTE-*on*, se obtuvo un mínimo de energía con un enlace S-Au ligeramente más corto, de 2.68 Å.

Una vez que se determinó la distancia S-Au, se conoce la distancia entre electrodos para los dispositivos *on*, siendo ésta de 19.86 Å para PTS-*on* y 24.52 Å para PTE-*on*. Para el resto de los dispositivos que contienen azufre (estados *off* PT-*off*, estados *on* PTEF-*on*, PTENO₂-*on*, PTEOMe-*on*, y todos los estados *off* PTE), y para imitar los dispositivos reales los cuales poseen una longitud fija, consideramos que la separación entre sus electrodos es también la correspondiente a PTS-*on* y PTE-*on*. Así pues se relajaron todas las estructuras completamente, dando dispositivos casi simétricos. La única excepción fue los dispositivos PTS-*off*, los cuales presentaron dos distancias diferentes desde el azufre al sitio de contacto (2.15 Å and 2.30 Å).

Los dispositivos funcionalizados con nitrilo e isonitridos PTCN-*on* y PTNC-*on* se construyeron siguiendo un razonamiento similar. En este caso, colocamos un conector nitrogenado. Las distancias óptimas de contacto para PTCN-*on* y PTNC-*on* son 2.25 Å y 2.12 Å respectivamente. Habiendo establecido estas distancias, fijamos el resto de los dispositivos.

Con los dispositivos PT y PTE optimizados, realizamos estudios computacionales combinando DFT y una aproximación con funciones de Green de no-equilibrio mediadas por el software Quantum Wise,¹⁶¹ para calcular las propiedades de transporte electrónico de los fusibles moleculares propuestos. Empleamos el funcional GGA-PEB,

¹⁵⁶ Ford, J.; Masens, C.; Cortie, M.B. *Surface Rev. Lett.* **2006**, *13*, 297.

¹⁵⁷ Xue, Y.; Ratner, M.A. *Phys. Rev. B* **2004**, *69*, 085403.

¹⁵⁸ Karzazi, Y.; Crispin, X.; Kwon, O.; Bredas, J.L.; Cornil, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **2004**, *387*, 502.

¹⁵⁹ Girlanda, M.; Cacelli, I.; Ferreti, A.; Macucci, M. *J. Comp. Elect.* **2005**, *4*, 87.

¹⁶⁰ Toher, C.; Sanvito, S. *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 155402.

¹⁶¹ Atomistix ToolKit version 2008.10, QuantumWise A/S (www.quantumwise.com)

con el conjunto de bases de polarización doble-Z-plus para las moléculas orgánicas y de polarización simple-Z-plus para los electrodos de Au. Se seleccionó una red 3x3 de Monkhorst-Pack para cálculos de estructura electrónica y una de muestreo 6x6 K en el espectro de transmisión con un parámetro de variación de energía de 5 mRy, en base a criterios de convergencia y coste computacional. Los valores de estos tres parámetros se han probado en estudios similares.¹⁶²

La corriente (I) se calcula como una función del voltaje usando la formula de Landauer (ecuaciones 1 y 2) donde e es la carga del electrón, h es la constante de Plank y T es la probabilidad de transmisión total (suma de todos los canales posibles). Se asume que el voltaje está distribuido uniformemente alrededor del nivel de Fermi de los electrodos.

$$I = \int_0^{\infty} [f(E + eV) - f(E)] G(E) \frac{dE}{e} \quad (1)$$

$$G(E) = \frac{2e^2}{h} \sum_{i,j} T_{i,j}(E) \quad (2)$$

7.3. Resultados

7.3.1. Influencia de los grupos de anclaje.

En la figura 46 se muestra una comparación entre los espectros de transmisión de los tres dispositivos PT a bajo voltaje ($\Delta V \approx 0$). Las propiedades de transporte de los dispositivos a bajo voltaje (V) están relacionadas con la naturaleza de la función de transmisión, $E_f \pm V/2$, siendo E_f el nivel de Fermi del Au. En este estudio además nos centramos principalmente en las proximidades de este nivel, teniendo en cuenta que se espera que los dispositivos electrónicos moleculares trabajen bajo un potencial relativamente bajo (menos de 1V).¹³¹ Sin embargo, desde un punto de vista más general, en la figura se muestra una ventana de voltaje de 4 eV alrededor del nivel de Fermi. Cuando el azufre es usado como conector, podemos observar pico anchos, los cuales corresponden a un régimen de acoplamiento fuerte (Figura 45). La principal característica es que los coeficientes de transmisión cercanos al nivel de Fermi correspondientes a los dispositivos en *on*, PTS-*on* (1a), son más altos que aquellos que corresponden a los dispositivos en *off*, PTS-*off1* (1b) y PTS-*off2* (1c). Esto está relacionado con la presencia de una resonancia amplia y casi transparente desde -0.28 a

¹⁶² Hoft, R. C.; Ford, M.J.; Cortie, M.B. *Molecular simulation* **2007**, 33, 897.

-0.94 eV para el dispositivo PTS-*on*. Un análisis de los autocanales demuestra que solo un canal permanece abierto en todo el rango de energía estudiado ($E_f \pm 2.0$ V) en los tres dispositivos. El análisis MPSH (“Molecular Projection Self-consistent Hamilton”) es una herramienta útil para clarificar el papel de la molécula en el comportamiento del sistema global, relacionando o no los picos de transmisión con la molécula.

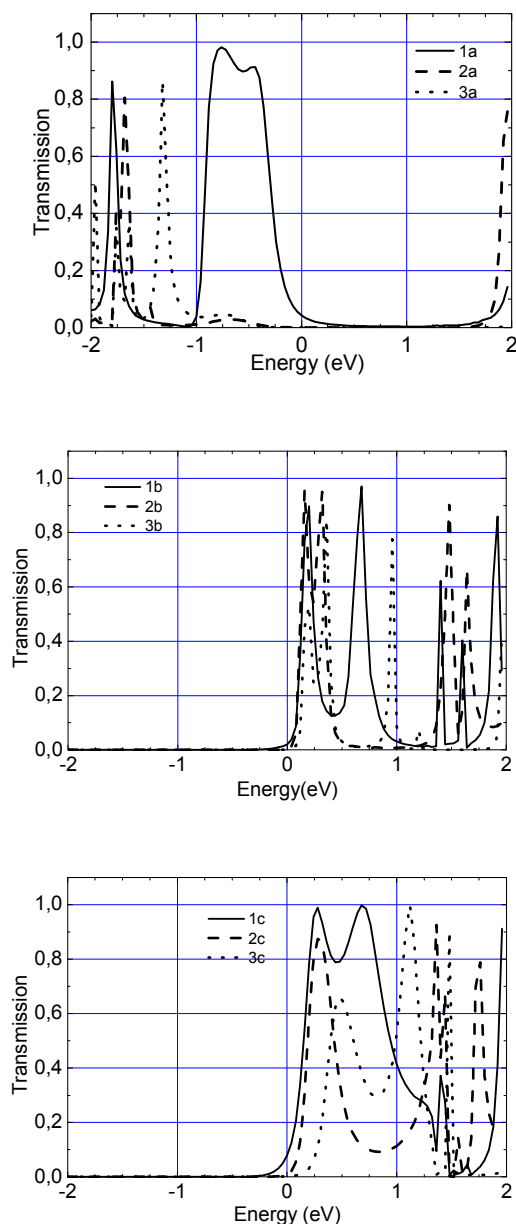


Figura 46. Coeficientes de transmisión de los dispositivos PT a bajo voltaje. (1:PTS, 2:PTCN y 3:PTNC; a:PT-*on*, b: PT-*off1* y c: PT-*off2*).

Consecuentemente con los resultados mencionados, un análisis del dispositivo PTS-*on* demuestra que este pico de transmisión amplio deriva de la presencia del nivel

HOMO a -0.42 eV y el nivel HOMO-1 a -0.89 eV de la molécula. Además, se observa una función de onda altamente deslocalizada de los niveles HOMO y HOMO-1 en los gráficos de isosuperficies MPSH para el dispositivo PTS-*on*. Por lo tanto, la presencia de estas moléculas logra una buena conexión entre los electrodos metálicos, maximizando los coeficientes de transmisión.

La predicción del voltaje al cual se produce el cambio *on/off* en estado sólido no es una tarea simple a causa del ensanchamiento de los niveles moleculares debido a la interacción con los electrodos y el alineamiento de estos niveles con respecto a la energía de Fermi del electrodo. En una aproximación sencilla, se espera que la reacción de oxidación para estos sustratos ocurra cuando la diferencia de voltaje, centrado en la energía de Fermi del electrodo, incluya al nivel del HOMO ensanchado, siendo la probabilidad máxima de tal cambio *on/off* cuando la energía del nivel de Fermi en presencia de voltaje coincida con el nivel del HOMO. Por lo tanto, se puede predecir un potencial de oxidación (aprox. 0.5 - 0.9 V) para estas estructuras con conexiones azufre/oro. Sin embargo, los cálculos de DFT normalmente sobreestiman los valores del HOMO y podemos esperar potenciales de oxidación más elevados en experimentos reales.¹⁶³ Este valor de voltaje *on/off* es importante porque limita el voltaje de trabajo, el cual debe ser siempre más pequeño con el fin de que el dispositivo trabaje adecuadamente. Todos estos supuestos están limitados por el hecho de que en este trabajo estamos considerando solo el transporte coherente en los estados *on* y *off* y no el proceso dinámico inherente del proceso de cambio, el cual podría estar relacionado con mecanismos de hopping. En ese caso, se podrían desarrollar cargas instantáneas en la molécula y probablemente el espectro de transmisión podría cambiar. Aunque el mecanismo preciso de la transformación *on/off* no es bien conocido en medio homogéneo, nuestros cálculos previos sugieren que la geometría global del sistema se retiene durante el proceso de cambio a pesar de la generación de carga en la molécula.

En los dispositivos PTS-*off1* y PTS-*off2* el transporte de electrones es dominado también por picos amplios (PTS-*off1*, -0.52 eV a -0.82 eV; PTS-*off2*, -0.52 eV a -1.0 eV) pero con coeficientes de transmisión más bajos. En este caso, los bajos valores de transmisión sugieren una mezcla desfavorable entre los niveles electrónicos de los electrodos metálicos a estas energías. Un análisis MPSH similar al anterior (Figura 47) demuestra que la molécula tiene niveles de energía a estas energías, pero se hayan

¹⁶³ Pemmaraju, C. D.; Archer, T.; Sánchez-Portal, D.; Sanvito, S. *Phys. Rev. B* **2007**, *75*, 045101.

altamente localizados solo en una mitad de la molécula, como inicialmente habíamos propuesto, basándonos en el carácter aislante de las estructuras tipo II.¹⁶⁴ Aunque los niveles HOMO y HOMO-1 deberían estar degenerados en los dispositivos PTS-*off1* y PTS-*off2*, previamente hemos comentado que éstos están unidos asimétricamente a los electrodos y esta asimetría se manifiesta en el correspondiente alineamiento de estos niveles. Esta asimetría no tiene consecuencias significativas en el mecanismo de transporte pero podría promover curvas I/V asimétricas.

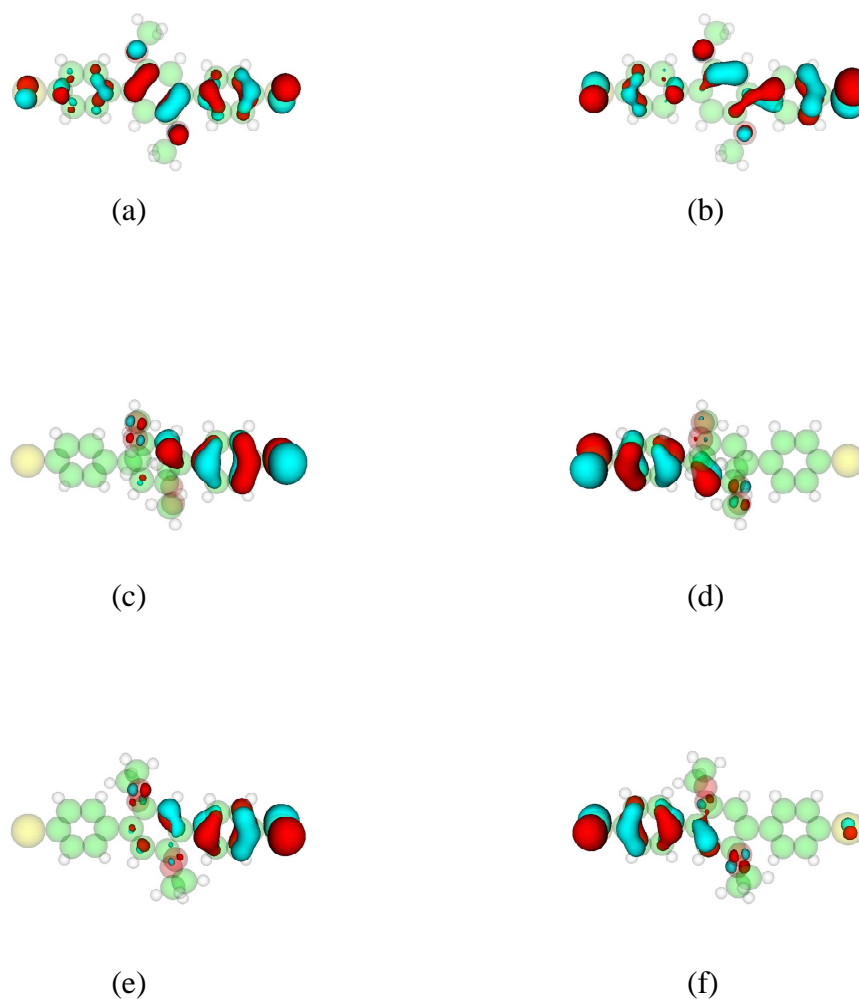


Figura 47: Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTS a bajo voltaje ($V = 0$): (a) nivel HOMO del dispositivo PTS-*on* a -0.42 eV. (b) nivel HOMO-1 del dispositivo PTS-*on* a -0.89 eV. (c) nivel HOMO del dispositivo PTS-*off1* a -0.62 eV. (d) nivel HOMO-1 del dispositivo PTS-*off1* a -0.95 eV. (e) nivel HOMO del dispositivo PTS-*off2* a -0.67 eV. (f) nivel HOMO-1 del dispositivo PTS-*off2* a -0.89 eV.

¹⁶⁴ Andrews, D. Q.; Cohen, R.; Van Duyne, R.P.; Ratner, M.A. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 174718.

Se podría argumentar que la desconexión se deriva de las diferencias en el ángulo de torsión en los tres dispositivos, pero esta no es la única razón: el dispositivo PTS-*off1* (16.0°) presenta un ángulo de torsión menor que PTS-*on* (25.9°). Sin embargo, si comparamos los dispositivos *off* PTS-*off1* and PTS-*off2*, la relación esperada entre los ángulos de torsión y la conductividad se recupera (PTS-*off1*, 16.0°, PTS-*off2*, 42°).

El uso de conectores nitrogenados cambia el perfil de los espectros de transmisión. En estos casos, la conducción es controlada por el LUMO.^{118e,157} También hemos observado que se obtienen picos más estrechos en el caso del nitrilo (PTCN) a causa de la interacción débil esperada entre este grupo y las superficies de oro. Como en el caso de los dispositivos PTS, solo hay un autocanal abierto en la ventana de voltaje estudiada. Además, el máximo del espectro de transmisión está relacionado con la presencia de niveles de energía con alta contribución de la molécula orgánica original (PTCN-*on*, 0.14, 0.63 eV, PTCN-*off1*, 0.12, 0.28 eV, PTCN-*off2*, 0.14, 0.31 eV, PTNC-*on*, 0.11, 0.52 eV, PTNC-*off1*, 0.10, 0.22 eV, PTNC-*off2*, 0.24, 0.34 eV). La principal diferencia respecto a los dispositivos PTS es que los coeficientes de transmisión correspondientes a las estructuras *off* son relativamente altos. Los gráficos de isosuperficie MPSH para los dispositivos PTCN y PTNC (figuras 48 y 49) demuestran la razón para este comportamiento. Todos los niveles LUMO están deslocalizados a lo largo de toda la molécula, siendo ineficiente el desacoplamiento de las dos subunidades en los estados *off*. Otra diferencia comparada con los dispositivos PTS-*on* es el voltaje de cambio *on/off* esperado, el cual está relacionado con el nivel HOMO. En este caso, tales niveles están localizados a -2.61 eV para las estructuras PTCN-*on* y -2.56 eV para las estructuras PTNC-*on*. En esta situación, se requiere un voltaje de cambio *on/off* no deseable por encima de 6 V para provocar el cambio.

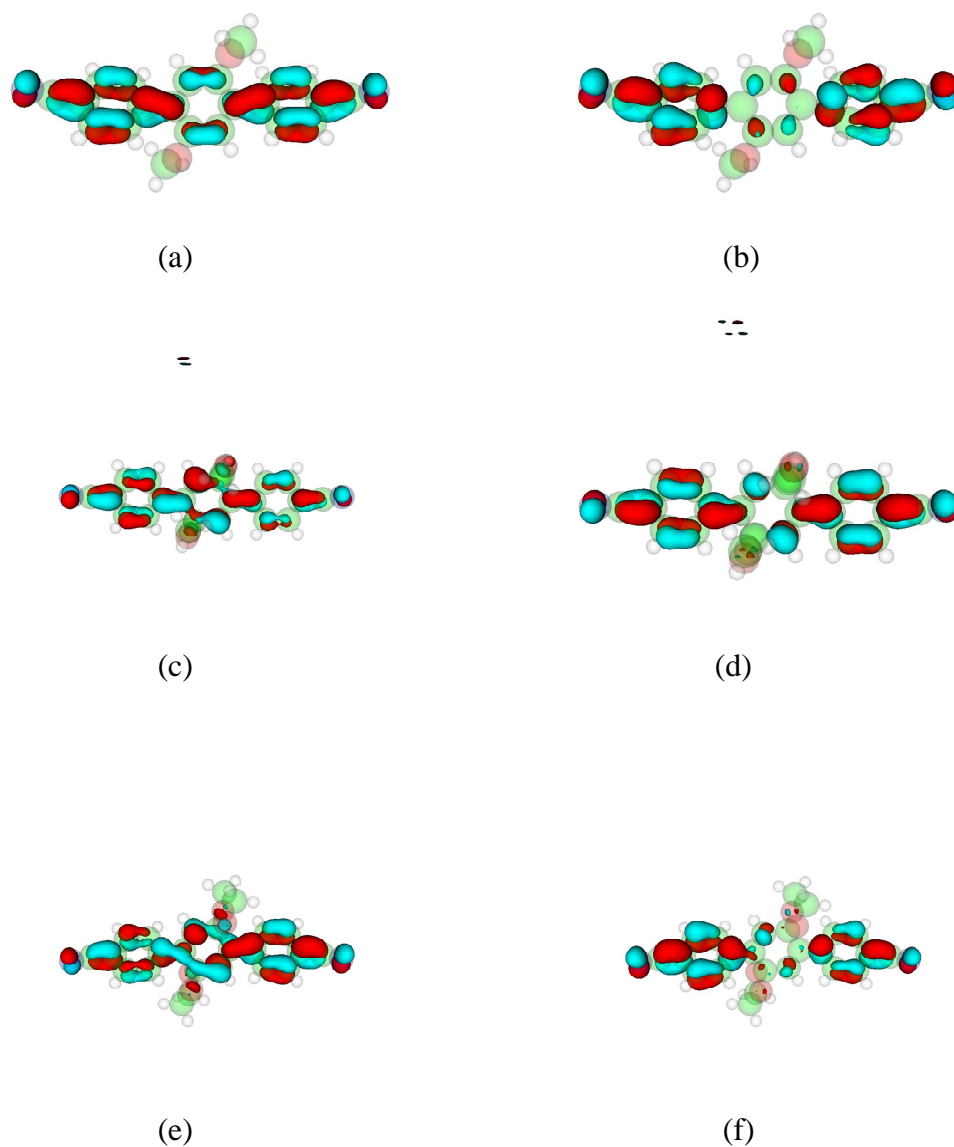


Figura 48: Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTCN a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel LUMO del dispositivo PTCN-*on* a 0,14 eV. (b) nivel LUMO+1 del dispositivo PTCN-*on* a 0,63 eV. (c) nivel LUMO del dispositivo PTCN-*off1* a 0,12 eV. (d) nivel LUMO+1 del dispositivo PTCN-*off1* a 0,28 eV. (e) nivel LUMO del dispositivo PTCN-*off2* a 0,14eV. (f) nivel LUMO+ del dispositivo PTCN-*off2* a 0,31 eV.

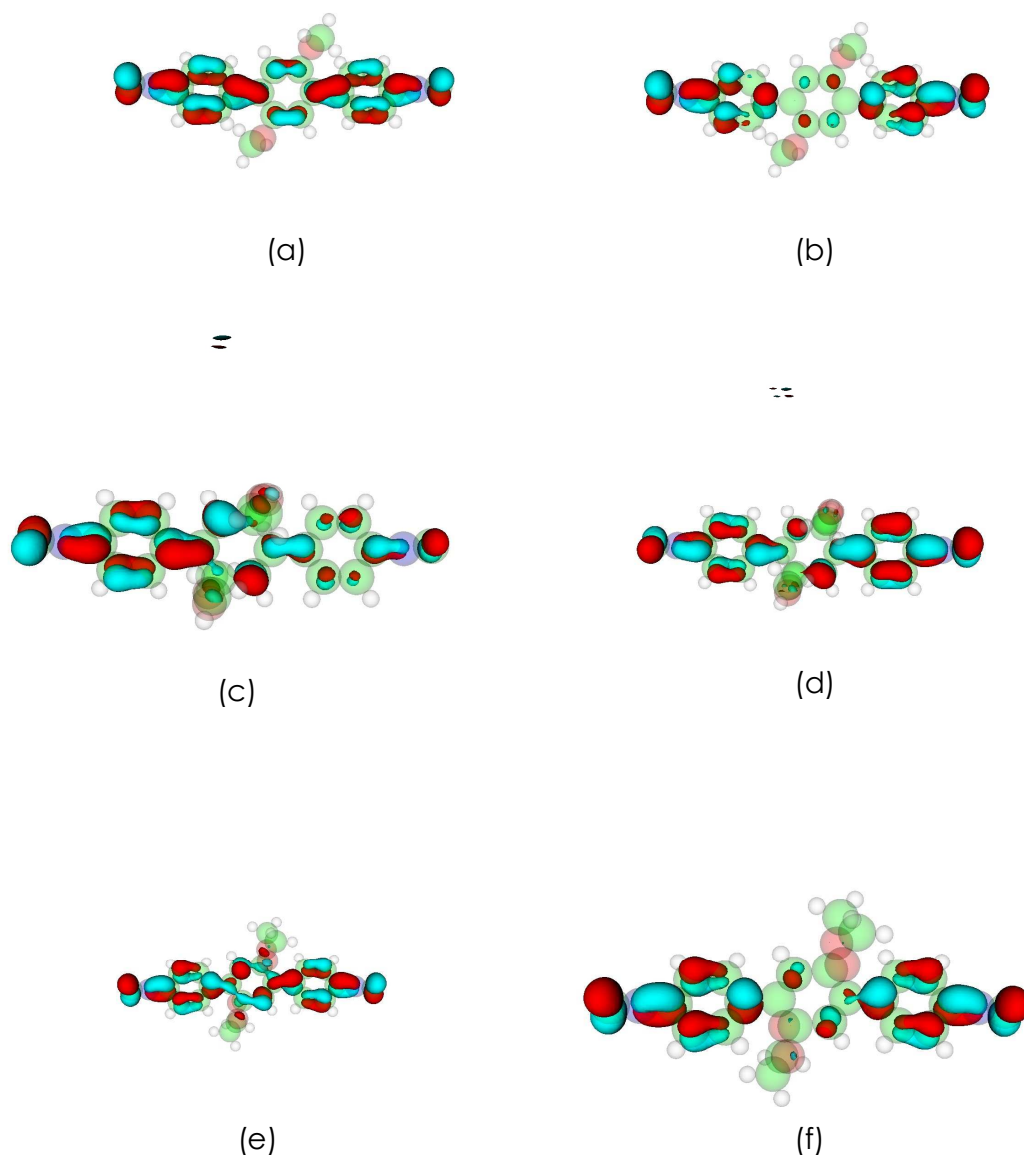


Figura 49: Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTNC a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel LUMO del dispositivo PTNC-*on* a 0,11 eV. (b) nivel LUMO+1 del dispositivo PTNC-*on* a 0,52 eV. (c) nivel LUMO del dispositivo PTNC-*off1* a 0,10 eV. (d) nivel LUMO+1 del dispositivo PTNC-*off1* a 0,22 eV. (e) nivel LUMO del dispositivo PTNC-*off2* a 0,24eV. (f) nivel LUMO+1 del dispositivo PTNC-*off2* a 0,34 eV.

También se pudo calcular la intensidad de corriente (I_A) a través de todos estos dispositivos. Como comentamos anteriormente, estamos interesados principalmente en la región a bajo voltaje porque los sistemas reales trabajarán a bajo voltaje. Por lo tanto, seleccionamos una ventana de 1.5 V, teniendo en cuenta también el valor experimental de los picos de oxidación de los terfenilos en solución que habíamos obtenido mediante

la voltametría cíclica. Las intensidades de corriente calculadas a diferentes voltajes para los dispositivos PT se muestran en las correspondientes curvas I-V de las Figura 50.

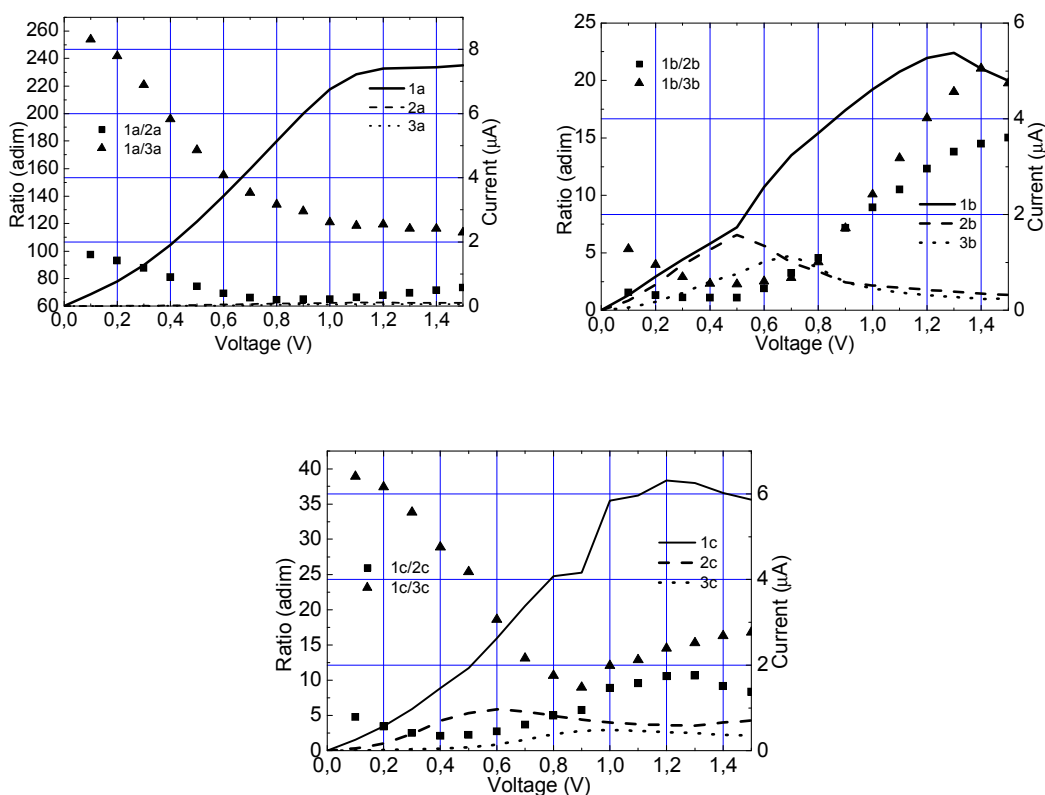


Figura 50. Curvas I-V y relación de cambio en función del voltaje. (1:PTS, 2:PTCN y 3:PTNC; a:PT-on, b: PT-off1 y c: PT-off2)

De acuerdo con el espectro de transmisión, la conductividad de las estructuras conductoras PT-on es más alta que las estructuras aislantes PT-off. Este hecho es especialmente significativo para las estructuras enlazadas con azufre. No obstante, los dispositivos con longitud y estructura similar, tales como PT-off1 y PT-off2, muestran diferencias significantes en la conductividad, probablemente debido a los diferentes valores del ángulo de torsión. Merece la pena señalar esta característica, porque el ángulo de torsión parece ser controlado por la naturaleza de las cadenas laterales. Fusibles moleculares conteniendo otras cadenas laterales más elaboradas podrían presentar un doble proceso de cambio: una desconexión en el sistema π -conjugado y una torsión angular más alta.

Las curvas I/V son altamente simétricas con la excepción de las estructuras off del dispositivo PTS-on, debido a la ligera asimetría en los conectores comentada previamente. Incluso en este caso límite las diferencias de corriente son inferiores al 7%

y con el fin de simplificar la gráfica, solo hemos mostrado la curva I/V en la misma dirección en todos los casos. También se pudo observar conductancia diferencial negativa (CDN) en los dispositivos PTCN y PTNC. Este hecho se relaciona con desajustes entre el nivel de Fermi de los electrodos y los niveles moleculares derivados de la presencia de un campo eléctrico entre los electrodos debido a la presencia de voltaje.

En todos estos sistemas la corriente no tiene una conducta óhmica y las relaciones de cambio *on/off* son, consecuentemente, dependientes del voltaje. Hemos estimado las relaciones de cambio *on/off* desde 97 a 0.1V hasta 71 a 1.5 V para los dispositivos PTS-*on*/PTS-*off*1, y desde 253 a 0.1 V hasta 116 a 1.5 V para los dispositivos PTS-*on*/PTS-*off*2. Se obtienen valores más bajos para los dispositivos PTCN y PTNC. Por ejemplo, se obtiene un valor máximo de 21 a 1.4 V para la pareja PTCN-*on*/PTCN-*off*2 y un valor máximo de 38 a 0.1 V para la pareja PTNC-*on*/PTNC-*off*2. Las estructuras PT-*off*2 siempre muestran los mejores valores de cambio, teniendo en cuenta que presentan mayores ángulos de torsión.

7.3.2. Efecto de los sustituyentes en el anillo aromático central.

Seleccionamos los sustituyentes de las estructuras PTE con el fin de cambiar la riqueza electrónica de la subunidad aromática central.^{116b,165} Esto podría tener dos consecuencias:

- a) Un cambio en el potencial de oxidación del estado *on*,
- b) Un cambio en el alineamiento de los niveles de energía moleculares con el nivel de Fermi del oro, lo cual es esencial para el transporte electrónico.

La primera es interesante debido a que permite la selección de fusibles moleculares con diferentes voltajes de cambio *on/off* dependiendo de los sustituyentes sobre el anillo central. La segunda, obviamente, está relacionada con la eficiencia del dispositivo. Teniendo en cuenta que el mejor resultado en el proceso *on/off* se obtiene cuando se usa azufre como átomo conector, centramos nuestro estudio en estructuras que contienen a este átomo. En relación con los sustituyentes, además de los sistemas modelos PTE-*on* y PTE-*off*, seleccionamos los dispositivos con dos grupos desactivantes comunes (electrón-atrayente) como el flúor (PTEF-*on* y PTEF-*off*, R = F) y el nitro (PTENO₂-*on* y PTENO₂-*off*, R = -NO₂) y con un activante típico (electrón donante) como el grupo

¹⁶⁵ Chen, H.; Lu, J. Q.; Wu, J.; Note, R.; Mizuseki, H.; Kawazoe, Y. *Phys. Rev. B* **2003**, *67*, 113408.

metoxi (PTEOMe-*on* y PTEOMe-*off*, R = OMe).¹⁶⁶ Aunque el flúor es el menos desactivante de la familia de los haluros, este es el que presenta el menor volumen atómico y, consecuentemente es el que provoca menor distorsión en la estructura madre.

El espectro de transmisión de los dispositivos PTE *on*, mostrado en la fig.51, muestra una resonancia casi transparente desde -0.3 a -1.0 eV, similar a la de los dispositivos PTS-*on* descritos previamente.

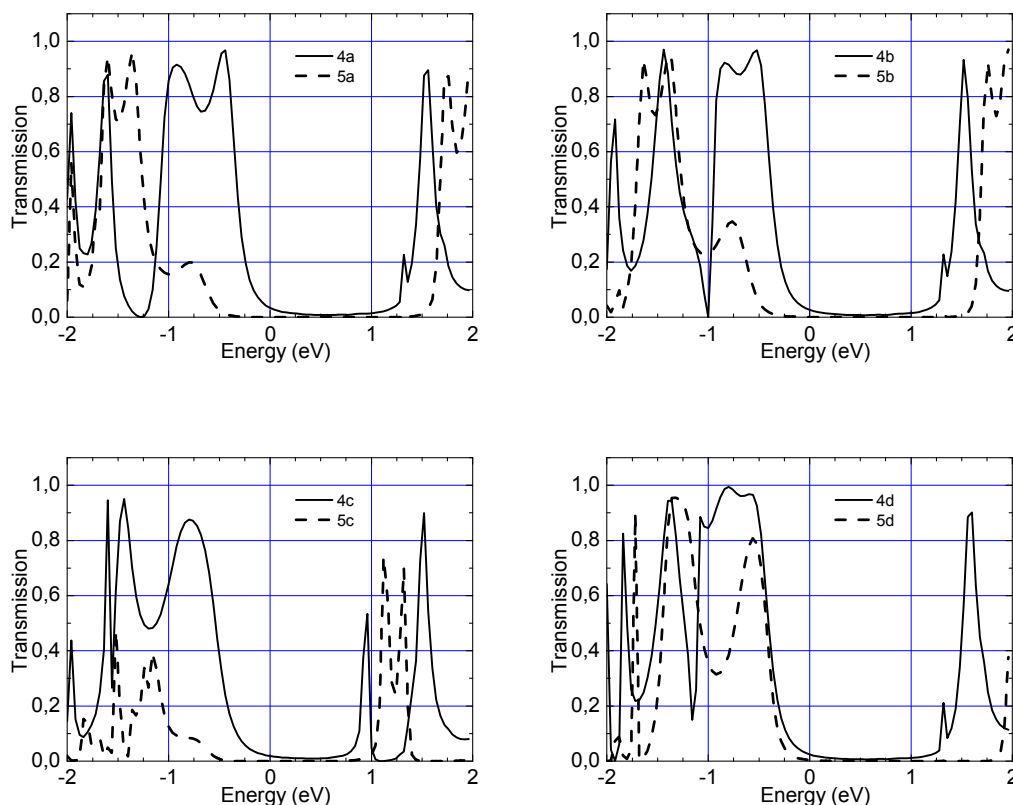


Figura 51. Espectros de transmisión para los dispositivos PTE a bajo voltaje (4: PTEX-*on*, 5:PTEX-*off*;a: X=H, b: X=F, c: X=NO₂, d: X=OMe).

El primer máximo está de nuevo correlacionado con la presencia de una función de onda altamente deslocalizada del nivel HOMO, como se observa en los gráficos de isosuperficies MPSH para los dispositivos *on* (PTE-*on*, -0.46 eV, PTEF-*on*, -0.52 eV, PTENO₂-*on*, -0.70, PTEOMe-*on*, -0.40 eV) (figuras 52-55). Las diferencias en energías de estos MPSH, entre la estructura PTE-*on* y las estructuras modificadas PTE-*on*, deberían depender de los efectos activantes y desactivantes de los sustituyentes en el anillo aromático. Sin embargo, si consideramos al dispositivo PTE-*on* como referencia,

¹⁶⁶ Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

solo podríamos observar un decrecimiento significativo en la energía del nivel HOMO del dispositivo PTENO₂-*on* (0.24 meV). Otras variaciones de 0.06 meV están dentro de los límites de error de los cálculos de DFT y ciertamente no pueden ser atribuidos a los efectos electrónicos de los sustituyentes.

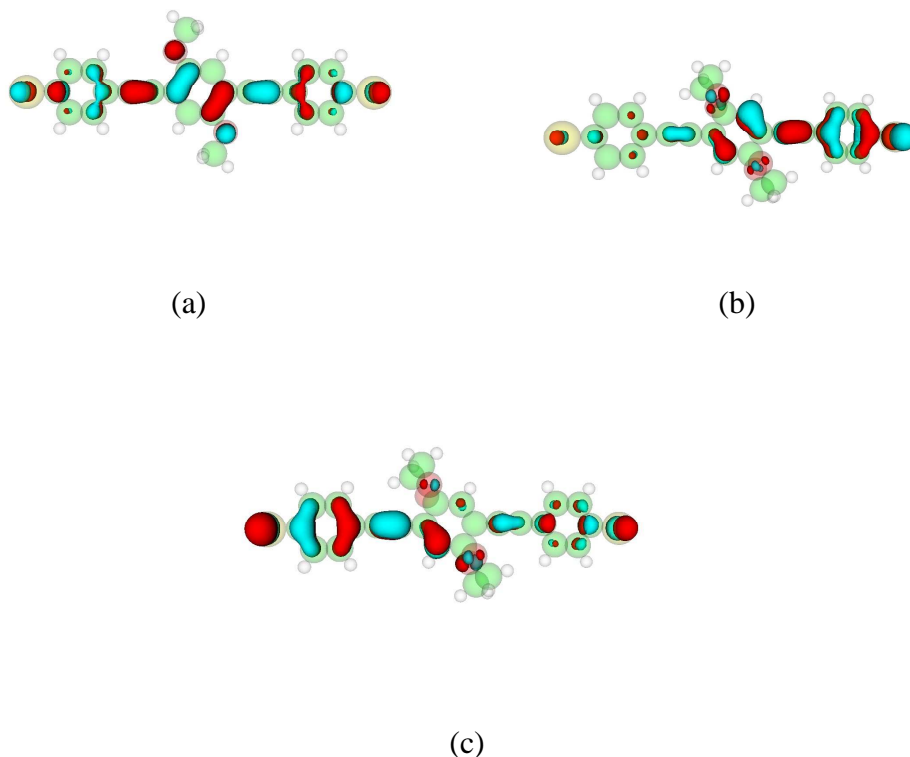


Figura 52. Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTE a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel HOMO del dispositivo PTE-*on* a -0,46 eV. (b) nivel HOMO del dispositivo PTE-*off* a -0.76 eV. (c) nivel HOMO-1 del dispositivo PTE-*off* a -0.92 eV.

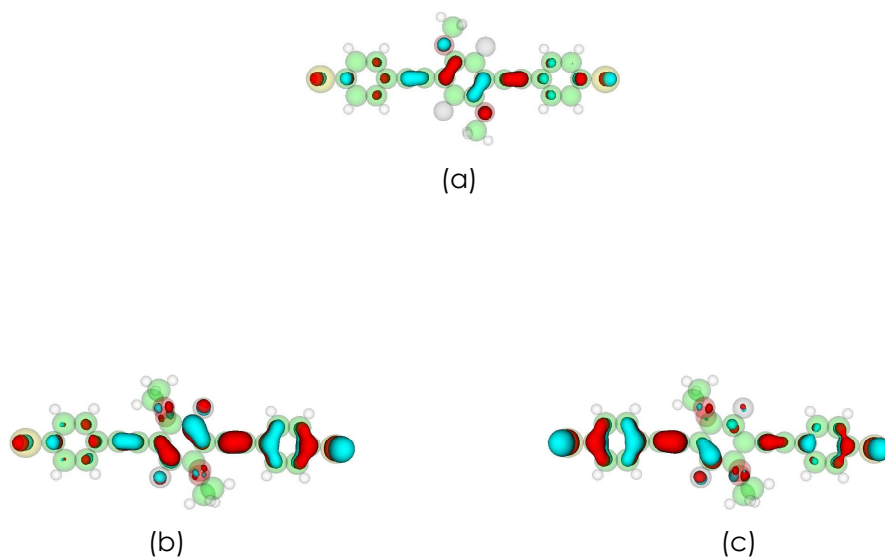


Figura 53. Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTEF a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel HOMO del dispositivo PTEF-*on* a $-0,52$ eV. (b) nivel HOMO del dispositivo PTEF-*off* a -0.74 eV. (c) nivel HOMO-1 del dispositivo PTEF-*off* a -0.94 eV.

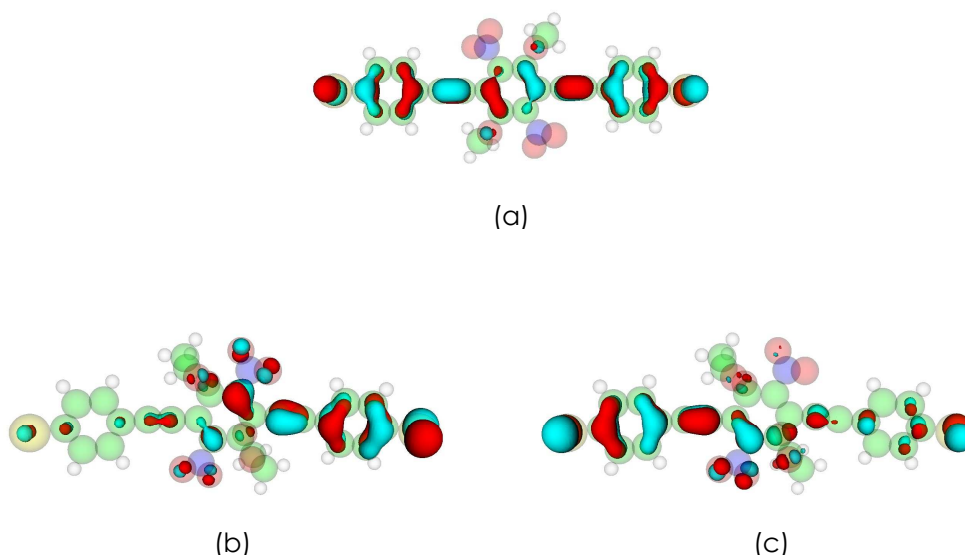


Figura 54. Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTENO₂ a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel HOMO del dispositivo PTENO₂-*on* a $-0,70$ eV. (b) nivel HOMO del dispositivo PTENO₂-*off* a -0.71 eV. (c) nivel HOMO-1 del dispositivo PTENO₂-*off* a -0.81 eV.

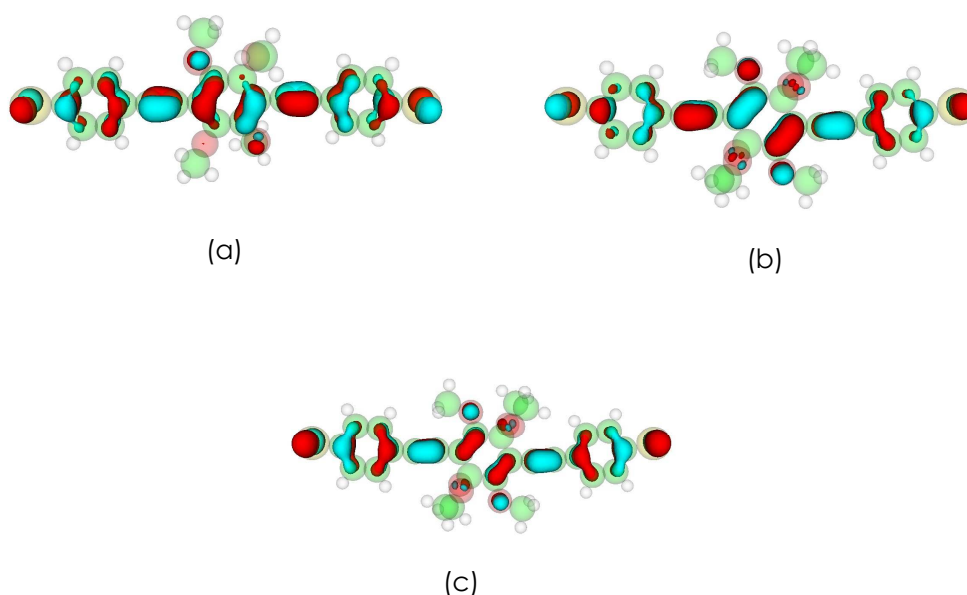


Figura 55. Gráficos de isosuperficie de las funciones de onda MPSH para los dispositivos PTEOMe a bajo voltaje ($V = 0$) a diferentes energías: (a) nivel HOMO del dispositivo PTEOMe-*on* a $-0,40$ eV. (b) nivel HOMO del dispositivo PTEOMe-*off* a -0.49 eV. (c) nivel HOMO-1 del dispositivo PTEOMe-*off* a -0.73 eV.

En relación a los dispositivos *off*, a bajo voltaje los coeficientes de transmisión más bajos se obtuvieron con el dispositivo PTENO₂-*off*, el cual posee el grupo más desactivante estudiado. Consecuentemente, los coeficientes de transmisión más altos corresponden al dispositivo PTEOMe-*off*, con el grupo activante –OMe. El dispositivo PTE-*off* que contienen flúor y el dispositivo modelo PTE-*off* muestran valores intermedios, presentando el dispositivo PTEF-*off* valores ligeramente más elevados. Un incremento en la densidad electrónica en las estructuras *off* parece derivar en una desconexión ineficiente entre las dos subunidades. El análisis MPSH de los dispositivos PTE demuestra este hecho. Dos niveles MPSH están presentes dentro de la ventana de voltaje en todos los dispositivos PTE *off* (PTE-*off*, -0.76 y -0.92 eV, PTEF-*off*, -0.74 y -0.94 eV, PTENO₂-*off*, -0.71 y -0.81 eV, PTEOMe-*off*, -0.49 y -0.73 eV). La no degeneración de los niveles HOMO y HOMO-1 en los dispositivos PTE *off* de nuevo revela pequeñas asimetrías en la geometría de los dispositivos. Se pueden apreciar diferencias significativas en los gráficos de isosuperficies de los correspondientes MPSH. Las estructuras PTE *on* presentan un orbital completamente conjugado mientras que las estructuras *off* solo son desconectadas eficientemente en los dispositivos que poseen como sustituyentes el grupo nitro (PTENO₂-*off*) y el hidrógeno (PTE-*off*).

Las curvas I-V (Figuras 56 (a)-(d)) y las relaciones de cambio (Figura 56 (e)) a diferentes voltajes se calcularon para los dispositivos PTE-*on* y PTE-*off*. Desde un punto de vista práctico, la pareja PTENO₂-*on*/PTENO₂-*off* presenta la mejor relación de cambio *on/off* a bajo voltaje desde 636 a 0.1 V a 52 a 1.5 V. Es de destacar que se pueden obtener relaciones útiles usando la pareja simple, no sustituida, PTE-*on*/PTE-*off* (152 a 0.1 V y 61 a 1.5V).

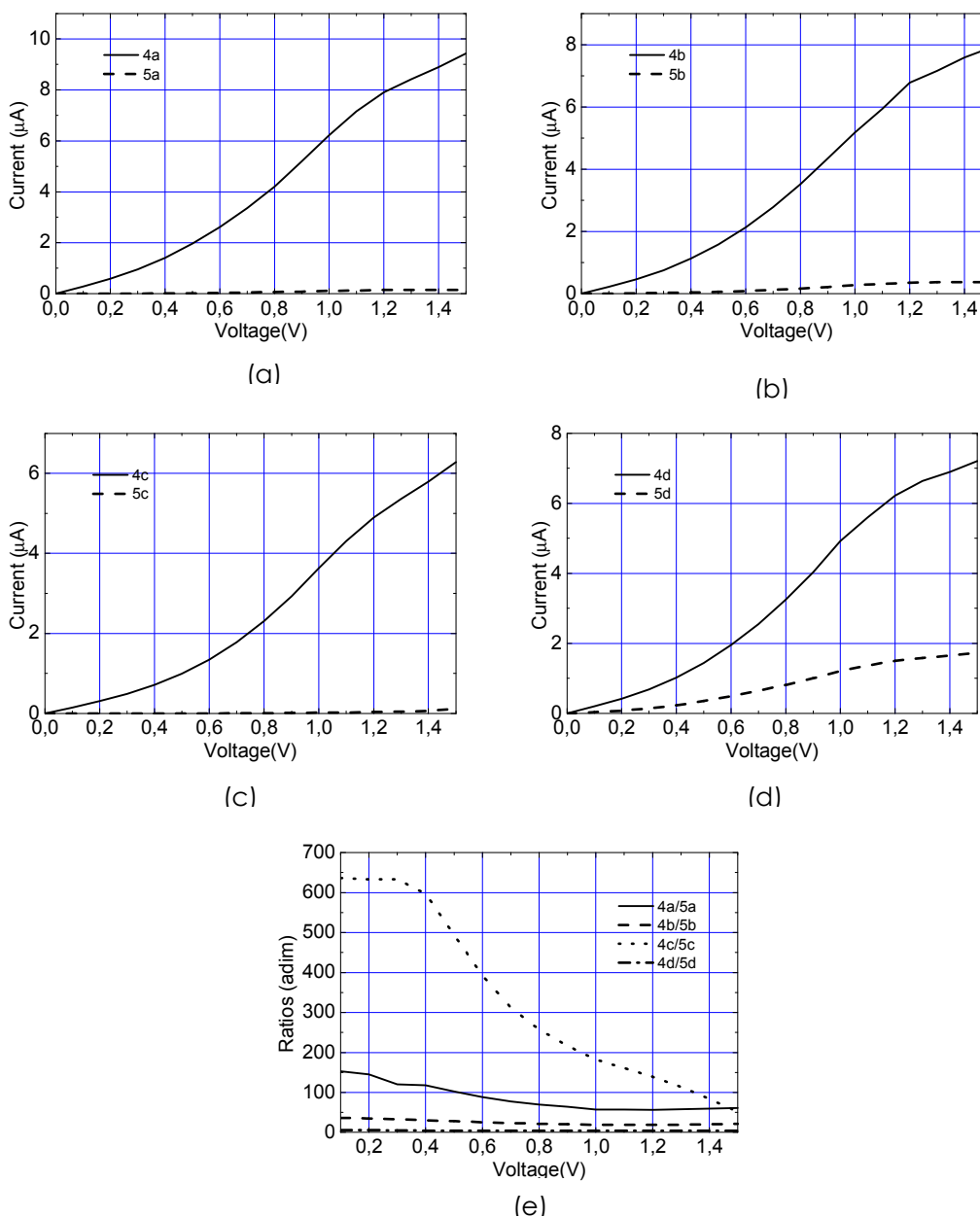


Figura 56. Curvas I-V y relación de cambio en función del voltaje para las parejas PTE a bajo voltaje (4: PTEX-*on*, 5:PTEX-*off*; a: X=H, b: X=F, c: X=NO₂, d: X=OMe).

CONCLUSIONES

- En este capítulo se ha presentado un estudio profundo de las características químicas y electroquímicas de las parejas dialcoxibenceno/ bisacetales de quinona como “fusible molecular”, con potenciales aplicaciones en el campo de la nanoelectrónica.
- Estas parejas se han sintetizado mediante reacciones de acoplamiento sencillas, muy utilizadas en la electrónica molecular garantizando su incorporación en estructuras moleculares elaboradas sin problemas (requerimiento i).
- Los estudios de voltametría cíclica han demostrado que la oxidación de los *p*-dialcoxibencenos a bisacetales de quinona tiene lugar a un voltaje fijo.
- Medidas de gaps ópticos y cálculos teóricos de estos fusibles moleculares usando SIESTA y códigos Quantum Wise sugieren diferencias de dos órdenes de magnitud en conductividad entre los dos estados *on/off* a bajo voltaje. Esto cumple el requerimiento ii impuesto para un nanofusible.
- Cálculos teóricos apoyados por estudios de difracción de rayos X de las estructuras de diferentes parejas muestran el destacable comportamiento geométrico de nuestros sistemas, el cual no tiene precedente, en la literatura (requerimiento iii).
- Hemos podido determinar que los bisacetales de quinona no muestran picos u ondas de oxidación o reducción en un rango de 4 V vs Fc/Fc⁺ (requerimiento iv).
- También se disponen de métodos para una transformación directa desde bisacetales de quinona a *p*-dialcoxibencenos (requerimiento v).
- Los estudios teóricos predicen que la mejor relación del cambio *on/off* se obtendrá empleando átomos de azufre como conectores entre la molécula y los electrodos (PTS y PTES). En estos casos particulares el espectro de transmisión corresponde a un sistema en el cual la conductividad molecular es HOMO-controlada. Con respecto al efecto de la riqueza electrónica sobre la relación *on/off* encontramos que esta relación se mejora mediante la sustitución del anillo central con grupos fuertemente desactivantes (NO₂). Como el voltaje del cambio *on/off* está controlado por la posición del nivel HOMO y esta no cambia sustancialmente por la presencia de distintos sustituyentes, predecimos una influencia relativamente pequeña de los sustituyentes sobre el voltaje de cambio *on/off* para dispositivos en estado sólido.

CAPÍTULO 2. PARTE EXPERIMENTAL.

TÉCNICAS GENERALES (Común para todos los capítulos)

- Instrumentación

1. *Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).*

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se llevaron a cabo en los espectrómetros BRUKER AC 300 (300 y 75 MHz, respectivamente) y BRUKER AC 500 (500 y 125 MHz, respectivamente), de la Universidad Autónoma de Madrid y en los espectrómetros Variant 400 L900 (400 y 100 MHz, respectivamente) y Variant 500 L 900 (500 y 125 MHz, respectivamente) del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. El disolvente empleado se indica en cada caso. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con la letra "a". En ^{13}C -RMN el grado de sustitución de los carbonos se realiza siguiendo la secuencia de pulsos DEPT.

2. *Espectrometría de masas*

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70 eV, bombardeo de átomos rápidos (FAB), Electrospray (ESI) o desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI) como modo de ionización. Los resultados se expresan en función de la relación carga/masa (m/z) para los picos más importantes.

3. *Espectrometría UV-vis.*

Los espectros de UV-Vis se han realizado en un espectrómetro Helyos α en diclorometano a temperatura ambiente.

4. Oxidación electroquímica.

La electrolisis se lleva a cabo en un aparato de célula simple en MeOH, empleando una gasa circular de platino como ánodo (5 cm x 5cm en diámetro) malla de 45, un electrodo de grafito (9 mm x 40 mm) como cátodo, y una fuente de energía AMEL (model 549).

5. Voltametría

El equipo utilizado para realizar los estudios de voltametría es un AUTOLAB, PGSTAT30, GPES Manager. En la cubeta tenemos los siguientes electrodos: como electrodo de trabajo utilizamos un electrodo de platino, como electrodo de referencia utilizamos uno de plata y como contraelectrodo utilizamos también un electrodo de platino. Como utilizamos un cuasi electrodo añadimos ferroceno o decametilferroceno para obtener un potencial de referencia. Los potenciales obtenidos se expresan en voltios (V). Como electrolito soporte utilizamos una disolución 0.15M de $\text{BuN}^+\text{PF}_4^-$ en acetonitrilo desoxigenado y seco. Para realizar las medidas de nuestros productos se prepara una disolución $2 \cdot 10^{-3}\text{M}$ del producto a medir en la disolución del electrolito soporte. Las medidas se realizan en atmósfera inerte.

6. Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.040 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI. El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía flash.¹⁶⁷ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. La elución se lleva a cabo en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina (CCF).

¹⁶⁷ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

- Reactivos y disolventes

Los disolventes anhidros utilizados (THF, CH₂Cl₂, DMSO, DMF, MeOH, dioxano, tolueno y acetonitrilo) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en literatura.¹⁶⁸

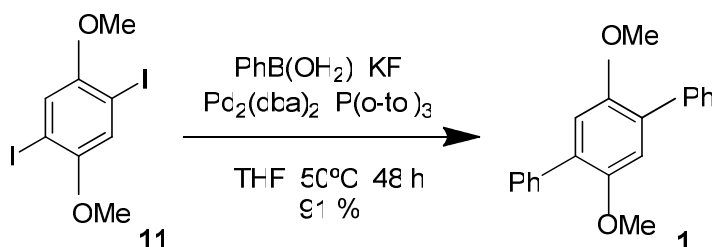
- Reacciones en atmósfera inerte.

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente se aplica vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS.

1. Preparación de *p*-dialcoxibencenos **1-10**.

1.1. Producto **1**.



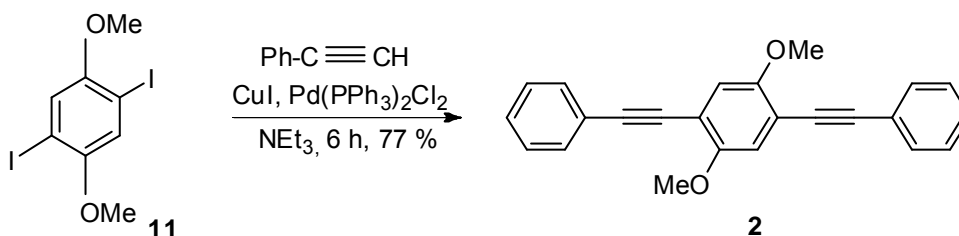
Una mezcla de ácido difenilborónico (469.3mg, 3.84mmol), el 2,5-diiodo-1,4-dimetoxibenceno **11**¹⁶⁹ (500 mg, 1.28mmol), KF (446.1mg, 7.69 mmol), Pd(dba)₂ (73.5mg, 0.12 mmol) y P(o-tol)₃ (78.04 mg, 0.25 mmol) en THF seco (20 mL) se calienta a 50 °C y se agita durante 48h en atmósfera inerte. Finalizada la reacción se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se

¹⁶⁸ Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, 1990.

¹⁶⁹ Waybright, S. M.; Singleton, C. P.; Wachter, K.; Murphy, C. J.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1828-1833.

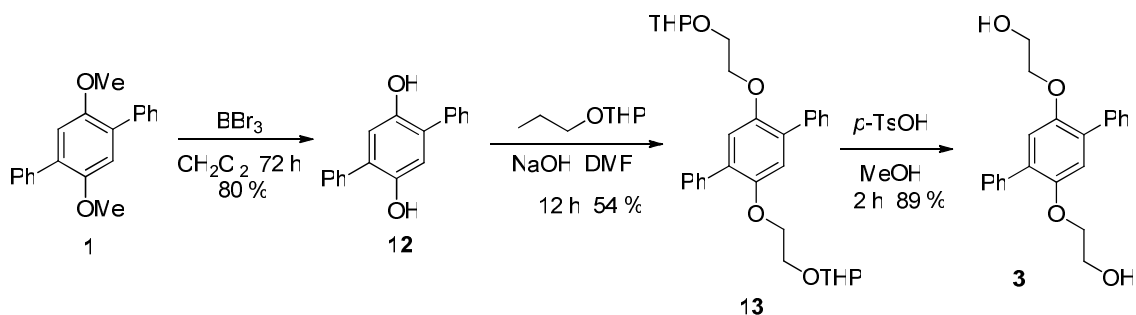
somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 9/1. Se obtiene **1**¹⁷⁰ (340 mg, 91%) como un sólido blanco.

1.2. Producto 2.



Una mezcla de **11** (300mg, 0.76 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (54 mg, 0.076 mmol) y CuI (7.3 mg, 0.038 mmol) en NEt₃ (6mL) se agita durante 5 min. Se añade entonces fenilacetileno (173.4 mg, 1.69 mmol). La reacción se agita durante 6 h en atmósfera inerte. Una vez terminada se filtra, y la disolución resultante se diluye en éter y se lava con HCl 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano y AcOEt. Se obtiene **2**¹⁷¹ (200 mg, 77%) como un sólido amarillo.

1.3. Producto 3.



1.3.1. Síntesis del compuesto 12.

El producto **1** (150 mg, 0.51 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) desoxigenado y seco y se enfría a -78 °C. Entonces se adiciona una solución 1M de BBr₃ (1.55 ml, 1.55

¹⁷⁰ Klare, J. E.; Tulevski, G. S.; Nuckolls, C. *Langmuir* **2004**, *20*, 10068-10072.

¹⁷¹ Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

mmol) en CH_2Cl_2 seco y se agita durante 72 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 6/4. Se obtiene **12**¹⁷² (109, 80%) como un sólido blanco.

1.3.2. Síntesis del compuesto **13**.

Una muestra de $\text{I}(\text{CH}_2)_2\text{OTHP}$ ¹⁷³ (834.1 mg, 3.26 mmol) se añadió a la mezcla de NaH (177.8 mg, 4.44 mmol) y el compuesto **12** (388 mg, 1.48 mmol) en DMF seca (15 mL) y se agita durante 12 h. Una vez que la reacción ha terminado se disuelve en AcOEt y se lava con HCl 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 4/6. Se obtiene **13** (420 mg, 54%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 4H), 7.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.94 (dt, $J = 11.2, 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.69 (dt, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 10H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 150.4 (C), 138.3 (C), 131.1 (C), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 116.8 (CH), 99.0 (CH), 69.2 (CH_2), 66.0 (CH_2), 30.6 (CH_2), 25.5 (CH_2), 19.3 (CH_2); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$ 518.2668, encontrada m/z 518.2664.

1.3.3. Síntesis del producto **3**.

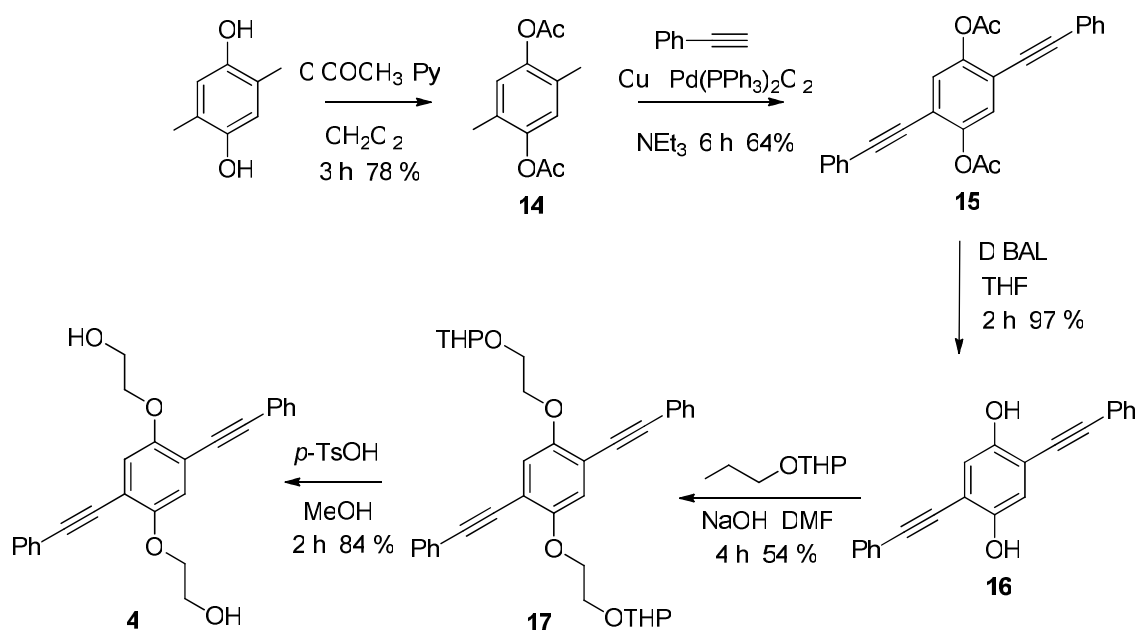
Se añade el *p*-TsOH (46.25 mg, 0.24 mmol) sobre una disolución del producto **13** (420 mg, 0.81 mmol) en MeOH (10 mL), y se agita durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se disuelve en AcOEt y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de

¹⁷² Hsiao, S. H.; Chang, Y. H., *J. Polym. Sci. Part. A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 1255-1271.

¹⁷³ Se prepara a partir de $\text{OH}(\text{CH}_2)_2\text{OTHP}$ preparado de acuerdo con el procedimiento general: Garegg, J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1980**, 2866-2869. $\text{I}(\text{CH}_2)_2\text{OTHP}$ se aisló como una muestra pura y su espectro de RMN coincide con los datos descritos: Bushweller, J. H.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2404-2409.

hexano/ AcOEt en proporción 1/1. Se obtiene **3** (274,89 mg, 89 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 7.45 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 7.37 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 3.78 (t, $J = 4$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 150.5 (C), 138.2 (C), 132.1(C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 117.6 (CH), 71.6 (CH_2), 61.7 (CH_2); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1416 , encontrada m/z 373.1410.

1.4 Producto 4.



1.4.1. Síntesis del compuesto **14**.

Se añade piridina (3.2 g, 32 mmol) a la disolución de 2,5-diyodo-1,4-benzenodiol (2.1 g, 5.29 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 mL). La solución se enfría a 0°C y entonces se añade ClCOOEt (1.7 g, 21.32 mmol). La mezcla resultante se agita durante 3 h y entonces se añade MeOH (10 mL) y tras agitar durante 5 min el disolvente se elimina a vacío. El sólido obtenido se diluye en AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente

una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 4/6. Se obtiene **14**¹⁷⁴ (1.8 g, 78 %) como un sólido marrón.

1.4.2. Síntesis del compuesto **15**.

Una mezcla de **14** (1.5 g, 3.43 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (240 mg, 0.34 mmol) y CuI (33 mg, 0.17 mmol) en NEt₃ (12 mL) se agita durante 5 min. Se añade entonces fenilacetileno (840 mg, 8.23 mmol). La reacción se agita durante 6 h en atmósfera inerte. Una vez terminada se filtra, y la disolución resultante se diluye en éter y se lava con HCl 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El sólido obtenido se recrystaliza en AcOEt para dar el producto **15** (864 mg, 64 %) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.43-7.40 (m, 4H), 7.30-7.28 (m, 6H), 7.19 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ : 168.5 (C), 148.8 (C), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 122.5 (C), 118.5 (C), 96.4 (C), 83.5 (C), 20.7 (CH₃); EMAR ES: *m/z* calculada para C₂₆H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ 417.1103, encontrada *m/z* 417.1097.

1.4.3. Síntesis del compuesto **16**.

Se añade THF desoxigenado (20 mL) al diacetato **15** (250 mg, 0.63 mmol) bajo atmósfera de argón, y la disolución resultante se enfría a 0 °C. Se añade lentamente DIBAL (548 mg, 3.80 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se diluye en AcOEt, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 7/3, obteniéndose **16**¹⁷⁵ (190 mg, 97 %) como un sólido amarillo.

1.4.4. Síntesis del compuesto **17**.

El compuesto **16** (152 mg, 0.43 mmol) se añade lentamente a la mezcla de NaH (31 mg, 1.29 mmol) y I(CH₂)₂OTHP¹⁷³ (243 mg, 0.95 mmol) en DMF (25 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez que la reacción ha terminado se disuelve en AcOEt y se lava con HCl 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en

¹⁷⁴ Amara, J. P.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9091-9094.

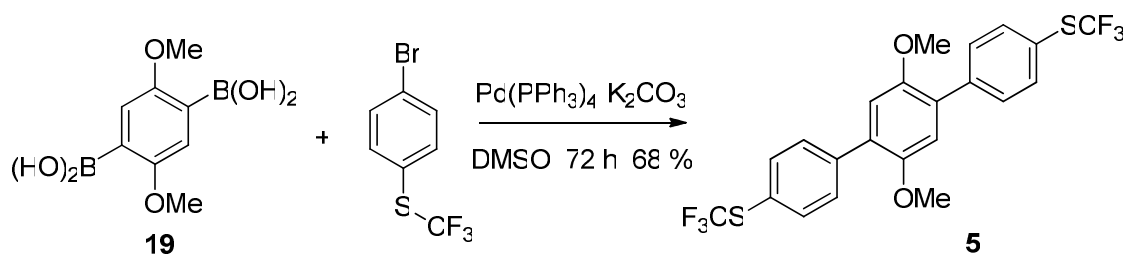
¹⁷⁵ Tsuji, H.; Mitsui, C.; Ilies, L.; Sato Y.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11902-11903.

sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 95/5. Se obtiene **17** (420 mg, 54 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54-7.53 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 6H), 7.09 (s, 2H), 4.78 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 3.0$ Hz, 4H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.51-3.45 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.73-1.46 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 153.7 (C), 131.6 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 123.4 (C), 117.4 (CH), 114.3 (C), 99.0 (CH_2), 94.9 (C), 85.7 (C), 69.3 (CH_2), 65.8 (CH_2), 61.9 (CH_2), 30.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 19.2 (CH_2); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 589.2566, encontrada m/z 589.2560

1.4.5. Síntesis del compuesto **4**.

Se añade ácido *p*-toluensulfónico (14 mg, 0.07 mmol) a una disolución de THP-derivado **17** (150 mg, 0.25 mmol) en MeOH (15 mL). La mezcla resultante se agita durante 2 h y entonces se disuelve en AcOEt, se lava con salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt en proporción 4/6. Se obtiene **4**¹⁷⁶ (87 mg, 84 %) como un sólido amarillo.

1.5. Producto **5**.



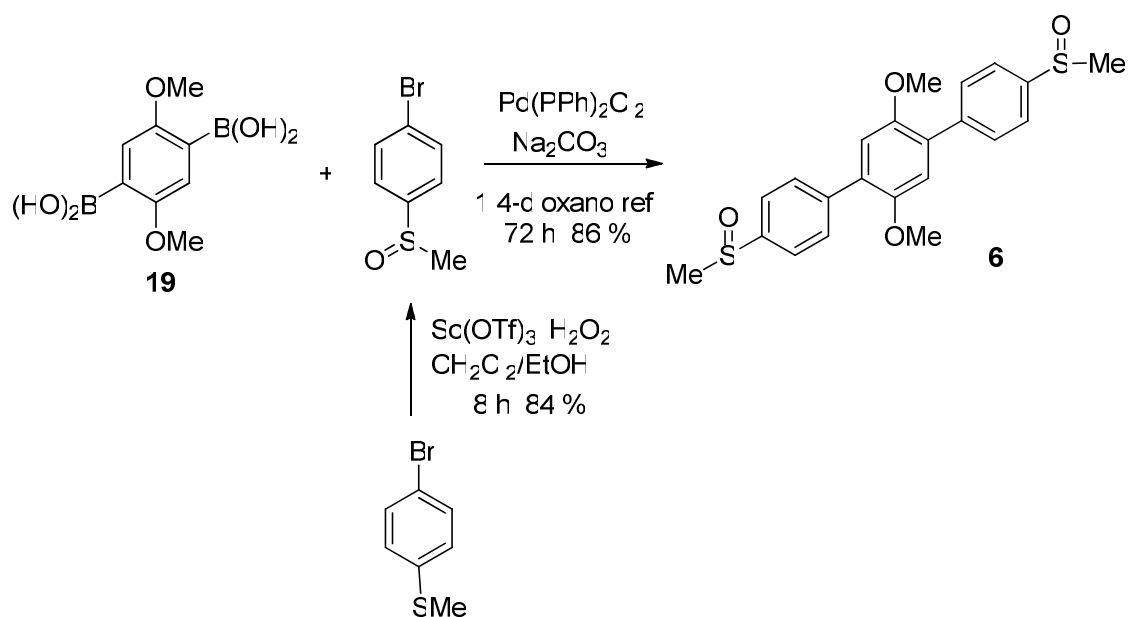
Se añade DMSO a la mezcla de ácido 2,5-dimetoxi-1,4-bencenediborónico¹⁷⁷ (80 mg, 0,36 mmol), 1-bromo-4-trifluorometil-tiobenceno (232 mg, 0.90 mmol), carbonato potásico (150 mg, 1.08 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) en un matraz de 25 mL con atmosfera inerte. La mezcla se calienta a 100 °C y se agita durante 72 h. La mezcla se disuelve en AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4

¹⁷⁶ Palmgren, A.; Thorarensen, A.; Bäckvall, J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 3764-3768.

¹⁷⁷ Wang, C.; Kilitziraki, M.; MacBride, J. A. H.; Bryce, M. R.; Horsburgh, L. E.; Sheridan, A. K.; Monkman, A. P.; Samuel, I. D. W. *Advanced Materials* **2000**, *12*, 217-222.

anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt en proporción 9/1. Se obtiene **5** (121 mg, 68 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.97 (s, 2H), 3.81 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 150.7 (C), 140.8 (C), 135.9 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (C), 129.6 (q, $J = 240$ Hz, C), 123.0 (C), 114.5 (CH), 56.4 (CH_3); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ 490.0496, encontrada m/z 490.0502.

1.6. Producto **6**.



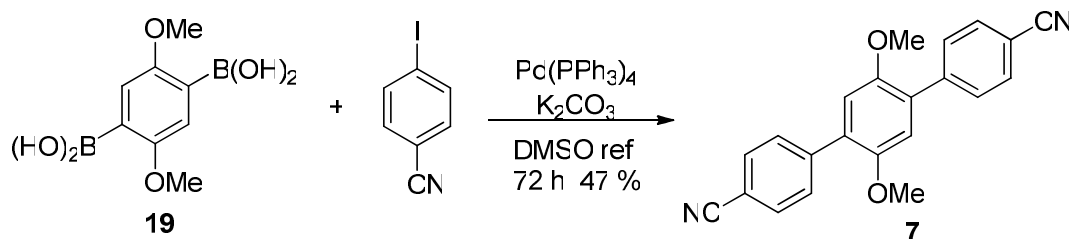
1.6.1. Síntesis del 4-bromofenilmetilsulfoxido.

Se suspende $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (145.4 mg, 0.29 mmol) en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (10:1, 1 mL). Se añade H_2O_2 (30% v/v, 251 mg, 7.39 mmol) y se agita durante 5 min. Entonces se añade el bromotioanisol (300 mg, 1.49 mmol) y se agita durante 8 h a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se diluye en CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 49/1. Se obtiene 4-bromofenilmetilsulfoxido¹⁷⁸ (272 mg, 84%) como un sólido blanco.

¹⁷⁸ Matteucci, M.; Bhalay, G.; Bradley, M. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 235–237.

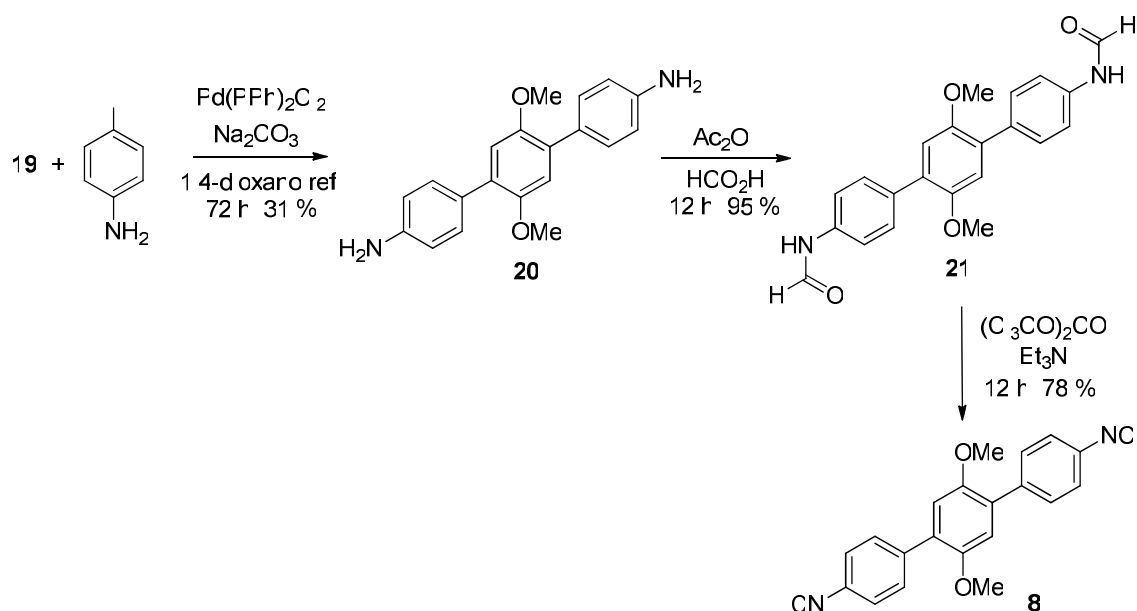
1.6.2. Producto **6**.

Se añaden 20 mL de 1,4-dioxano a la mezcla del ácido diborónico **19** (215 mg, 0.95 mmol), 4-bromofenilmetilsulfoxido (543 mg, 2.48 mmol) y el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (67 mg, 0.09 mmol). Se agita en atmósfera inerte durante 30 min. Entonces se añade una disolución 1M de Na₂CO₃ (1 M, 3.8 mL) y se agita durante 72 h a reflujo en atmósfera inerte. La mezcla se disuelve en AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH en proporción 40/1. Se obtiene **6** (343 mg, 86 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (q, *J* = 8.51 Hz, 8H), 6.98 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.78 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ : 150.7 (C), 144.3 (C), 141.0 (C), 130.4 (CH), 129.6 (C), 114.5 (CH), 56.4 (CH₃), 43.9 (CH₃); EMAR ES: *m/z* calculado para C₂₂H₂₃O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 415.1032, encontrado *m/z* 415.1032.

1.7. Producto **7**.

El compuesto **7** se prepara a partir del ácido **19** de acuerdo con el procedimiento descrito previamente para el producto **6**. El compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 6/4) para dar **7**¹⁷⁹ (213mg, 47 %) como un sólido blanco.

¹⁷⁹ Palmgren, A.; Thorarensen, A.; Bäckvall, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3764-3768.

1.8. Producto **8**.1.8.1. Síntesis del compuesto **20**.

Se mezcla el ácido diborónico **19** (150 mg, 0.66 mmol), yodoanilina (378.6 mg, 1.73 mmol) y el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (46.6 mg, 0.06 mmol) en dioxano (15 mL) y se agita en atmósfera inerte durante 30 min. Entonces se añade una disolución de Na_2CO_3 (1M, 2.6 mL) y se agita durante 72 h a reflujo en atmósfera inerte. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se somete a columna cromatográfica (Hexano/AcOEt: 6/4). Se obtiene **20** (66 mg, 31%) como un sólido marrón. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 3.77 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 150.7 (C), 145.5 (C), 130.3 (CH), 129.7 (C), 128.6 (C), 114.8 (CH), 114.5 (CH), 56.5 (CH_3); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 320.1525, encontrada m/z 320.1528.

1.8.2. Síntesis del compuesto **21**.

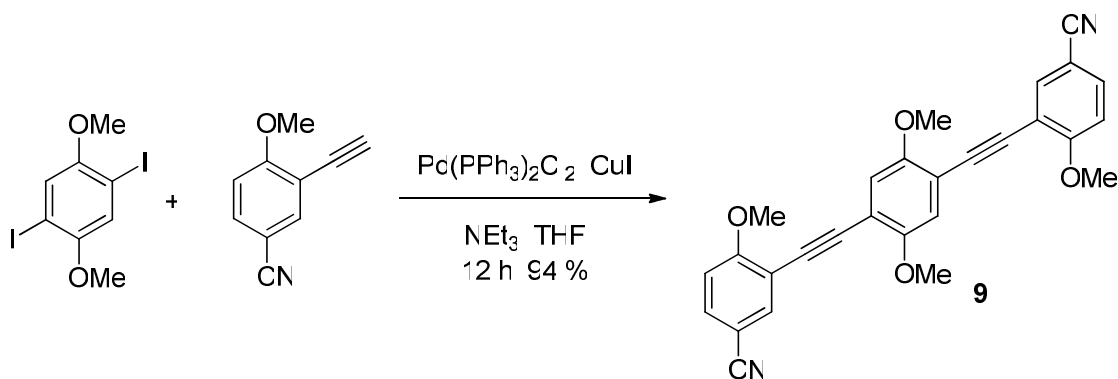
Bajo atmósfera inerte, se añade anhídrido acético (77 mL, 8.14 mmol) a un matraz redondo equipado con un condensador de reflujo. Se añade ácido fórmico (0.24 mL, 6.51 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a 60°C y se agita durante 30 min, tras lo cual se enfría a -10°C . Una solución de **20** (434 mg, 1.36 mmol) en THF (20 mL) es añadida a la mezcla de reacción, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el disolvente y al residuo resultante se añade agua apareciendo un precipitado blanco que es filtrado y lavado con agua. El sólido obtenido se recrystaliza en la mezcla

CH₂Cl₂/hexano para dar el compuesto **21** (485 mg, 95 %) como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.25 (s, 2H, isómero mayor), 10.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H, isómero menor), 8.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, isómero menor), 8.29 (s, 1H, isómero mayor), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, isómero mayor), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H, isómero menor), 6.99 (s, 2H), 3.74 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆; DEPT) δ : 163.1 (CH isómero menor), 160.5 (CH isómero mayor), 151.1 (C), 138.0 (C isómero menor), 133.9 (C isómero mayor), 131.1 (CH isómero menor), 130.6 (CH isómero mayor), 130.2 (C), 130.1 (C), 119.7 (CH isómero mayor), 118.0 (CH isómero menor), 115.2 (CH), 57.12 (CH₃); EMAR FAB: *m/z* calculada para C₂₂H₂₀N₂O₄ [M]⁺ 376.1423, encontrada *m/z* 376.1429.

1.8.3. Síntesis del compuesto **8**.

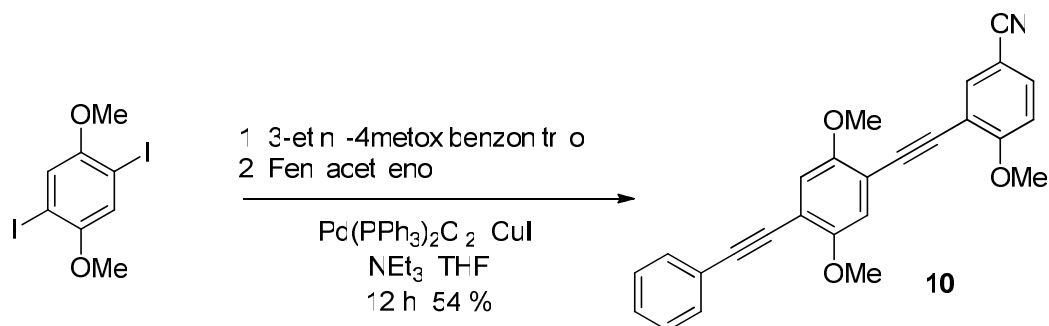
Se añade el compuesto **21** (100 mg, 0.27 mmol) a un matraz conteniendo trifosgeno (200 mg, 0.69 mmol). Se cierra el matraz, se hace vacío y se pasa argón. Se pone sobre un baño de hielo y se añade CH₂Cl₂ seco (5 mL) y NEt₃ (4 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua a la mezcla de reacción, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. Purificación mediante columna cromatográfica permite tener el producto deseado **8** (71 mg, 78 %) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.66-7.56 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 3.80 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ : 164.5 (C), 150.9 (C), 139.6 (C), 130.7 (CH), 129.6 (C), 126.4 (CH), 114.6 (CH), 56.7 (CH₃); EMAR ES: *m/z* calculada para C₂₂H₁₇N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 341.1285, encontrada *m/z* 341.1284.

1.9. Producto **9**.



Se añaden NEt_3 (7 mL) y THF (7 mL) a una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10.2 mg, 0.01 mmol), CuI (4.3 mg, 0.02 mmol) y 2,5-diyodo-1,4-dimetoxibenceno (113 mg, 0.28 mmol), se agita durante 5 min. Se añade 3-etinil-4metoxibenzonitrilo (100 mg, 0.64 mmol), se agita durante 2 min burbujeando argón sobre la disolución y se sella el matraz. La mezcla se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Se añade AcOEt a la solución resultante y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. El crudo resultante se somete a una cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 6/4) para dar **9** (122 mg, 94 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.92 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 163.2 (C), 154.5 (C), 137.5 (CH), 134.2 (CH), 118.7 (C), 116.1 (CH), 114.6 (C), 113.8 (C), 111.6 (CH), 104.7 (C), 91.7 (C), 89.5 (C), 56.9 (CH₃), 56.7 (CH₃); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.1321, encontrada m/z 471.1321.

1.10. Producto **10**.



Se añade Et_3N (10 mL) y THF (10 mL) sobre una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23.4 mg, 0.04 mmol), CuI (14.2 mg, 0.09 mmol) y 2,5-diyodo-1,4-dimetoxibenceno (745.1 mg, 0.77 mmol). Se agita durante 5 min y se añade 3-etinil-4metoxibenzonitrilo (150 mg, 0.95 mmol). Se agita durante 5 min burbujeando argón sobre la disolución y se sella el matraz. Se agita durante 6 h a temperatura ambiente. Entonces se añade el fenilacetileno (433 mg, 4.24 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 12 h. Se añade AcOEt a la solución resultante y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. El crudo resultante se somete a una cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt: 6/4) para dar **10** (202 mg, 54 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H),

7.59-7.55 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 163.1 (C), 154.4 (C), 154.2 (C), 137.3 (CH), 134.1 (CH), 132.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 123.4 (C), 118.7 (C), 116.0 (CH), 114.5 (C), 114.4 (C), 113.0 (C), 111.6 (CH), 104.5 (C), 96.5 (C), 92.0 (C), 89.1 (C), 85.8 (C), 56.8 (CH_3), 56.6 (CH_3); EMAR EI: m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 393.1365, encontrada m/z 393.1347.

2. Preparación de bisacetales de quinona.

2.1. Procedimiento general para la oxidación anódica.

Una solución del correspondiente dimetoxibenceno en MeOH con 1 % de KOH fue oxidado anódicamente a 0 °C, bajo una corriente constante (1V, 2A). La reacción es monotorizada por TLC. La solución metanólica es evaporada bajo presión reducida, extraída con AcOEt, lavada con salmuera, secada sobre MgSO_4 , filtrada, y entonces concentrada a vacío. Columna cromatográfica con sílice neutralizada con NEt_3 permite obtener el correspondiente bisacetal de quinona.

2.2. Producto **1a**.

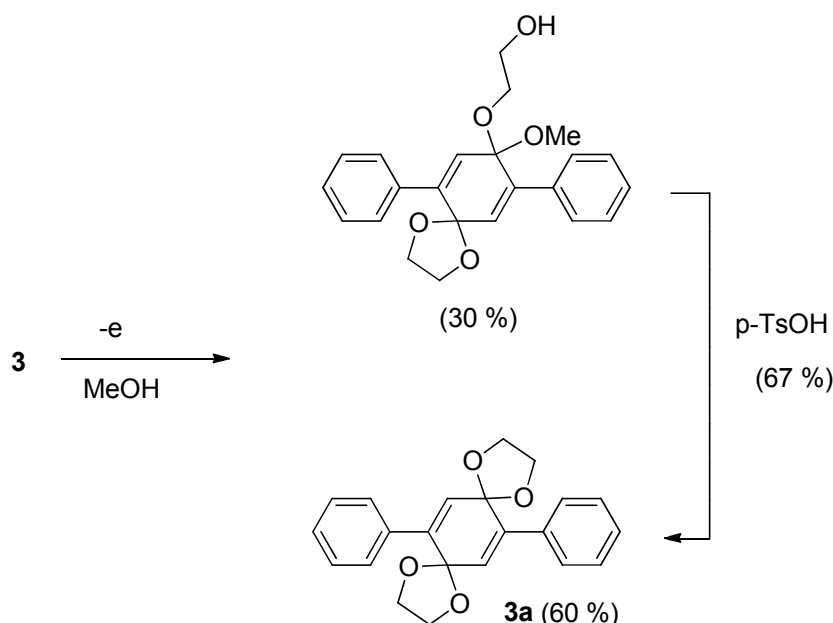
Se prepara por electrolisis de **1** (200 mg, 0.69 mmol) en 150 mL de MeOH con 300 mg de KOH (5.34 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente durante 80 min. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 9/1) para dar **1a** (219 mg, 87 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, $J = 14.8$ Hz, 4H), 7.34-7.33 (m, 6H), 6.36 (s, 2H), 3.28 (s, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 142.7 (C), 136.7 (C), 131.5 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 97.6 (C), 51.1 (CH_3); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.1572, encontrada m/z 375.1566.

2.3. Producto **2a**.

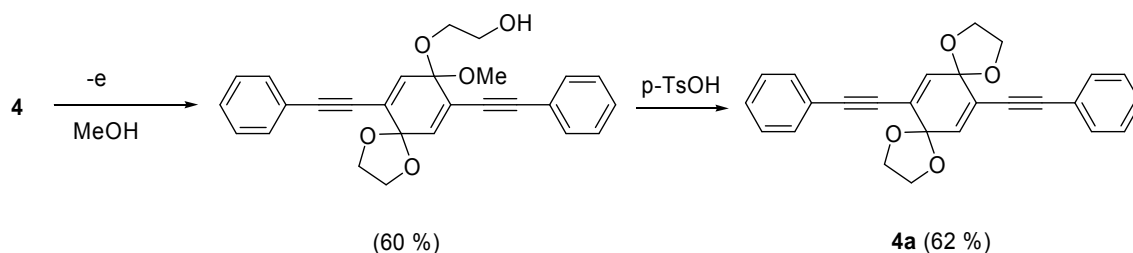
Se prepara por electrolisis de **2** (200 mg, 0.59 mmol) en 150 mL de MeOH con 300 mg de KOH (5.34 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente durante 80 min. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 98/2) para dar **2a** (174 mg, 74 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.56-7.48 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 3.40 (s, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 137.1 (CH), 131.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (C), 122.7 (C), 94.7 (C), 92.8 (C), 84.8 (C), 51.4 (CH_3); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.1572, encontrada m/z 423.1566.

2.4. Producto **3a**.



Se prepara mediante la electrolisis del compuesto **3** (220 mg, 0.628 mmol) en 80 mL de MeOH con 632 mg de KOH de acuerdo con el procedimiento descrito previamente durante 2 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt:8/2) para dar el bisacetal acíclico (80 mg, 30 %) y **3a** (80 mg, 30 %). El bisacetal acíclico es tratado con ácido p -toluensulfónico en éter (10 mL) para dar **3a** (45 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.50-7.49 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 6H), 5.92 (s, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.70 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 141.1 (C), 138.4 (C), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 101.6 (C), 66.0 (CH_2); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1440, encontrada m/z 349.1436.

2.5. Producto **4a**.

El producto **4a** se prepara mediante la electrolisis del compuesto **3** (80 mg, 0.20 mmol) en 80 mL de MeOH con 632 mg de KOH de acuerdo con el procedimiento descrito previamente durante 2 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 8/2) para dar bisacetal acíclico (52 mg, 60 %). Este bisacetal acíclico es tratado con ácido *p*-toluensulfónico (4 mg, 0.02 mmol) en éter (10 mL) para dar **4a** (29 mg, 62 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.43 (m, 4H), 7.33-7.32 (m, 6H), 6.21 (s, 2H), 4.37-4.34 (m, 4H), 4.16-4.13 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 135.7 (CH), 131.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (C), 122.7 (C), 99.5 (C), 92.3 (C), 85.3 (C), 66.8 (CH₂). No se pudo obtener un espectro de masas de buena calidad.

2.6. Producto **5a**.

El compuesto **5a** se preparó por electrolisis de **5** (50 mg, 0.10 mmol) en 110 mL de MeOH con 790 mg de KOH (14.08 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 2 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 98/2) para dar **5a** (51 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J = 8.21$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 8.22$ Hz, 4H), 6.45 (s, 2H), 3.3 (s, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 141.9 (C), 139.2 (C), 136.3 (CH), 132.3 (CH), 130.0 (q, $J = 240$ Hz, C), 129.2 (CH), 97.3 (C), 51.3 (CH₃); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 575.0761, encontrada m/z 575.0755.

2.7. Producto **6a**.

Se preparó por electrolisis de **6** (50 mg, 0.12 mmol) en 80 mL de MeOH con 632 mg de KOH (11.26 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 3 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna

(CH₂Cl₂/MeOH: 80/2) para dar **6a** (42 mg, 72 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 10 Hz, 4H), 7.72 (d, *J* = 10 Hz, 4H), 6.57 (s, 2H), 3.30 (s, 12H), 2.83 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ: 146.7 (C), 144.1 (C), 142.1 (C), 134.5 (CH), 131.3 (CH), 128.6 (CH), 99.4 (C), 52.4 (CH₃), 44.4(CH₃); EMAR ES: *m/z* calculada para C₂₄H₂₈O₆S₂Na [M+Na]⁺ 499.1225, encontrada *m/z* 499.1219.

2.8. Producto **7a**.

El compuesto **7a** se preparó por electrolisis de **7** (45 mg, 0.13 mmol) en 300 mL de MeOH con 2.3 g de KOH (42.24 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 22 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 7/3) para dar **7a** (29 mg, 54 %), (87 % bsmr) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, *J* = 8.13 Hz, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.13 Hz, 4H), 6.47 (s, 2H), 3.29 (s, 12H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃; DEPT) δ : 141.5 (C), 141.0 (C), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 128.9 (CH), 118.7 (C), 112.5 (C), 97.1 (C), 51.3 (CH₃); EMAR ES: *m/z* calculada para C₂₄H₂₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 425.1477, encontrada *m/z* 425.1471.

2.9. Producto **8a**.

El compuesto **8a** se preparó por electrolisis de **8** (37 mg, 0.11 mmol) en 200 mL de MeOH con 1.5 g de KOH (28.16 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 7 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 7/3) para dar **8a** (24 mg, 56 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.40 (s, 2H), 3.28 (s, 12H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ : 164.9 (C), 141.4 (C), 137.4 (C), 131.7 (CH), 128.9 (CH), 126.2 (CH), 97.0 (C), 51.0 (CH₃); EMAR ES: *m/z* calculada para C₂₄H₂₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 425.1477, encontrada *m/z* 425.1471.

2.10. Producto **9a**.

El producto **9a** se preparó por electrolisis de **9** (50 mg, 0.11 mmol) en 80 mL de MeOH con 600 g de KOH (10.7 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 7 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 7/3) para dar **9a** (32 mg, 57 %), (78% bmpr) como un sólido

amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.42 (s, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 163.5 (C), 138.0 (CH), 137.6 (CH), 134.5 (CH), 127.7 (C), 118.6 (C), 114.0 (C), 111.7 (CH), 104.5 (C), 94.8 (C), 90.9 (C), 87.2 (C), 56.6 (CH_3), 51.7 (CH_3); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 536.1689, encontrada m/z 533.1676.

2.11. Producto **10a**.

El producto **10a** se preparó por electrolisis de **10** (80 mg, 0.20 mmol) en 80 mL de MeOH con 600 g de KOH (10.7 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente, durante 2 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 8/2) para dar **10a** (53 mg, 82 %), como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 6H), 3.40 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 163.4 (C), 138.2 (CH), 137.6 (CH), 137.3 (CH), 134.5 (CH), 132.2 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (C), 127.9 (C), 123.0 (C), 118.6 (C), 114.0 (C), 111.6 (CH), 104.5 (C), 95.0 (C), 94.9 (C), 93.3 (C), 90.9 (C), 87.1 (C), 85.0 (C), 56.6 (CH_3), 51.7 (CH_3); EMAR ES: m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478.1630, encontrada m/z 478.1625.

3. Espectroscopía de UV-Vis.

Los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Se recogieron a concentración 0.0001 M en CH_2Cl_2 .

Compuestos **5-5a**

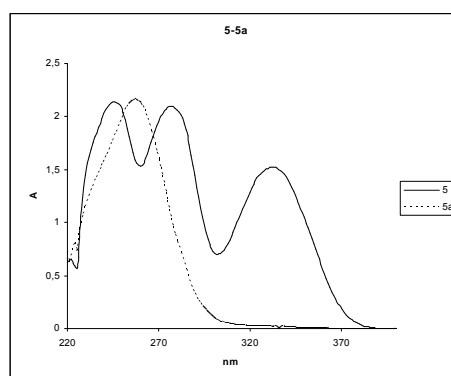


Figura 57

Compuestos **6-6a**

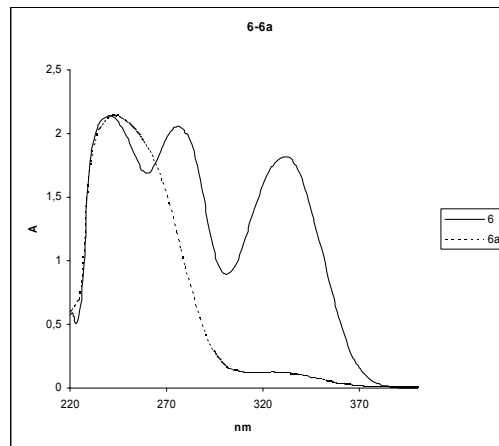


Figura 58

Compuestos **7-7a**

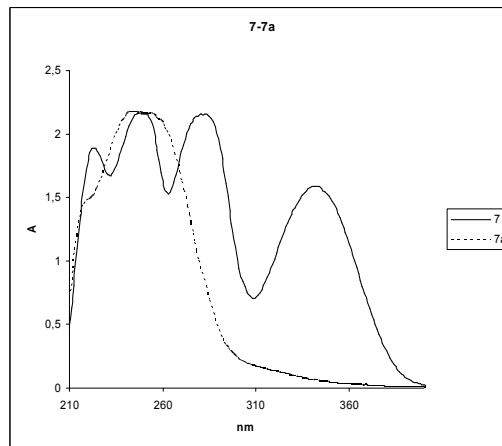


Figura 59

Compuestos **8-8a**

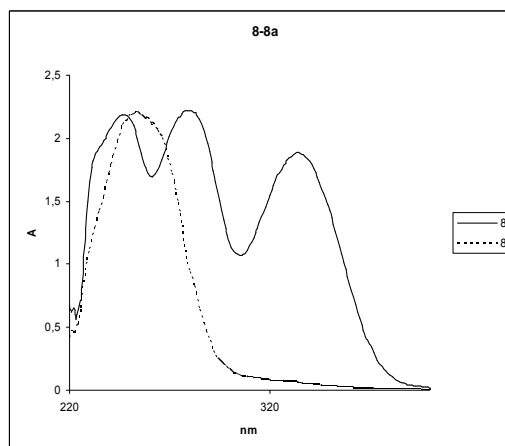


Figura 60

4. Voltametría cíclica.

Compuesto 5

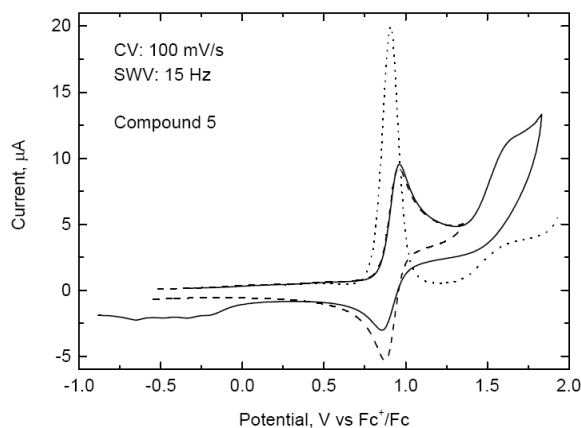


Figura 61. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **5** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y --) SWV: incremento del scan = 2 mV, SW amplitud = 25 mV, frecuencia = 15 Hz (...).

Compuesto 6.

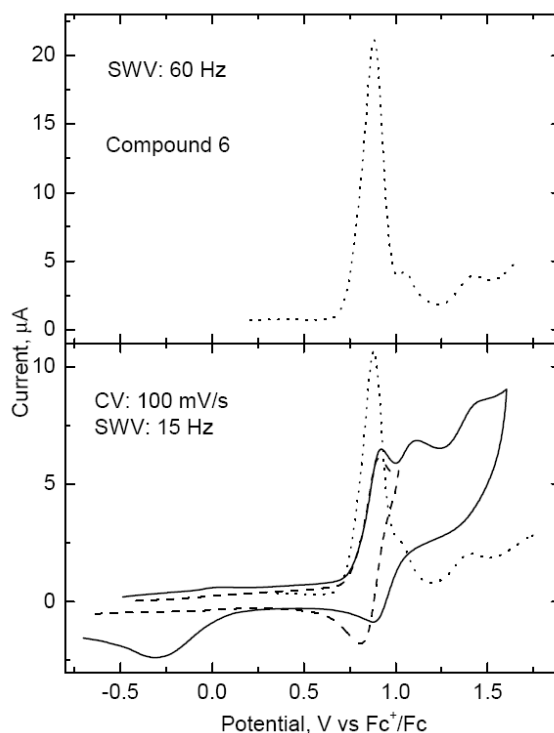


Figura 62. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **6** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y--).

SWV: incremento del scan = 2 mV, SW amplitud = 25 mV, frecuencia = 15 Hz o 60 Hz, como se indica en la figura (...).

Compuesto **11**.

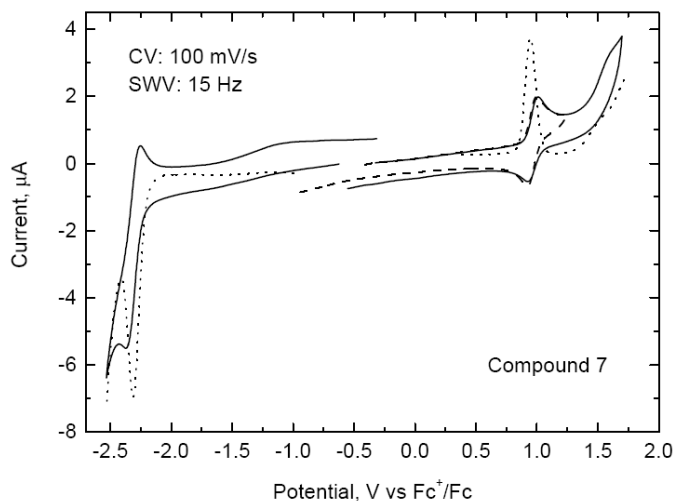


Figura 63. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y reducción de una solución de **7** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y ---).SWV: incremento del scan = 2 mV, SW amplitud = 25 mV, frecuencia = 15 Hz (...).

Compuesto **7a**

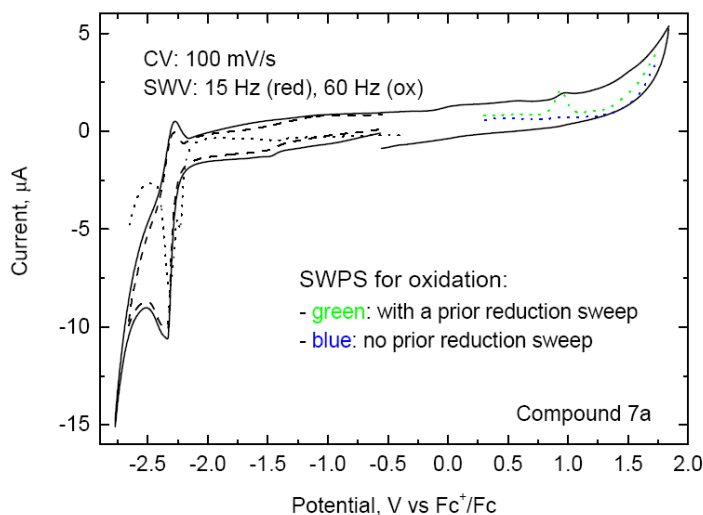


Figura 64. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la reducción de una solución de **7a** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y ---). SWV: incremento del scan = 2 mV, SW amplitud = 25 mV, frecuencia = 15 Hz (para la reducción), 60 Hz (para la oxidación) (...).

El compuesto **7** muestra un pico de reducción a -2.31 V, asignado a la reducción del nitrilo aromático.¹³⁴ Nosotros no pudimos detectar de nuevo un pico de reducción correspondiente a la reducción del nitrilo a -2.31 V en el bisnitrilo **7a**.

Compuesto **8**.

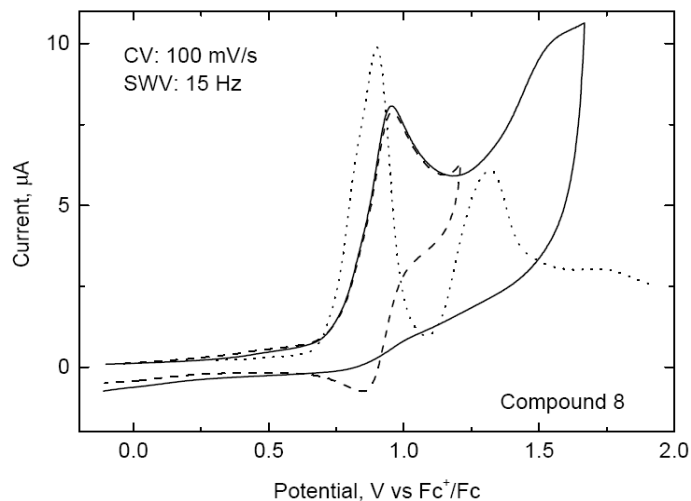


Figura 65. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **8** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF_6 a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y ---). SWV: incremento del scan = 2mV , SW amplitud = 25mV , frecuencia = 15Hz (...).

La conducta electroquímica del isonitrilo **8** parece ser más compleja que la de los otros compuestos. La primera onda de oxidación es compuesta y cuasireversible, sugiriendo que dos procesos diferentes están ocurriendo a voltajes similares. Una explicación simple es la coordinación de **8** con la superficie del electrodo.

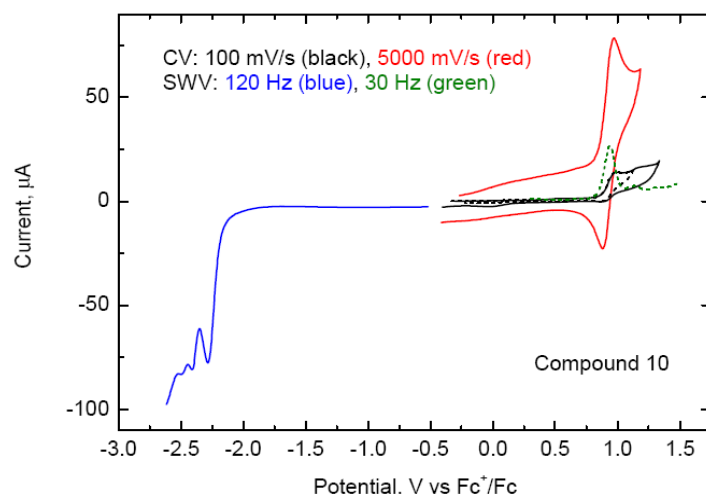
Compuesto **10**.

Figura 66. Voltamogramas cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y la reducción de una solución de **10** en acetonitrilo conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivos (—y --- negro) y 5Vs^{-1} (rojo). SWV: incremento del scan = 2 mV, SW amplitud = 25 mV, frecuencia = 30 Hz (verde) y 120 Hz (azul).

5. Determinación de la estructura mediante Rayos X.

Los cristales de los productos **1**, **1a**, **2a**, **3a**, **5** y **5a** crecieron en soluciones saturadas de los productos en acetato de etilo (**1**, **1a**), dietil éter (**2a**), tolueno (**3a**), diclorometano (**5**) e isopropanol (**5a**) bajo evaporación lenta a temperatura ambiente. La medida de los cristales se realizó en condiciones inertes inmersos en perfluoropolieter como aceite protector para la manipulación. Los cristales útiles fueron montados en MiTeGen MicromountsTM y estas muestras se usaron para la recolección de datos. Los datos se recogieron con los difractómetros Bruker X8 Proteum (**1**, **1a**, **5**), Bruker SMART CCD 1000 (**2**), mientras que los datos de los cristales **2a**, **3a** y **5a** se recogieron en el ESRF synchrotron BM16 (Grenoble, Francia). Los datos fueron procesados con SAINT (**2**), APEX2 (**1**, **1a**, **5**) y los programas HKL2000 (**2a**, **3a**, **5a**). Las estructuras fueron resueltas por métodos directos, los cuales revelan la posición de todos los átomos, excepto los hidrógenos. Estos átomos fueron refinados en F^2 por un procedimiento de matriz completa de mínimos cuadrados usando un desplazamiento anisotrópico de los parámetros. Se pueden obtener copias de los datos en:

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request>.

**SISTEMAS POLIESTABLES BASADOS EN LAS PAREJAS *p*-
DIALCOXIBENCENO - BISACETAL DE QUINONA**

SISTEMAS POLIESTABLES BASADOS EN EL SISTEMA QUINONA-BISACETAL DE QUINONA.

Se ha propuesto también como objetivo de esta tesis doctoral evaluar la posibilidad de utilizar sistemas poliestables basados en procesos de oxidación-reducción irreversibles del par dialcoxibenceno-bisacetal de quinona para su aplicación como nuevos dispositivos de almacenamiento de información de alta densidad.

INTRODUCCIÓN

La simulación de dispositivos moleculares capaces de llevar a cabo las mismas funciones que sus análogos macroscópicos es uno de los campos más activos en la electrónica molecular. Sin embargo, una de las características más importantes de la electrónica molecular es sin duda su flexibilidad, de manera que con esta nueva tecnología se podría acceder a dispositivos con nuevas propiedades.

En este sentido, el almacenamiento de datos ha estado normalmente relacionado con especies capaces de operar en dos estados (biestables), correlacionándolos con los valores 0 y 1. Además de razones prácticas derivadas del uso de lógica y aritmética binaria en los ordenadores actuales, también existen razones de tipo físico. La construcción de dispositivos capaces de almacenar en un mismo punto más de dos valores requeriría la utilización de elementos con más de dos estados definidos (poliestables). Esta condición de poliestabilidad es difícil de conseguir con los dispositivos de estado sólido actuales basados en materiales semiconductores,¹⁸⁰ ópticos,¹⁸¹ o magnéticos.¹⁸²

Es de destacar que la capacidad de almacenamiento de un dispositivo biestable es de 2^n , siendo n el número de posiciones consideradas. En dispositivos poliestables (N) la capacidad del dispositivo es de N^n . Una cuenta sencilla muestra que si se pudiera

¹⁸⁰ (a) Moller, S.; Perlov, C.; Jackson, W.; Taussig, C.; Forrest, S. R. *Nature* **2003**, 426, 166 (b) Rozenberg, M. J.; Inoue, I. H.; Sanchez, M. J. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 178302. (c) Ouyang, J.; Chu, C. W.; Szmanda, C. R.; Ma, L. P.; Yang, Y. *Nat. Mater.* **2004**, 3, 918.

¹⁸¹ Hagen, R.; Bieringer, T. *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1805. (b) Kawata, S.; Kawata, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1777. (c) Emmelius, M.; Pawlowski, G.; Vollmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1445.

¹⁸² Wang, J. P. *Nat. Mater.* **2005**, 4, 191. (b) Osaka, T., Takai, M., Hayashi, K., Ohashi, K., Saito, M., and Yamada, K. *Nature* **1998**, 392, 796.

almacenar información en 10 posiciones de un sistema biestable se podrían obtener hasta 1024 valores diferentes mientras que en un sistema triestable serían 5949 o en uno pentaestable 9765625. Así por ejemplo, un sistema capaz de almacenar hasta 8 valores en un mismo punto sería el equivalente nanoscópico de un Byte. Sin embargo, la mayoría de los trabajos realizados actualmente para conseguir dispositivos de almacenamiento de datos de alta densidad se basan en escalar las limitaciones físicas (simplemente reduciendo el tamaño de la celda del bit). Aunque la densidad de datos teóricos se ha aumentado hasta la escala terabit y el tamaño de dominio se ha reducido a la escala del nanómetro,⁶⁸ muchos problemas, tales como dificultades en la nanofabricación y en la escritura y la lectura¹⁸³ de los datos han obstaculizado el desarrollo de estos dispositivos.

La primera aproximación mencionada para la obtención de sistemas de almacenamiento de alta densidad basada en estados poliestables ha sido la menos estudiada debido principalmente a la falta de materiales con las propiedades adecuadas. El grupo de Agarwal fue el pionero en describir un comportamiento de almacenamiento ternario, el cual está basado en nanocables de $\text{Ge}_2\text{Sb}_2\text{Te}_5/\text{GeTe}$ que contiene dos materiales de cambio de fase con diferentes propiedades electrónicas y térmicas y por lo tanto tienen tres estados electrónicos distintos.¹⁸⁴ El grupo del profesor Yan ha descrito un prototipo de memoria terciaria con una molécula orgánica pequeña como material activo.¹⁸⁵ Esta molécula puede presentar tres estados diferentes (baja, intermedia y alta conducción) bajo la influencia de un campo eléctrico, incrementando la capacidad de almacenamiento del dispositivo de 2^n a 3^n . Para construir el prototipo de memoria se deposita una capa de la molécula activa entre dos electrodos. El flujo de electrones en la molécula (**I**) está controlado por la existencia de tres estados diferentes con distinta conductividad debido a la interacción en estado sólido entre los grupos azos, que son atrayentes de electrones, y la sulfona, dadora de electrones.

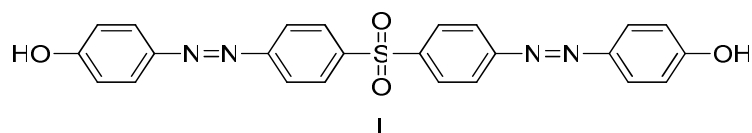


Figura 67. Estructura del Azo activo para la construcción de una memoria ternaria.

¹⁸³ Waser, R. *Nanoelectronics and Information Technology: Advanced Electronic Materials and Novel Devices*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**.

¹⁸⁴ Jung, Y. W., Lee, S. H., Jennings, A. T., and Agarwal, R. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2056

¹⁸⁵ Li, H.; Xu, Q.; Li, N.; Sun, R.; Ge, J.; Lu, J.; Gu, H.; Yan, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5542–5543

En el segundo capítulo de esta tesis doctoral, se ha descrito la aproximación a un nuevo tipo de dispositivo electrónico, con un comportamiento complementario a casi todos los descritos en bibliografía, tanto para su uso como fusible molecular o como medio de almacenamiento de datos tipo ROM. Este dispositivo está basado en procesos de oxidación electroquímica de dialcoxibencenos a bisacetales de quinona.⁷⁹ Como se ha comentado anteriormente este sistema tiene unas propiedades geométricas muy interesantes ya que retienen su forma y longitud al cambiar de estado de oxidación. También se ha encontrado mediante estudios de voltametría cíclica que la oxidación ocurre a un voltaje definido y en principio se puede controlar en función de los sustituyentes sobre el anillo central.

En este capítulo de la presente tesis doctoral estamos interesados en la preparación de sistemas que incorporen dos a más de estos “fusibles moleculares” para su uso como almacenadores de información ultradensos. Para ello sería necesario que la corriente circulara por todos ellos simultáneamente y que, en función del voltaje, ocurrieran eventos discretos de “switching”. En ese caso se producirían descensos controlados de la intensidad de corriente ($I_0, I_1, I_2, \dots, I_N$) que podrían asignarse a los valores del sistema poliestable (0, 1, 2, ..., N). La conexión entre todas las especies monoméricas sería llevada a cabo por un conector orgánico conductor que sería el responsable de distribuir el paso de los electrones desde los electrodos hacia los monómeros. Este conector deberá tener los sustituyentes adecuados para ser enlazado a los electrodos. A su vez cada uno de los monómeros debe poseer las funciones adecuadas para llevar a cabo el proceso de “apagado” al voltaje deseado¹⁸⁶ y ser estable electroquímicamente a voltajes más altos. También se requiere que la forma y longitud de ambas formas *on* y *off* se mantenga. Todas estas propiedades necesarias para los monómeros las cumplen satisfactoriamente nuestros fusibles tal y como hemos visto en el segundo capítulo.

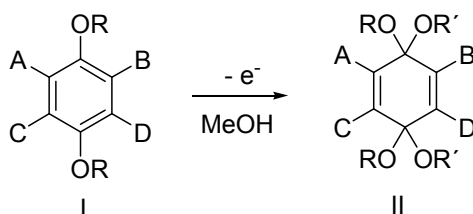
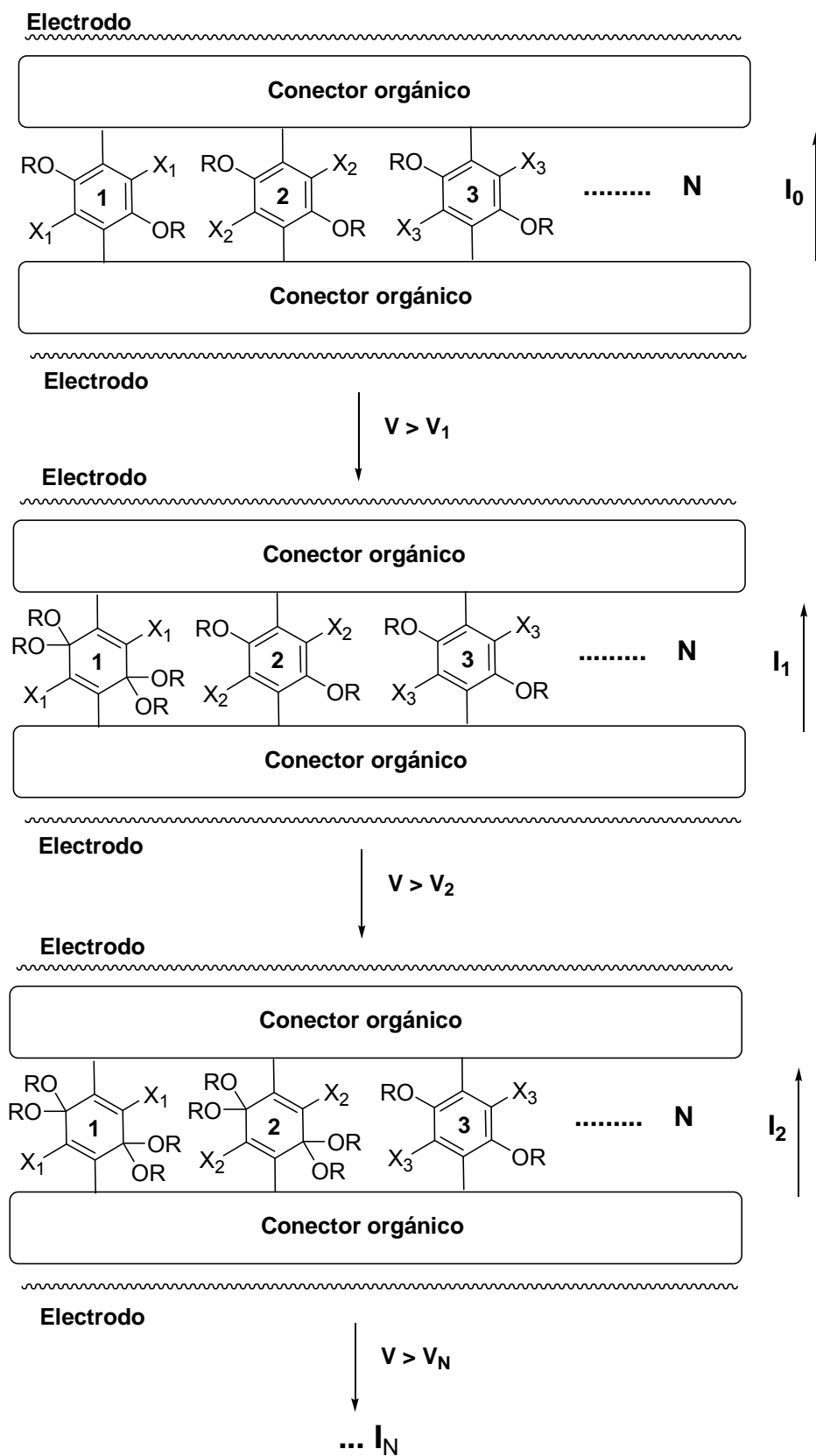


Figura 68. Transformación electroquímica de sistemas de dialcoxibenceno a bisacetal de quinona.

¹⁸⁶ Aunque el proceso de “switching” a diferentes voltajes requiere el uso de diferentes unidades monoméricas es posible que la cinética del proceso permita utilizar un mismo monómero y diferentes tiempos de escritura.



En esta tesis se han abordado los estudios preliminares para la construcción de estos dispositivos de memoria. Para ello se eligieron los modelos más sencillos basados en antracenos, incorporando únicamente dos monómeros. Hemos elegido al antraceno como modelo básico debido a que las posiciones 1 y 8 de los naftalenos están muy próximas y los sustituyentes presentan demasiado impedimento estérico. En primer lugar pensamos en unir al antraceno dos unidades simples basadas en el *p*-dimetoxibenceno para comprobar si es posible llevar a cabo la oxidación anódica de estos sistemas conectados al antraceno. Así, decidimos preparar en primer lugar el compuesto **22** (Figura 69), en el que los *p*-dimetoxibencenos están unidos por sus dos extremos a antracenos conductores. Sin embargo, a pesar de que fue posible prepararlo, su alta insolubilidad y la imposibilidad de poder purificarlo convenientemente nos hizo modificar el diseño de la estructura. Así preparamos el compuesto **23**, un modelo más sencillo que el anterior, en el que los *p*-dimetoxibencenos están conectados al antraceno sólo por uno de sus extremos y por el otro a anillos aromáticos no fusionados. En principio estos anillos no fusionados también podrían ser utilizados para la conexión con el electrodo permitiendo el funcionamiento adecuado del dispositivo de memoria. También se preparó el compuesto **24**, compuesto con el que se quería comprobar si es posible realizar la oxidación electroquímica en el anillo central del antraceno, lo que abriría nuevas posibilidades de funcionamiento de estos sistemas. También se sintetizó el compuesto **25**, con cuatro sustituyentes oxigenados, para comprobar si era posible su utilización como fusible, con una respuesta a la oxidación anódica, a un potencial de oxidación diferente a los fusibles estudiados anteriormente. De ser así, se podría promover una segunda generación de dispositivos de almacenamiento de datos combinándolo con un *p*-dimetoxibenceno.

Otra manera de obtener dispositivos de memoria con distintos estados poliestables podría ser mediante la combinación de distintos tipos de “switch” en un mismo conector orgánico. Esto daría la posibilidad de tener conectados “switches” que respondieran a distintos estímulos, por lo que no habría problemas de interferencias en el proceso de escritura. Pensamos que una combinación adecuada sería la de nuestros fusibles con azobencenos. Los “switches” construidos con azobencenos han sido comentados en el capítulo I, donde hemos señalado que su funcionamiento se basa en la isomerización *cis-trans* de estos compuestos inducida por luz. Así, decidimos preparar el compuesto

mixto **26**, el cual posee un “switch” modificable electroquímicamente, nuestro fusible, y un “switch” controlado por luz, el azobenceno, colocados en un mismo conector, el antraceno. Para comprobar si los azobencenos son estables en las condiciones de electrolisis necesarias para la oxidación de nuestro fusible, previa a la síntesis del compuesto **26**, realizamos la síntesis del azobenceno sencillo **27**.

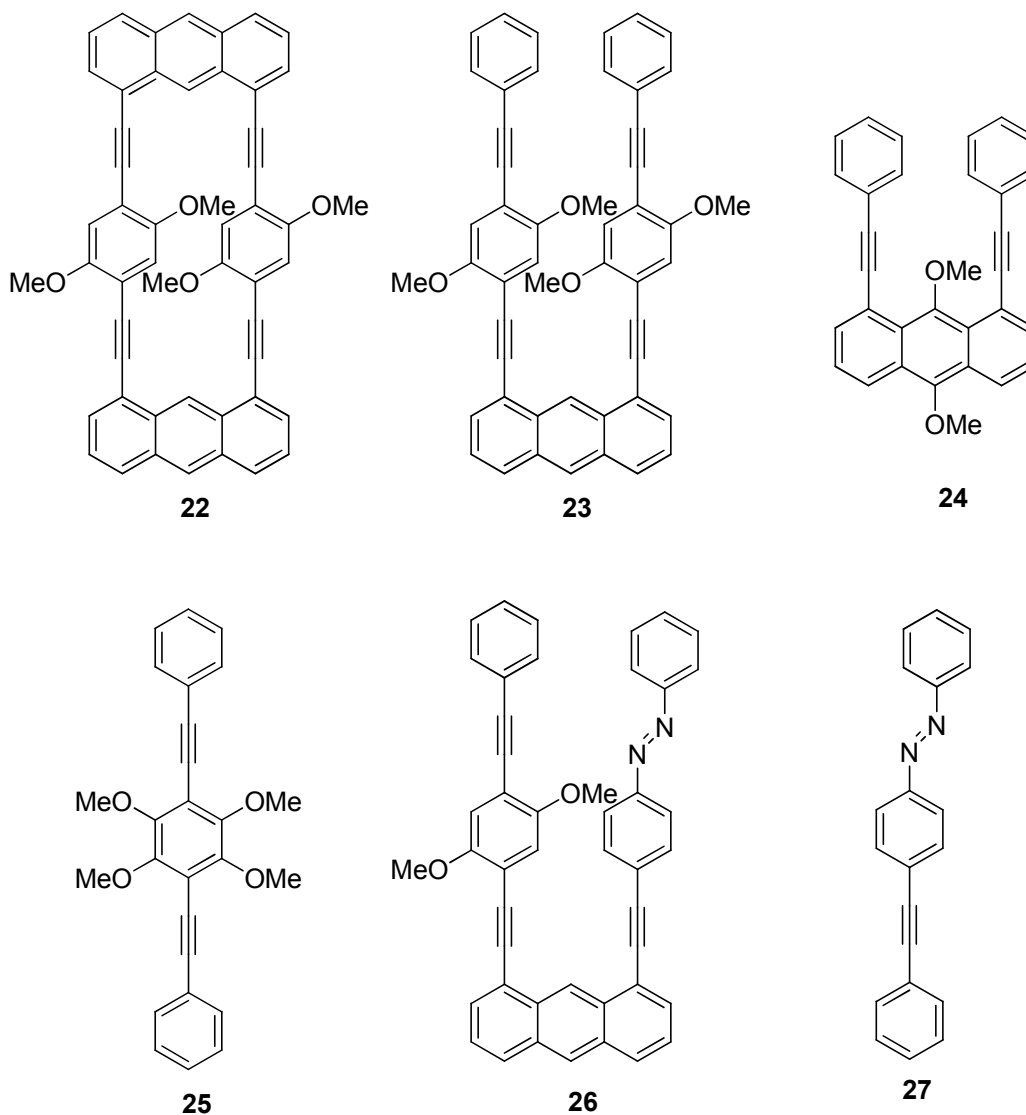
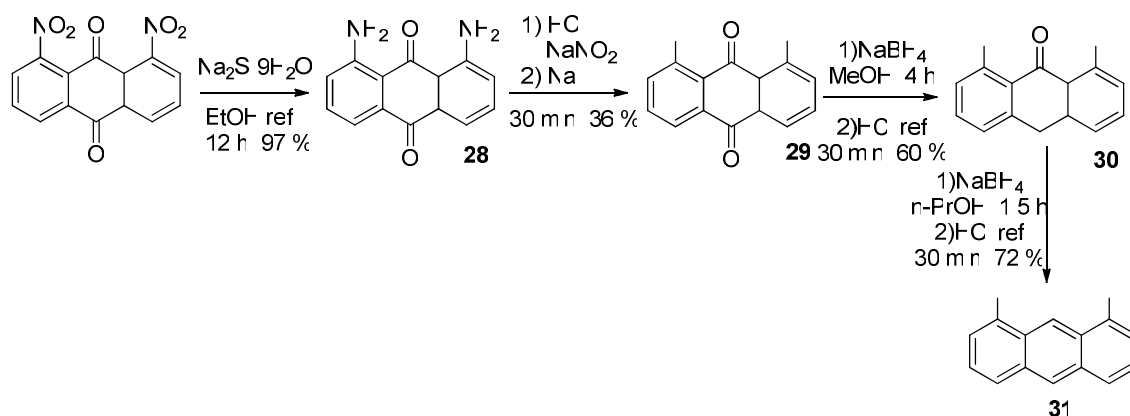


Figura 69. Productos preparados.

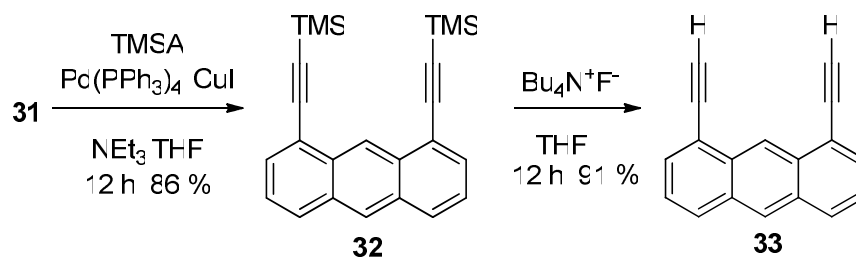
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis de los compuestos 22-27.

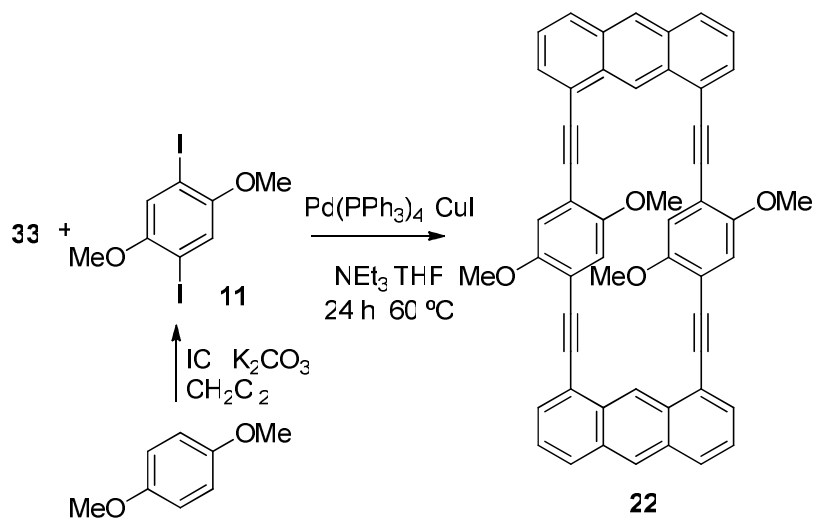
Para obtener los compuestos **22**, **23** y **26**, necesitamos partir de intermedio diyodado común **31**, el cual nos permite llegar a estos compuestos por acoplamiento de Sonogashira con los alquinos correspondientes. Este intermedio **31** se prepara a partir de la 1,8-dinitroantraquinona comercial. En primer lugar se realiza la reducción de los grupos nitro a amino con sulfuro sódico en etanol obteniéndose la 1,8-diaminoantraquinona **28** (97 %), y tras una reacción de Sandmeyer posterior se llega a la antraquinona diyodada **29** (36 %). La reducción de la antraquinona al antraceno **31** (72 %), se realiza en dos pasos, reduciendo un grupo carbonilo en cada uno de ellos.

Esquema 11. Síntesis del intermedio **31**.

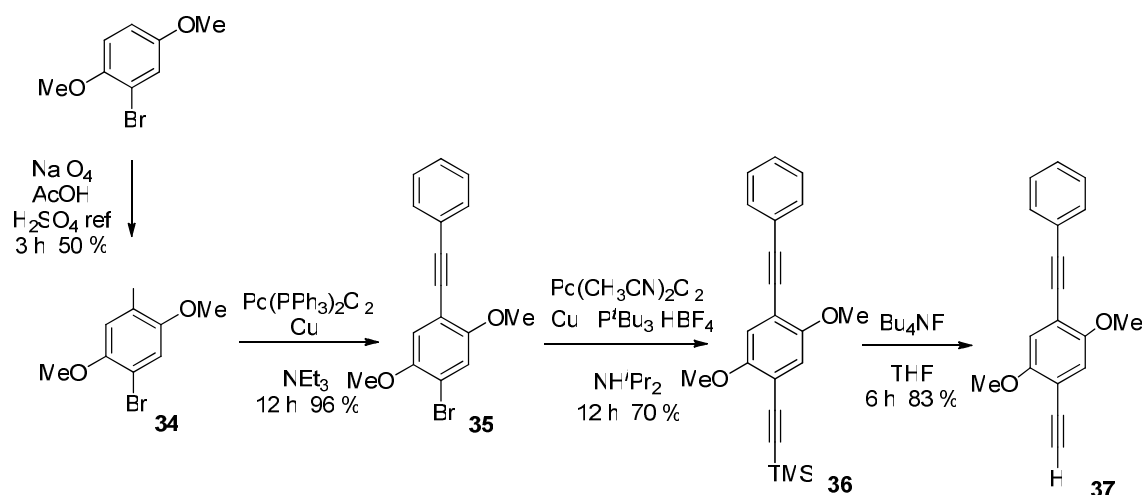
El producto **22**, se obtuvo por transformaciones subsiguientes de este intermedio **31**. En primer lugar se realizó el doble acoplamiento de Sonogashira del diyodo **31** con TMSA (86 %), seguida de una posterior desprotección del dialquino **32** para dar **33** (91 %).

Esquema 12. Síntesis del dialquino **33**

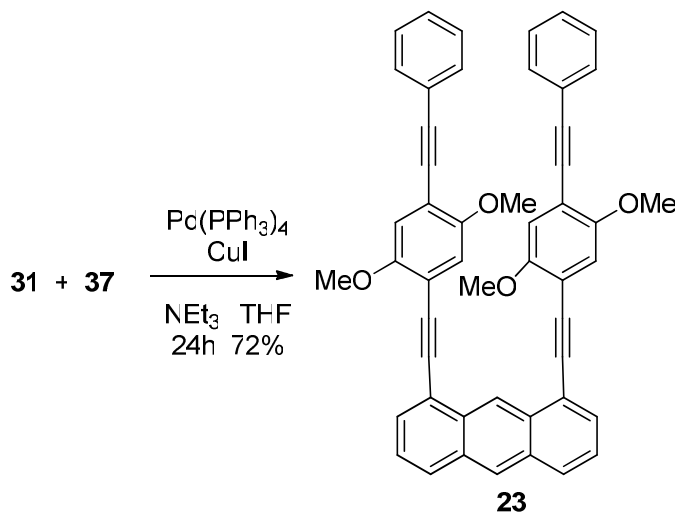
El acoplamiento de este dialquino **33** con el 1,4-diiodo-2,5-dimetoxibenceno, usado en la síntesis de nuestros fusibles, dio lugar al producto **22** (10 %) que resultó ser un producto muy insoluble y de difícil purificación.



En la síntesis del producto **23** es necesaria la preparación del monómero **37**. En este caso se partió del 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno y su yodación dio lugar al producto dihalogenado **34** (50 %). Dos acoplamientos sucesivos, el primero de ellos sobre el yodo con fenilacetileno para dar **35** (96 %) y el segundo sobre el bromo con TMSA, dieron lugar al dialquino **36** (70 %). Su desprotección permitió obtener al monómero **37** (83 %).

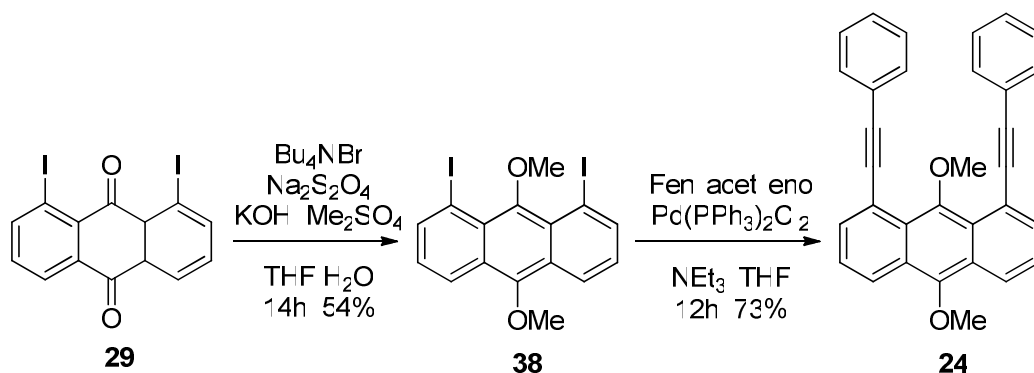


El doble acoplamiento del diyodo **31** con el monómero **37** nos permite llegar al compuesto **23** (72 %). En este caso el producto es soluble y se puede purificar mejor que el producto **22**, por lo que elegimos a este compuesto como modelo para estudiar su comportamiento en la oxidación electroquímica.



Esquema 15. Síntesis del compuesto **23**.

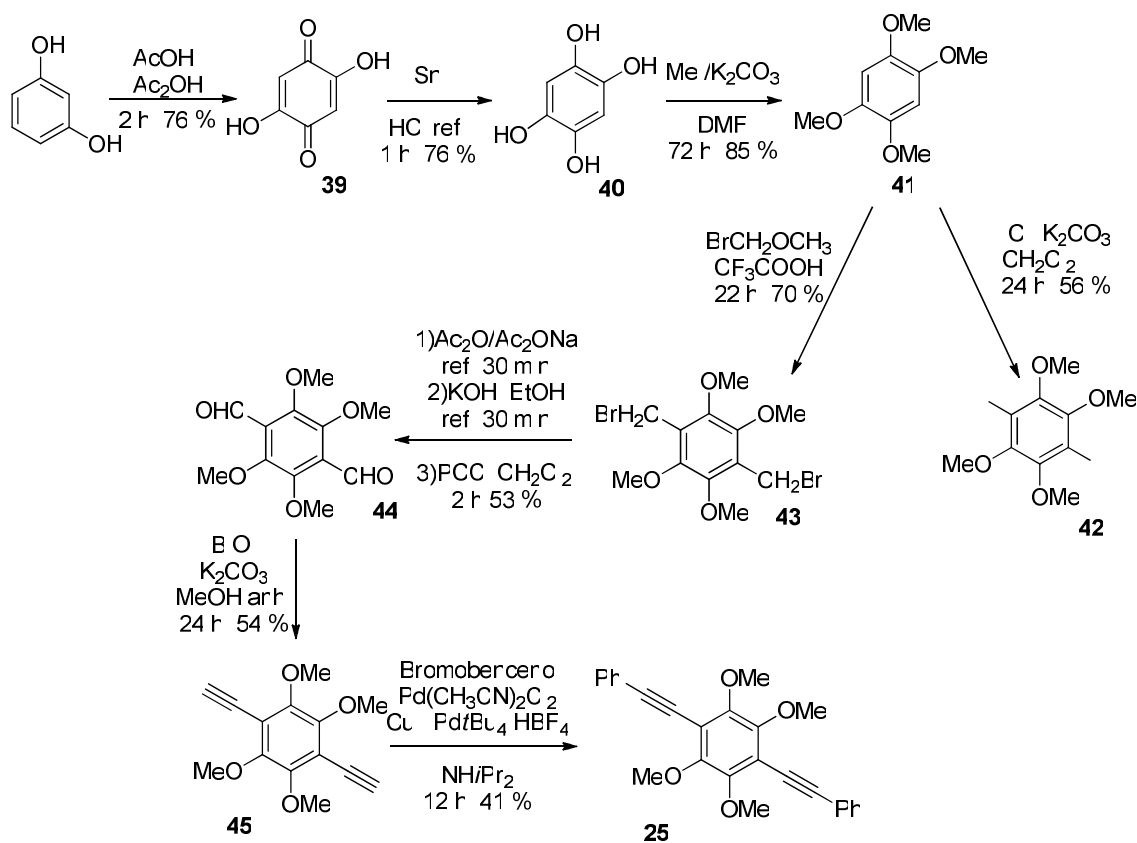
El compuesto **24** se preparó a partir de la 1,8-diyodoantraquinona **29**, la cual se reduce en este caso al dimetoxiantraceno **38** (54 %), y tras una reacción de acoplamiento con fenilacetileno se obtuvo el compuesto **24** (73 %).



Esquema 16. Síntesis del compuesto **24**.

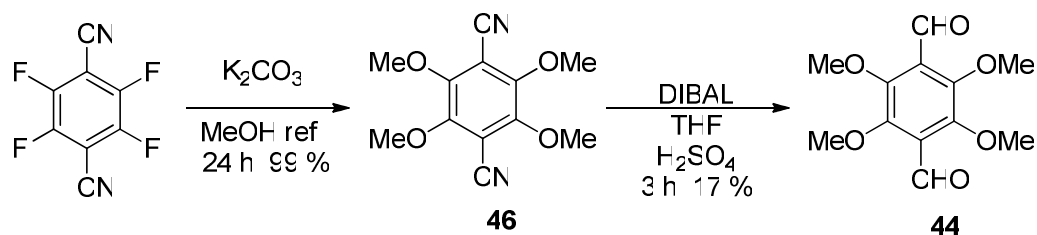
La síntesis del compuesto **25** resultó bastante complicada. En una primera ruta de síntesis se tomó al resorcinol como producto de partida, el cual primero se transforma con la mezcla de ácido acético y anhídrido acético en la quinona **39** (76 %). Esta quinona se reduce con Sn al producto **40** (76 %), el cual se alquila para dar el tetrametoxi derivado **41** (85 %). Su posterior tratamiento con ICl da lugar el diyodo **42** (56 %). En un principio pensamos que se podría obtener el compuesto **25** desde este

intermedio mediante reacciones de acoplamiento. Sin embargo, resultó imposible debido al impedimento estérico y desactivación del anillo aromático frente a las adiciones oxidantes por la presencia de grupos electrón-donantes. Una alternativa es la introducción del alquino en las posiciones desactivadas mediante el reactivo de Bestman Ohira (BO) el cual es capaz de transformar un aldehído en un alquino. Seguimos pues nuestra síntesis con la intención de obtener el dialdehído correspondiente para lo cual tratamos al tetrametoxi derivado **41** con MOM para obtener el producto **43** (70 %), y este, tras tres pasos sucesivos nos permitió llegar al dialdehído **44** (53 %). Este dialdehído se trató con el reactivo de BO obteniéndose el dialquino **45** (54 %) y por acoplamiento de este con el bromobenceno llegamos al producto deseado **25** (41 %).



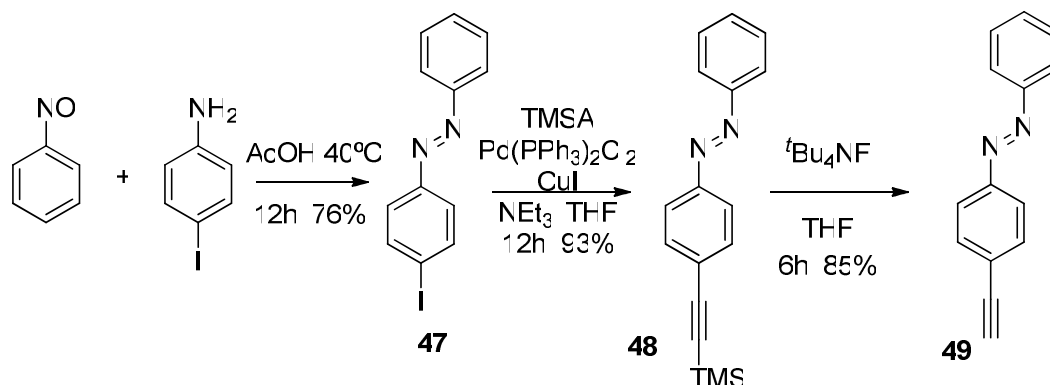
Esquema 17. Síntesis del compuesto **25**.

Una segunda ruta más corta para obtener el dialdehído **44** parte del derivado 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-benzobisnitrilo comercial, el cual se somete a una sustitución nucleofílica aromática para dar el bisnitrilo **46** (96 %) y una reducción de este con DIBAL nos permitió llegar al dialdehído **44** (17 %).



Esquema 18. Síntesis del compuesto 44.

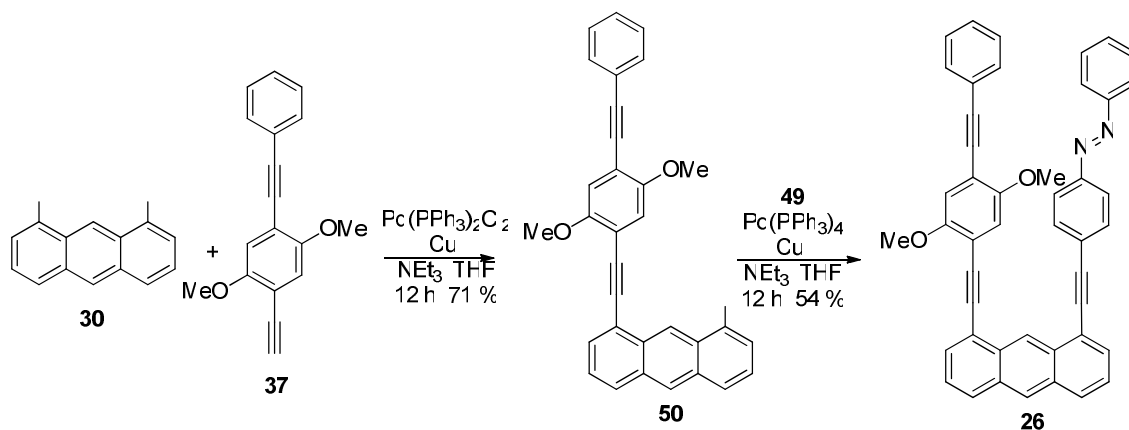
Para preparar el compuesto **27** empleamos el diyodo **31**, el monómero **37** y el monómero azo derivado **49**. Este monómero **49** se obtuvo a partir del azo derivado **47** (76 %), el cual se prepara por reacción de la 4-yodoanilina y nitrosobenceno según un procedimiento descrito.¹⁸⁷ El acoplamiento de este producto **47** con TMSA dio el producto **48** (93 %) y tras desprotección del alquino se obtuvo al monómero deseado **49** (85 %).



Esquema 19. Síntesis del monómero 49.

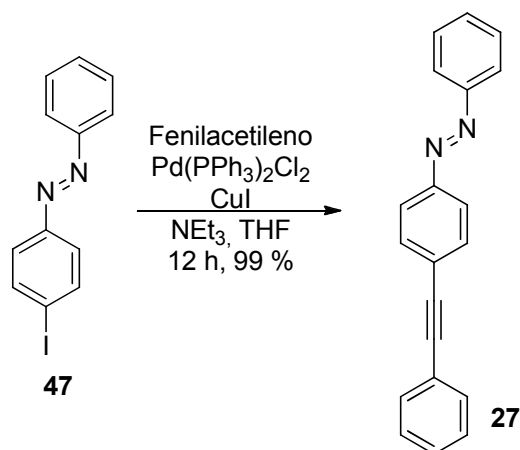
Para obtener el compuesto **26** acoplamos en primer lugar el diyodo **31** con el monómero **37** obteniéndose el producto **50** (71 %). Un acoplamiento posterior de este producto con el monómero azo derivado **49** nos permitió llegar al compuesto **26** (54 %).

¹⁸⁷ Volgraf, M.; Gorostiza, P.; Szobota, S.; Helix, M.R.; Isacoff, E.Y.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 260–261.



Esquema 20. Síntesis del compuesto 26.

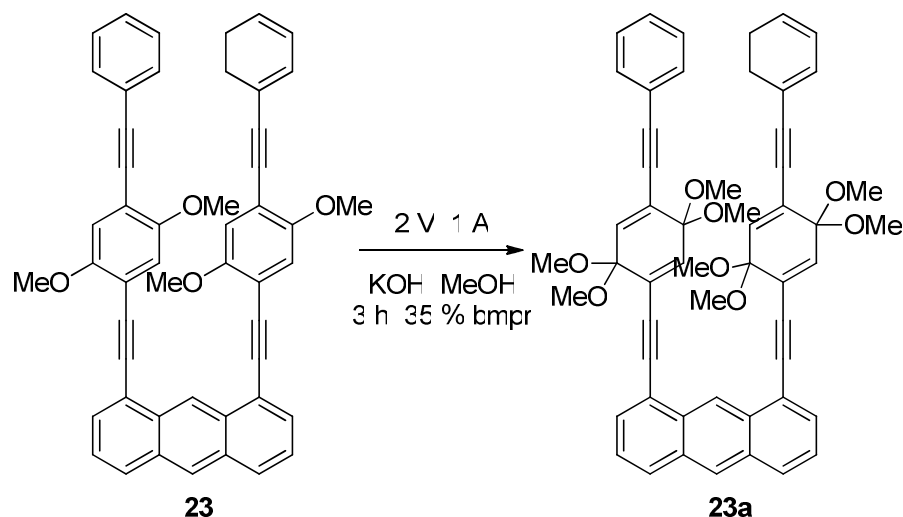
Por último preparamos el compuesto 27, el cual se obtiene por acoplamiento del producto 47, obtenido en la preparación del monómero 49, con fenilacetileno (99 %).



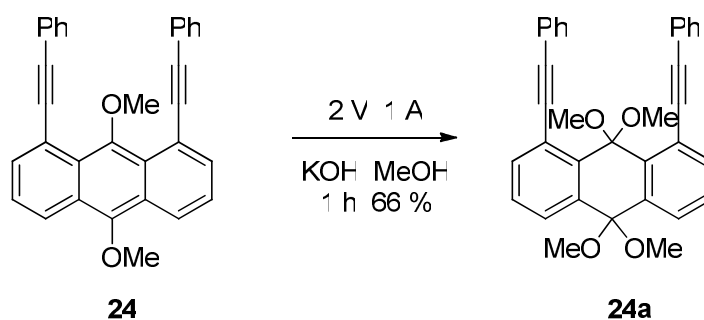
Esquema 21. Síntesis del compuesto 27.

2. Oxidación anódica de los compuestos 23, 24, 25, 26 y 27.

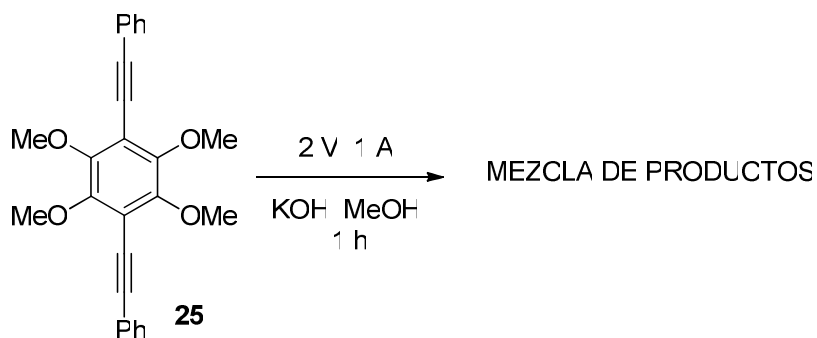
La oxidación anódica del compuesto 23 en metanol dio lugar al correspondiente producto con bisacetales de quinona enlazados al conector, 23a (35% bmpr) (esquema 22). El bajo rendimiento de la reacción se debe a la baja solubilidad del producto de partida en metanol. No obstante, aún con bajo rendimiento, la obtención de este producto nos muestra que nuestra idea de construcción de dispositivos de memoria basadas en nuestros fusibles es viable.

Esquema 22. Oxidación anódica del compuesto **23**.

La oxidación anódica del compuesto **24** dió lugar al bisacetal **24a** con un rendimiento moderado (66 %). En este caso el producto es más soluble y la reacción es más rápida y más eficaz que en el caso anterior. La obtención de este bisacetal **24a** nos abre la posibilidad de tener otra vía para obtener estados poliestables en nuestros sistemas.

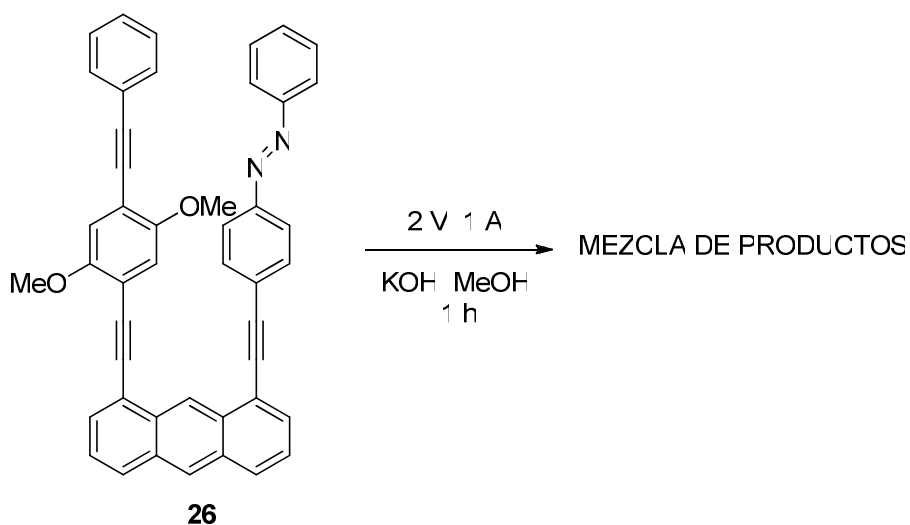
Esquema 23. Oxidación anódica del compuesto **24**.

La oxidación anódica del compuesto **25** no fue satisfactoria, obteniéndose una mezcla de productos compleja donde no podemos detectar la presencia del bisacetal esperado.



Esquema 24. Electrolisis compuesto **25**.

Para estudiar la compatibilidad de los azobencenos en las condiciones de la oxidación anódica el compuesto **27** se somete a las condiciones de la oxidación durante 1h. Tras este tiempo comprobamos por resonancia que el compuesto no se ha alterado. Sin embargo, el compuesto **26**, que incluye una subunidad azo y una subunidad 1,4-dimetoxibenceno, dio lugar a mezclas de productos, lo que indica que tras la primera oxidación ocurre una reacción entre las dos subunidades. En la actualidad se está trabajando en otra plataforma molecular más satisfactoria para estos sistemas híbridos.



Esquema 25. Electrolisis del compuesto **26**.

3. Espectrometría UV-Vis.

A continuación se recogen los espectros de absorbancia UV-Vis de las parejas **23-23a** y **24-24a** con el fin de obtener información acerca de las diferencias estructurales entre los miembros de cada una de ellas.

En el espectro de absorción del compuesto **23** podemos observar numerosas bandas de absorción debido a la conjugación existente en la molécula. Al realizarse la oxidación anódica se rompe parte de la conjugación en la molécula por lo que el espectro del compuesto **23a** es más sencillo observándose una absorción análoga a la presente en el monómero no unido al antraceno (fusible **2a**).

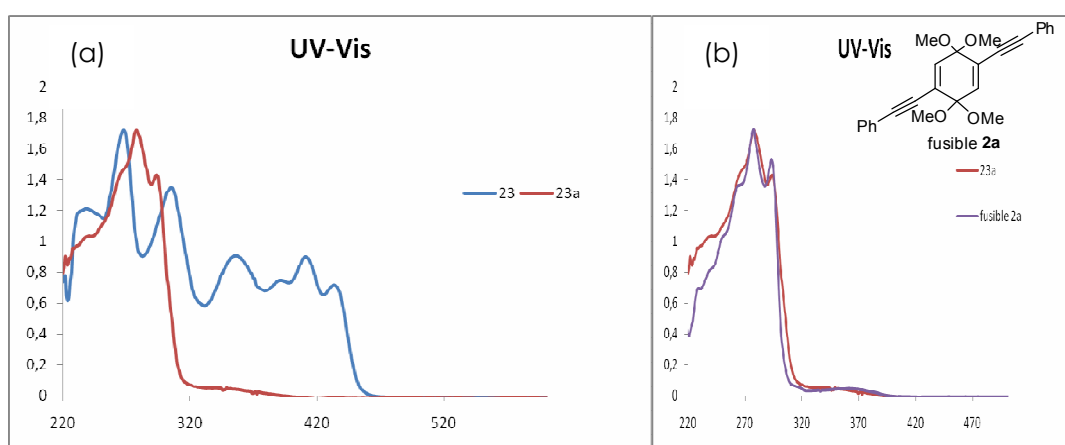


Figura 70.(a) Espectros de absorción de la pareja **23/23a**.(b) Espectros de absorción de **23a** y el fusible **2a**.

El comportamiento observado en la pareja **24/24a** es diferente. En primer lugar el compuesto **24** presenta una banda de absorción intensa a 274 nm y una serie de bandas de menor intensidad derivadas de la conjugación de la molécula. Al realizarse la oxidación anódica, en el compuesto aparecen tres nuevas bandas de absorción y en este caso el máximo de absorción se desplaza hacia el rojo (292 nm) con respecto al producto sin oxidar, comportamiento que no se ha observado anteriormente en ninguno de los bisacetales de quinona.

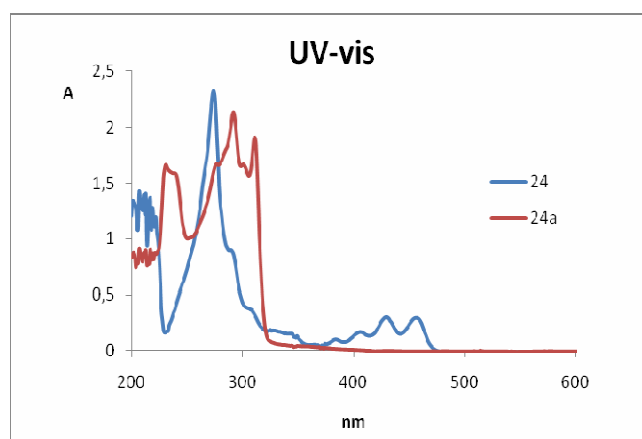


Figura 71. Espectro de absorción de la pareja **24/24a**.

4. Estudios Electroquímicos.

Realizamos estudios electroquímicos (principalmente voltametría cíclica, CV, pero también voltametría de onda cuadrada, SWV) para conocer las propiedades y el comportamiento de los dispositivos diseñados.

En primer lugar realizamos el estudio electroquímico en la pareja **23/23a**. En principio, observando la estructura del compuesto **23** cabe esperar la posibilidad de comunicación electrónica entre las dos unidades equivalentes. Al hacer el barrido hacia potenciales positivos, en el compuesto **23** encontramos una cascada de ondas completamente irreversibles. Es decir, ya con la primera oxidación, el producto oxidado experimenta reacciones homogéneas que alteran su estructura. En esas condiciones, no se puede verificar la existencia de comunicación electrónica. En voltametría de onda cuadrada se aprecia muy bien la complejidad de la oxidación. Los potenciales a los que se observan cada uno de los procesos son: + 0.72 V, + 0.83 V, + 0.93 V y + 1.05 V. Estos valores de potencial son coherentes con los medidos en el caso de los fusibles estudiados en el segundo capítulo de esta tesis doctoral. La existencia de cuatro picos de oxidación en lugar de dos, puesto que los dos *p*-dimetoxibencenos unidos al antraceno son iguales, puede ser debida a que al perderse el primer electrón en uno de los *p*-dimetoxibencenos se modifiquen los valores de potencial de la segunda unidad, de modo que de estos cuatro picos le corresponden dos a cada unidad de dimetoxibenceno. Por otro lado el compuesto **23a** no presenta ningún proceso de oxidación en la ventana de estudio permitida por el disolvente (acetonitrilo).

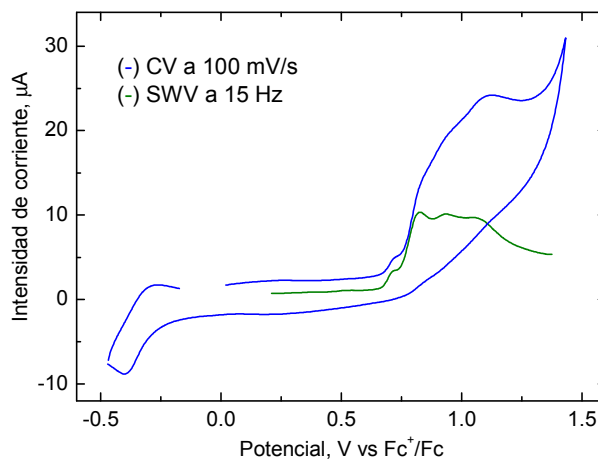


Figura 72. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **23** en acetonitrilo conteniendo 0.15 M de TBAPF₆ a 25 °C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. SWV: incremento del scan = 2 mV, amplitud SW = 25 mV, frecuencia = 15 Hz

Al realizar el barrido de potencial hacia valores de reducción, encontramos que el compuesto **23** presenta una onda reversible a -1.98 V, una pequeña onda a -2.20 y un gran proceso irreversible a -2.37 V. En principio, el antraceno debe ser el responsable de estos procesos de reducción pues estos picos no estaban presentes cuando realizamos el estudio electroquímico en los fusibles. Sin embargo, el compuesto oxidado **23a** tiene un comportamiento de reducción muy distinto. Presenta varios procesos de reducción irreversibles, a -2.30, -2.35 y -2.48 V.

Al realizar el estudio en el compuesto **24**, en un principio cabría esperar una oxidación reversible o cuasirreversible, por similitud con los fusibles estudiados anteriormente. También cabría esperar una diferencia significativa de potencial, al cambiar un benceno por un antraceno. Sin embargo, al realizar la voltametría cíclica del compuesto **24** encontramos una oxidación completamente irreversible. El valor del potencial si se corresponde aproximadamente con lo esperado, resultando ser de +0.61 V, valor menos positivo que el encontrado en el compuesto **23**, 0.91V. Hay otra oxidación posterior, también completamente irreversible a +1.54 V, un potencial mucho más positivo que el encontrado en el compuesto **23**, 1.30 V. Los valores de potencial de oxidación obtenidos se pueden interpretar atendiendo a la mayor conjugación existente en el sistema. El primer electrón se libera más fácilmente que en el caso anterior debido a la riqueza electrónica de la estructura. Una vez perdido este electrón el radical formado es más estable que en el caso anterior debido a la conjugación de la estructura,

por lo que la segunda oxidación resulta más difícil. Por otro lado, el compuesto **24a** no presenta ningún pico de oxidación en el rango de potencial permitido por el disolvente empleado (acetonitrilo). Este comportamiento es análogo al encontrado en el caso de los fusibles.

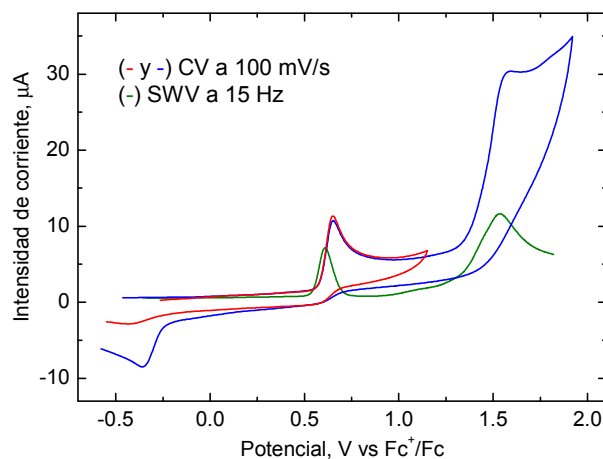


Figura 73. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **24** en acetonitrilo conteniendo 0.15 M de TBAPF₆ a 25 °C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ con diferentes potenciales de cambio positivo (azul y rojo). SWV: incremento del scan = 2 mV, amplitud SW = 25 mV, frecuencia = 15 Hz.

Ambos compuestos presentan picos de reducción. El compuesto **24** presenta dos procesos en el barrido de reducción. Un primer pico a -1.94 V, que por su forma y características está asociado a una adsorción de sustancia sobre el electrodo, y un segundo pico, muy próximo, a -1.97 V, que es de naturaleza reversible y puede ser asignado a la unidad de antraceno debido a que también está presente en el compuesto **23**. El compuesto **24a** tiene un comportamiento ante la reducción muy distinto. Hay un primer proceso reversible a $E_{1/2} = -1.24 \text{ V}$, seguido de un segundo no tan reversible, pero cuasirreversible, a -1.84 V.

Los valores de potencial obtenidos indican que las parejas **23/23a** y **24/24a** podrían ser utilizadas como sistemas de almacenamiento, siendo las formas oxidadas **23a** y **24a** estables en el intervalo de trabajo normalmente empleado de -1 a +1 V.

Cuando realizamos la oxidación anódica del compuesto **25** esperábamos dos picos de oxidación correspondientes a su transformación a bisacetal de quinona a un potencial distinto a los obtenidos en los dimetoxibencenos. Sin embargo, encontramos dos oxidaciones cuasirreversibles a 0.76 V y a 0.99 V, potenciales del mismo orden a los obtenidos en el caso de los dimetoxibencenos estudiados. La no existencia de una

oxidación irreversible como en los dimetoxibencenos estudiados en el capítulo anterior puede explicar la dificultad encontrada al llevar a cabo la oxidación anódica de la molécula **25**. En cuanto a la reducción, hay un pico a un potencial muy negativo. En voltametría cíclica no se observa demasiado bien, ya que está muy próximo al límite, pero en voltametría de onda cuadrada sí que se ve perfectamente, pudiéndose medir el potencial que es de -2.35 V.

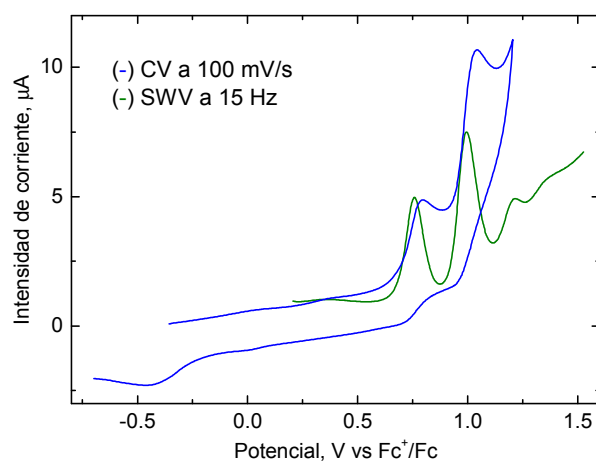


Figura 74. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la oxidación de una solución de **25** en acetonitrilo conteniendo 0.15 M de TBAPF₆ a 25 °C sobre un electrodo de trabajo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. SWV: incremento del scan = 2 mV, amplitud SW = 25 mV, frecuencia = 15 Hz.

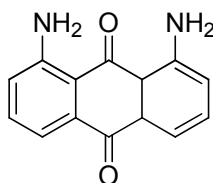
CONCLUSIONES

En resumen, como objetivo de este capítulo se ha planteado la integración de los “fusibles moleculares” desarrollados en esta tesis doctoral en sistemas más complejos para evaluar su uso como almacenadores de información. De los estudios realizados podemos proponer la combinación de antracenos con monómeros derivados de *p*-dimetoxibencenos como sistemas sobre los que realizar estudios más detallados. También es adecuada la inserción de la unidad de dimetoxibenceno en el centro del antraceno, pues esto posibilita otra vía para la obtención de estados poliestables. Sin embargo, para la obtención de dispositivos con monómeros basados en azobencenos y *p*-dimetoxibencenos es necesaria la utilización de otro conector. Por el estudio realizado con el compuesto **25** comprobamos que el tetrametoxibenceno no es un sintón adecuado para su incorporación al antraceno, por lo que actualmente estamos trabajando en la obtención de otros dimetoxibencenos sustituidos que posean un potencial de oxidación distinto al de los dimetoxibencenos sin sustituyentes.

CAPÍTULO III. PARTE EXPERIMENTAL
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS.

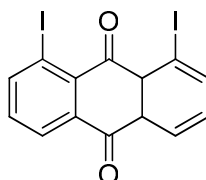
1. Síntesis del compuesto intermedio **31**. (Esquema 10)

1.1. Síntesis del compuesto **28**.



A una disolución de la 1,8-antraquinona (1 g, 3.55 mmol) en 20 mL EtOH se le añade una disolución de Na₂S (3.22 g, 15.41 mmol) en 66 mL de agua. La reacción se calienta a reflujo durante toda la noche. Sobre un vaso de precipitados con 100 mL de una mezcla agua/hielo se vierte la mezcla de reacción y se agita durante 30 min. El sólido obtenido se filtra y se lava con agua. Se obtiene **28**¹⁸⁸ (827 mg, 97 %) como un sólido rojo.

1.2. Síntesis del compuesto **29**.

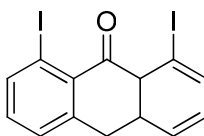


A la mezcla de 1,8-diaminoantraquinona **28** (1.5 g, 6.53 mmol), H₂O (2 mL) y HCl (5 mL), se le añade lentamente una disolución de NaNO₂ (0.99 g, 14.3 mmol) en H₂O (6 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se le añade lentamente una disolución de NaI (9.79g, 65.37 mmol) en H₂O (10 mL) y se agita durante 20 min. La mezcla resultante se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 8/2 de hexano y AcOEt. Se obtiene **29**¹⁸⁹ (1.69g, 56 %) como un sólido marrón.

¹⁸⁸ Dahan, A.; Ashkenazi, T.; Kuznetsov, V.; Makievski, S.; Drug, E.; Fadeev, L.; Bramson, M.; Schokoroy, S.; Rozenshine-Kemelmakher, R.; Gozin, M. *J.Org.Chem.* **2007**, *72*, 2289-2296.

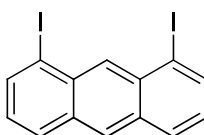
¹⁸⁹ Michio, G.; Kazushi, S.; Shinya, S.; Shinji, T. *Synthesis*, **2005**, *13*, 2116-2118.

1.3. Síntesis del compuesto **30**.



A una suspensión de la 1,8-diyodoantraquinona **29** (1.38 g, 3.00 mmol), la cual se moltura como un polvo fino, en MeOH (60 mL) se le añade NaBH₄ (0.56 g, 15.0 mmol) en pequeñas porciones durante 3 h, (0.14 g cada hora) y se agita durante 1 hora más. Se añade HCl conc. (7 mL) y se calienta a reflujo durante 30 min. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua (100 mL), se suspende en sílica y se somete a una cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 1/1 de hexano y CH₂Cl₂. Se obtiene **30**¹⁸⁹ (806.5 mg, 60 %) como un sólido amarillo.

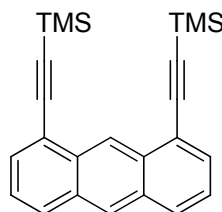
1.4. Síntesis del compuesto intermedio **31**.



A una suspensión del compuesto **30** (1.0 g, 2.24 mmol) en n-propanol (45 mL), se le añade NaBH₄ (0.42 mg, 11.2 mmol) en pequeñas porciones durante 30 min. (70 mg cada 5 min). La mezcla se agita durante 1 h más. Se añade HCl conc. a la mezcla de reacción (6 mL) y se calienta a reflujo durante 30 min. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua (50 mL), se suspende en sílica y se somete a una cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 5/1 de hexano y CH₂Cl₂. Se obtiene **31**¹⁸⁹ (693.5 mg, 72 %) como un sólido amarillo.

2. Síntesis del producto **22** (Esquema 13).

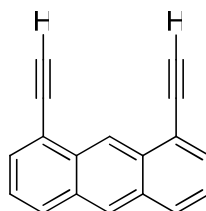
2.1. Síntesis del compuesto **32**.



Una solución de 1,8-diyodoantraceno **31** (100 mg, 0.23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (40.3 mg, 0.034 mmol) y CuI (7 mg, 0.034 mmol) en una mezcla de THF (7 mL) y NEt₃ (7 mL) se

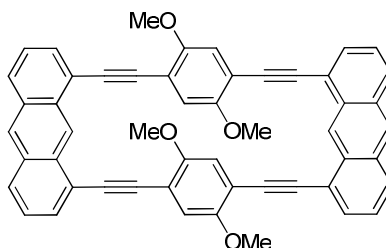
desoxigena mediante el paso de argón durante 15 min. mientras se agita. Se añade el TMSA (91.4 mg, 0.93 mmol) y se agita durante 12 h. A continuación se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 95/5 de hexano y AcOEt. Se obtiene **32**¹⁹⁰ (73.3mg, 86 %) como un aceite marrón.

2.2. Síntesis del compuesto **33**.



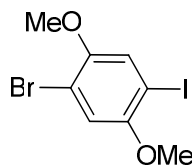
A una disolución del compuesto **32** (238.6 mg, 0.64 mmol) en THF (22 mL) se le añade Bu₄NF (203.4 mg, 0.64 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano y AcOEt. Se obtiene **33**¹⁹⁰ (132 mg, 91 %) como un sólido marrón.

2.3. Síntesis del producto **22**.

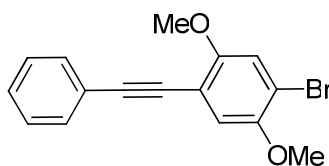


A una mezcla de 1,4-diyodo-2,5-dimetoxibenceno **11**¹⁶⁹ (86.4 mg, 0.22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (76.08 mg, 0.06 mmol) y CuI (12.6 mg, 0.06 mmol) se le añade THF y NEt₃ desoxigenados y se agita bajo atmósfera de argón durante 15 min. Se añade lentamente el dialquino **33** (50 mg, 0.22 mmol) disuelto en THF. Se agita durante 24 h a 60 °C. A continuación se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 8/2 de hexano y AcOEt. Se obtiene **22** (15.8 mg, 10 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.73 (s, 2H), 8.47(s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 7H), 7.50 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.07 (s, 4H), 3.85 (s, 12H).

¹⁹⁰ Katz, H.E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2179-2183.

3. Síntesis del monómero **37**.3.1. Síntesis del compuesto 1-bromo-4-yodo-2,5-dimetoxibenceno **34**.

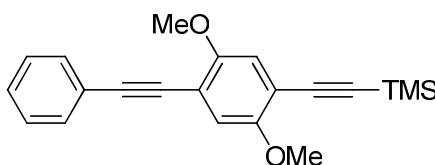
Sobre un matraz de dos bocas con un refrigerante, sobre una de ellas se añade 20 mL de AcOH y 5 mL de una disolución de H₂SO₄ al 50 %. Se añade bromobenceno (1 g, 4.61 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente y se añade I₂ (585.06 mg, 2.30 mmol) y NaIO₄ (197.2 mg, 0.92 mmol). A continuación la mezcla se agita vigorosamente y se calienta a reflujo. Después de 1.5 h el color morado ha desaparecido dejando una mezcla anaranjada que contiene un precipitado. Se sigue agitando sin dar calor permitiendo que la reacción alcance la temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtra y se lava con porciones de 15 mL de MeOH y se seca al aire, obteniéndose **34**¹⁹¹ (790 mg, 50 %) como un sólido blanco.

3.2. Síntesis del compuesto **35**.

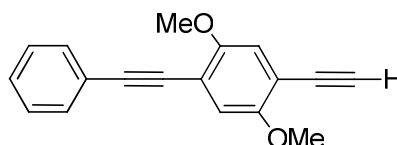
Se añaden 10 mL de NEt₃ sobre una mezcla del compuesto **14** (2.5 g, 7.29 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (258.9 mg, 0.36 mmol) y CuI (108.6 mg, 0.73 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el fenilacetileno y se agita durante 12 h. Se añade AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 8/2 de hexano y AcOEt. Se obtiene **35**¹⁹² (2.23 g, 96 %) como un sólido amarillo.

¹⁹¹ Cross, T.A.; Davis, M.C. *Synthetic Comm.*, **2008**, *38*, 499-516.

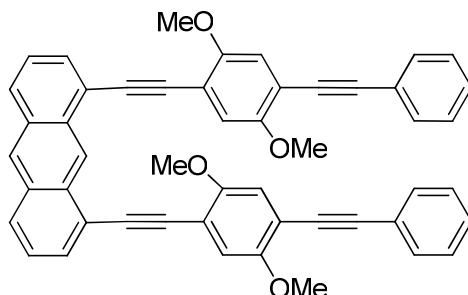
¹⁹² Dirk, S.M.; Price, D.W.; Chanteau, S.; Kosynkin, D.V.; Tour, J.M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5109-5121.

3.3. Síntesis del compuesto **36**.

Se añaden 10 mL de NH^iPr_2 sobre una mezcla del compuesto **15** (2.23 g, 7.04 mmol), $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (54.7 mg, 0.21 mmol), $\text{P}^i\text{Bu}_3\cdot\text{HBF}_4$ (122.5 mg, 0.42 mmol) y CuI . Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el TMSA (1.38 g, 14.08 mmol) y se agita durante 12 h. Se añade AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl , tras lo cual, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 85/15 de hexano y AcOEt . Se obtiene **36** (1.64 g, 70 %) como un sólido marrón. $^1\text{H NMR}$

3.4. Síntesis del monómero **37**.

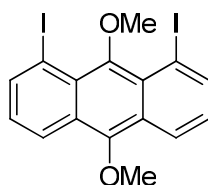
A una disolución del compuesto **36** (580 mg, 1.73 mmol) en THF (60 mL) se le añade Bu_4NF (602 mg, 1.90 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente la mezcla 95/5 de hexano y AcOEt . Se obtiene **37**¹⁹² (376.6 mg, 83 %) como un sólido marrón.

4. Síntesis del producto **23**.

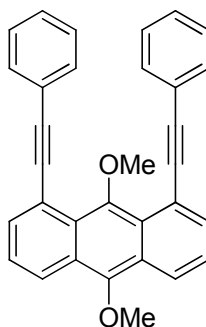
Se añaden 7 mL de NEt_3 y 7 mL de THF sobre una mezcla del compuesto **31** (200 mg, 0.46 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80.7 mg, 0.07 mmol) y CuI (10.5 mg, 0.07 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. A continuación se añade lentamente el monómero **37** (366 mg, 1.39 mmol) disuelto en THF y se agita durante 24 h. Se añade AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 6/4 de hexano y AcOEt . Se obtiene **23** (231 mg, 72 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 8H), 7.11 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.71 (s, 6H); ^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3) δ : 154.3 (C), 154.1 (C), 131.9 (CH), 131.8 (C), 131.7 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 125.3 (CH), 124.7 (CH), 123.4 (C), 121.9 (C), 115.7 (CH), 115.6 (CH), 113.9 (C), 113.64 (C), 95.3 (C), 93.7 (C), 91.7 (C), 85.9 (C), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{50}\text{H}_{34}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 698.2428, encontrada m/z 698.2457.

5. Síntesis del producto **24**.

5.1. Síntesis del compuesto **38**.



A una solución en THF (20 mL) del compuesto **29** (307 mg, 0.66 mmol) y el Bu_4NBr (75.31 mg, 0.20 mmol) se le añade una disolución de Na_2SO_4 (696.1 mg, 4.00 mmol) en 3 mL de agua y se agita durante 30 min. Después se añade una solución de KOH (821.5 mg, 14.66 mmol) disuelto en 1 mL de agua y se agita durante 20 min. Después se añade el Me_2SO_4 (841.0 mg, 6.68 mmol) y se agita durante 12 h. A continuación se añade agua al crudo, se extrae con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 6/1 de hexano y CH_2Cl_2 . Se obtiene **38** (174.3 mg, 54 %) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, cdcl_3) δ : 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

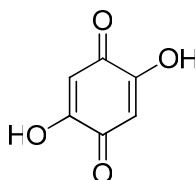
5.2. Síntesis del compuesto **24**.

Se añaden 10 mL de NEt_3 sobre una mezcla del compuesto **38** (143 mg, 0.29 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.028 mmol) y CuI (4.2 mg, 0.028 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el fenilacetileno (114.5 mg, 1.16 mmol) y se agita durante 12 h. Se añade AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 200/2/1 de hexano, AcOEt y CH_2Cl_2 . Se obtiene **24** (94 mg, 73 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 4H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.38 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 4.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.7 (C), 149.4 (C), 134.1 (CH), 131.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.1 (C), 125.4 (C), 125.2 (CH), 124.6 (C), 123.3 (CH), 118.8 (C), 92.5 (C), 92.3 (C), 64.8 (CH₃), 63.5 (CH₃); EMAR FAB: m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 438.1620, encontrada m/z 438.1619.

6. Síntesis del producto **25**.

6.1. Síntesis del dialdehído **25** a partir de resorcinol (Esquema 17).

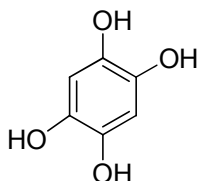
6.1.1. Síntesis del compuesto **39**.



A una mezcla de AcOH (1.5 mL) y Ac_2OH (10 mL) se le añade el resorcinol (1g, 9.08 mmol) molturado en pequeñas porciones durante 1 h. Se agita durante 1 h más.

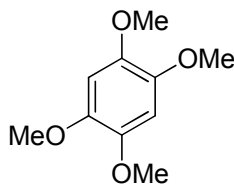
Aparece un sólido naranja en la disolución que se filtra, se lava con agua y se seca al aire. Se obtiene así **39** (630 mg, 76 %).¹⁹³

6.1.2. Síntesis del compuesto **40**.



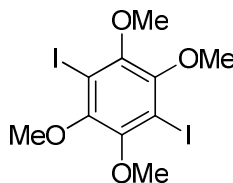
A un matraz equipado con un refrigerante de reflujo se le añade el compuesto **39** (2 g, 14.28 mmol), 50 mL de HCl, y posteriormente se añade lentamente el Sn (305.2 mg, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El sólido obtenido se filtra, se lava con hexano y se seca al aire. Se obtiene **40**¹⁹⁴ (1.53 g, 76 %) como un sólido blanco.

6.1.3. Síntesis del compuesto **41**.



A una disolución del compuesto **40** (600 mg, 4.22 mmol) en 20 mL de DMF se añade K_2CO_3 (10.1 g, 73.5 mmol) y se agita durante 15 min. Acto seguido se añade MeI (3.3 g, 54.0 mmol) y se agita durante 72 h. La reacción se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío. El producto obtenido se recristaliza en acetona. Se obtiene **41**¹⁹⁵ (687 mg, 85 %) como un sólido marrón.

6.1.4. Síntesis del compuesto **42**.



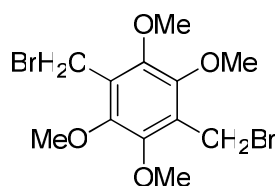
¹⁹³ Barltrop, J. A.; Burstall, M. L. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2183-2186.

¹⁹⁴ Wessig, P; Möllnitz, K. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4452-4457.

¹⁹⁵ Keegstra, E.M.D.; Huisman, B.; Paardekooper, E.M.; Hoogesteger, F.J.; Zwikker, J.W.; Jenneskens, L.W.; Kooijman, H.; Schouten, A.; Veldman N.; Spek, A.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, 2, 229-240

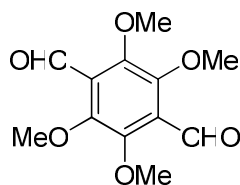
A una disolución del compuesto **41** (550 mg, 2.86 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ se le añade K₂CO₃ (475.09 mg, 3.43 mmol) y ICl (1.46 g, 9.02 mmol). La mezcla resultante se agita durante 24 h. Se añade CH₂Cl₂ a la reacción y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se recristaliza en etanol. Se obtiene **42** (720 mg, 56 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (s, 12H).

6.1.5. Síntesis del compuesto **43**.



A una disolución del tetrametoxibenceno **41** (500 mg, 2.52 mmol) en CF₃COOH (5 mL) se añade bromometil metil éter (687.5 mg, 5.5 mmol) y la mezcla se agita durante 22 h a temperatura ambiente. El producto cristalino obtenido se filtra, se seca a vacío y se recristaliza en la mezcla etanol-acetato de etilo para dar el producto **43**¹⁹⁶ (677.3 mg, 70 %) como agujas marrones.

6.1.6. Síntesis del compuesto **44**.

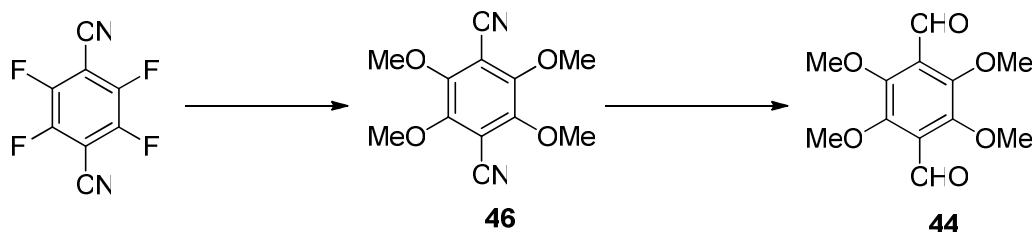


A un matraz bajo atmosfera de argón con el compuesto **43** (200 mg, 0.52 mmol) y AcONa (1.28 g, 15.66 mmol) se le añade 20 mL de Ac₂O y se calienta a reflujo durante 30 min. Posteriormente se añade CH₂Cl₂ a la reacción y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío. El diacetato obtenido se añade a una disolución 0.5 M de KOH en EtOH y se calienta a reflujo durante 30 min. Se añade AcOEt a la reacción y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El diol obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se le añade PCC y se agita durante 2h en atmosfera de argón. Añado 10 mL de éter y filtro en celita. El filtrado obtenido se suspende en sílica y se

¹⁹⁶ Syper, L.; Mlochowski, J.; Klock, K. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 781-792.

somete a columna cromatográfica empleando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano/AcOEt. Así se obtiene el dialdehído **44**¹⁹⁷ (70 mg, 53%) como un sólido blanco.

6.2. Síntesis del dialdehído **44** a partir de 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-bisnitrilo.



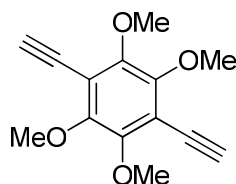
6.2.1. Síntesis del compuesto **46**.

El tetrafluorobenceno (200 mg, 1 mmol) se disuelve en MeOH (25 mL) y se le añade K_2CO_3 (2 g, 14.47 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h para dar **46**¹⁹⁸ (246 mg, 99 %) como un sólido blanco.

6.2.2. Síntesis del compuesto **44**.

El compuesto **46** (200 mg, 0.80 mmol) se disuelve en THF (20 mL) y se le añade lentamente DIBAL (696.7 mg, 4.83 mmol) a 45 °C. La reacción se agita durante 3h, pasado este tiempo se añade lentamente 10 mL de H_2SO_4 al 20 % y se agita durante 30 min más. Se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 8/2 de hexano y AcOEt. Se obtiene **44**¹⁹⁶ (34.5 mg, 17 %) como un sólido blanco.

6.3. Síntesis del producto **45**.



El dialdehído **44** (80 mg, 0.31 mmol) se disuelve en MeOH anhidro, se le añade K_2CO_3 (261.4 mg, 1.89 mmol) y el reactivo de B.O.¹⁹⁹ (242 mg, 1.26 mmol). La

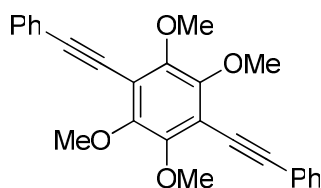
¹⁹⁷ Chemical Society Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1988 (4), 839-861.

¹⁹⁸ Wakefield, B. J.J. *Chem. Soc. [Section] C: Organic*, **1967**, 1, 72-75.

¹⁹⁹ Preparación B.O.

reacción se agita bajo atmosfera de argón durante 24 h a temperatura ambiente. A continuación se añade CH_2Cl_2 a la mezcla de reacción y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 95/5 de hexano y AcOEt . Se obtiene **45** (51.8 mg, 68 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.22 (s, 12H), 3.55 (s, 2H).

6.4. Síntesis del producto **25**.

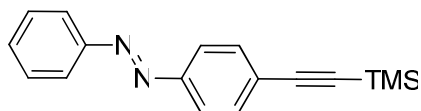


Se añaden 10 mL de NH^iPr_2 sobre una mezcla de bromobenceno (84.8 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0.08 mmol), $\text{P}^t\text{Bu}_3\cdot\text{HBF}_4$ (47 mg, 0.16 mmol) y CuI (12 mg, 0.081 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el compuesto **45** (60 mg, 0.27 mmol) y se agita durante 12 h. Posteriormente se añade AcOEt y se lava con una solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano y AcOEt . Se obtiene **25** (55.9 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 – 7.59 (m, 5H), 7.37-7.34 (m, 5H), 4.01 (s, 12H).

7. Síntesis del producto **26**.

7.1. Síntesis del monómero **49**.

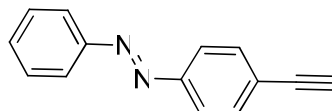
7.1.1. Síntesis del compuesto **48**.



Se añaden 10 mL de NEt_3 sobre una mezcla del compuesto **47**¹⁸⁷ (500 mg, 1.62 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (57.6 mg, 0.08 mmol) y CuI (24.2 mg, 0.16 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el TMSA (191.3 mg, 1.94 mmol) y se agita durante 12 h. A continuación se añade AcOEt y se lava con una solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a

vacio y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano y AcOEt. Se obtiene **48**²⁰⁰ (422 mg, 93 %) como un sólido naranja.

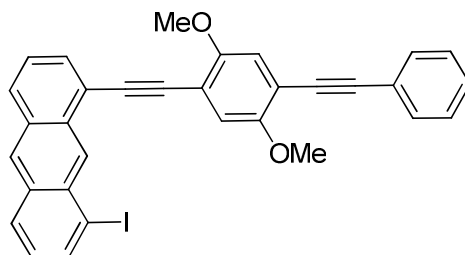
7.1.2. Síntesis del monómero **49**.



A una disolución del compuesto **48** (412 mg, 1.48 mmol) en THF (50 mL) se le añade Bu₄NF (513.9 mg, 1.62 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 6 h. Se elimina el disolvente a vacio y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente hexano. Se obtiene **49**²⁰⁰ (236 mg, 85 %) como un sólido naranja.

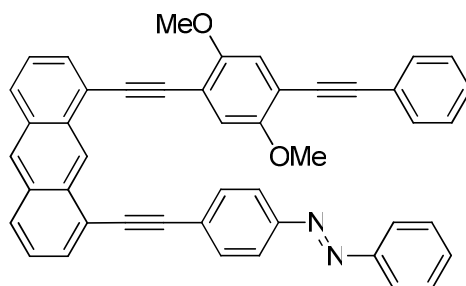
7.2. Síntesis del producto **26**.

7.2.1. Síntesis del compuesto **50**.

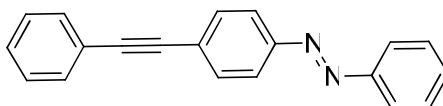


Se añaden 10 mL de NEt₃ sobre una mezcla del compuesto **31** (240 mg, 0.55 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol) y CuI (10 mg, 0.05 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el compuesto **37** (161 mg, 0.62 mmol) disuelto en 5 mL de THF y se agita durante 12 h. Se añade AcOEt y se lava con una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacio y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 200/10/20 de hexano/AcOEt/CH₂Cl₂. Se obtiene **30** (164 mg, 71 %) como un sólido naranja. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ: 9.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

²⁰⁰ Kubitschke, J.; Näther, C.; Herges, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5041-5055.

7.2.2. Síntesis del producto **26**.

Se añaden 10 mL de NEt_3 y 10 mL de THF sobre una mezcla del compuesto **50** (164 mg, 0.29 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50.4 mg, 0.04 mmol) y CuI (7 mg, 0.04 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade lentamente el monómero **49** (120 mg, 0.58 mmol) disuelto en THF y se agita durante 24 h. Se añade AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 60/10/40 de hexano/ $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Se obtiene **26** (100.1 mg, 54 %) como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 6H), 7.54 – 7.29 (m, 10H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). EMAR EI: m/z calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 643.2380, encontrada m/z 643.2384.

8. Síntesis del producto **27**.

Se añaden 10 mL de NEt_3 sobre una mezcla del compuesto **47** (200 mg, 0.64 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (23 mg, 0.03 mmol) y CuI (9.6 mg, 0.06 mmol). Se agita bajo atmosfera de argón durante 15 min. Se añade el fenilacetileno (79.6 mg, 0.77 mmol) y se agita durante 12 h. Se añade AcOEt , se lava con una disolución saturada de NH_4Cl , se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se suspende en sílica y se somete a una columna cromatográfica, utilizando como eluyente la mezcla 95/5 de hexano y AcOEt . Se obtiene **27**²⁰¹ (223 mg, 99 %) como un sólido naranja.

²⁰¹ Jeoung, C.B.; Haak, O.; Grahn, W.; Boldt, P. *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*, **1993**, 355, 521–531

9. Preparación de los bisacetales de quinona.

9.1. Procedimiento general para la oxidación anódica.

Una solución del correspondiente dimetoxibenceno en MeOH con 1 % de KOH fue oxidado anódicamente a 0 °C, bajo una corriente constante (1V, 2A). La reacción es monotorizada por TLC. La solución metanólica es evaporada bajo presión reducida, extraída con AcOEt, lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada, y entonces concentrada a vacío. Columna cromatográfica con sílice neutralizada con NEt₃ permite obtener el correspondiente bisacetal de quinona.

9.2. Producto **23a**.

Se prepara por electrolisis de **23** (60 mg, 0.08 mmol) en 150 mL de MeOH con 630 mg de KOH (11.25 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente durante 3 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 8/2) para dar **23a** (15 mg, 35 % bmpr) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45-7.43 (m, 4H), 7.32 – 7.25 (m, 10H), 6.56 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 3.37 (s, 24H); ¹³C RMN (125MHz, CDCl₃) δ :141.4 (C), 137.5 (CH), 137.3 (CH), 135.4 (C), 132.8 (CH), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (C), 127.6 (C), 124.8 (CH), 123.2 (C), 122.8 (C), 95.0 (C), 94.6 (C), 92.9 (C), 91.5(C), 89.5 (C), 85.2 (C), 51.6 (CH₃), 51.5 (CH₃), 51.5 (CH₃).

9.3. Producto **24a**.

Se prepara por electrolisis de **24** (38 mg, 0.08mmol) en 80 mL de MeOH con 630 mg de KOH (11.25 mmol), de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente durante 1 h. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt: 8/2) para dar **24a** (28.5 mg, 66 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 – 7.72 (m, 6H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 4H), 3.10 (s, 6H), 2.94 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 138.3 (C), 137.1 (C), 136.0 (CH), 135.2 (C), 131.8 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 124.3 (C), 98.1 (C), 98.0 (C), 93.6 (C), 89.6 (C), 51.8 (CH₃), 51.7

(CH₃); EMAR ES: m/z calculada para C₃₄H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 523.1879, encontrada m/z 523.1894.

10. Espectroscopia UV-Vis

Los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Se recogieron a concentración 0.0001 M en CH₂Cl₂.

**SINTESIS DE ESTRUCTURAS HELICOIDALES π
CONGUJADAS**

Síntesis de estructuras helicoidales π conjugadas.

Dada la importancia que están cobrando las moléculas orgánicas como alternativa para conseguir la miniaturización de dispositivos electrónicos, en esta tesis doctoral se ha propuesto como objetivo la síntesis de compuestos conjugados con geometría espiral para su utilización como nanobobinas, muelles o sensores de presión.

INTRODUCCIÓN

A nivel macroscópico una bobina o inductor es un componente pasivo que, debido al fenómeno de la autoinducción, genera energía en forma de campo magnético. La disposición tridimensional en espiral de “cables” moleculares podría generar en principio el equivalente nanoscópico de una bobina.^{202,203} Para generar dicho campo magnético a nivel nanoscópico sería por tanto necesaria la presencia de corrientes quirales a través de un sistema helicoidal conductor.^{204,205}

Los nanotubos de carbono son compuestos capaces de formar estructuras helicoidales quirales,²⁰⁶ que derivan de tensiones locales en su estructura curva repetitiva. Mediante estudios teóricos se ha comprobado que el transporte de electrones a través de dichos nanotubos puede realizarse por un camino axial y/o ecuatorial,²⁰⁷ siendo la componente axial anulada a ciertos valores de campo eléctrico, manteniéndose la componente helicoidal. Así, en los nanotubos quirales pueden existir las corrientes quirales citadas anteriormente y necesarias para obtener una nanobobina.

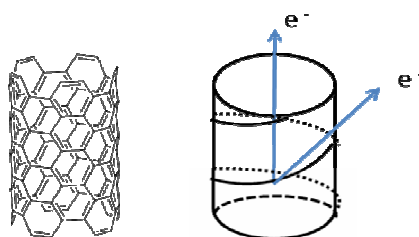


Figura 75. Posibles vías de conducción a través de un nanotubo.

²⁰² Es probable que el funcionamiento de estas “bobinas” no sea totalmente equivalente a sus semejantes macroscópicos puesto que a niveles moleculares hay que tener en cuenta los efectos “no clásicos” derivados de la mecánica cuántica.

²⁰³ Tongay, S.; Dag, S.; Durgun, E.; Denger, R. T.; Ciraci, S. *J. Phys.: Condens. Matter.* **2005**, 3823-3836.

²⁰⁴ La conducción podría ocurrir de forma lineal por saltos electrónicos entre los anillos de benceno apilados o de forma helicoidal a través de la conjugación de la molécula.

²⁰⁵ La generación de campos magnéticos mediante el uso de bobinas a nivel micrométrico ya ha sido descrito: Yamamoto, K.; Hirayama, T.; Kusunoki, M.; Yang, S.; Motojima, S. *Ultramicroscopy*, **2006**, 106, 314-319.

²⁰⁶ Korgel, B.A. *Science*, **2004**, 303, 1308-1309

²⁰⁷ Slepyan, G.Y.; Maksimenko, A.S.; Lakhtakia, A.; Yevtushenko, O.M.; Gusakov, A.V. *Phys. Rev. B.* **1998**, 57, 9485-9497.

Este fenómeno podría extenderse a otros sistemas conductores.²⁰⁸ Además, es posible que la conductividad dependa del espaciado entre las vueltas de hélice, de manera que cambios en dicho espaciado debido a una presión externa podrían generar cambios en la conductividad, dando lugar a sensores de presión.

En este sentido los [n]-helicenos son uno de los sistemas conductores con forma helicoidal más pequeños conseguidos hasta la fecha.^{209,210} Los [n]-helicenos se caracterizan por la existencia de una serie de anillos de benceno *orto* condensados en su estructura. Cuando el sistema es tetracíclico o posee un número superior de anillos, el compuesto no puede ser plano debido a las interacciones que aparecen entre los anillos terminales o los sustituyentes existentes en ellos. Para liberar estas interacciones el producto adopta una estructura de hélice que dispone a los anillos terminales fuera del plano. Si la barrera de interconversión entre los dos isómeros es suficientemente grande, el heliceno presenta actividad óptica y se puede resolver en enantiómeros.²¹¹

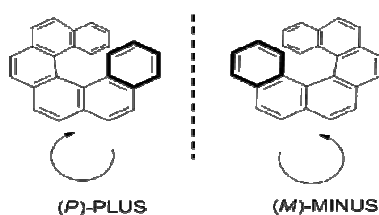


Figura 76.

Se han realizado estudios teóricos de las propiedades eléctricas de los helicenos. Se ha sugerido que especies catiónicas o aniónicas derivadas presentan una fuerte deslocalización electrónica a lo largo de todo el sistema, lo cual se relaciona con un carácter conductor de los helicenos. Cuando están parcialmente hidrogenados, la densidad electrónica se encuentra localizada y la molécula se comporta como una pareja clásica donador-aceptor con un espaciador en medio. Atendiendo a este hecho, se podría

²⁰⁸ (a) Miyamoto, Y.; Rubio, A.; Louis, S. G.; Cohen, M. L. *Phys. Rev.* **1999**, *60*, 13885-13889. (b) Senger, R. T.; Dag, S.; Ciraci, S. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 196807. (c) Tongay, S.; Senger, R. T.; Dag, S.; Ciraci, S. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 136404.

²⁰⁹ Para referencias recientes sobre otro tipo de polímeros helicoidales: (a) Yashima, E.; Maeda, K.; Furusho, Y. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1166-1180. (b) Meudtner, R. M.; Hecht, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926-4930.

²¹⁰ Estudios sobre su conductividad: (a) Rulisek, L.; Exner, O.; Cwiklik, L.; Jungwirth, Stara, I.; Pospisil, L.; Havias. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 14948-14955. (b) Treboux, G.; Lapstun, P.; Wu, Z.; Silverbrook, K. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *301*, 493-497.

²¹¹ La notación configuracional utilizada en este tipo de moléculas con quiralidad helicoidal se determina al observar la molécula desde el anillo aromático que se encuentra más cercano al observador hasta el extremo más alejado. Así si el sentido de giro resulta el mismo que el de las agujas del reloj, la configuración será *P*, y si es al contrario es *M*.

pensar que el sistema sería aislante, sin embargo, hay que considerar también la conductividad a través del eje axial de la hélice²¹⁰ debido a la conexión tipo π stacking entre las sucesivas unidades de benceno.

Un inconveniente de estos productos es que su síntesis resulta complicada, está restringida a un número limitado de anillos aromáticos (14 anillos como máximo a día de hoy) y se requiere un procedimiento específico para la síntesis de cada [n]-heliceno. Además, se ha calculado la constante de muelle del [8] y [12]-heliceno y se ha encontrado que el módulo de Young de estos compuestos es similar al del acero,²¹² lo cual limita bastante su uso tanto como muelle o como sensor de presión. Alternativas sencillas para aumentar la respuesta del sistema a la presión podrían ser tanto la mejora de la constante de muelle como un aumento del área de la molécula.²¹³

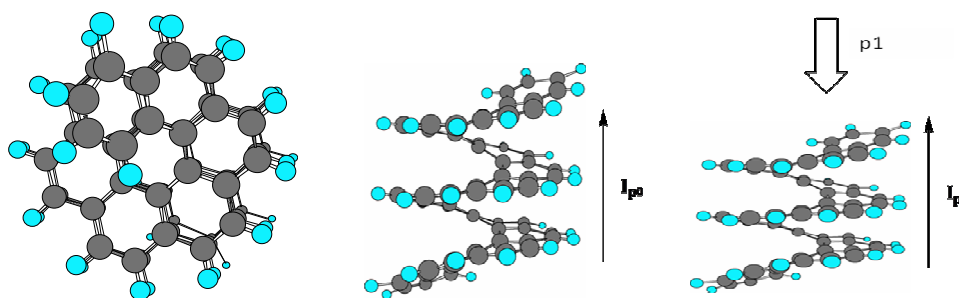


Figura 77. Esquema de funcionamiento de un sensor de presión.

Como objetivo de esta tesis doctoral se pensó que una alternativa a los [n]-helicenos para la construcción del equivalente nanoscópico de bobinas, muelles y/o sensores de presión sería el uso de foldámeros. Los foldámeros son oligómeros sintetizados a partir de una gran variedad de compuestos que se caracterizan por plegarse en una conformación bien definida debido a combinaciones de fuerzas no covalentes.²¹⁴ Algunas de las características más atractivas de estas moléculas son su accesibilidad sintética, su fácil modificación y un diseño de su plegamiento predecible y estable.²¹⁵ Debido al interés en la obtención de estructuras helicoidales, no solo desde el punto de vista de la nanotecnología, sino también bioquímico, se han sintetizado una gran

²¹² Jalaie, M.; Weatherhead, S.; Lipkowitz, K. B.; Robertson, D. *J. Theor. Chem.* **1997**, *2*, 268-272.

²¹³ Para una referencia en este sentido: Rempala, P.; King, B. T. *J. Chem. Theory Comp.* **2006**, *2*, 1112-1118.

²¹⁴(a) Gellman, S.H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. (b) Hill, D.J.; Mio, M.J.; Prince, R.B.; Hughes, T.S.; Moore, J.S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.

²¹⁵ Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *1*, 17-29

variedad de foldámeros que basan su estructura helicoidal en interacciones supramoleculares (π -stacking, enlaces de hidrógeno,..).

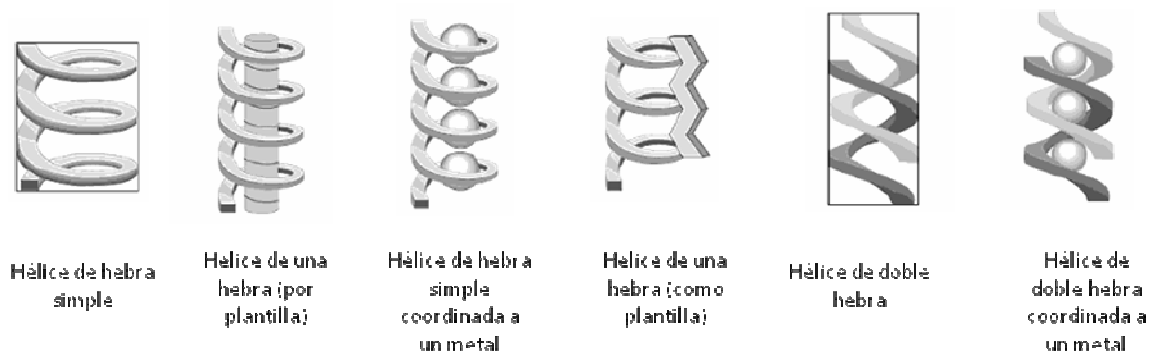


Figura 78. Foldámeros helicoidales descritos

En esta memoria se propone el estudio de sistemas helicoidales conductores basados en oligómeros de fenilacetilenos, puesto que se ha descrito su tendencia natural a disponerse en forma de hélices.²¹⁶ Tanto los *m*-fenilacetilenos como los *o*-fenilacetilenos son capaces de formar estructuras helicoidales con seis y tres anillos por vuelta respectivamente.

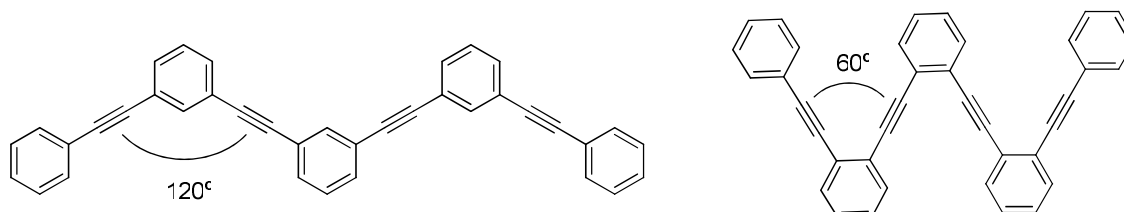


Figura 79. Representación esquemática de oligómeros de *m*- y *o*-fenilacetileno.

Estos oligómeros poseen propiedades electrónicas interesantes, como es su conjugación π extendida y su flexibilidad. Además, estos oligómeros son fáciles de sintetizar y son compatibles con una gran variedad de sustituyentes. El principal inconveniente es que las estructuras plegadas promueven la interacción π - π intramolecular, siendo efectiva la conjugación a través del esquema covalente y también a través del π -stacking para el transporte de carga y energía, lo cual no es deseable para algunas aplicaciones.

²¹⁶ Blanchly, R. A.; Tew, G. N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8780.

Los *m*-fenilacilenos han sido exhaustivamente estudiados^{217a-c} tanto experimental como computacionalmente. En comparación con estos, se han sintetizado muy pocas secuencias de *o*-fenilacilenos.^{218a-d}

Dentro de nuestro objetivo de desarrollar un equivalente nanoscópico de una bobina, es necesario un sistema π -conjugado deslocalizado a lo largo de todo el sistema, favoreciendo un paso eficaz de carga a través de él. Dado que es conocida que la sustitución en posición *meta* desactiva la transferencia electrónica a través del sistema π , nos centramos en el estudio de sistemas *o*-fenilacilenos.

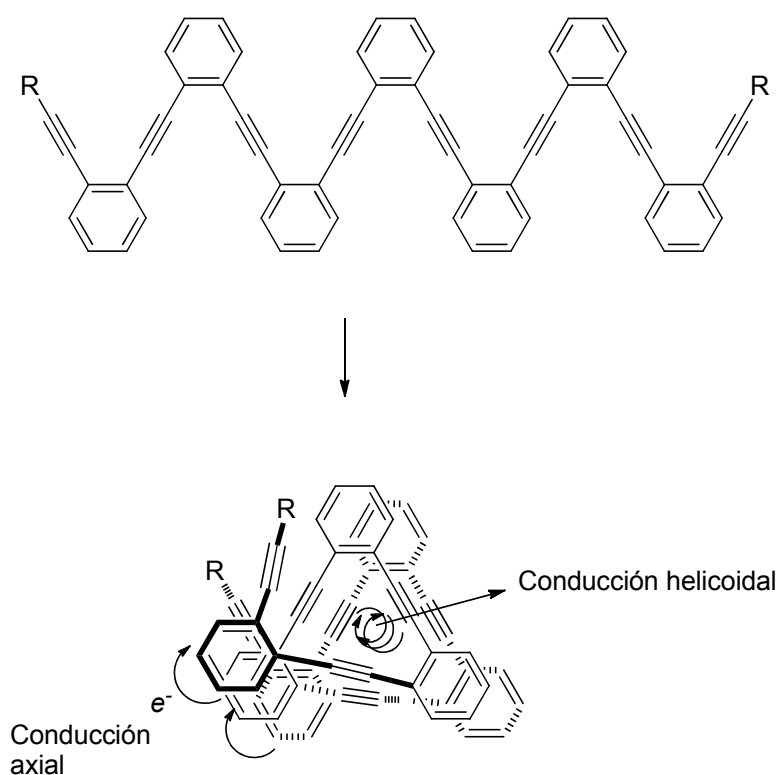


Figura 80. Plegamiento esperado en oligómeros *o*-fenilacilenos.

²¹⁷ (a) Prince, R. B.; Saven, J. G.; Wolynes, P. G.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3114–3121. (b) Nelson, J. C.; Saven, J. G.; Moore, J. S.; Wolynes, P. G. *Science* **1997**, *277*, 1793–1796. (c) Brunsveld, L.; Prince, R. B.; Meijer, E. W.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1525–1528.

²¹⁸ (a) Lahiri, S.; Thompson, J. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11315–11319. (b) Grubbs, R. H.; Kratz, D. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 149–157. (c) Jones, T. V.; Blatchly, R. A.; Tew, G. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3297–3299. (d) Shotwell, S.; Windscheif, P. M.; Smith, M. D.; Bunz, U. H. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4151–4154.

Los pocos ejemplos de foldámeros basados en *o*-fenilacetileno con estructura helicoidal han sido realizados por el grupo de Gregory N. Tew. En estos foldámeros, el plegamiento hacia una estructura helicoidal se consigue debido a interacciones entre sistemas π conjugados ricos y pobres en electrones en los extremos del foldámero. Además, se incorpora en el resto de anillos un sustituyente polar, trietilenglicol monometil éter (OTeg), bien directamente sobre el anillo aromático o en forma de éster.²¹⁹

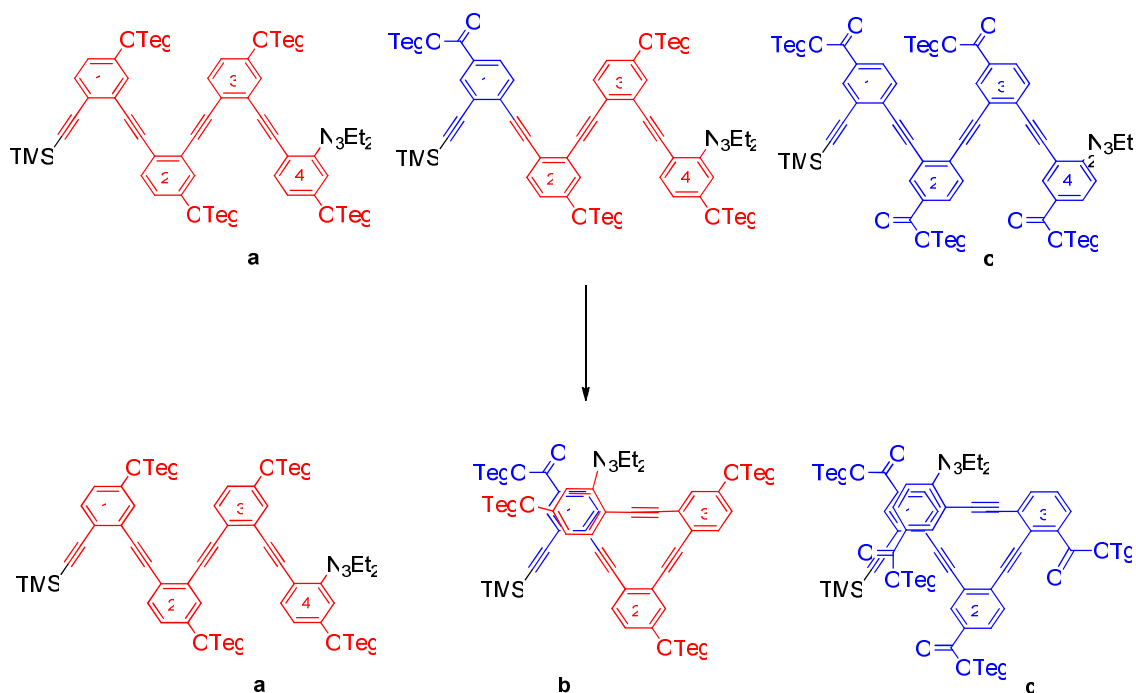


Figura 81. Tetrámeros *o*PE a-c. Se representan los anillos ricos en electrones, rojo, y los pobres, azul.

El plegamiento de la estructura depende del disolvente y la temperatura del ensayo, observándose únicamente interacciones entre los anillos uno y cuatro de las estructuras **b** y **c** en acetonitrilo. Este hecho se ha atribuido a un fenómeno de π stacking.

Dado que, para algunas aplicaciones se requiere una forma helicoidal permanente, la dependencia del disolvente sería una limitación de la aproximación antes mencionada. Así, pensamos que un cierre covalente de dichas conformaciones, unido a la síntesis sencilla de sus precursores, podría proporcionar nuevas estructuras con propiedades interesantes derivadas de un esqueleto helicoidal fijo y flexible. En ese caso se retendría

²¹⁹ Jones, T.V.; Slutsky, M.M.; Laos, R.; de Greef, T.F.A.; Tew, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17235-17240.

además el esqueleto conductor helicoidal similar a los [n]-helicenos. Utilizando diferentes reacciones de cierre o “stapling”, se generarán separaciones con diferentes longitudes entre el apilamiento de los anillos aromáticos. Si el espaciador es flexible, el contacto π entre los anillos aromáticos se podría controlar por efecto de una presión externa. A pesar de que esta aproximación a la síntesis de sistemas helicoidales sería interesante, apenas se conocen ejemplos en bibliografía, y estos están referidos principalmente a la síntesis de estructuras pepticas.²²⁰ Una posible razón es la obtención de polímeros no deseados en reacciones no controladas de estas estructuras polifuncionalizadas. En este contexto, pensamos que es necesario seguir una estrategia “bottom-up” estudiando en primer lugar los requerimientos necesarios para alcanzar dichas estructuras antes de abordar la síntesis de estructuras poliméricas.

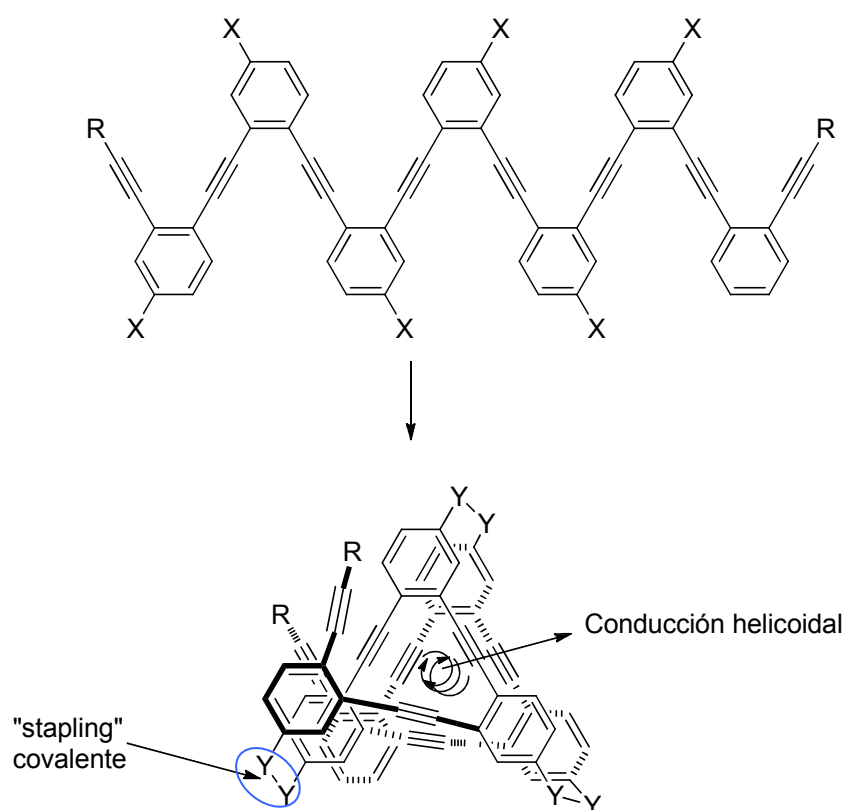


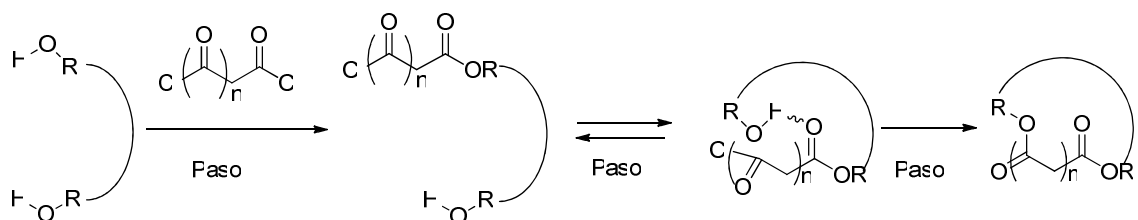
Figura 82. Fijación de la estructura helicoidal de oligómeros *o*-fenilacetileno.

²²⁰ (a) Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 3275-3278. (b) Vaz, B.; Brunsveld, L. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 2988-2994. (c) Miyasaka, M.; Pink, M.; Rajca, S.; Rajca, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5954-5957. (d) Hecht, S.; Khan, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 6021-6024. (e) Smaldone, R. A.; Lin, E.-C.; Moore, J. S. *J. Polymer Sci.:Part A* 2010, 48, 927-935. (f) Kim, Y.-W., Kutchukian, P. S. Verdine, G. L. *Org. Lett.* 2010, 12, 3046-3049.

- Síntesis de una estructura π -conjugada helicoidal con cierre covalente asistido por interacciones supramoleculares.

En primer lugar, decidimos seleccionar grupos funcionales en el esqueleto de *o*-fenilacetileno siguiendo dos criterios básicos: a) que sean capaces de promover el ensamblaje helicoidal, y b) que faciliten la reacción de cierre o “stapling”.

En este contexto, nos centramos en la interacción por enlace de hidrógeno entre los grupos carboxilo e hidroxilo descrita en bibliografía.²²¹ Nuestra hipótesis de trabajo se muestra en el esquema 26. Una funcionalización del esqueleto del fenilacetileno, con un heteroátomo en la posición adecuada, podría servir como base para iniciar el proceso de plegamiento. Una derivatización selectiva usando cloruros de ácidos (paso I) debería promover un enlace de hidrógeno intramolecular. Si un segundo grupo reactivo se coloca cerca de la nueva función carbonilo (paso II), puede tener lugar una reacción posterior inducida por el plegamiento, cerrando covalentemente la estructura (paso III). En ese caso un proceso con una secuencia controlada de funcionalización-plegamiento-cierre podría proporcionar un sistema π helicoidal permanente evitando reacciones laterales no deseadas.^{222,223}



Esquema 26. Hipótesis propuesta para el plegamiento del sistema.

Estas interacciones dependen en gran medida del disolvente por lo que otro requerimiento es que todo el proceso debe de llevarse a cabo en los disolventes adecuados. Para obtener información sobre las interacciones por enlace de hidrógeno y

²²¹ a) Gramstad, T. *Acta Chemica Scandinavica*, **1993**, 47, 68-71. b) Modro, A.M.; Modro, T.A. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 890-894.

²²² Para review de reacciones de macrociclación dirigidas conformacionalmente ver: (a) Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949-1964. See also: Gong, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1376-1386.

²²³ Referencias con este tipo de macrociclaciones: (a) Bolduc, P.; Jacques, A.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12790-12981. (a) Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sandford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11120-11121. (b) Zhang, A.; Han, Y.; Yamato, K.; Zeng, X. C.; Gong, B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 803-806. (c) Yang, L.; Zhong, L.; Yamato, K.; Zhang, X.; Feng, W.; Deng, P.; Yuan, L.; Zeng, X. C.; Gong, B. *New J. Chem.* **2009**, 33, 729-733.

confirmar si nuestra hipótesis de partida es adecuada, sintetizamos los compuestos modelos **51** y **52**. Estos también nos servirán para conocer las concentraciones a partir de las cuales aparecen las interacciones intermoleculares y además mediante una valoración seguida por resonancia calcularíamos la constante de asociación.

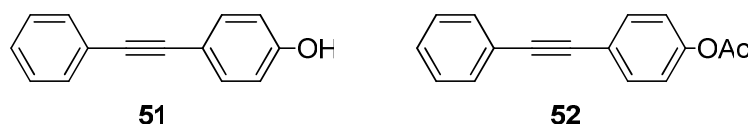


Figura 83. Compuestos modelos **51** y **52**.

Una vez sintetizados los compuestos modelos, y habiendo comprobado que la hipótesis inicial era correcta (comentado en el punto 2 de resultados y discusión), decidimos sintetizar los compuestos **53-61** para llevar a cabo nuestro estudio. Los compuestos **53-58** se sintetizaron para observar en qué condiciones experimentales el plegamiento de la estructura está favorecido por interacciones por enlaces de hidrógeno. Una vez seleccionadas dichas condiciones se procedió al cerrado covalente de las estructuras **53** y **56**, mediante la utilización de distintos cloruros de ácidos. En estos compuestos podemos diferenciar entre las estructuras derivadas del fenol, **53-55**, y las derivadas del alcohol bencílico, **56-58**, que en principio tienen mayor ángulo para reaccionar con los espaciadores que las anteriores. El compuesto **59** posee dos grupos amino colocados en distinta disposición, en posición *para* y *meta*, para estudiar también la influencia de la posición de dichos grupos en el proceso de plegamiento, pues en este caso un grupo cae sobre el otro cuando se pliega la estructura. Por último, preparamos los compuestos **60** y **61**, los cuales poseen como sustituyentes un grupo ácido y un grupo amino, para estudiar si era posible el plegamiento de la estructura por formación de un enlace amídico.

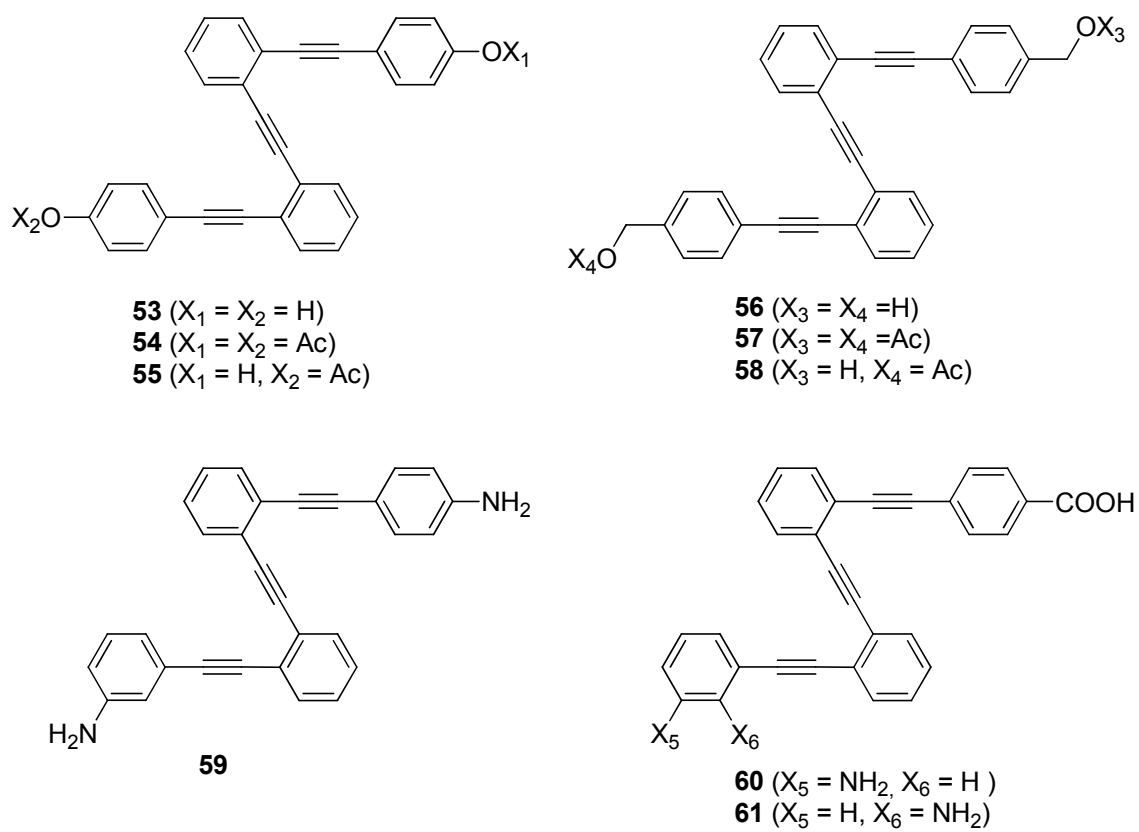


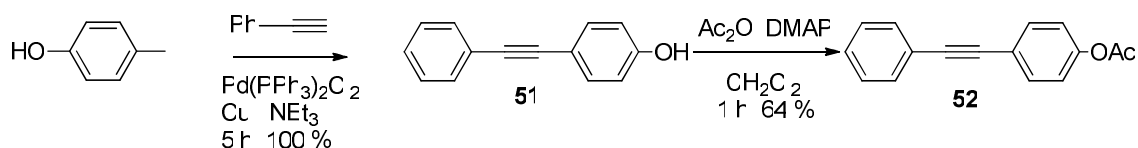
Figura 84. *o*-Oligofenilenos **53-61**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis de los compuestos 51-61

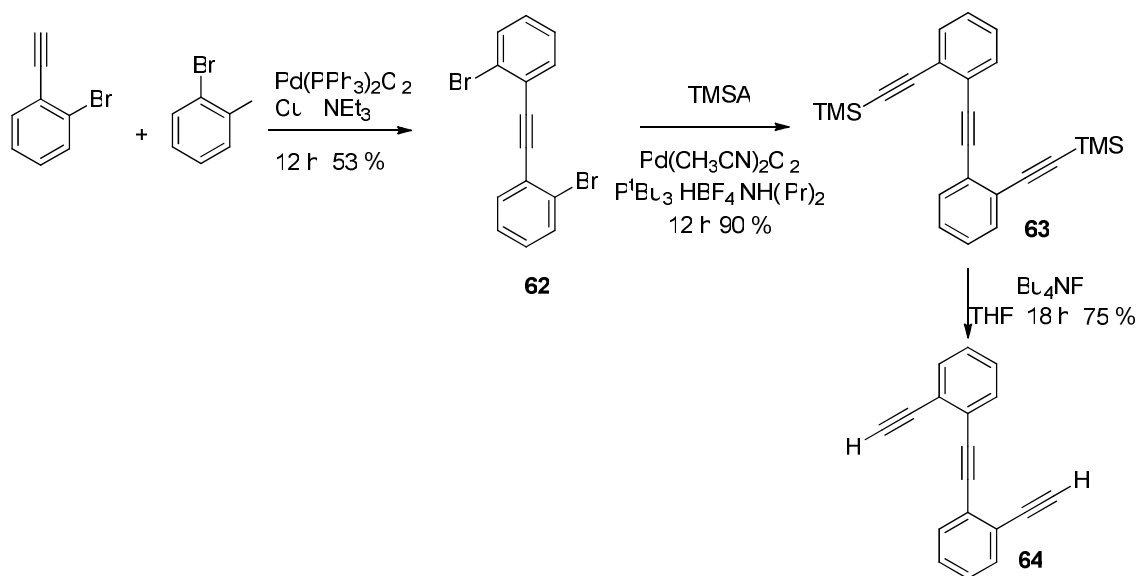
Todos los compuestos se han sintetizado mediante acoplamiento de Sonogashira, que es actualmente una metodología rápida y sencilla para la preparación de este tipo de compuestos. Las condiciones para llevar a cabo estos acoplamientos incluyen la presencia de un catalizador de paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$), una sal de cobre (I) (CuI), una fosfina ($\text{P}^t\text{Bu}_3\cdot\text{HBF}_4$) y un disolvente nitrogenado (NEt_3 , $\text{NH}(i\text{Pr})_2$). Las condiciones más favorables para el acoplamiento de iododerivados se consiguen con la combinación de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI y NEt_3 . Para los acoplamientos con bromoderivados el sistema $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, CuI , $\text{P}^t\text{Bu}_3\cdot\text{HBF}_4$ y $\text{NH}(i\text{Pr})_2$ da mejor resultado. En algunas ocasiones, los productos de partida de estas reacciones son insolubles en las aminas utilizadas como disolvente, por lo que se emplea una mezcla de THF/amina como disolvente de la reacción.

El compuesto **51** se obtuvo mediante el acoplamiento del 4-yodofenol con fenilacetileno (100%), y su posterior acetilación dio lugar al ester **52** (64 %).

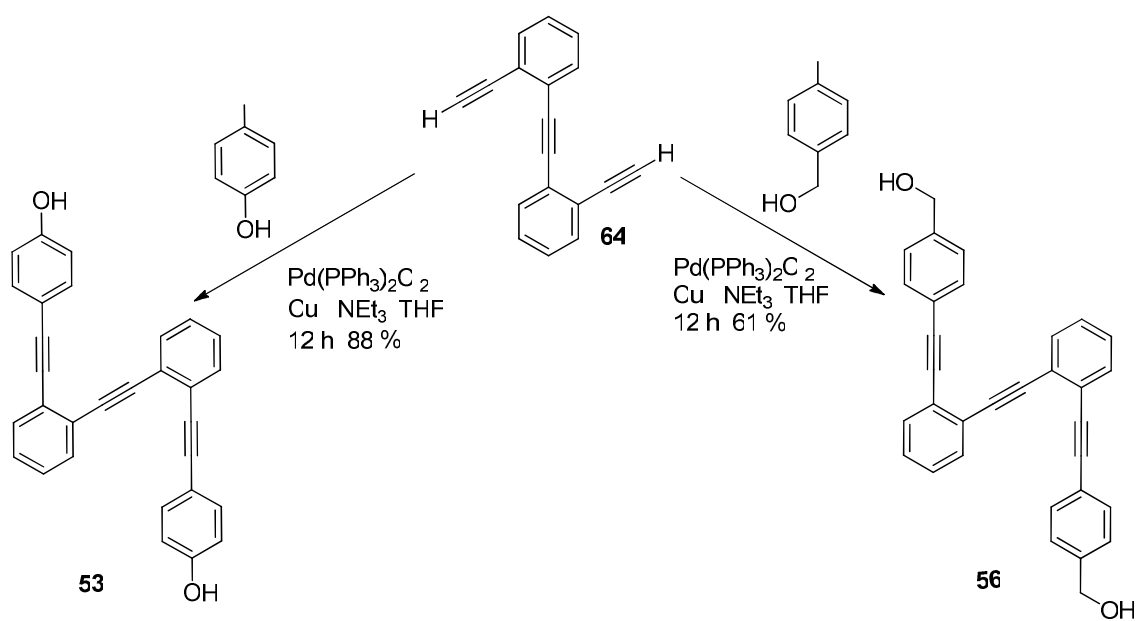


Esquema 27. Síntesis de los compuestos modelos **51** y **52**.

Los compuestos **53** y **56** se obtuvieron a partir del producto **64**, por acoplamiento de este con los correspondientes 4-yodofenol (**53**, 88%) y 4-yodobencil alcohol (**56**, 61%). El producto **64** se obtuvo por dos acoplamientos consecutivos, el segundo de ellos doble, seguido de la desprotección de los grupos trimetilsilano.

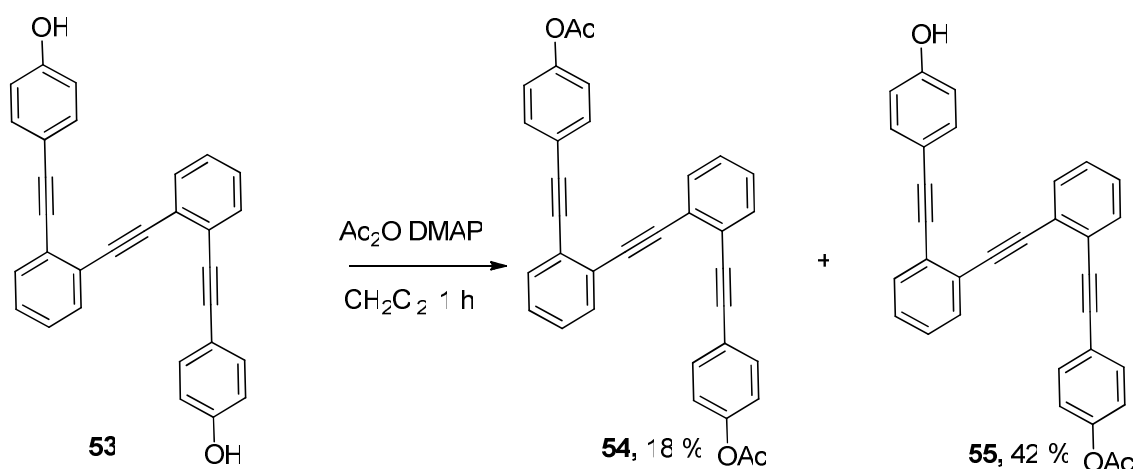


Esquema 28. Síntesis del producto **64**

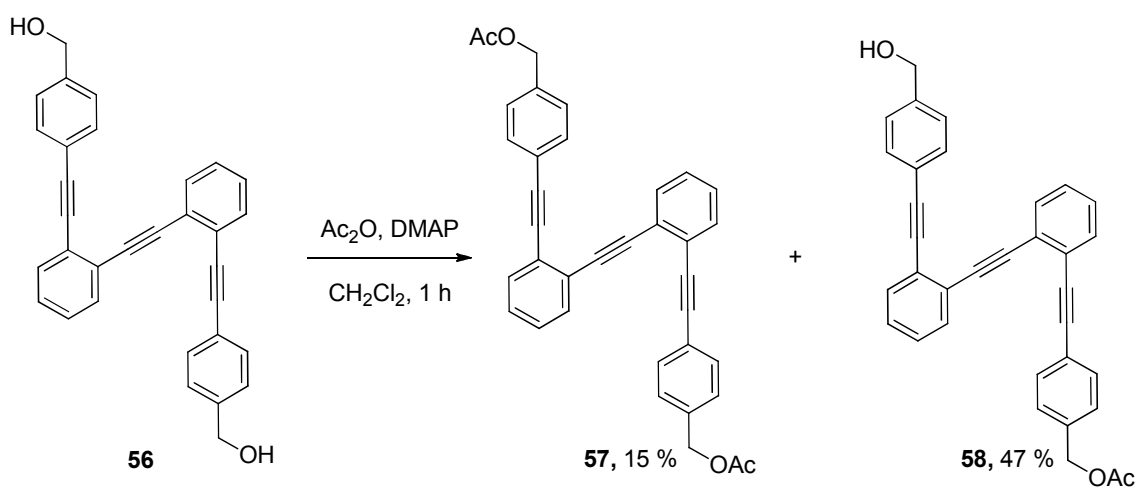


Esquema 29. Síntesis de los compuestos **53** y **56**

Las parejas de productos mono y di-acetilados **54-55** y **57-58**, las obtuvimos en un solo paso por el tratamiento del correspondiente dialcohol, **53** o **56**, con un equivalente de anhídrido acético.



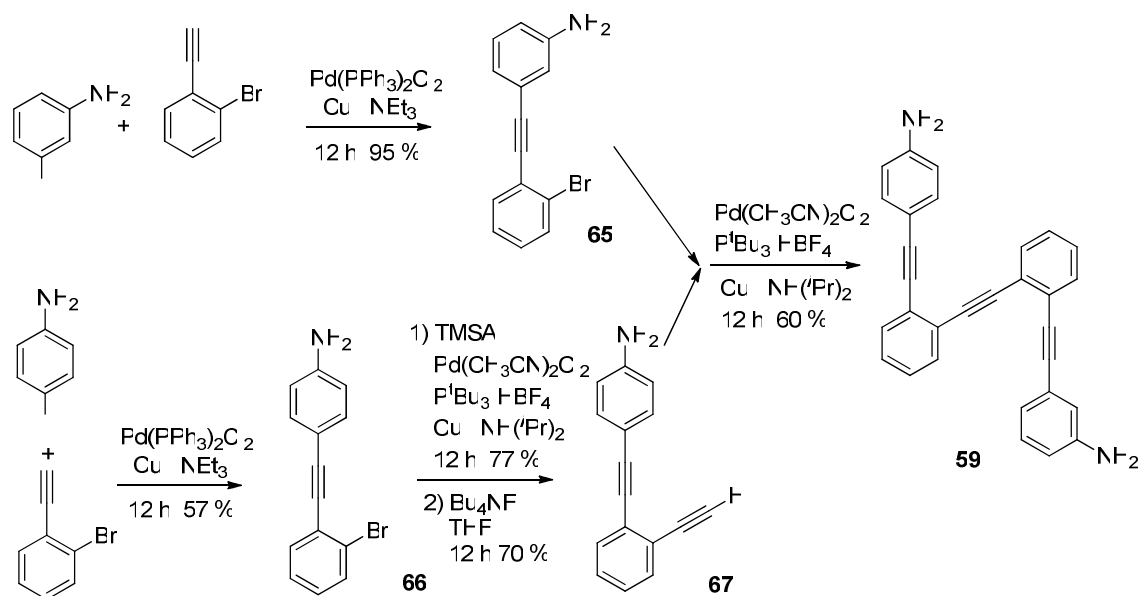
Esquema 30. Síntesis de los compuestos **54** y **55**.



Esquema 31. Síntesis de los compuestos **57** y **58**.

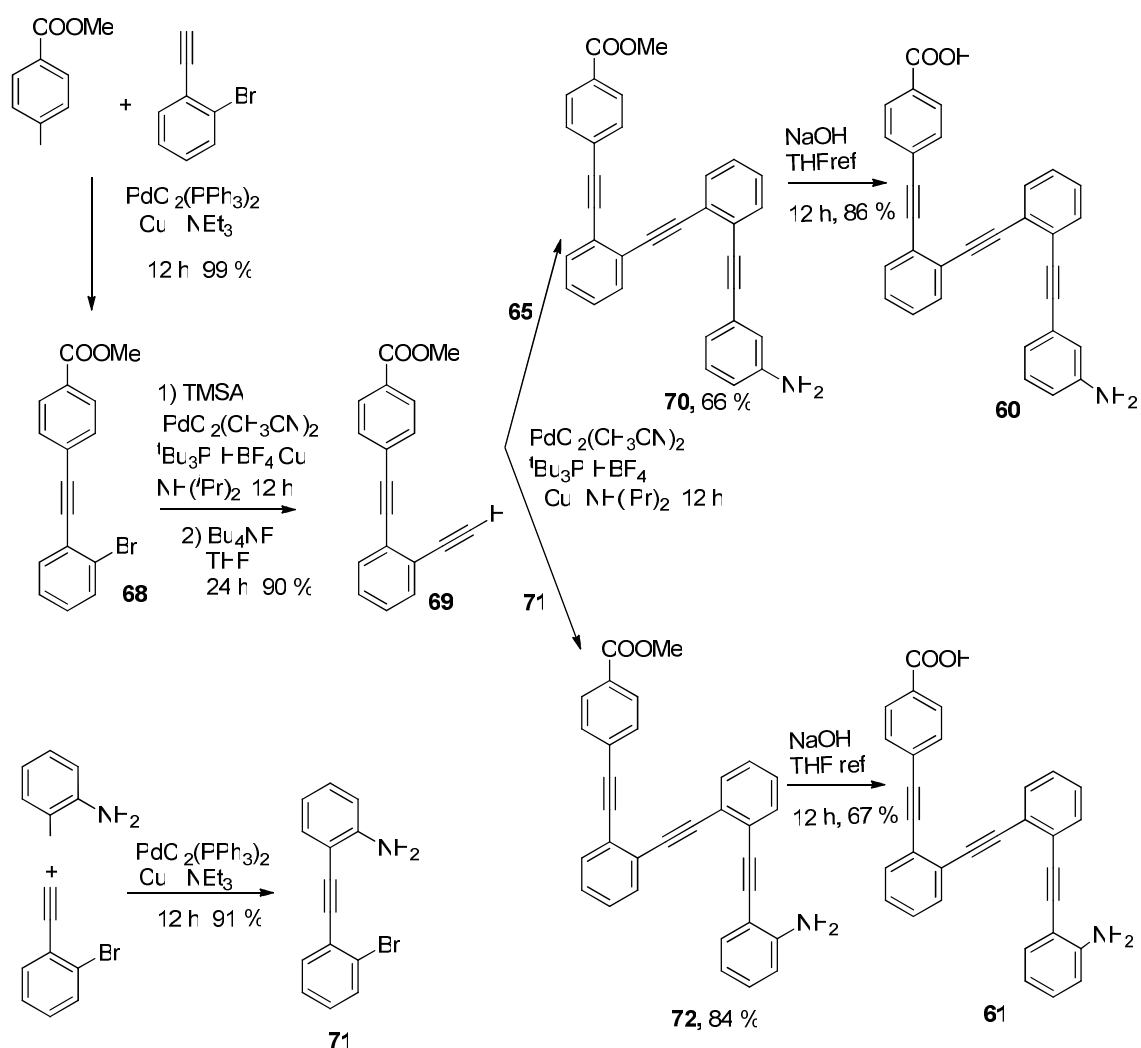
En el caso de los compuestos asimétricos **59-61**, la síntesis no se pudo realizar a partir del producto simétrico **64**, como en los compuestos anteriores, por la dificultad de conseguir la monodesprotección del producto **63**. Así, para sintetizar estos compuestos se procedió a la preparación de productos intermedios asimétricos, que tras un acoplamiento final nos permiten llegar al compuesto deseado.

La síntesis de la diamina asimétrica **59**, se realizó por el acoplamiento de los productos **65** y **67**.



Esquema 32. Síntesis del compuesto asimétrico **59**

Para la síntesis de los ácidos asimétricos **60** y **61** se preparó el producto intermedio común **69**. La reacción del éster **69** con la amina **65**, utilizada previamente en la síntesis de la diamina **59**, da lugar al éster metílico **70**, que tras una saponificación permite llegar al ácido **60**. Un procedimiento similar usando los sintones **69** y **71** da lugar al ácido deseado **61**.

Esquema 33. Síntesis de los ácidos **60** y **61**.

2. Estudio de las interacciones en las distintas estructuras mediante RMN

En primer lugar decidimos hacer un estudio con la pareja de compuestos modelos **51** y **52** con dos objetivos importantes. El primero de ellos es constatar que nuestra hipótesis inicial de la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y acetato es correcta. Si esta hipótesis se confirma, en principio sería posible un cierre eficaz de nuestras estructuras promovido por estas interacciones. Nuestro segundo objetivo consiste en determinar en qué rango de concentraciones de los compuestos **51** y **52** se producen las interacciones por enlace de hidrógeno intermoleculares. Esto nos servirá posteriormente para determinar si las interacciones que se dan en nuestros compuestos difuncionalizados son inter o intramoleculares.

La confirmación de nuestra hipótesis se consiguió de manera sencilla. Se prepararon tres disoluciones en cloroformo y con la misma concentración del compuesto **51**, del compuesto **52** y una tercera con una mezcla equimolecular de **51** y **52**. Al realizar un espectro de RMN de cada una de las disoluciones comprobamos que el espectro de la mezcla equimolecular no es superponible con la suma de los espectros de los compuestos **51** y **52**. Esto nos indica que si hay interacción entre los compuestos **51** y **52** y que por tanto la hipótesis inicial es correcta.

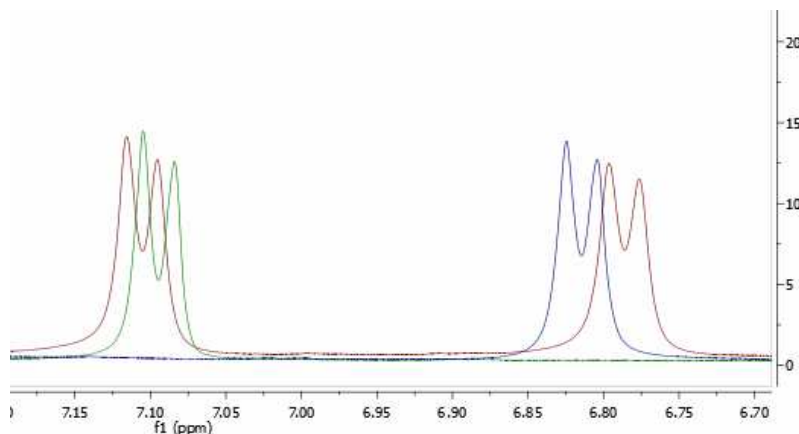


Figura 85. Superposición de los espectros de **51** (azul), **52** (verde) y de (**51+52**) (rojo)

Para determinar a qué concentraciones dejan de observarse estas interacciones intermoleculares, preparamos disoluciones de distintas concentraciones (desde 0.4 M a 0.0175 M) de la mezcla equimolecular de compuestos **51** y **52** en diclorometano y realizamos un espectro a cada disolución preparada. Observamos que conforme va disminuyendo la concentración las señales se van desplazando, acercándose cada grupo de señales (las del alcohol y las del acetato) cada vez más a las señales de los compuestos puros. A las concentraciones de 0.035 M y 0.0175 M las señales dejan de desplazarse y prácticamente coinciden con las de los productos puros, por lo que podemos decir que a estas concentraciones dejan de darse las interacciones intermoleculares. La pequeña variación del orden de 0.003 ppm puede deberse a cambios en el ajuste fino del aparato de resonancia.

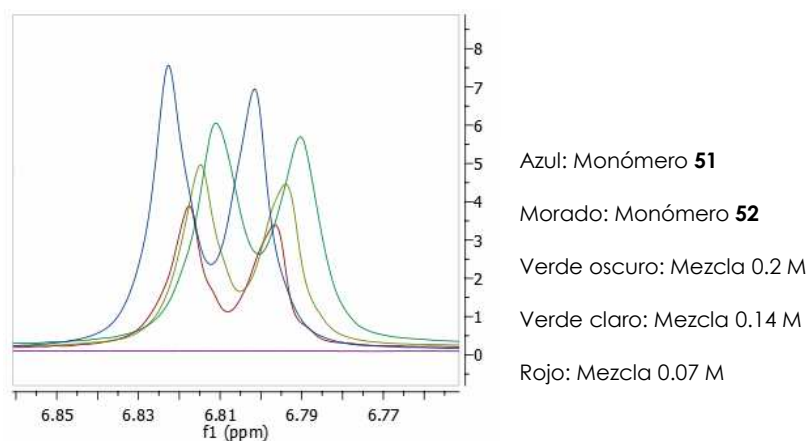


Figura 86. Espectros de la mezcla **51** y **52** a distintas concentraciones.

Este mismo fenómeno se puede observar en el desplazamiento químico de la señal O-H de cada disolución. Se puede comprobar que al bajar la concentración la señal del O-H se va desplazando a campo alto, y a una concentración 0.035M se observa la coincidencia en el desplazamiento químico con el compuesto **51**.

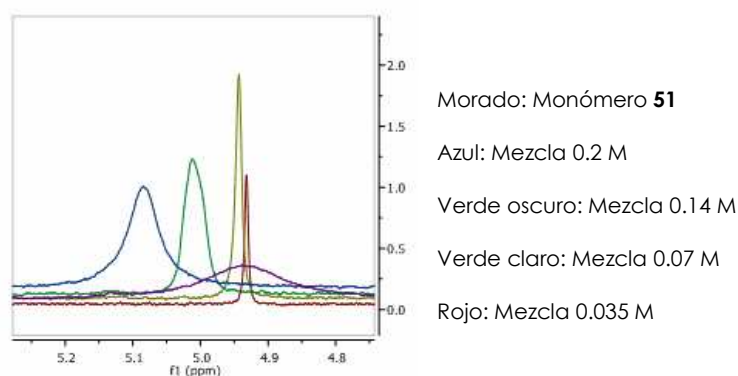


Figura 87. Desplazamientos químicos del O-H en las distintas disoluciones de **51+52**.

Determinamos el valor de la constante de asociación, K_a , para el dímero **51-52** mediante una valoración seguida por RMN y encontramos un valor de 35 M^{-1} , valor más pequeño que los descritos en bibliografía para compuestos análogos debido a la insolubilidad de nuestros productos en cloroformo. Actualmente estamos intentando determinar el valor de esta constante de manera directa.

Decidimos realizar un estudio de interacciones similar a los realizados en los monómeros **51** y **52**, en el compuesto **53**, el cual posee el grupo fenol y un grupo acetato en cada uno de sus extremos. Para ello preparamos tres disoluciones en diclorometano, una del compuesto **53** (diol), otra del compuesto **54** (diacetato) y otra del compuesto **55**.

Al realizar los espectros observamos que el espectro del compuesto **55** no es superponible con la suma de los espectros de los compuestos **53** y **54**, lo cual indica la existencia de interacciones entre los anillos de los extremos de la molécula, sugiriendo la existencia de la conformación plegada. Es de destacar que cuando añadimos a las disoluciones de estos productos metanol, un disolvente polar, el espectro del compuesto **55** se hace superponible con la suma de los otros dos espectros. Este resultado sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno como factor estabilizante de la conformación plegada. Una vez confirmada la existencia de interacciones favorables en el compuesto **55** se determinó si estas eran intermoleculares, dependientes de la concentración, o intramoleculares, no dependientes de la concentración. En este sentido, realizamos el espectro a distintas concentraciones del compuesto **55** y observamos que sus señales no se modifican, incluso cuando bajamos la concentración hasta 0.01 M, valor por debajo de 0.035 M y concentración a la cual no se daban interacciones intermoleculares en el caso de los compuestos modelos. Así, a baja concentración el espectro no es superponible con la suma de los espectros de **53** y **54** lo cual indica que en este caso las interacciones presentes son intramoleculares. Por tanto en estructuras de este tipo, las interacciones por enlace de hidrógeno podrían actuar de plantilla para el cierre covalente de las mismas.

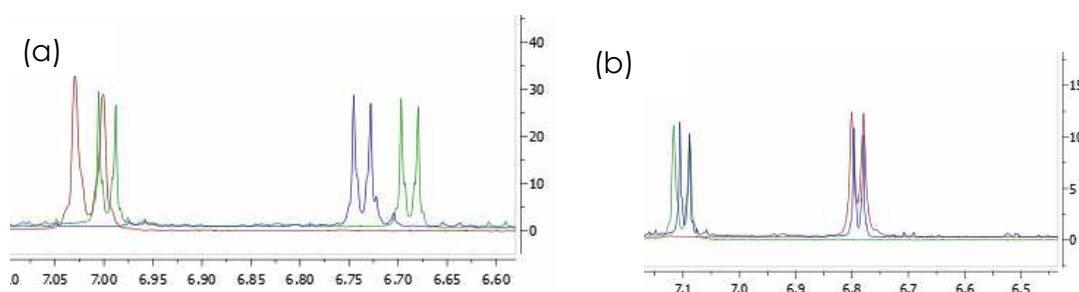


Figura 88. Espectros de los compuestos **53** (rojo), **54** (verde) y **55** (azul) en (a) cloroformo y (b) metanol.

También se observan diferencias en los desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C RMN. Al comparar los espectros de ^{13}C de los compuestos **53-55** (Tabla 5) se aprecia que la mayoría de las señales del compuesto **55** están desplazadas alrededor de 0.1 ppm a campo bajo con respecto a las señales correspondientes en los compuestos **53** (diol) y **54** (diacetato), pero en siete carbonos las señales están desplazadas 0.25 ppm,

como por ejemplo en el caso del carbono carbonílico y dos de los carbonos alquínicos (la asignación del resto de carbonos desplazados necesita de una correlación detallada), lo que sugiere cierta distorsión de la geometría debido al plegamiento de la estructura.

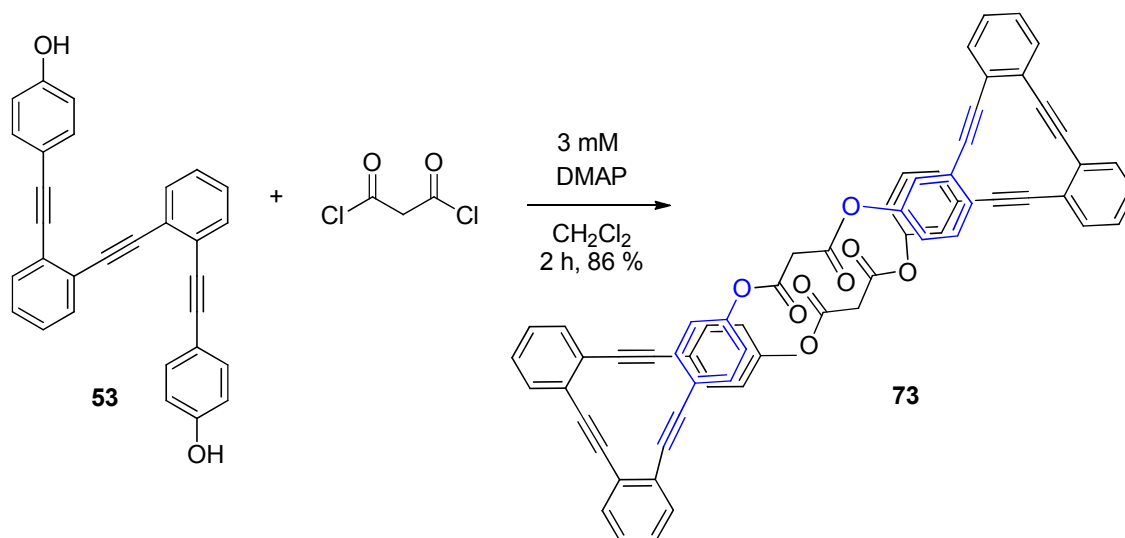
Tabla 5. Valores δ (ppm) de ^{13}C

Diol (53)	(ppm)	OH, OAc (54)	(ppm)	Diacetato(55)	(ppm)	53-55	54-55
		C=O	169,44	C=O	169,19		-0,25
C-OH	155,78	C-OH	155,93			-0,15	
		C-OAc	150,6	C-OAc	150,68		0,08
CH	133,4	CH	133,55			-0,15	
		CH	133,05	CH	133,01		-0,04
		CH	132,43	CH	132,18		-0,25
CH	132,03	CH	132,28			-0,25	
		CH	132,18	CH	131,96		-0,22
CH	131,59	CH	131,79			-0,2	
		CH	128,33	CH	128,34		0,01
		CH	128,26	CH	128,19		-0,07
CH	128,04	CH	128,15			-0,11	
CH	127,54	CH	127,77			-0,23	
C	126,14	C	126,2			-0,06	
		C	125,94	C	125,93		-0,01
C	125,65	C	125,68	C	125,83	-0,03	0,15
C?	115,61	CH	121,67	CH	121,7		0,03
		C	121,13	C	121,03		-0,1
CH	115,37	CH	115,62			-0,25	
C	93,76	C	94,0			-0,24	
		C	93,05	C	93,11		0,06
		C	92,65	C	92,39		-0,26
C	92,26	C	92,22			0,04	
		C	88,57	C	88,44		-0,13
C	86,99	C	87,11			-0,12	
		CH ₃	21,34	CH ₃	21,3		-0,04

3. Cierre covalente de la estructura **53**.

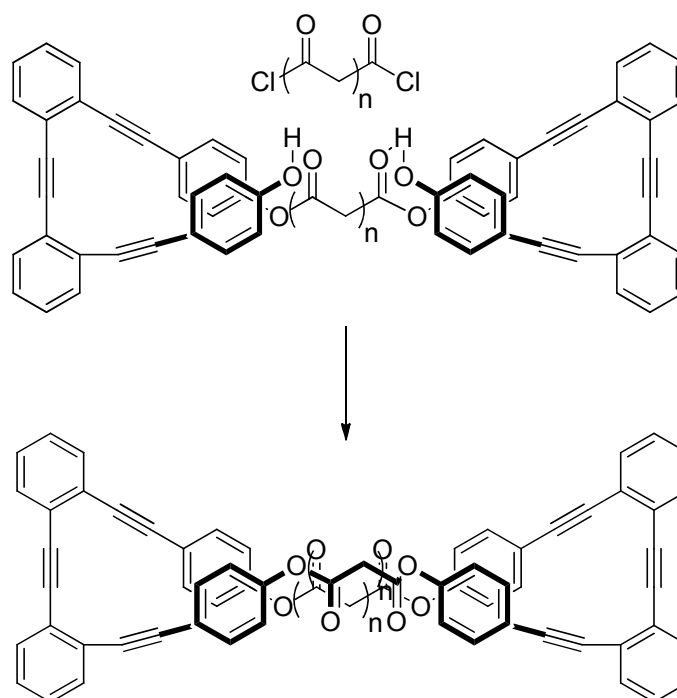
Una vez comprobada la existencia de las interacciones intramoleculares esperadas en el compuesto **55**, y que son necesarias para promover el cierre covalente esperado en el análogo no acetilado **53**, procedimos a evaluar el proceso de cierre de este compuesto con dos cloruros de ácidos como espaciadores, el cloruro de malonilo y el cloruro de succinilo. Para ello hicimos reaccionar un equivalente de nuestro producto con un

equivalente de cada uno de los cloruros de ácido en diclorometano seco en presencia de DMAP y tamiz molecular. Otro factor a tener en cuenta es la dilución de la reacción, que podría facilitar también el proceso de ciclación evitando procesos no deseados de polimerización. En este caso se eligió una concentración del sustrato de 3 mM.



Esquema 34. Reacción de **53** con cloruro de malonilo.

Al realizar la reacción de cierre de **53** con el cloruro de malonilo tras dos horas de reacción, se recuperó una parte del producto de partida y se obtuvo un nuevo producto más apolar, cuyas señales de ^1H RMN concuerdan con las señales presentes en el diacetato **54**, con excepción del singlete correspondiente al carbono 2 del grupo malonilo. Así pues, aunque tanto la resonancia de ^1H como la de ^{13}C parecían indicar que podíamos tener el monómero deseado, la espectrometría de masas indicó que el producto obtenido en la reacción era el dímero **73** (86% bpmr). Señalar que aunque este no era el producto buscado, este es también un producto interesante estructuralmente, ya que presenta las mismas características electrónicas y estructurales que el monómero. Además, confirma nuestra hipótesis de plegamiento de la estructura promovida por enlaces de hidrógeno ya que sería difícil de justificar su formación de otra manera (esquema 35). Por otra parte el proceso desde el punto de vista formal es una macrociclación de 46 eslabones en condiciones estándar, lo cual no es muy frecuente en bibliografía.



Esquema 35. Cierre del dímero de **53** con el cloruro de malonilo.

Si comparamos el desplazamiento químico de las señales de ^{13}C de este dímero cerrado con respecto al diacetato **54**, observamos que las señales son similares y las pequeñas diferencias entre ellas son casi del mismo orden en magnitud que en la comparación anterior entre los compuestos **53-55**. Las mayores diferencias en este caso están en los carbonos carbonílicos y los carbonos *ipso* de la función oxigenada no sólo debido a la rigidez estructural, sino también a la presencia de un segundo grupo carbonilo en posición 3. Las variaciones del resto de señales están de acuerdo con las diferencias estructurales entre la forma abierta y la cerrada.

Tabla 6. Valores δ (ppm) de ^{13}C para **54** y **73**

Diacetato (ppm)		Diol+Malo (ppm)	Diferencia	
C=O	169,19	C=O	164,49	-4,7
C-OAc	150,68	C-OMalo	150,05	-0,63
CH	133,01	CH	133,25	0,24
CH	132,18	CH	132,54	0,36
CH	131,96	CH	132,26	0,3
CH	128,34	CH	128,34	0
CH	128,19	CH	128,09	-0,1
C	125,93	C	125,79	-0,14
C	125,83	C	125,70	-0,13
CH	121,70	C	121,42	-0,28
C	121,03	CH	121,15	0,12
C	93,11	C	93,11	0
C	92,39	C	92,12	-0,27
C	88,44	C	88,38	-0,06
CH ₃	21,30	CH ₂	41,80	

Realizamos un segundo ensayo de cierre de este compuesto **53**, en este caso utilizando como espaciador el cloruro de succinilo. Pretendíamos comprobar si con un espaciador un poco más grande se producía también el cierre deseado. En este caso se obtuvo mayoritariamente un producto polimérico polar del que pudimos separar una pequeña traza del producto monómero o dímero cerrado, el cual no pudo ser purificado convenientemente. Espaciadores más pequeños como oxalilo (cloruro de oxalilo) o carbonilo (carbonil diimidazol) tampoco fueron útiles en el proceso de ciclación.

Los espectros de UV-vis de los productos **53-55** y **73**, también dan información estructural. La comparación de los productos derivados del fenol **53-55** y el producto cerrado obtenido por el tratamiento del diol **53** con cloruro de malonilo, indican que este último producto muestra un espectro de absorción con bandas más definidas, debido a su estructura más rígida, en comparación con las estructuras abiertas, las cuales poseen mayor libertad conformacional, y por tanto bandas menos definidas. Atendiendo a la variación que presentan los espectros de los productos **53-55** en torno a 320 nm, se puede observar un efecto hipocrómico (un desplazamiento hacia el azul y una disminución de la absorción) en los productos **54** y **55**, que se debe a una interacción π

stacking.²²⁴ Sin embargo, este hombro está prácticamente ausente en el compuesto **73** indicando que en este producto la interacción por π stacking es mucho menor.

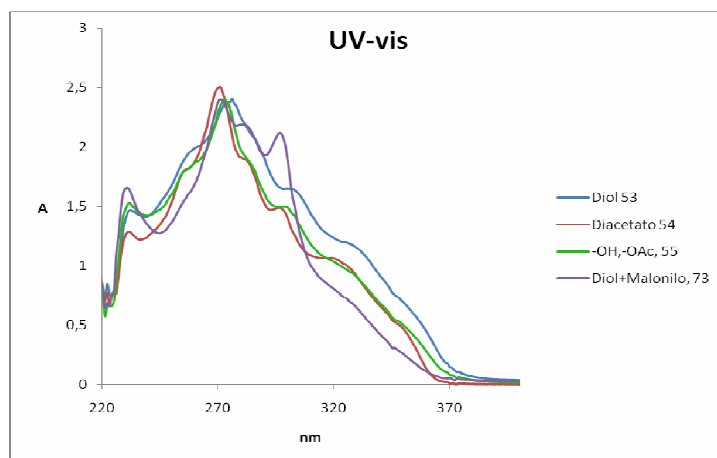


Figura 89. Espectros UV-Vis de los compuestos **53-55** y **73**.

Si en lugar de CH_2Cl_2 empleamos metanol para preparar las disoluciones de nuestros productos, las interacciones por enlace de hidrógeno intramoleculares entre el alcohol y el acetato en el producto **55** deben desaparecer con lo se modificará el plegamiento de la estructura. Así, al recoger el espectro de UV-Vis del producto **55** en metanol observamos como desaparece el hombro entorno a 320 nm asignado anteriormente a la interacción por π stacking (figura 90).

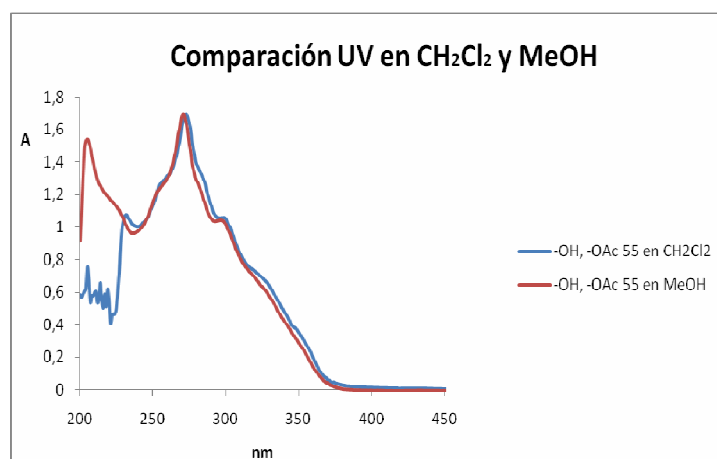


Figura 90. Espectros de UV-Vis de **55** en CH_2Cl_2 y MeOH.

²²⁴ (a) Nakano, T.; Yade, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15474– 15484 (b) Sinkeldam, R. W.; Hoeben, F. J. M.; Pouderoijen, M. J.; De Cat, I.; Zhang, J.; Furukawa, S.; De Feyter, S.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16113– 16121 (d) He, J.; Crase, J.L.; Wadumethrige, S.H.; Thakur, K.; Dai, L.; Zou, S.; Rathore, R.; Hartley, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13848– 13857.

Por otro lado, al recoger los espectros de emisión de los productos **54** y **73**, a la misma concentración y mismas condiciones, se observa una disminución de la intensidad de emisión en el producto **73** con respecto al producto **54**, la cuál puede ser explicada por la cercanía de los anillos aromáticos en los extremos como resultado del proceso de “stapling.” La incompleta desaparición de la banda de emisión observada en foldameros de *m*-fenilacetileno descritos en bibliografía²²⁵ se debe a que en este producto **73** hay un menor solapamiento π - π debido a la separación entre los anillos en los extremos impuesta por el espaciador.

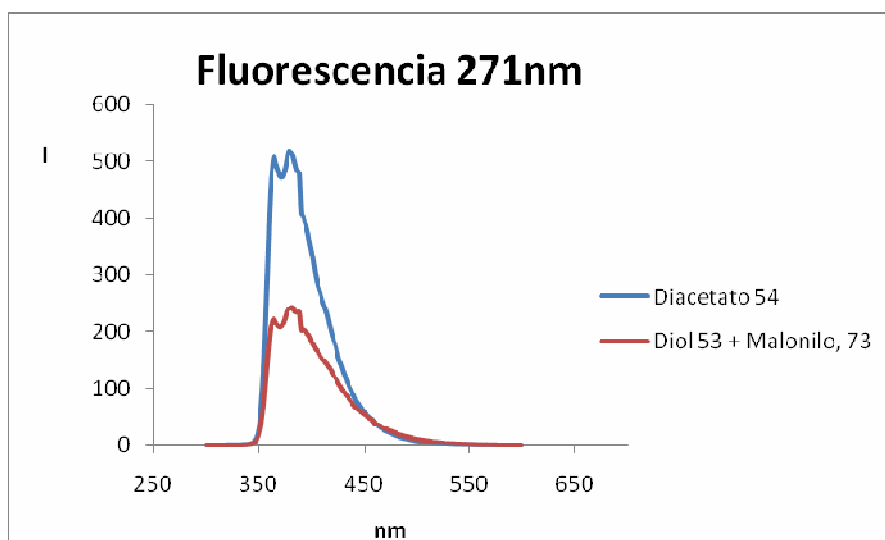


Figura 91. Espectros de Fluorescencia en CH_2Cl_2 .

Estos resultados son concordantes con el análisis de la estructura rayos X de monocristal del compuesto **73**, pues la distancia entre los anillos aromáticos plegados (5.3 \AA) es mayor a la distancia típica para un π stacking entre anillos de benceno (3.5 \AA).

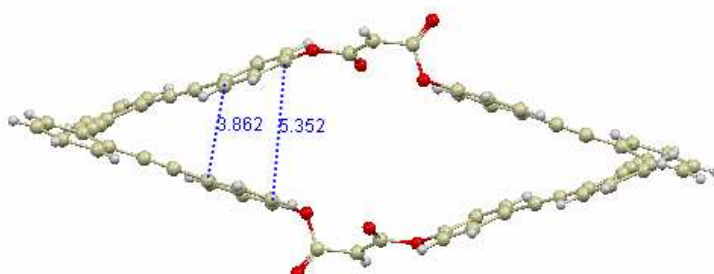


Figura 92. Estructura obtenida por difracción de rayos X para el producto **73**.

²²⁵ Hecht, S.; Khan, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6021-6024.

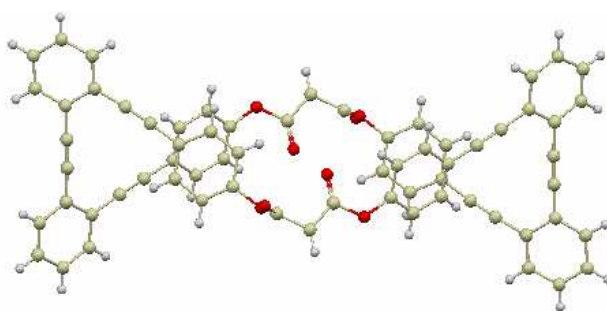


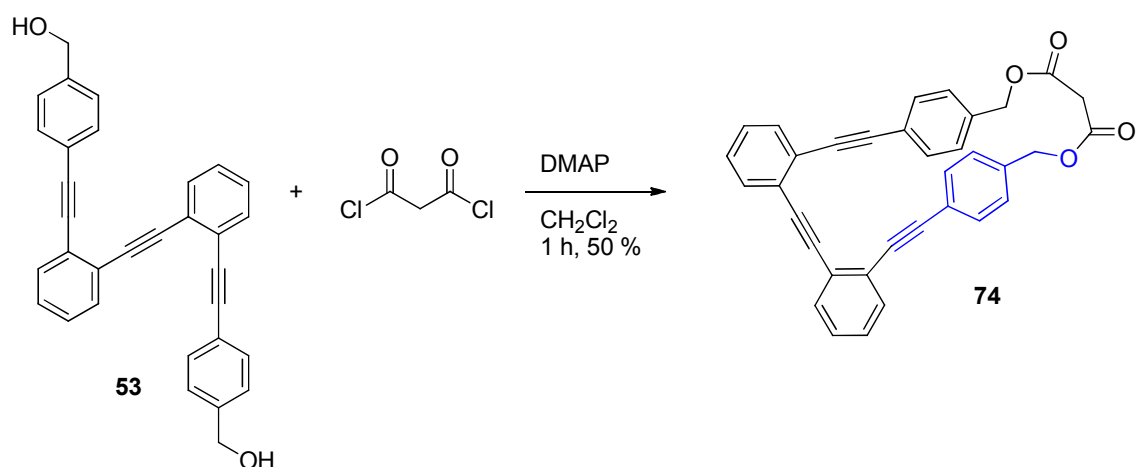
Figura 93. Estructura obtenida por difracción de rayos X para el producto **73**.

En la estructura obtenida podemos comprobar cómo el plegamiento del oligómero ocurre tal y como esperábamos colocándose los anillos aromáticos en los extremos del *o*-oligofeniletieno uno sobre el otro, para lo cual se distorsiona ligeramente la geometría en los alquinos modificándose levemente el ángulo original de 180° entre los carbonos. También podemos señalar que la estructura dímica obtenida es una forma *meso*.

4. Cierre covalente de la estructura **56**.²²⁶

Una vez comprobada la reactividad del producto **53**, pasamos a estudiar la reacción de cierre en el compuesto **56**. En este caso los grupos hidroxilo están en posición bencílica y por lo tanto tienen más libertad conformacional para ajustar su geometría después del proceso de cierre. Así, llevamos a cabo la reacción del diol **56** con cloruro de malonilo y, en este caso tras una hora de reacción, aislamos el producto deseado **74** (50%) pudiendo confirmar su estructura monomérica mediante análisis de difracción de rayos X.

²²⁶ Este apartado se llevo a cabo en colaboración con la Lda. Ana Martín Lasanta, tesis doctoral en curso.



Esquema 36. Reacción de cierre del compuesto **56** con cloruro de malonilo.

Realizamos los espectros de UV-Vis de los compuestos **56-58** y **74**, y al compararlos podemos observar bandas más definidas para el compuesto **74** que nos indican que este producto tiene una estructura fija a diferencia de los compuestos **56-58** que poseen mayor libertad conformacional y por tanto presenta espectros con bandas menos definidas. En el producto **74**, se observa un desplazamiento batocrómico del máximo de absorción, situado a 299 nm, y una disminución de la intensidad de absorción con respecto a los productos abiertos, lo cual refleja una deslocalización electrónica a lo largo de todo el esqueleto.²²⁷ Además el espectro de absorción del producto **74** coincide prácticamente con el que presenta el análogo cerrado [12]DBA.²²⁸ La menor intensidad en la banda a 299 nm de nuestro producto se debe a la menor conexión electrónica entre los anillos finales.

²²⁷ Boydston, A.J.; Bondarenko, L.; Dix, I.; Weakley, T.J.R.; Hopf, H.; Haley, M.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2986-2989.

²²⁸ Yoshimura, T.; Inaba, A.; Sonoda, M.; Tahara, K.; Tobe, Y.; Willians, R.V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2933-2936.

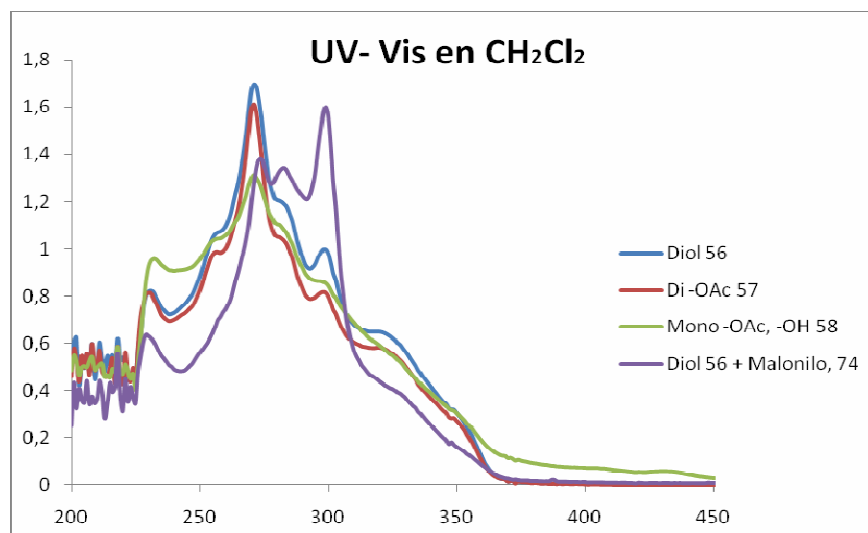


Figura 94. Espectros UV-Vis de los compuestos **56-58** y **74**.

Al realizar los espectros de fluorescencia de los productos **56-58** y **74** se observa una disminución de la intensidad de emisión en los productos **58** y **74** que se puede atribuir, al igual que en caso anterior, a la cercanía entre los anillos finales. Existe además una relación entre la disminución de la intensidad y la separación existente entre los anillos finales. La menor intensidad corresponde al producto **58**, donde los anillos finales están conectados por un enlace de hidrógeno, y por tanto posee una separación menor que en el producto **74**, donde la conexión entre los anillos viene impuesta por el espaciador utilizado en el proceso de “stapling”.

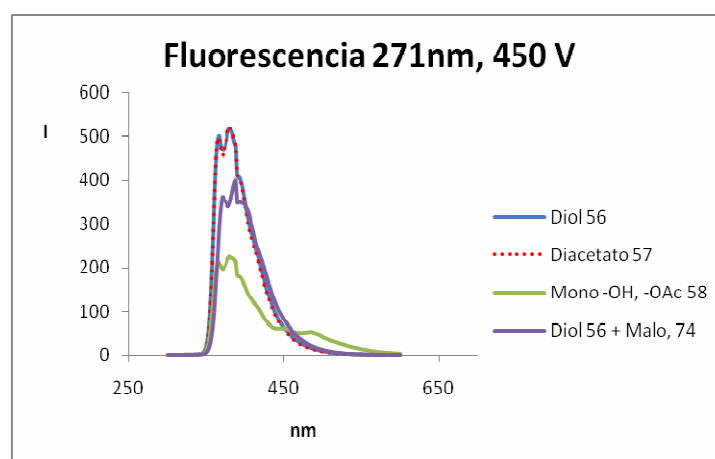


Figura 95. Espectros de fluorescencia en CH₂Cl₂

Obtuvimos monocristales adecuados de los productos **57**, **58** y **74** y confirmamos su estructura mediante análisis de difracción de rayos X. El producto diacetilado **57**

presenta tal y como esperábamos una estructura abierta. El producto monoacetilado **58** también muestra una estructura abierta en estado sólido, a pesar de que en disolución debe de haber un porcentaje de conformero plegado. El producto **74** si que posee una estructura macrocíclica, logrando nuestro objetivo de sintetizar la estructura cerrada a partir de estructuras basadas en *o*-fenieletilenos. En el caso del producto **74** determinamos la distancia entre los anillos de bencenos (5 Å), la cual, al igual que en el dímero **73**, es más grande que la distancia típica para un π stacking (3.5 Å).

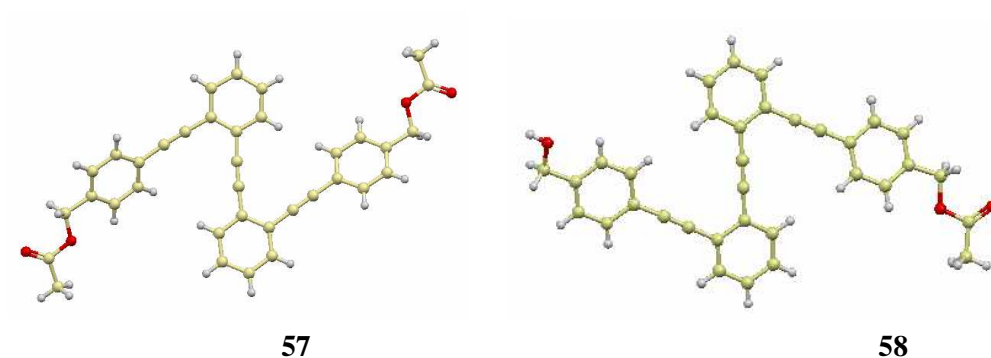


Figura 96. Estructura de rayos X de los compuestos **57** y **58**.

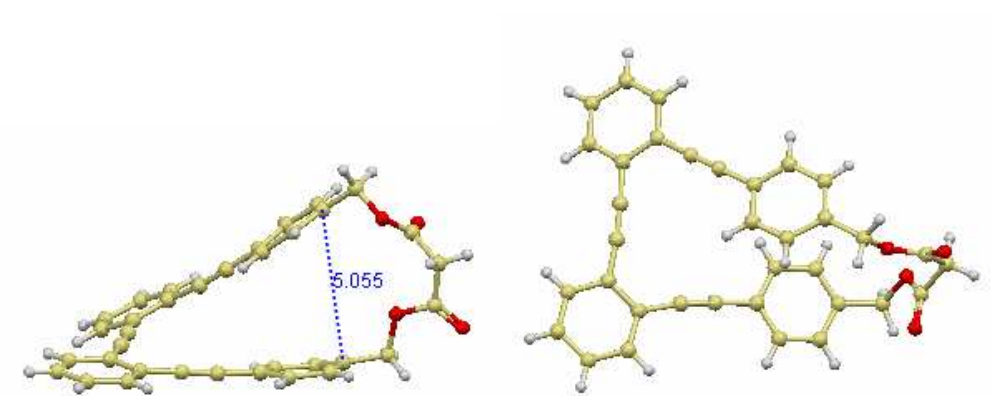
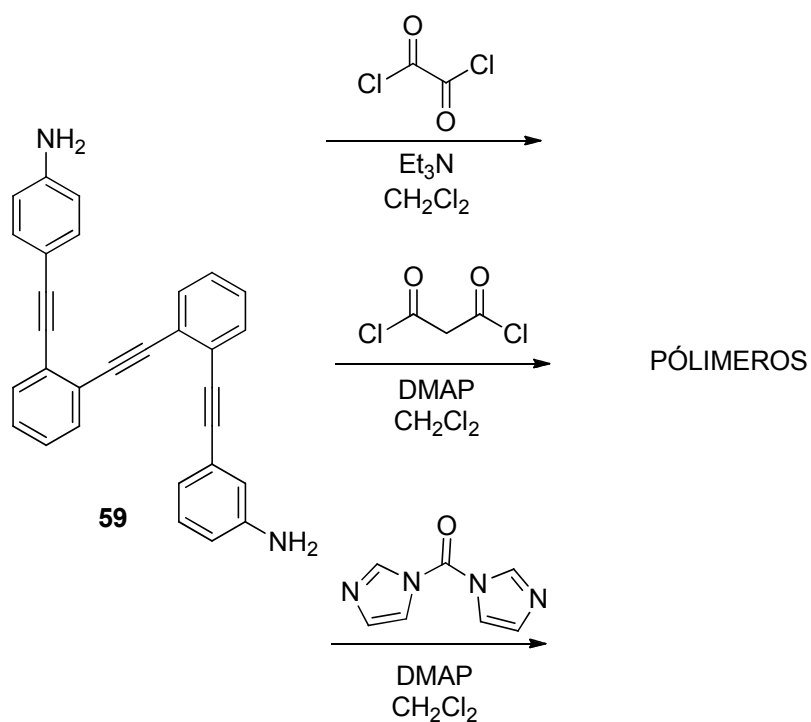


Figura 97. Estructura de rayos X del compuesto **74**.

El producto cerrado **74** cristaliza dando racematos pues en el retículo del cristal obtenido se observa que se alternan moléculas de los dos enantiómeros.

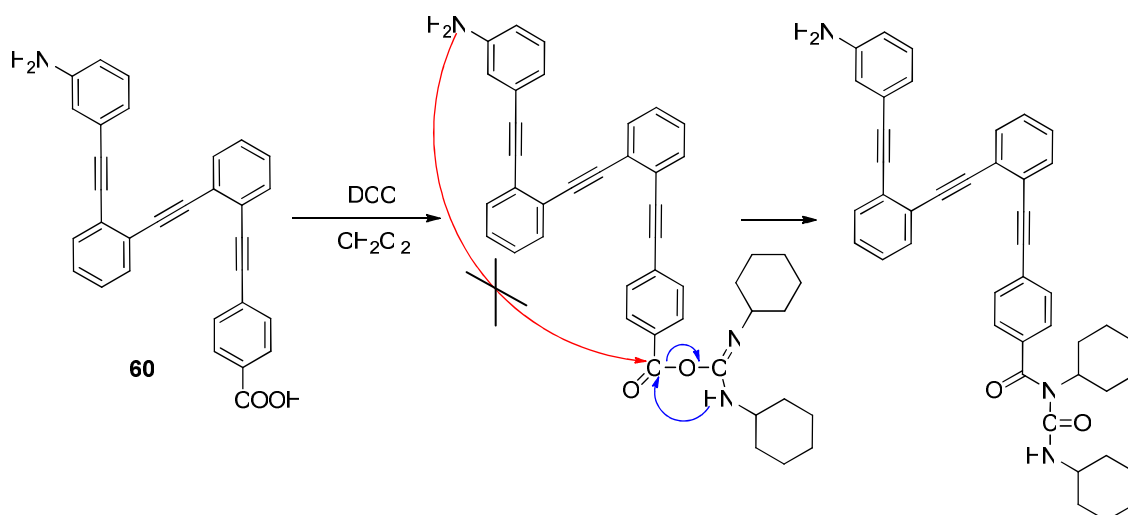
5. Cierre covalente de la estructura **59**.

Una vez realizados los ensayos de cierre con los compuestos **53** y **56**, los cuales poseen los sustituyentes adecuados para que tenga lugar el efecto plantilla, pasamos a estudiar el proceso de cierre en el compuesto **59**. Este compuesto posee como sustituyentes dos grupos amino y no se espera que la presencia de un efecto plantilla fuerte. Así, para favorecer el cierre, en este caso colocamos el sustituyente de uno de los dos anillos finales en posición *meta* con la finalidad de que cuando se produzca el plegamiento de la estructura un grupo amino caiga sobre el otro. Así pues, realizamos el ensayo de cierre del compuesto **59** con distintos espaciadores (esquema 37) pero en ningún caso conseguimos el cierre esperado, confirmándose que el efecto plantilla es esencial para que el cierre covalente tenga lugar.

Esquema 37. Ensayos de cierre sobre el compuesto **59**.

6. Cierre covalente de las estructura **60** y **61**.

Por último, ensayamos el proceso de cierre covalente en los compuestos **60** y **61**. En este caso buscamos la formación de un enlace amídico entre el grupo amino de un extremo del compuesto con el grupo ácido del otro extremo. Para ello activamos el ácido mediante la adición de DCC, la cual transforma el ácido en un derivado más activo, que suele reaccionar con el grupo amino en condiciones suaves. Sin embargo, ni en el compuesto **60**, que posee el grupo amino en posición *meta*, ni en el **61**, que posee el grupo amino en posición orto, forman el enlace amídico esperado. En su lugar obtuvimos una orto acilúrea que se reordena a una N-acilurea (esquema 38).

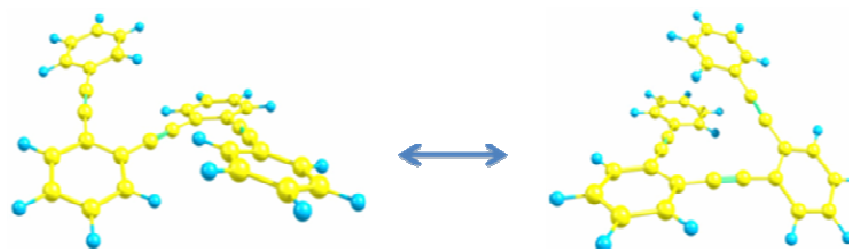


Esquema 38. Ensayo de cierre del compuesto **60**

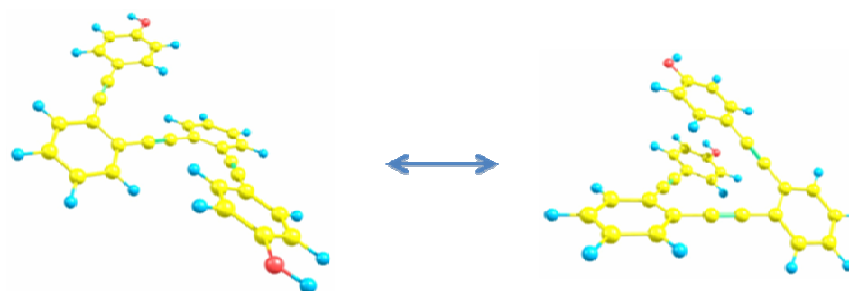
7. Estudios teóricos

También se realizaron estudios teóricos para racionalizar los datos obtenidos experimentalmente. Inicialmente se estudiaron las interacciones que pueden darse en el compuesto **53**, en el compuesto **56** y también en una estructura análoga sin sustituyentes para conocer las interacciones π puras. Las formas cerradas son siempre termodinámicamente más estables que las formas abiertas, aunque en el caso de la estructura sin sustituyentes no es un proceso espontáneo. En el caso del producto **53**, las interacciones que se observan son π puras, no formándose el enlace de hidrógeno esperado. En este caso la entalpía es menor que en la estructura sin sustituyentes (de -

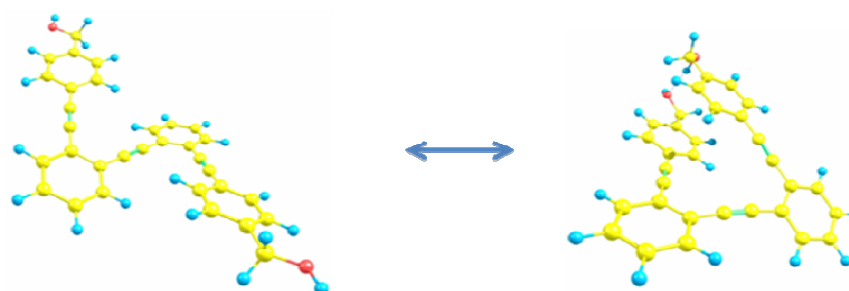
2.2 a -3.6 Kcal/mol) debido al efecto dador de los grupos OH sobre el anillo aromático. En el caso del producto **56**, el efecto del enlace de hidrógeno intramolecular es realmente notable (7-8 kcal/mol adicionales), lo que hace que este producto sea muy diferente al producto **53**, ya que ahora la forma cerrada es mucho más estable, siendo además un proceso claramente espontáneo.



Sin sustituyentes	Forma abierta	Forma cerrada
E (kcal/mol)	0	-2.5
H (kcal/mol)	0	-2.1
G (kcal/mol)	0	-0.1



Compuesto 53	Forma abierta	Forma cerrada
E (kcal/mol)	0	-3.9
H (kcal/mol)	0	-3.6
G (kcal/mol)	0	-1



Compuesto 56	Forma abierta	Forma cerrada
E (kcal/mol)	0	-11.5
H (kcal/mol)	0	-10.8
G (kcal/mol)	0	-5.7

Figura 98. Estructuras optimizadas mediante estudio teórico.

Cuando las estructuras se cierran covalentemente, la estabilidad del producto final depende del balance de las repulsiones no favorables y/o de las deformaciones de los alquinos y de la flexibilidad del esqueleto. En el producto **53** los espaciadores no pueden acomodar bien las repulsiones estéricas, y la estructura dímera es la más estable. La obtención del producto dímero en un buen rendimiento sugiere que la preorganización del sistema es buena.

En el caso del compuesto **56**, que posee alcoholes bencílicos como sustituyentes, el proceso de auto ensamblaje está favorecido por enlace de hidrógeno y por interacción de π stacking. Además, la presencia de un átomo de carbono adicional da a la estructura una mayor flexibilidad y permite obtener de manera eficiente el monómero deseado.

8. Conclusiones

Con la obtención de los compuestos **73** y **74**, se ha conseguido la síntesis de oligómeros de *o*-fenilacetileno cerrados covalentemente con una estructura que podría actuar como una nanobobina. El paso de corriente de un extremo a otro tendría lugar a través de la estructura helicoidal conjugada sin que exista contacto entre los anillos de bencenos superpuestos. Por otro lado, si se ejerciera presión sobre uno de los anillos hasta que apareciera una interacción por π - π stacking se podría obtener un nuevo camino favorable para el transporte de electrones y su detección conduciría a una relación entre la corriente y la presión, lo que es característico de sistemas piezoresistente. El paso siguiente es realizar cierres utilizando distintos espaciadores con diferente flexibilidad para obtener estructuras que respondan de forma diferente a la presión, y aunque los productos sintetizados son racémicos estamos trabajando en la introducción de auxiliares quirales que permitan obtener estas estructuras enantioméricamente puras. La ampliación a sistemas con mayor número de vueltas también está en curso.

- Síntesis de un armazón π -conjugado helicoidal con cierre aurofílico.

Una vía interesante para conseguir que el plegamiento de la estructura de oligómeros de *o*-fenilacetilenos permanezca en estado sólido, y por tanto mantenga sus propiedades, es hacer uso de la tendencia que muestran los átomos de oro a unirse entre ellos, aurofilia.²²⁹ La interacción aurofílica se considera como el resultado de una correlación electrónica de los componentes de capas internas, pero que son inusualmente fuertes debido a efectos relativistas. Una propiedad interesante es que la interacción Au-Au no suele ser dependiente del disolvente a diferencia de otro tipo de interacciones supramoleculares, por lo que en este caso las conformaciones serían independientes del disolvente, lo cual no suele ser habitual en un sistema supramolecular. Se ha determinado que la fortaleza del enlace entre dos oros es equivalente al de un enlace de hidrógeno. También se ha observado tanto teórica como experimentalmente que la interacción Au-Au es más fuerte a medida que el ligando con el que se coordina es más blando.²²⁹

Es conocido que los complejos de oro (I) se unen de manera eficaz a los isonitrilos, por lo que diseñamos el oligómero de *o*-fenilacetileno con grupos isonitrilos en sus extremos. En presencia de un complejo de oro, y tras la unión de este con los grupos isonitrilo, podrían interactuar intramolecularmente los átomos de oro, colocados en cada extremo del oligómero, produciéndose el plegamiento de la estructura hacia una forma helicoidal. Además, el isonitrilo es un ligando blando que favorecería la interacción entre los átomos de oro.

La obtención de dichas estructuras conduciría a sistemas tridimensionales helicoidales en estado sólido y en disolución. Hay que indicar que estas estructuras son potencialmente quirales con mecanismos de transporte de electrones por el esqueleto carbonado y/o por el apilamiento ordenado de cadenas de oro.

²²⁹ Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456.

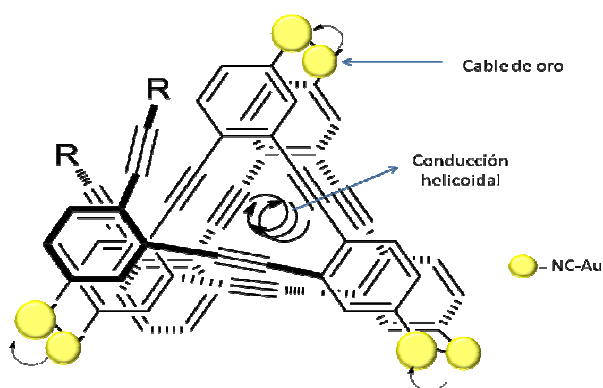
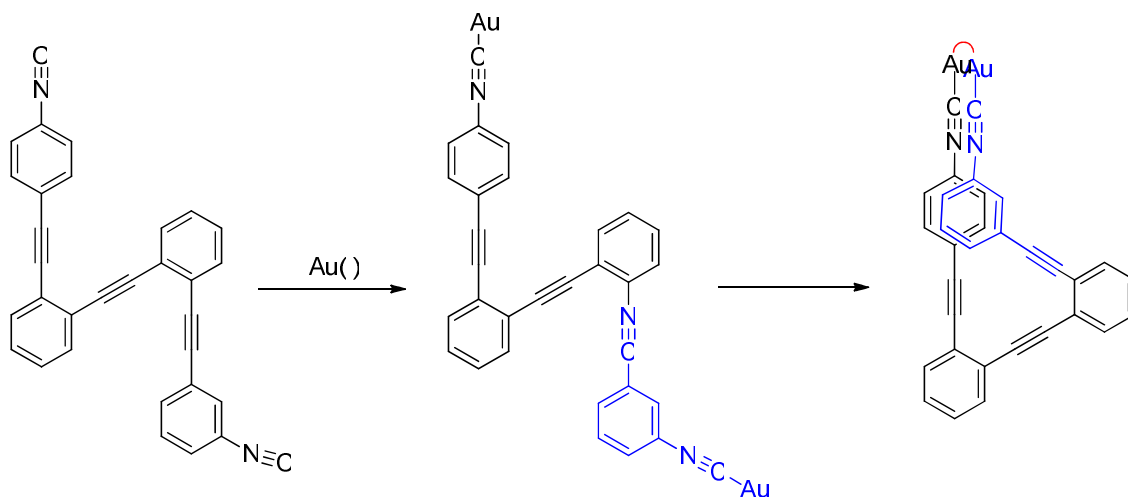


Figura 99. Estructura helicoidal de oligómeros *o*-fenilacetileno fijada por interacciones aurofílicas



Esquema 39. Hipótesis del plegamiento de la estructura promovido por la aurofilia.

Así pues, decidimos estudiar si esta propuesta de plegamiento de la estructura conducida por la aurofilia era factible. Para llevar a cabo nuestro estudio preparamos los siguientes *o*-PE, **75-77**, los cuales poseen grupos isonitrilos como sustituyentes en distintas posiciones. El compuesto **75** posee un isonitrilo en posición *para* y el otro en posición *meta*, con el objetivo de que al plegarse la estructura caigan el uno sobre el otro. El compuesto **76** posee los dos isonitrilos en posición *para* y se preparó con el objetivo de tener una estructura simétrica más simple que se pudiera seguir más fácilmente mediante técnicas espectroscópicas. Por último decidimos preparar el compuesto **77**, el cuál solo posee isonitrilo sobre uno de sus anillos, para tener un

modelo donde la interacción aurofílica intramolecular no tenga lugar, y por tanto nos ayude a identificar si ésta se produce en los casos anteriores.

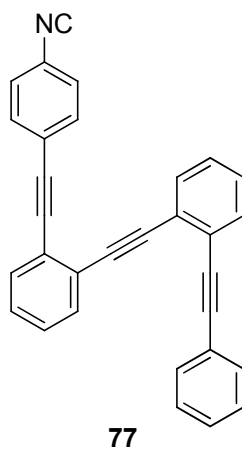
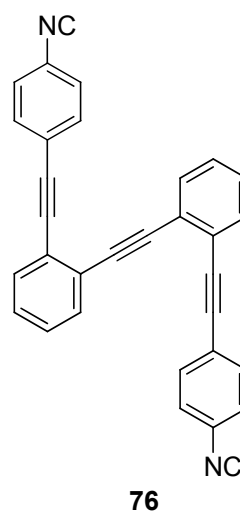
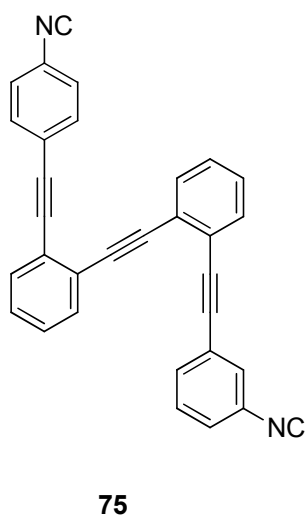
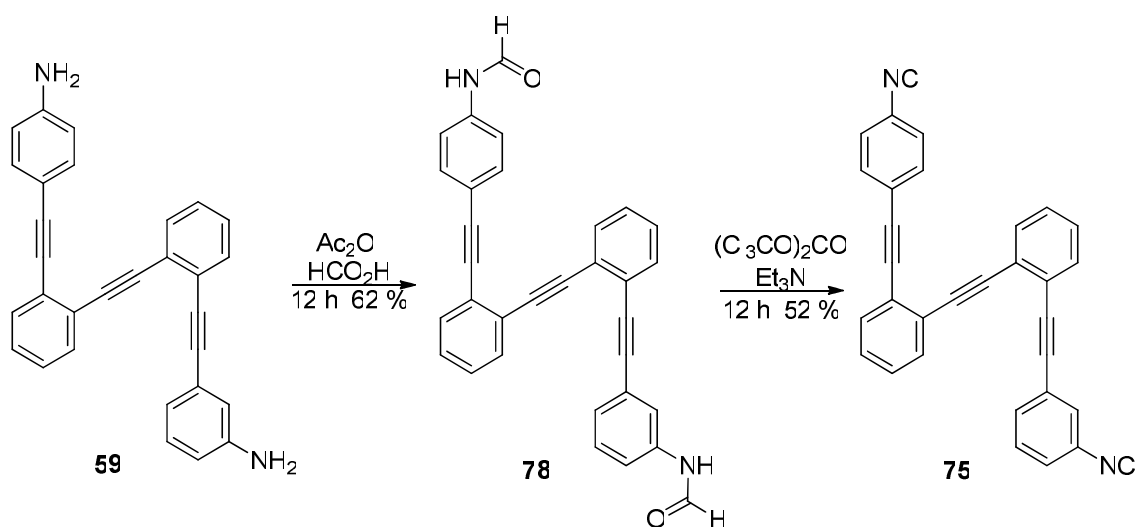


Figura 100. *o*-feniletilenos 75-77

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

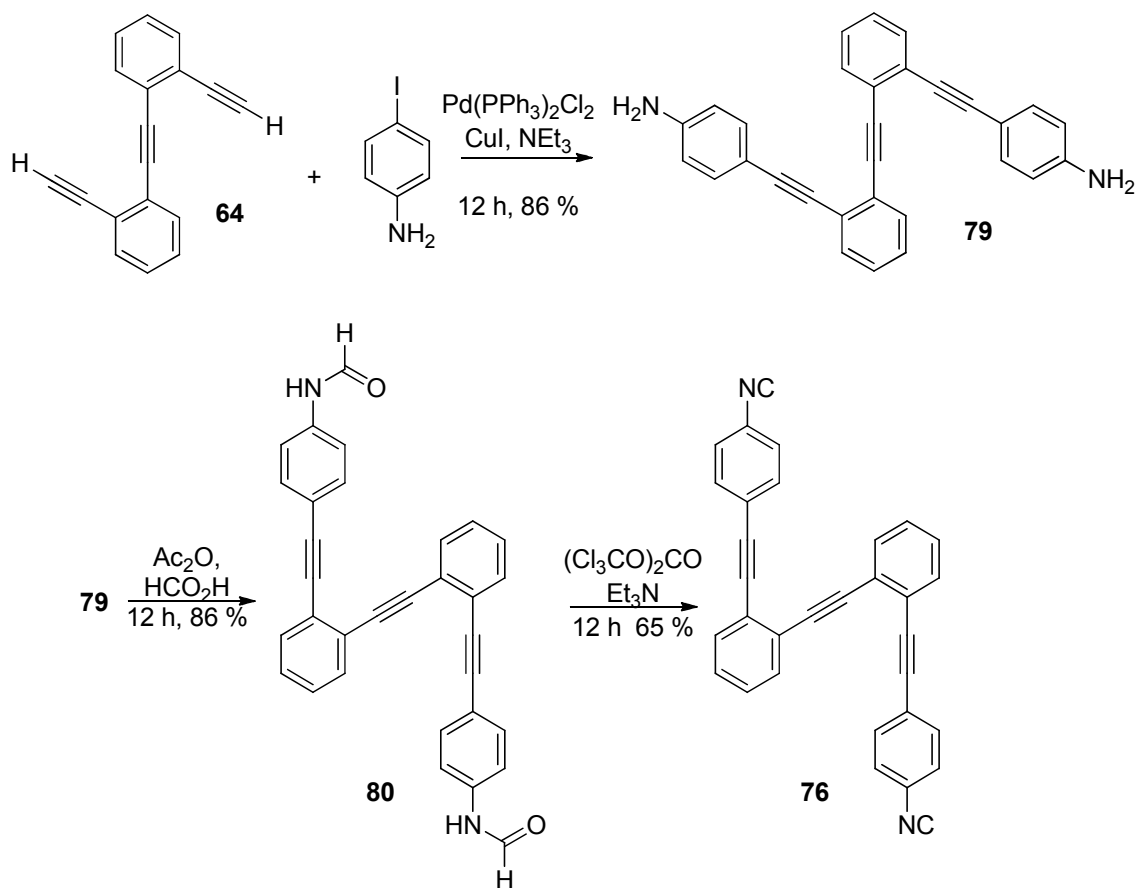
1. Síntesis de los compuestos 75-77.

En primer lugar sintetizamos el producto **75**. Este compuesto bis-isonitrilo se obtienen a partir de las bis-formamida correspondiente siguiendo el protocolo estándar (trifosgeno, trietilamina).^{118a} A esta formamida se accede por formilación de la correspondiente diamina **59**, utilizada en el estudio anterior.

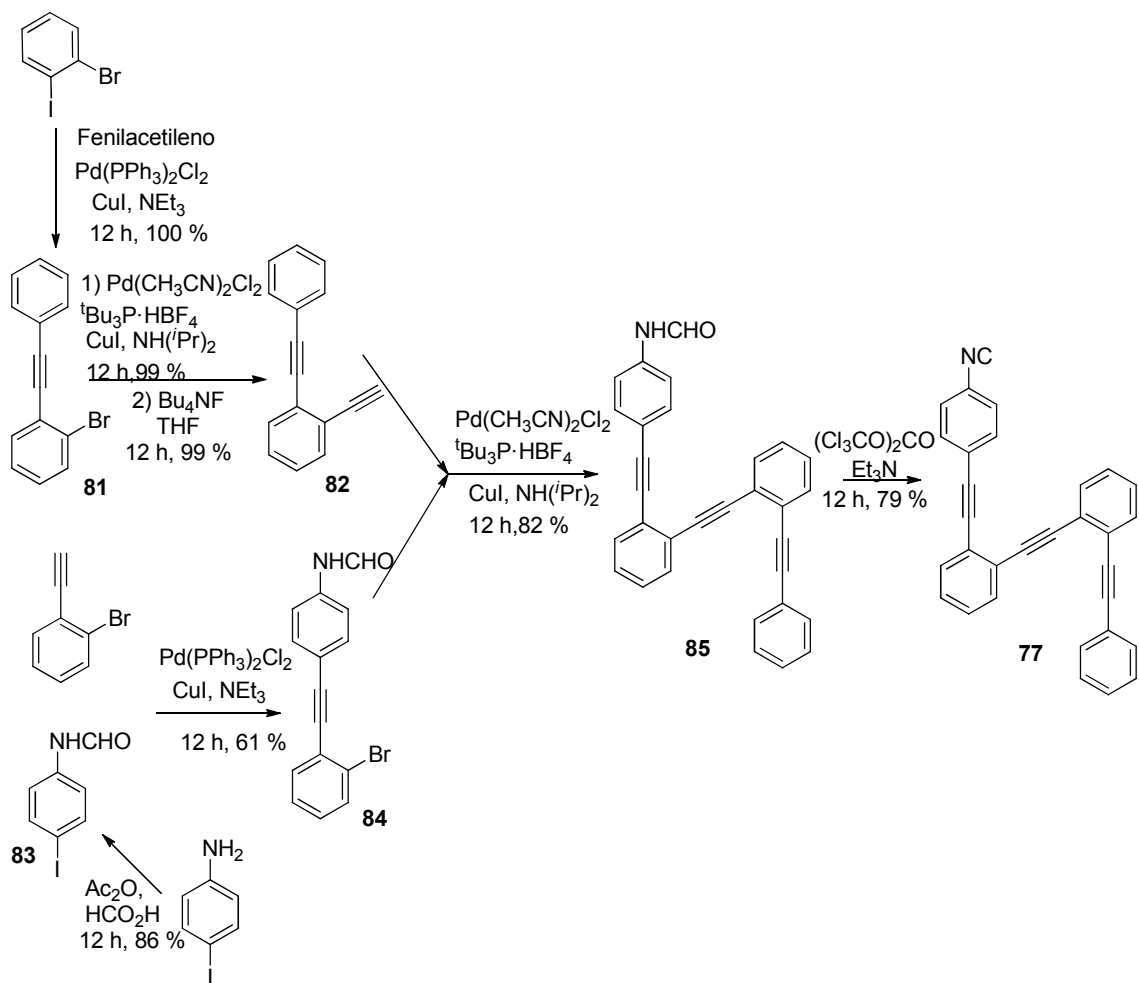


Esquema 40. Síntesis del bisonitrilo **75**.

Para preparar el compuesto **76** se preparó la diamina **79**, derivada del doble acoplamiento de la 4-yodoanilina con el intermedio **64** usado en el estudio anterior. Posteriormente formilamos para obtener la correspondiente bisformamida que por tratamiento subsiguiente con el trifósgeno nos permitió llegar al bisonitrilo deseado **76**.

Esquema 41. Síntesis bis-isonitrilo **76**.

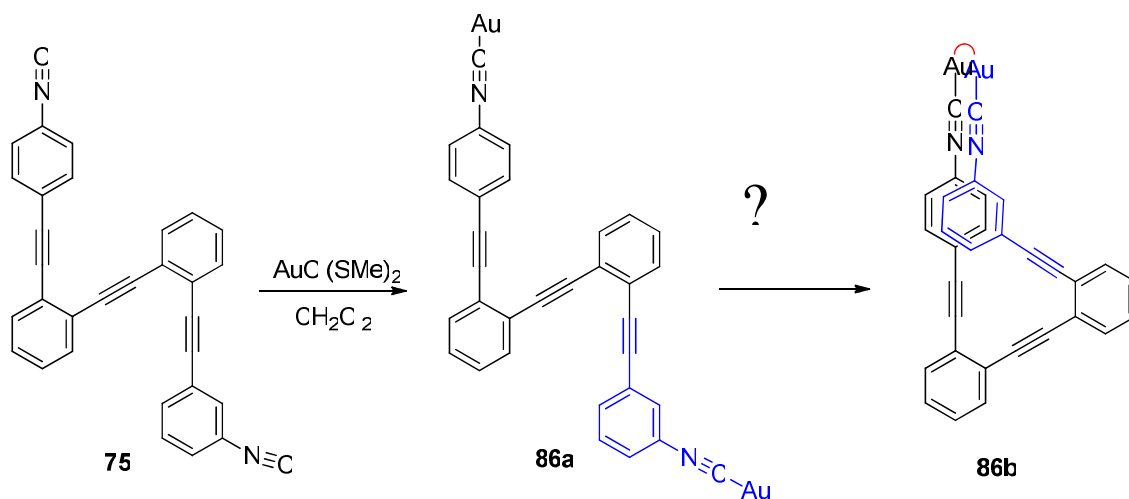
Por último, preparamos el compuesto mono-isonitrilo **77**, para lo cual seguimos un camino diferente preparando la yodoformamida **83** en primer lugar. Se preparó por un lado el alquino **82** y por otro la formamida **84**. El acoplamiento de ambos dio la formamida **85**, y siguiendo la misma metodología que en los casos anteriores, se obtuvo el monoisonitrilo **77**.



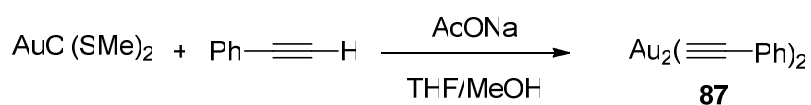
Esquema 42. Síntesis del monoisonitrilo 77.

2. Estudio de los complejos 86-89

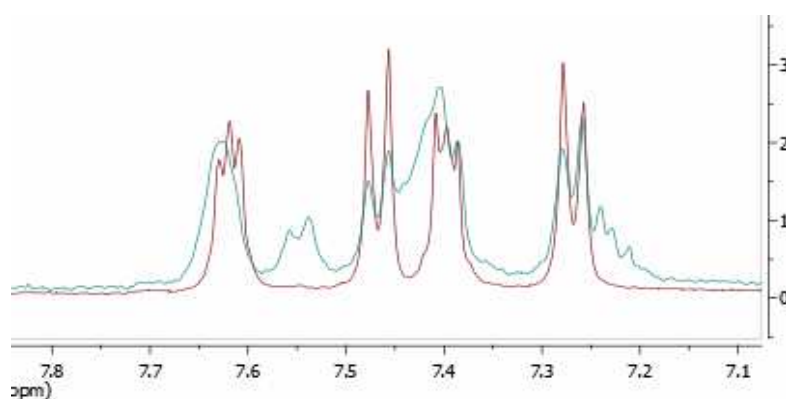
Una vez preparado los compuestos **75-77** procedimos a ensayar el proceso de cierre en cada uno de ellos. En primer lugar estudiamos el cierre en el compuesto **75**. A una disolución este producto en diclorometano, se añadieron dos equivalentes del complejo de oro comercial AuCl(SMe)_2 . Tras una hora de reacción desapareció el correspondiente bis-isonitrilo y se obtuvo un compuesto altamente insoluble y difícil de caracterizar.

Esquema 43. Cierre del compuesto **74**.

Para intentar solucionar los problemas de solubilidad, preparamos un complejo de oro más soluble con un ligando orgánico, fenilacetileno, como contranión. En este caso si se pudieron obtener los correspondientes complejos de Au solubles por tratamiento de los ligandos **76** y **77** con el complejo dímero de oro **87**.²³⁰

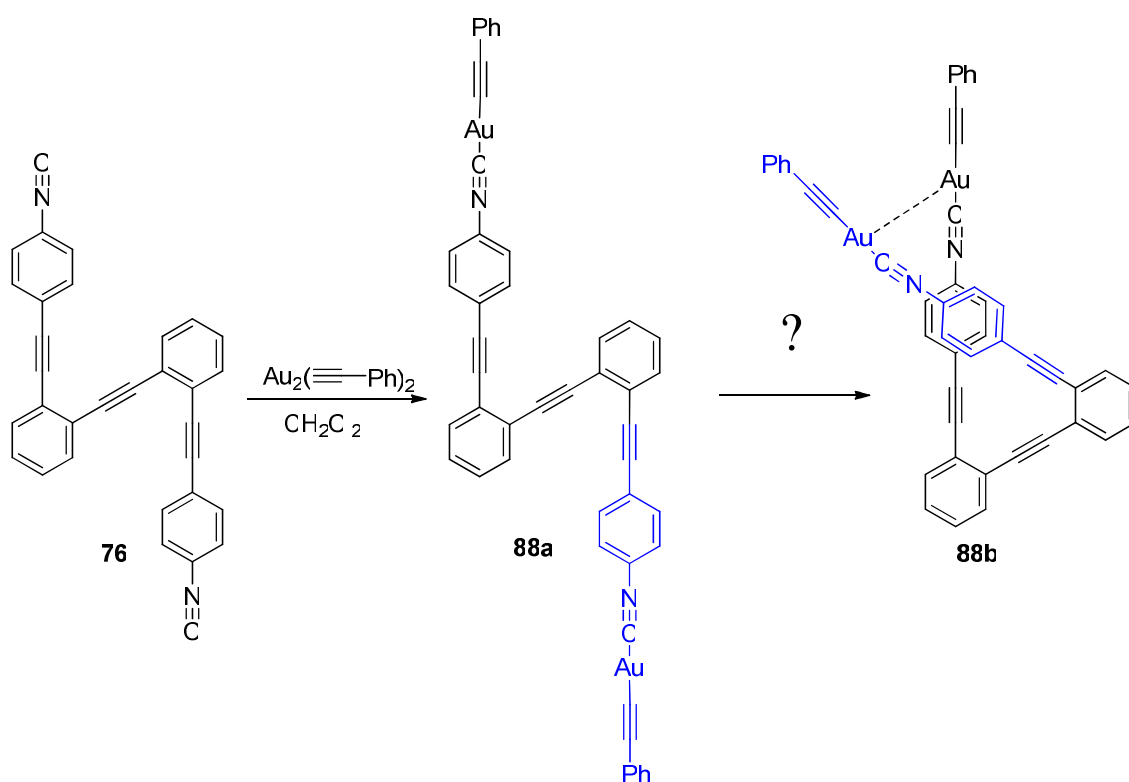
Esquema 44. Preparación complejo **87**.

La modificación de la estructura de nuestros ligandos **76** y **77** después de su reacción con el complejo de oro **87** se puso de manifiesto por la aparición de una nueva señal doblete a 7.55 ppm asignado a los hidrógenos en posición meta del grupo isonitrilo.

Figura 101. Comparación de los espectros del ligando **76** (rojo) y el complejo **88** (azul).

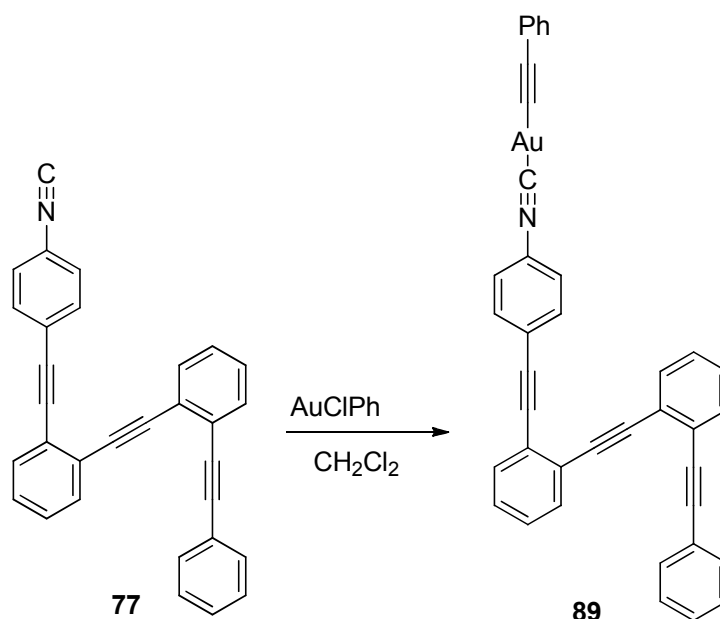
²³⁰ MacDonal, M.; Puddephatt, R.J. *Organometallics*, **2000**, *19*, 2194-2199.

En el espectro de infrarrojo también se pudo observar en ambos casos una banda correspondiente al isonitrilo a 2207 cm^{-1} , característica del enlace oro-isonitrilo.^{230,231} La determinación de la existencia de la interacción Au-Au intramolecular es más compleja. En este caso un estudio de voltametría cíclica del sistema debería indicar si la oxidación de un átomo de oro influye en la del otro átomo de oro, lo cual indicaría las proximidades esperadas. Sin embargo, los estudios de voltametría cíclica no fueron concluyentes, ya que la oxidación del disolvente ocurre antes que la de nuestros complejos de oro.



Esquema 45. Ensayo de cierre del compuesto **76**.

²³¹ Irwin, M.J.; Jia, G.; Payne, N.C.; Puddephatt, R.J. *Organometallics*, **1996**, *15*, 51-57.



Esquema 46. Ensayo de cierre de los compuesto **77**.

Otra medida de la interacción Au-Au es su influencia sobre los espectros de absorción y emisión. Al comparar los espectros de UV-Vis, observamos que los complejos **88** y **89** presentan una banda, más marcada en el compuesto **88**, que coinciden con la banda del complejo de Au **87** a 251 nm. Tanto en el complejo **88** como en el **89** se produce un ligero desplazamiento hacia el rojo del máximo de absorción con respecto a los ligandos libres. Podemos resaltar el aumento de la absorbancia en la primera banda a 231 nm cuando se forma el complejo **88** y el desplazamiento de 9 nm hacía el rojo del máximo de absorción del complejo **88** con respecto al del complejo **89**. Aunque se observan variaciones pequeñas, pero no despreciables, entre los espectros de absorción de los complejos **88** y **89**, éstas no pueden ser asignadas inequívocamente a la presencia de contactos Au-Au intramoleculares.

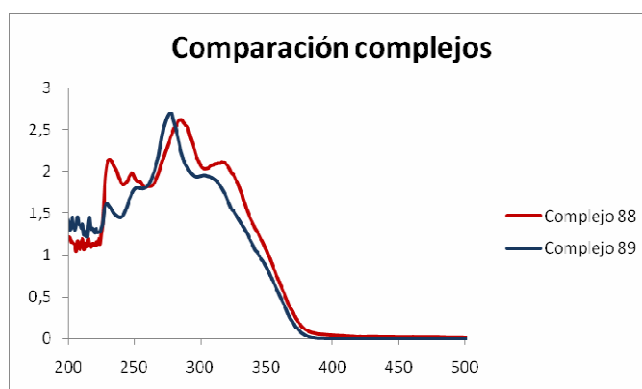


Figura 102. Espectros UV-vis de los complejos **88** y **89**.

Lo mismo cabe señalar en los espectros de emisión de estos sistemas. Se ha descrito que cuando existe interacción entre los oros, se produce un desplazamiento hacia el rojo en los espectros de emisión recogidos en estado sólido con respecto a los recogidos en disolución.^{230,232} En estado sólido tanto en el complejo **88** como en el complejo **89** pueden tener lugar interacciones Au-Au, en el complejo **89** intermoleculares y en el **88** inter e intramoleculares. Realizamos los espectros de emisión de nuestros complejos y ligandos, tanto en estado sólido como en disolución con el fin de encontrar alguna banda que nos pudiera indicar la presencia de la interacción intramolecular.

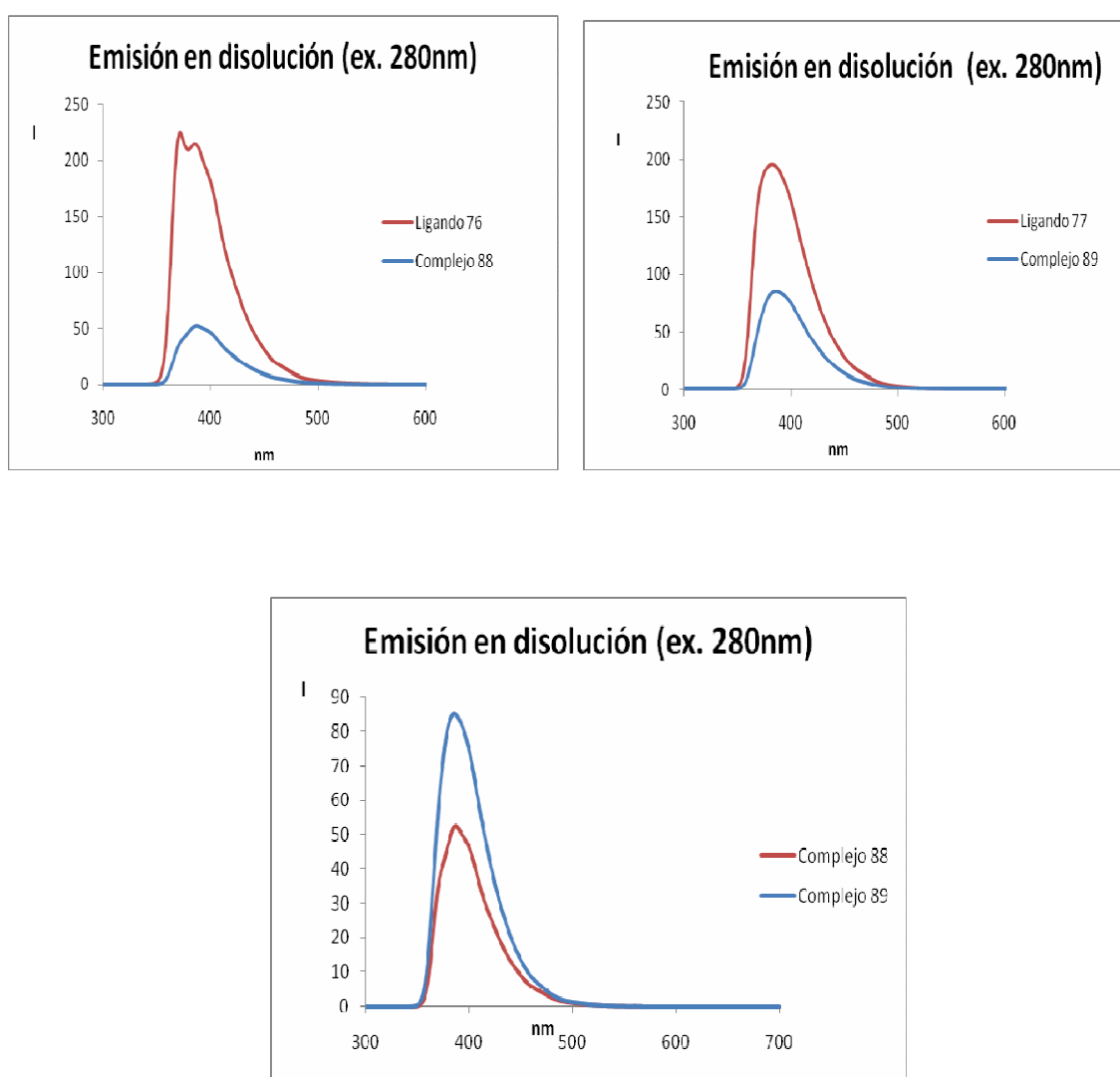


Figura 103. Espectros de emisión en disolución

²³² Irwin, M.J.; Vittal, J.J.; Puddephatt, R.J. *Organometallics*, **1997**, *16*, 3541-3547.

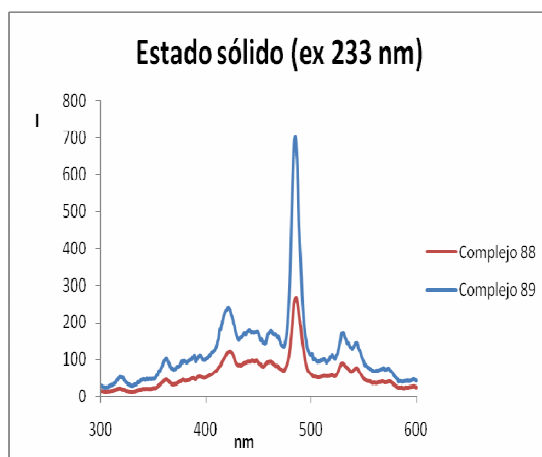


Figura 104. Espectro de emisión de los complejos **88** y **89** en estado sólido.

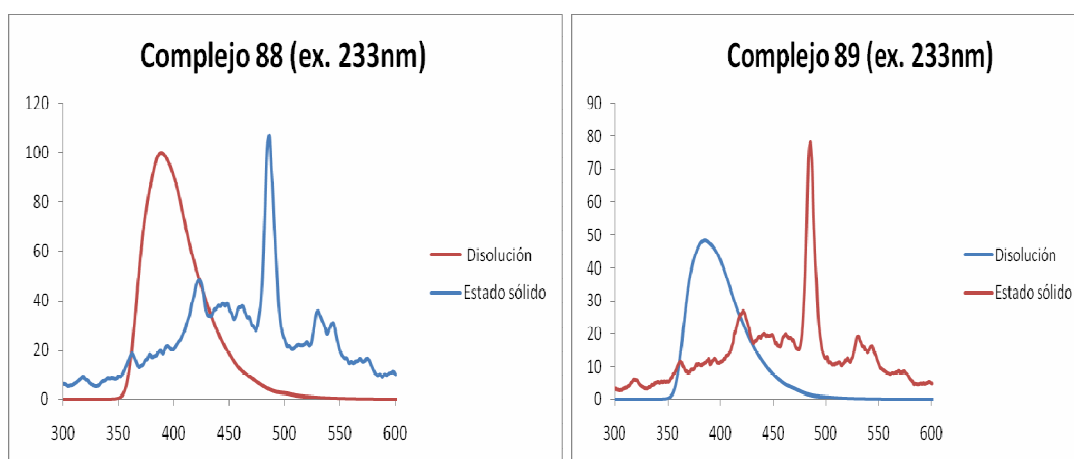


Figura 105. Comparación de los espectros de los complejos **88** y **89** en disolución y estado sólido

En los espectros en disolución se observa un ligero desplazamiento hacia el rojo en el máximo de absorción en los complejos **88** y **89** con respecto a los ligandos libres, este desplazamiento es el mismo en ambos complejos. También se observa una disminución de intensidad en los complejos respecto a los ligandos libres, siendo el complejo **88** el que presenta menor intensidad, y según lo observado en los complejos con cierre covalente **73** y **74**, esta disminución puede ser debida a la cercanía de los anillos aromáticos en los extremos como resultado del proceso de “stapling.”

En los espectros en estado sólido observamos el desplazamiento descrito de unos 100 nm hacia el rojo con respecto a los espectros en disolución debido a las interacciones Au-Au, pero no observamos ninguna banda en el complejo **88** que pueda confirmar las interacciones Au-Au intramoleculares.

La difracción de rayos X de monocristales de estos complejos es fundamental para conocer si se dan las interacciones deseadas. Hemos conseguido obtener monocristales del complejo **89** y se observa ciertas interacciones de Au intermoleculares, pues se aprecia desviación de la linealidad en el eje de los alquinos del isonitrilo y del fenilacetileno de manera que los átomos de Au están colocados a 5.3 Å.

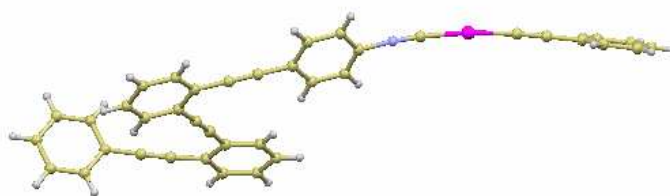


Figura 106. Estructura de rayos X del complejo **89**

En la actualidad se está trabajando en la obtención de monocristales del complejo **88**, así como en sondas de proximidad basadas en el pireno que nos indiquen inequívocamente o no de la existencia de dichas interacciones Au-Au intramoleculares en disolución, así como de su utilidad para construir sistemas helicoidales supramoleculares.

CONCLUSIONES

Hasta ahora, con los resultados obtenidos, no podemos certificar la interacción Au-Au intramolecular deseada para que se produzca el plegamiento de la estructura π conjugada.

CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL
SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS.

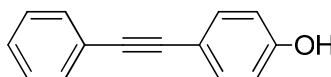
1. *Procedimiento general para la reacción de Sonogashira catalizada por Pd(PPh₃)₂Cl₂*

Una mezcla de del yododerivado (1 eq), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,05 eq) y CuI (0.1 eq) en una mezcla de THF (7 mL) y NEt₃ (7 mL) se desoxigena mediante el paso de argón durante 15 min mientras se agita. Se añade el alquino (1.1 eq) lentamente, disuelto en THF, y se agita durante 12 h. Tras este tiempo se diluye en AcOEt y se lava con NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente proporciones variables de hexano y AcOEt.

2. *Procedimiento general para la reacción de Sonogashira catalizada por Pd(CH₃CN)₂Cl₂.*

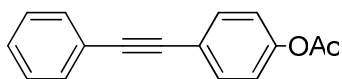
Una mezcla de del bromoderivado (1 eq), Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (0,03 eq), P^tBu₃·HBF₄ (0.06), CuI (0.03 eq) en una mezcla de THF (7 mL) y NH(ⁱPr)₂ (7 mL) se desoxigena mediante el paso de argón durante 15 min mientras se agita. Se añade el alquino (1.1 eq) lentamente, disuelto en THF, y se agita durante 12 h. Tras este tiempo se diluye en AcOEt y se lava con NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se suspende en sílica y se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente proporciones variables de hexano y AcOEt.

3. Síntesis del monómero **51**.

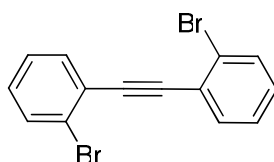


El monómero **51**²³³ (90.1 mg, 100 %) se obtiene por acoplamiento del 4-iodofenol (100 mg, 0.69 mmol) y el fenilacetileno (78 mg, 0.76 mmol) siguiendo el procedimiento general de acoplamientos para yododerivados descrito anteriormente.

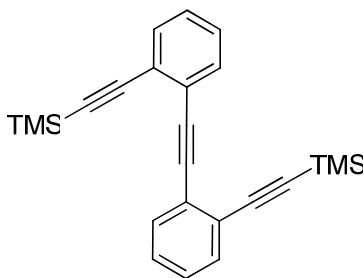
²³³ Jim, C.K.W.; Lam, J.W.Y.; Leung, C.W.T, Qin, A.; Mahtab, F.; Tang, B.Z. *Macromolecules*, dx.doi.org/10.1021/ma2000075y

4. Síntesis del monómero **52**.

A una disolución del fenol **51** (80 mg, 0.42 mmol) en CH_2Cl_2 se le añade DMAP (26 mg, 0.21 mmol) y Ac_2O (43.2 mg, 0.42 mmol). Se agita durante 1h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente a la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt. Se obtiene **52**²¹⁴ (64 mg, 64 %).

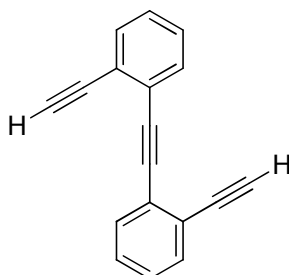
5. Síntesis del producto **64**. (Esquema 27)5.1. Síntesis del producto **62**.

El producto **62**²³⁴ (989 mg, 53 %) se obtiene por acoplamiento del 1-bromo-2-etinilbenceno (1 g, 5.52 mmol) y el 1-bromo-2-iodobenceno (1.87 mg, 6.63 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamientos con yodo descrito anteriormente.

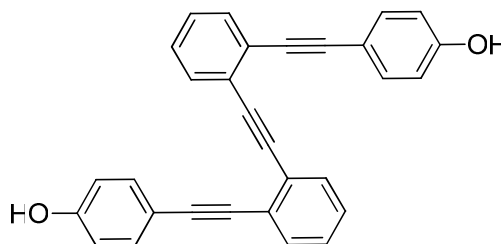
5.2. Síntesis del producto **63**.

El producto **63**²³⁴ (1.05 g, 75 %) se obtiene por acoplamiento del compuesto **62** (928.9 mg, 2.76 mmol) y el TMSA (652.1 mg, 6.64 mmol) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para el acoplamiento de bromoderivados con las proporciones adecuadas para realizar el doble acoplamiento.

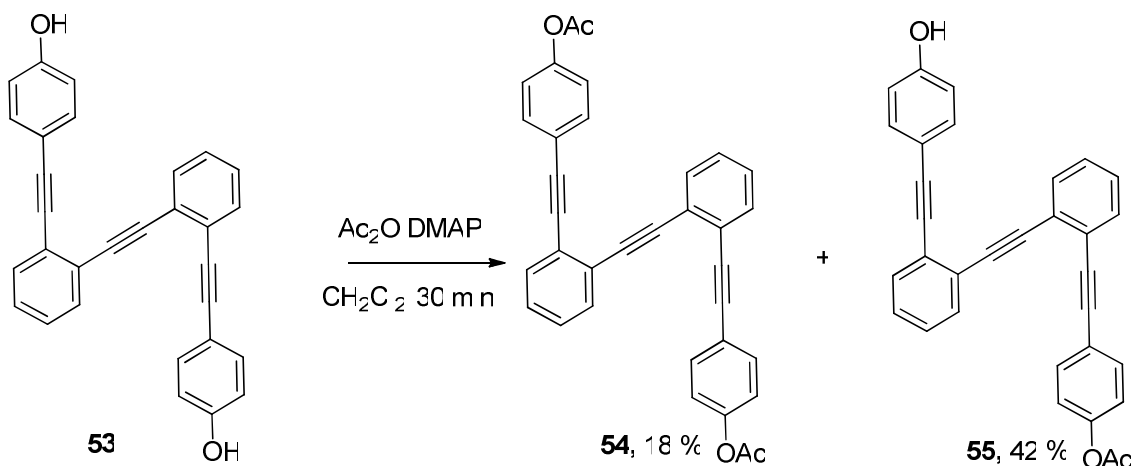
²³⁴ Mao, G.; Orita, A.; Matsuo, D.; Hirate, T.; Iwanaga, T.; Toyota, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2860-2864.

5.3. Síntesis del producto **64**.

A una disolución del compuesto **63** (1.05 g, 2.84 mmol) en 80 mL de THF se le añade el Bu_4NF (1.79 g, 5.69 mmol) y se agita durante 18 h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt, para dar **64**²³⁴ (479 mg, 75 %).

6. Síntesis del producto **53**.

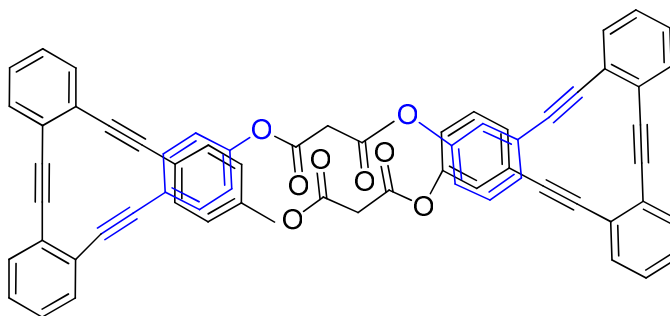
El producto **53** (160 mg, 88%) se sintetiza a partir del producto **64** (100 mg, 0.44 mmol) y 4-iodofenol (127.4 mg, 0.88 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para llevar a cabo las reacciones de Sonogashira de yodo-derivados, con las proporciones adecuadas para llevar a cabo el doble acoplamiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (ddd, $J = 18, 7.3, 1$ Hz, 4H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.8 (C), 133.4 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (C), 115.6 (CH), 115.4 (CH), 93.8 (C), 92.3 (C), 87.0 (C).

7. Síntesis de los productos **54** y **55**.

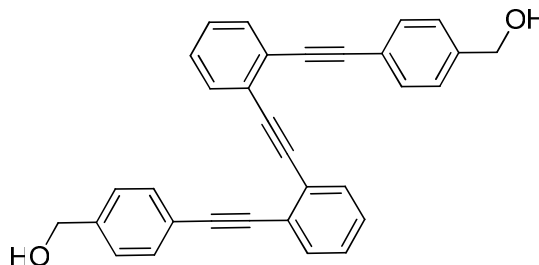
A una disolución del difenol **53** (32 mg, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 se le añade DMAP (4.8 mg, 0.04 mmol) y Ac_2O (7.9 mg, 0.08 mmol), y se agita durante 30 min. A continuación se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente a la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt. Se obtienen **54** (17 mg, 18 %) y **55** (15 mg, 42 %).

54: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 – 7.59 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 – 7.55 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.33 – 7.30 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 2.29 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 (C), 150.7 (C), 133.0 (CH), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 125.9 (C), 125.8 (C), 121.7 (CH), 121.0 (C), 93.1 (C), 92.4 (C), 88.4 (C), 21.3 (CH_3).

55: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.0 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.4 (C), 155.9 (C), 150.6 (C), 133.5 (CH), 133.0 (CH), 132.4 (CH), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 131.8 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.2 (C), 125.9 (C), 125.7 (C), 121.7 (CH), 121.1 (C), 115.6 (CH), 94.0 (C), 93.0 (C), 92.6 (C), 92.2 (C), 88.6 (C), 87.1 (C), 21.3 (CH_3).

8. Síntesis del producto **73**.

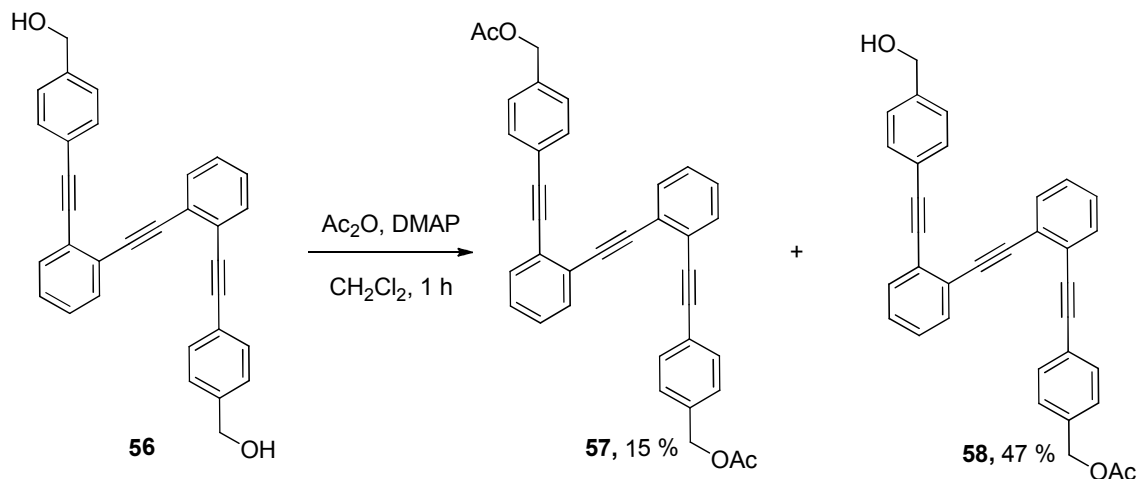
Se disuelve el difenol **53** (70 mg, 0.17 mmol) en 50 mL de CH₂Cl₂ seco. Se añade tamiz molecular en polvo a la reacción para asegurar medio anhidro y evitar la hidrólisis del cloruro de ácido. Se añade DMAP (6.3 mg, 0.05 mmol) y el cloruro de malonilo (24 mg, 0.17 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano/ AcOEt. Se obtiene **73** (46 mg, 55 %, 86 % bmpr) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.79 (s, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.5 (C), 150.0 (C), 133.2 (CH), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 125.8 (C), 125.7 (C), 121.4 (C), 121.1 (CH), 93.1 (C), 92.1 (C), 88.4 (C), 41.86 (CH₂). EMAR MALDI: *m/z* calculada para C₆₈H₃₅O₆ [M]⁺ 979.2326, encontrada *m/z* 979.2280.

9. Síntesis del producto **56**.

El producto **56** (118.3 mg, 61 %) se sintetiza a partir del producto **64** (100 mg, 0.44 mmol) y el 4-yodobencil alcohol (207.1 mg, 0.88 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para llevar a cabo las reacciones de Sonogashira de yodo-derivados, con las proporciones adecuadas para llevar a cabo el doble acoplamiento. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3) δ : 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.33 – 7.30 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 4.65 (s, 4H).

10. Síntesis de los productos **57** y **58**.

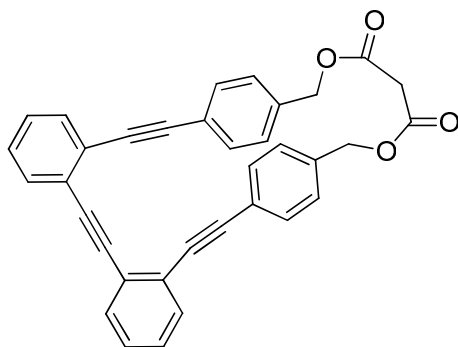


A una disolución del dialcohol bencílico **56** (45 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 se le añade DMAP (6 mg, 0.05 mmol) y Ac_2O (9.8 mg, 0.1 mmol). Se agita durante 1h. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt. Se obtienen **57** (7.8 mg, 15 %) y **58** (22.5 mg, 47 %).

57: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 5.06 (s, 4H), 2.09 (s, 6H).

58: ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.61-7.57 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.34 – 7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 4H), 5.08 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).

11. Síntesis del producto **74**.

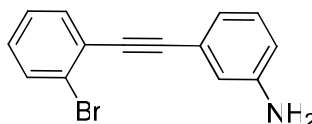


Se disuelve el alcohol **56** (50 mg, 0.11 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 seco. Se añade tamiz molecular en polvo a la reacción para asegurar medio anhidro y evitar la hidrólisis del

cloruro de ácido. Se añade DMAP (4.2 mg, 0.03 mmol) y el cloruro de malonilo (16.1 mg, 0.11 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano/ AcOEt. Se obtiene **74** (27.8 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 4H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.31-7.29 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.96 (s, 4H), 3.39 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.8 (C), 135.0 (C), 133.3 (CH), 133.0 (CH), 132.2 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (C), 125.2 (C), 123.5 (C), 93.5 (C), 92.3 (C), 89.3 (C), 66.7 (CH₂), 42.4 (CH).

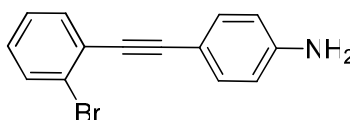
12. Síntesis del producto **59**.

12.1. Síntesis del compuesto **65**.



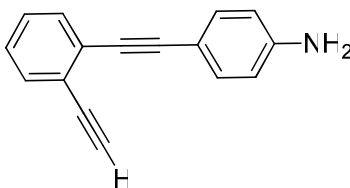
El compuesto **65**²³⁵ (503.4 mg, 95 %) se sintetiza a partir de la 3-yodoanilina (580.84 mg, 2.65 mmol) y el 1-bromo-2-etinilbenceno (400 mg, 2.21 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamiento de yododerivados comentado anteriormente.

12.2. Síntesis del compuesto **66**.

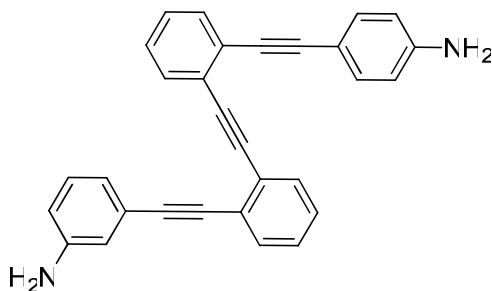


El compuesto **66** (497.7 mg, 57 %) se sintetiza a partir de la 4-yodoanilina (871.3 mg, 3.98 mmol) y el 1-bromo-2-etinilbenceno (600 mg, 3.31 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamiento de yododerivados comentado anteriormente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 147.2 (C), 138.1 (C), 133.3 (CH), 133.2 (CH), 132.5 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (C), 125.5 (C), 114.9 (CH), 95.1 (C), 86.3 (C).

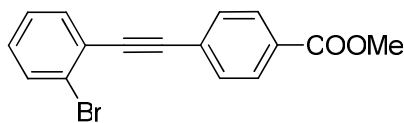
²³⁵ Verma, A. K.; Kesharwani, T.; Singh, J.; Tandon, V.; Larock, R.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1138-1143

12.3. Síntesis del compuesto **67**.

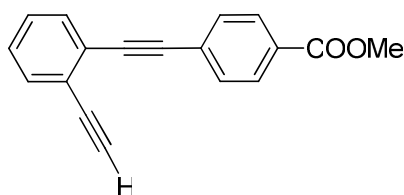
El compuesto **67** (337.8 mg, 77 %) se sintetiza en dos pasos sucesivos, en un primer paso se acoplan el producto **66** (410 mg, 1,51 mmol) y el TMSA (177.97 mg, 1.81 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamiento de bromoderivados descrito anteriormente. Seguidamente se disueltó el producto (327.7 mg, 1.13 mmol) obtenido en 40 mL de THF se añade el Bu_4NF (357.5 mg, 1.13 mmol) y se agita durante 12 h, tras esto se elimina el disolvente a vacío y el crudo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano/ AcOEt. Se obtiene **67** (172.2 mg, 70 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.35 (s, 1H)

12.4. Síntesis del producto **59**.

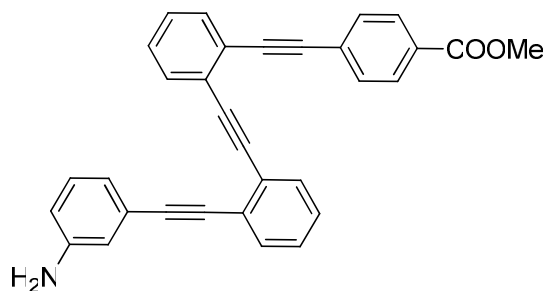
El compuesto **59** se sintetiza por acoplamiento de los productos **65** (170.8 mg, 0.63 mmol) y **67** (150 mg, 0.69 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamientos de bromoderivados comentado anteriormente. Se obtiene **59** (155 mg, 60 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31-7,28 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 8, 1.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 146.9 (C), 146.3 (C), 133.2 (CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH) 131.8 (CH), 131.6 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.63 (C), 126.10 (C), 125.57 (C), 124.04 (C), 122.19 (CH), 118.32 (CH), 115.55 (CH), 114.80 (CH), 112.73 (C), 95.00 (C), 94.27 (C), 92.71 (C), 92.26 (C), 87.87 (C), 86.56 (C).

13. Síntesis del producto **60**.13.1. Síntesis del compuesto **68**.

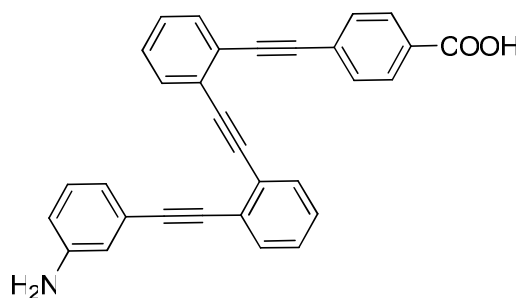
El compuesto **68** (174.6 mg, 99 %) se sintetiza por acoplamiento del 4-iodobenzoato de metilo (173.7 mg, 0.66 mmol) y el 1-bromo-2-etinilbenceno (100 mg, 0.55 mmol) siguiendo el procedimiento para el acoplamiento de yododerivados descrito anteriormente. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 3H), 7.56 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C), 133.6 (C), 132.7 (C), 131.7 (C), 130.0 (C), 129.7 (C), 127.7 (C), 127.2 (C), 125.9 (C), 125.1 (C), 93.1 (C), 90.9 (C), 52.4 (C).

13.2. Síntesis del compuesto **69**.

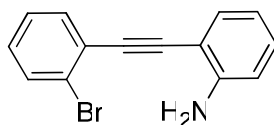
El compuesto **69** se sintetiza en dos pasos sucesivos, en un primer paso por acoplamiento del producto **68** (150 mg, 0.47 mmol) y TMSA (56.2 mg, 0.57 mmol) siguiendo el procedimiento general para acoplamiento de bromoderivados descrito anteriormente. Seguidamente se disuelve el producto obtenido (80 mg, 0.24 mmol) en 5 mL de THF se añade el Bu_4NF (76.02 mg, 0.24 mmol) y se agita durante 12 h, tras esto se elimina el disolvente a vacío y el crudo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt obteniéndose **69** (53.1 mg, 90 %) como un aceite marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.38 (s, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.5 (C), 132.7 (CH), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 129.8 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (C), 125.8 (C), 125.0 (C), 92.72 (C), 90.84 (C), 82.10 (C), 81.56 (CH), 52.24 (CH_3).

13.3. Síntesis del compuesto **70**.

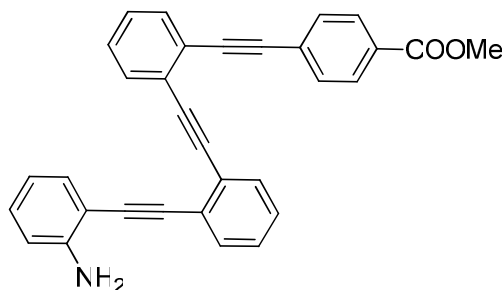
El compuesto **70** (285.1 mg, 66 %) se sintetiza por acoplamiento de **65** (237.6 mg, 0.87 mmol) y **69** (250 mg, 0.96 mmol) siguiendo el procedimiento para el acoplamiento de bromoderivados descrito anteriormente. ^1H NMR (400 MHz, MeOH) δ : 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 4H), 6.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

13.4. Síntesis del compuesto **60**.

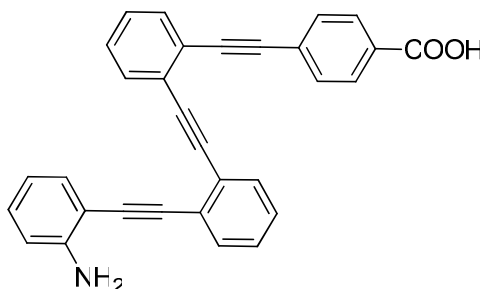
Para la saponificación del ester **70**, se disuelve (285.1 mg, 0.63 mmol) de este ester en 20 mL THF y se añade 3 mL de una disolución 10 M NaOH en agua. Se calienta a reflujo durante 24 h. Pasado este tiempo se neutraliza el medio de reacción con amberlita y posteriormente se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 10/1 de CH_2Cl_2 / MeOH obteniéndose **60** (236.8 mg, 86 %) como un sólido marrón. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 6H), 7.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.8 (C), 145.4 (C), 136.2 (C), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (C), 126.0 (C), 125.8 (C), 125.3 (C), 123.9 (C), 122.0 (CH), 118.1 (CH), 115.5 (CH), 94.3 (C), 94.0 (C), 92.6 (C), 92.3 (C), 89.6 (C), 87.7 (C).

14. Síntesis del producto **61**.14.1. Síntesis del compuesto **71**.

El compuesto **71**²³⁶ (716.7 mg, 91 %) se sintetizó por acoplamiento del 1-bromo-2-etinilbenceno (600 mg, 3.31 mmol) y la 2-iodoanilina (660.05 mg, 3.01 mmol) siguiendo el procedimiento para el acoplamiento de yododerivados descrito anteriormente.

14.2. Síntesis del compuesto **72**.

El compuesto **72** (649.2 mg, 84 %) se obtiene por acoplamiento del alquino **69** (490 mg, 1.88 mmol) y el bromuro **71** (465.8 mg, 1.71 mmol) siguiendo el procedimiento para acoplamiento de bromoderivados descrito anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

14.3. Síntesis del compuesto **61**.

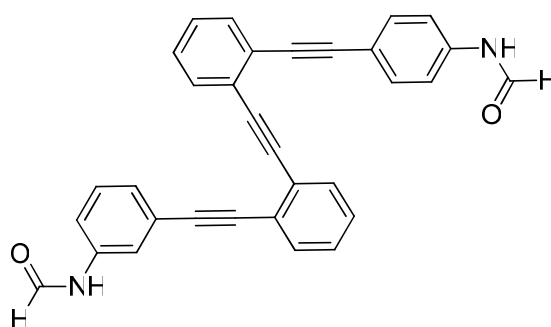
Para la saponificación del ester **72**, se disuelve (400 mg, 0.88 mmol) de este ester en 50 mL THF y se añade 4 mL de una disolución 10 M NaOH en agua. Se calienta a

²³⁶ Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212-1227.

reflujo durante 24 h. Pasado este tiempo se neutraliza el medio de reacción con amberlita. Se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 10/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ obteniéndose **61** (260.5 mg, 67 %) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

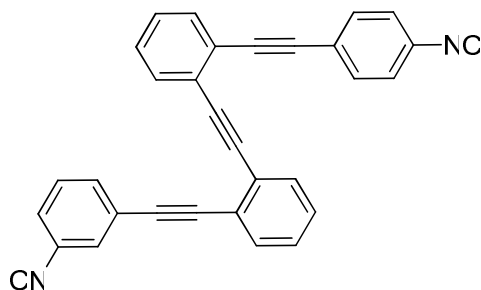
15. Síntesis del producto **75**.

15.1. Síntesis del compuesto **78**.



Bajo atmosfera inerte, se añade anhídrido acético (0.15 mL, 1.53 mmol) a un matraz redondo equipado con un condensador de reflujo. Se añade ácido fórmico (0.06 mL, 1.21 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se agita durante 30 min, tras lo cual se enfría a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de **59** (156.1 mg, 0.38 mmol) en THF (10 mL) es añadida a la mezcla de reacción, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el disolvente y al residuo resultante se le añade agua apareciendo un precipitado blanco que es filtrado y lavado con agua. El sólido obtenido se recristaliza en la mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ para dar el compuesto **78** (110 mg, 62 %) como un sólido gris. La insolubilidad del producto impide su caracterización por RMN.

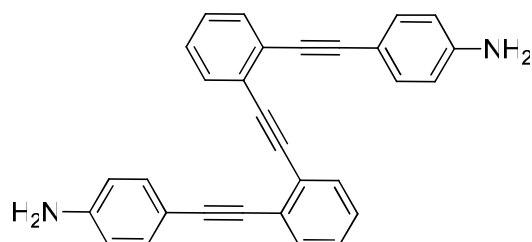
15.2. Síntesis del compuesto **75**.



Se añade el compuesto **78** (100 mg, 0.25 mmol) a un matraz conteniendo trifosgeno (191.1 mg, 0.65 mmol). Se cierra el matraz, se hace vacío y se pasa argón. Se pone sobre un baño de hielo y se añade CH_2Cl_2 seco (10 mL) y NEt_3 (6 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua a la mezcla de reacción, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. Purificación mediante columna cromatográfica permite tener el producto deseado **75** (56 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59-7.53 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H).

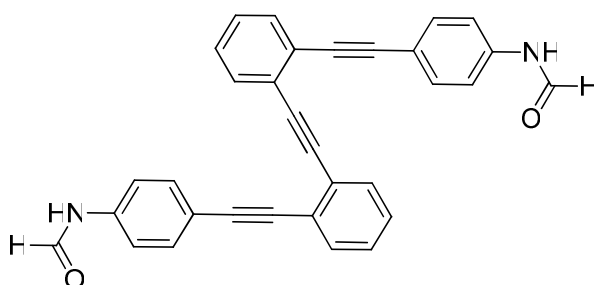
16. Síntesis del producto **76**.

16.1. Síntesis del compuesto **79**.



El compuesto **79** (309.1 mg, 86 %) se sintetiza por acoplamiento del producto **64** (200 mg, 0.88 mmol) y la 4-iodoanilina (387.6 mg, 1.77 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el acoplamiento de yododerivados. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H).

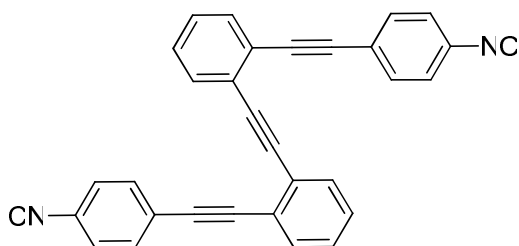
16.2. Síntesis del compuesto **80**.



Bajo atmosfera inerte, se añade anhídrido acético (0.12 mL, 3.51 mmol) a un matraz redondo equipado con un condensador de reflujo. Se añade ácido fórmico (0.38 mL, 3.94 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a 60 °C y se agita durante 30 min, tras lo

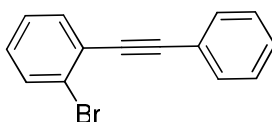
cual se enfría a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una solución de **79** (403.7 mg, 0.98 mmol) en THF (10 mL) es añadida a la mezcla de reacción, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el disolvente y al residuo resultante se añade agua apareciendo un precipitado blanco que es filtrado y lavado con agua. El sólido obtenido se recristaliza en la mezcla CH_2Cl_2 /hexano para dar el compuesto **80** (395 mg, 86 %) como un sólido gris. Su insolubilidad hace que no pueda caracterizarse mediante RMN.

16.3. Síntesis del producto **76**.

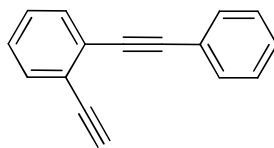


Se añade el compuesto **80** (125 mg, 0.27 mmol) a un matraz conteniendo trifosgeno (203.1 mg, 0.70 mmol). Se cierra el matraz, se hace vacío y se pasa argón. Se pone sobre un baño de hielo y se añade CH_2Cl_2 seco (6 mL) y NEt_3 (5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua a la mezcla de reacción, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. Purificación mediante columna cromatográfica permite tener el producto deseado **76** (75 mg, 65 %) como un sólido blanco ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 4H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.39-7.35(m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C), 132.8 (CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (C), 125.1 (C), 124.7 (C), 92.3 (C), 92.1 (C), 91.1 (C).

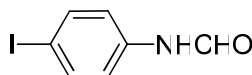
16.4. Síntesis del compuesto **81**.



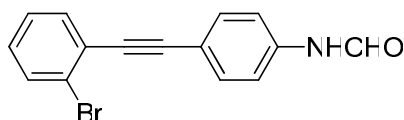
El compuesto **81**²³⁵ (851 mg, 100 %) se obtiene por acoplamiento del 2-bromoiodobenceno (600 mg, 3.31 mmol) y el fenilacetileno (371.28 mg, 3.64 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el acoplamiento de los yododerivados.

16.5. Síntesis del compuesto **82**.

El compuesto **82**²³⁷ (110.1 mg, 99 %) se sintetiza en dos pasos sucesivos, en un primer paso por acoplamiento del producto **81** (163 mg, 0.54 mmol) y el TMSA (57.9 mg, 0.59 mmol) siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento de bromoderivados comentado anteriormente. Seguidamente se disuelve el producto obtenido (150 mg, 0.55 mmol) en 20 mL de THF, se añade el Bu₄NF (173.5 mg, 0.55 mmol) y se agita durante 12 h, tras esto se elimina el disolvente a vacío y el crudo obtenido se somete a una cromatografía en columna empleando como eluyente la mezcla 9/1 de hexano/ AcOEt, obteniéndose el producto deseado (110,1 mg, 99%).

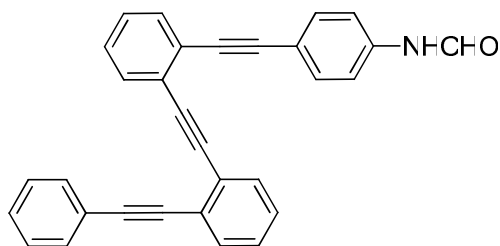
16.6. Síntesis del compuesto **83**.

La yodoformamida **83** se obtiene a partir de la yodoanilina siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de la formamida **80**.

16.7. Síntesis del compuesto **84**.

La bromoformamida **84** (253 mg, 61 %) se obtiene por acoplamiento del producto **83** (341.3 mg, 1.38 mmol) y el 1-bromo-2-etinilbenceno (275.1 mg, 1.52 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el acoplamiento de yododerivados. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, isomero minor), 8.40 (s, 1H isomero mayor), 7.70 (sa, 2H, isomero mayor), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H, isómero mayor), 7.38 (sa, 2H, isomero minor), 7.32 – 7.27 (m, 2H, isomero mayor), 7.18 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, isomero minor).

²³⁷ Fouad, S. F.; Wright, J.M.; Plourde II, G.; Purohit, A.D.; Wyatt, J.K.; El-Shafey, A.; Hynd. G.; Castro, C.F.; Lin, Y.; Jones, G.B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9789-9797.

16.8. Síntesis del compuesto **85**.

La formamida **85** (286.8 mg, 82 %) se obtiene por acoplamiento de los productos **82** (185.2 mg, 0.92 mmol) y **84** (250 mg, 0.83 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el acoplamiento de bromoderivados.

16.9. Síntesis del compuesto **77**.

El isonitrilo **77** se obtuvo a partir de la formamida **85** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del isonitrilo **77**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.41–7.34 (m, 6H), 7.30 – 7.25 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 133.1 (CH), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (C), 126.9 (CH), 126.4 (C), 125.9 (C), 125.6 (C), 124.6 (C), 123.2 (C), 94.0 (C), 93.0 (C), 92.8 (C), 91.9 (C), 91.6 (C), 88.4 (C).

17. Síntesis del complejo **86**.

Se disuelve el isonitrilo **75** (22.5 mg, 0.05 mmol) en 4 mL de CH_2Cl_2 . Se añade el complejo $\text{AuCl}(\text{SMe})_2$ (31 mg, 0.10 mmol) y se agita durante 30 min.

18. Síntesis del complejo **88**.

Se disuelve el isonitrilo **76** (10 mg, 0.02 mmol) en CH_2Cl_2 . Se añade el complejo de Au **87**²³⁰ (14 mg, 0.04 mmol) y se agita durante 30 min. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 7.63 (sa, 4H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45–7.38 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H). IR (cm^{-1}): $\square(\text{C}\equiv\text{N})$: 2207

19. Síntesis del complejo **89**.

Se disuelve el isonitrilo **77** (15 mg, 0.03 mmol) en CH_2Cl_2 . Se añade el complejo de Au **87**²³⁰ (11 mg, 0.03 mmol) y se agita durante 30 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ :

7.64-7.61 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 8H), 7.32 – 7.27 (m, 6H). IR (cm^{-1}): $\square(\text{C}\equiv\text{N})$: 2207

20. Espectrometría de UV-Vis.

Los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Se recogieron a concentración 0.0001 M en CH_2Cl_2 o MeOH.

21. Espectrometría de fluorescencia.

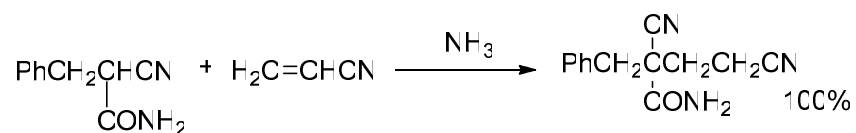
Los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Se recogieron a concentración 0.0001 M en CH_2Cl_2 o en estado sólido.

**REACCIÓN DE MICHAEL CATALIZADA POR
NaB(OMe)₄**

REACCIÓN DE MICHAEL CATALIZADA POR NaB(OMe)₄

INTRODUCCIÓN

La adición de Michael de nucleófilos estabilizados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados es un proceso fundamental en la formación de enlaces carbono-carbono.²³⁸ Tradicionalmente esta reacción se ha llevado a cabo utilizando cantidades catalíticas de base, en disolventes próticos. Los nucleófilos más efectivos en estas condiciones son los carbaniones derivados de compuestos relativamente ácidos como los β -cetoésteres o los ésteres de malonilo, pero la reacción se puede llevar a cabo con aldehídos, cetonas, ésteres, diésteres, ácidos carboxílicos y dicarboxílicos, nitrilos y nitrocompuestos.²³⁸



Esquema 47.

Los procesos convencionales catalizados por base presentan el problema de que pueden dar lugar a reacciones colaterales, como condensaciones intramoleculares o polimerizaciones del aceptor de Michael, disminuyendo el rendimiento del producto deseado. Por ello, se han desarrollado catalizadores para la reacción de Michael que trabajan bajo condiciones de reacción prácticamente neutras.²³⁹ En este sentido, los metales de transición han jugado un papel muy importante, especialmente los catalizadores basados en rutenio y rodio.^{240,241} En estudios realizados con catalizadores

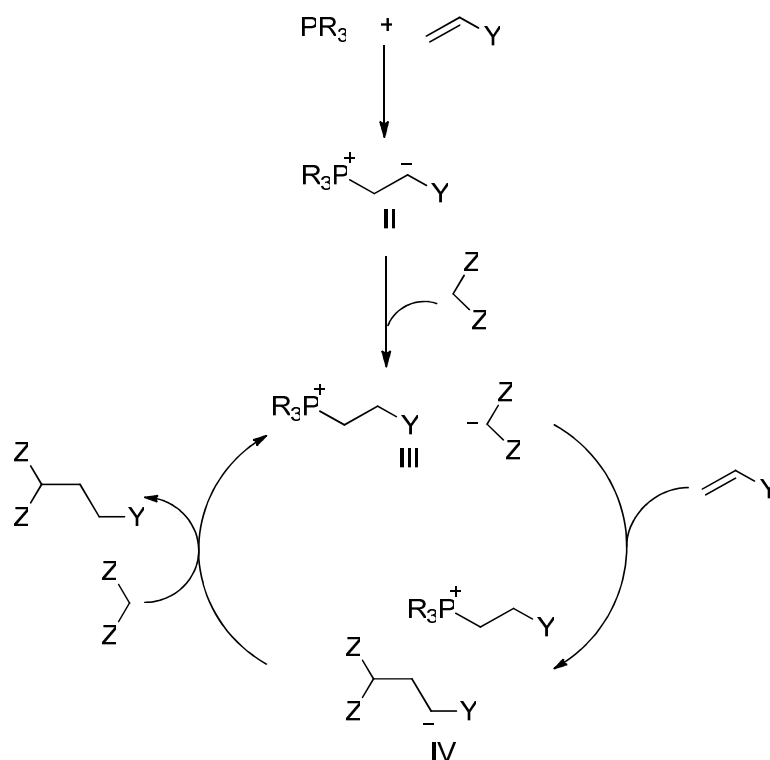
²³⁸ (a) Jung, M. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**. Vol 4. Cap. 1.1 (b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, **2007**, 1105-1110.

²³⁹ Por ejemplo: (a) Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Monteagudo, E. S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5373-5374. (b) Ranu, B. C.; Bhar, S.; Sarkar, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2811-2812. (c) Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649-7650. (d) Nelson, J. H.; Howells, P. N.; DeLullo, G. C.; Landen, G. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1246-1249. (e) Keller, E.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879-1882. (f) Veldurthy, B.; Clacens, J. M.; Figueras, F. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 767-771

²⁴⁰ Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8553-8565.

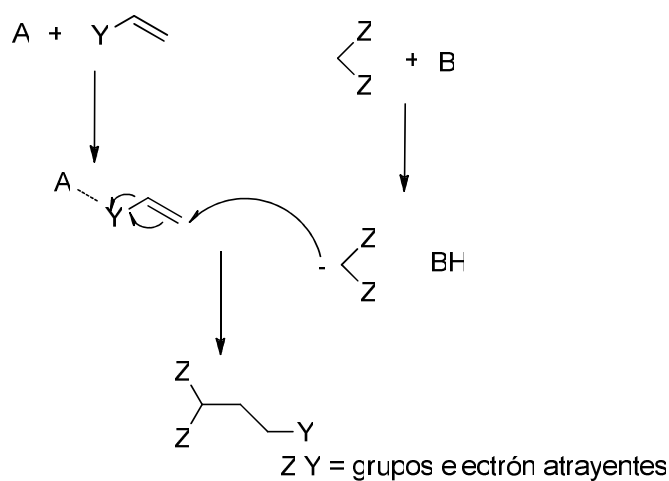
²⁴¹ a) Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiya, S.; Mizuho, Y.; Oyasato, N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12436-12451. (b) Alvarez, S. G.; Hasegawa, S.; Hirano, M.; Komiya, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5209-5212. (c) Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3937-3948. (d) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang,

IV, el cual por reacción con el compuesto dicarbonílico originaría el aducto de Michael y (de nuevo) el intermedio regeneraría III.



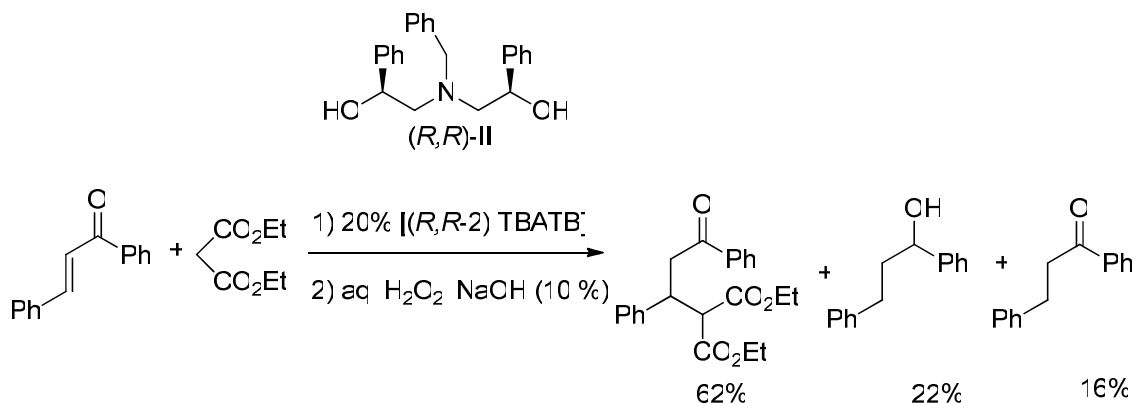
Esquema 50. Posible mecanismo para la adición de Michael catalizada por fosfinas.

Se ha sugerido que la eficacia de los catalizadores de rutenio es debida a la combinación de la presencia de fosfinas, que actúan como base de Lewis y al centro metálico, que actúa como ácido de Lewis.²⁴⁰ Otras combinaciones de base y ácido de Lewis (A-B) podrían también dar lugar a catalizadores simples, económicos, prácticos y estables que actúen bajo condiciones de reacción neutras.



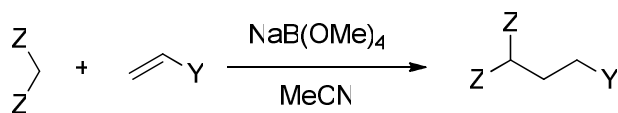
Esquema 51. Mecanismo general de la reacción de Michael catalizada por un ácido (A) y una base (B) de Lewis.

En este sentido, se ha observado que algunos derivados de boro presentan actividad catalítica en adiciones de Michael, de nucleófilos carbonados estabilizados.²⁴⁵ Por ejemplo, Sundararajan y *col* han empleado la combinación del borato de tetrabutilamonio y el ligando quiral **II**, preparado a partir de (*R*)-estireno y bencilamina, para promover la adición de Michael de cetonas α,β -insaturadas con varios dadores de Michael, aunque también se obtienen productos derivados de la reducción de la cetona.



Esquema 52

En este capítulo proponemos al tetrametoxiborato sódico como un catalizador simple y eficiente para llevar a cabo reacciones de adición de Michael, debido a que se comporta como un ácido y base de Lewis idóneo para catalizar estas reacciones.



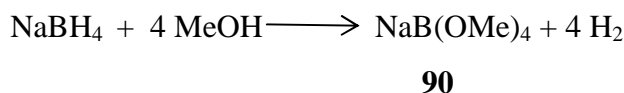
Z Y=grupos e electrón-atrayentes

Esquema 53. Propuesta de reacción catalizada por $\text{NaB}(\text{OMe})_4$

²⁴⁵ Abraham, S.; Sundararajan, G *Tetrahedron* **2006**, 62, 1474-1478.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

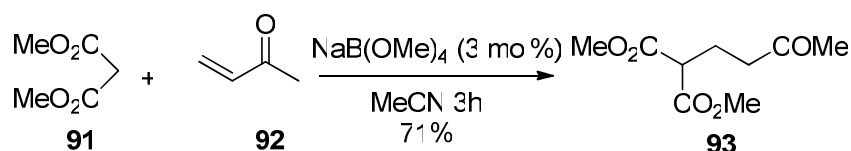
El tetrametoxiborato sódico **90** es un sólido blanco, estable y fácil de manipular que se prepara fácilmente por reacción del borohidruro sódico con metanol.²⁴⁶



Esquema 54

Para confirmar la estructura de este sólido blanco se realizaron experimentos de RMN de ¹¹B, observándose un singlete a 3.02 ppm (CD₃OD). Este valor es similar al descrito para el análogo LiB(OMe)₄, que posee una señal singlete a 2.7 ppm (CD₃OD).²⁴⁷ Por el contrario el producto de partida NaBH₄ muestra una señal quintuplete a -35.6 ppm (DMSO-*d*₆).

Una vez confirmada su estructura procedimos a evaluar la actividad catalítica del NaB(OMe)₄ en las adiciones de Michael. Para ello añadimos una cantidad subestequiométrica de este catalizador (3 mol %) a una mezcla del malonato **91** (1 mmol) y metil vinil cetona **92** (1 mmol) en acetonitrilo, a temperatura ambiente (esquema 55). Así, obtuvimos el producto de adición de Michael **93** con un 71% de rendimiento.



Esquema 55

Una vez verificada la eficacia de este borato para llevar a cabo adiciones de Michael y antes de comprobar el alcance de la reacción usando diferentes aceptores y dadores de Michael, procedimos a realizar un estudio con el fin de obtener las mejores condiciones para llevar a cabo esta reacción.

²⁴⁶ Davis R. E.; Gottbrath, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 895–898. (b) Golden, J. H.; Schreier, C.; Singaram, B.; Williamson, S. M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1533–1535.

²⁴⁷ Hermanek, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 325–362.

El primer parámetro a optimizar fue el borato. Para comprobar si otros boratos también son capaces de catalizar la reacción y comprobar la eficacia de la misma preparamos los siguientes derivados de boro (**90**, **94-97**) a partir de NaBH_4 y diferentes alcoholes comerciales. La actividad catalítica de cada uno de ellos en la adición de Michael del diester **98** (1 mmol) y la metil vinil cetona **92** (1.1 mmol) en acetonitrilo a temperatura ambiente se refleja en la siguiente tabla. El mejor resultado se obtuvo empleando $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ como catalizador, por lo que lo seleccionamos para realizar todos los estudios posteriores.

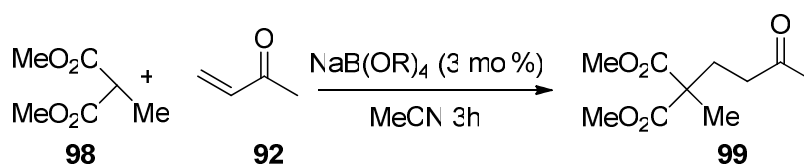


Tabla 7. Reactividad $\text{NaB}(\text{OR})_4$

<i>Borato</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
$\text{NaB}(\text{OMe})_4$ (90)	3h	100
$\text{NaB}(\text{OEt})_4$ (94)	3h	98
$\text{NaB}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (95)	3h	71
(96)	3h	-
$\text{NaB}(\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2)_4$ (97)	3h	94

El segundo parámetro a optimizar fue el disolvente empleado en la reacción. Para ello ensayamos la misma reacción anterior en distintos disolventes. Se observó que, en similitud con los precedentes bibliográficos, el disolvente más adecuado es el acetonitrilo.

Tabla 8. Comparación de disolventes

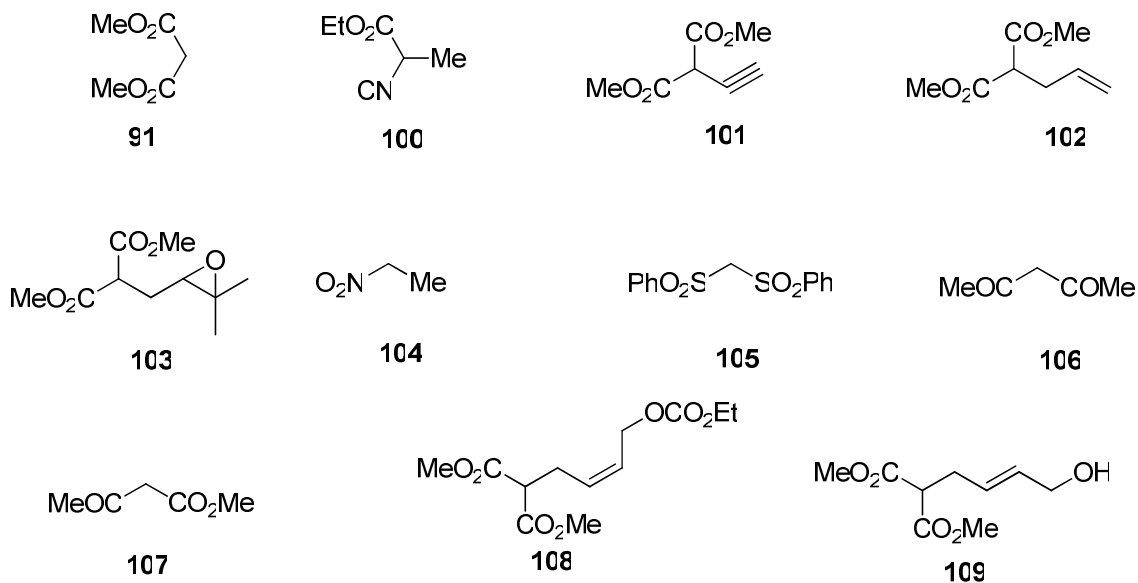
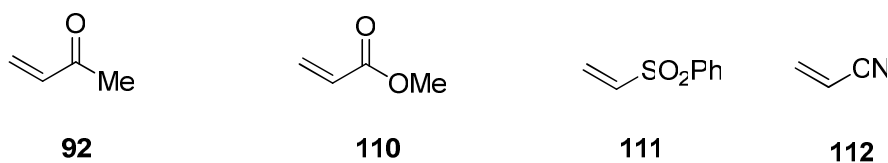
<i>Disolvente</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
MeCN	100
THF	87
Hexano	74
Tolueno	61

El último parámetro a optimizar fue la cantidad de catalizador empleada en la reacción. Con este fin, realizamos de nuevo la reacción anterior en acetonitrilo añadiendo distintas cantidades de NaB(OMe)_4 . El mejor resultado se obtuvo en presencia de 3 mol% del borato, pero merece la pena señalar que la reacción se puede llevar a cabo cuando se baja la cantidad de catalizador a 0.17 mol%.

Tabla 9.

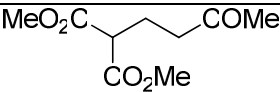
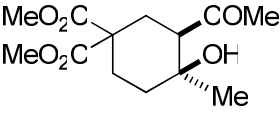
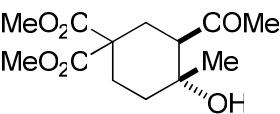
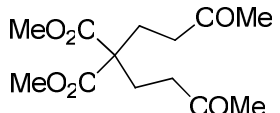
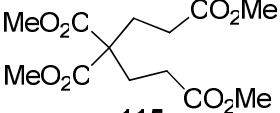
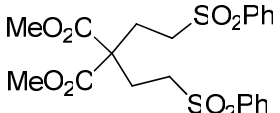
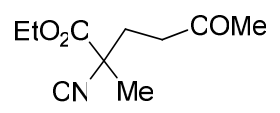
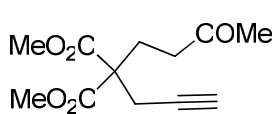
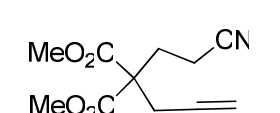
Cantidad NaB(OMe)_4	Rendimiento (%)
3 mol%	100
1.7 mol%	68
0.17 mol%	83(bmpr)

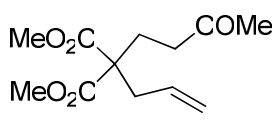
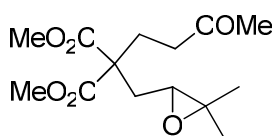
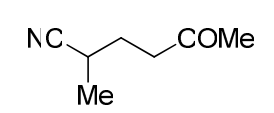
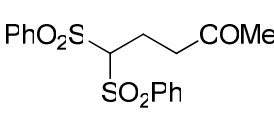
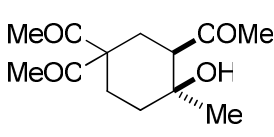
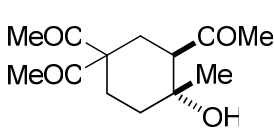
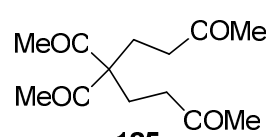
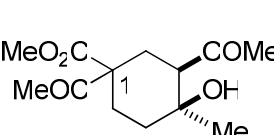
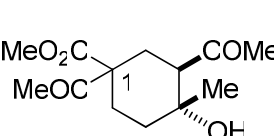
Una vez fijadas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción (3 mol% de NaB(OMe)_4 en acetonitrilo a temperatura ambiente) estudiamos el alcance de esta metodología usando diferentes dadores y aceptores de Michael (esquema 55). Los resultados se resumen en la tabla 10.

Dadores**Aceptores**

Esquema 57

Tabla 10 Adiciones de Michael de carbonos nucleófilicos activados catalizadas por $\text{NaB}(\text{OMe})_4^a$

Entrada	Dador	Aceptor	Tiempo	Producto	Rendimiento (%)
1	91	92^b	3	 93	71
2	91	92	3	 113a	80
				 113b	
				 114	20 ^c
3	91	110	12	 115	91
4	91	111	12	 116	82
5	100	92	3	 117	90
6	101	92	3	 118	100
7	101	112	3	 119	69

8	102	92	3	 <p style="text-align: center;">120</p>	94
9	103	92	3	 <p style="text-align: center;">121</p>	82
10	104	92 ^b	3	 <p style="text-align: center;">122</p>	78
11	105	92 ^b	24	 <p style="text-align: center;">123</p>	60
12	106	92	3	 <p style="text-align: center;">124a</p>	59
				 <p style="text-align: center;">124b</p>	31 ^d
				 <p style="text-align: center;">125</p>	
13	107	92	3	 <p style="text-align: center;">126a</p>	61 ^e
				 <p style="text-align: center;">126b</p>	39 ^f

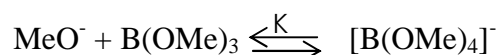
14	108	92	3	<p style="text-align: center;">127</p>	91
15	109	92	3	<p style="text-align: center;">128</p>	90

^aTodas las reacciones se llevan a cabo empleando 2 equivalentes del aceptor de Michael y un equivalente del dador, excepto en los casos^b 1, 10 y 11, donde se añade un equivalente del aceptor. ^cLos productos **113b** y **114** se obtuvieron como una mezcla 2:1. ^dLos productos **124b** y **125** se obtuvieron como una mezcla 4:1. ^eEl producto **126a** se obtiene como una mezcla de epímeros 3:2 en C-1. ^fEl producto **126b** se obtiene como una mezcla de epímeros 1:1 en C-1.

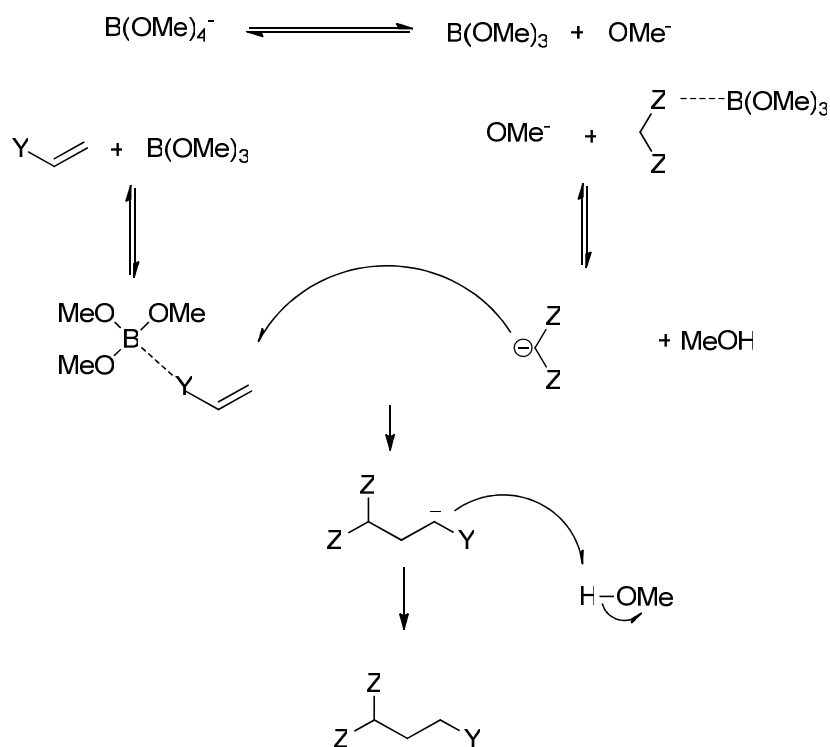
Como podemos comprobar se obtienen excelentes rendimientos de los productos de adición de Michael utilizando diferentes combinaciones de aceptores y dadores de Michael. Además, se observó como la presencia de grupos funcionales comunes en el dador de Michael como alquenos, alquinos terminales, nitrilos, epóxidos o alcoholes no interfieren con el catalizador (entradas 5-9, 14 y 15). Las entradas 1 y 2 muestran que se pueden conseguir adiciones simples o dobles añadiendo la cantidad adecuada del aceptor de Michael. No obstante, los productos de doble adición pueden experimentar reacciones aldólicas intramoleculares subsiguientes catalizadas por el tetrametoxiborato sódico, obteniéndose productos como **113**, **124** y **126** (entradas 2, 12 y 13) con estereoselecciones modestas. El dador de Michael **109**, el cuál posee dos posiciones nucleofílicas, solo da el producto de adición de Michael **128**. Esta quimioselectividad puede estar relacionada con las diferencias en acidez entre las funciones 1,3-diéster ($pK_a = 16$, DMSO)²⁴⁸ y alcohol ($pK_a = 29$, DMSO),²⁴⁸ siendo la reacción de Michael más efectiva en la función más ácida. Sin embargo, no siempre se da una correlación directa entre la velocidad de la reacción y la acidez del dador de Michael empleado. De hecho, el bis(fenilsulfonil)metano **105** ($pK_a = 12.25$, DMSO),²⁴⁸ es más ácido que el dimetil malonato ($pK_a = 16$, DMSO),²⁴⁸ y sin embargo requiere mayor tiempo de

²⁴⁸ Aunque esperamos diferencias significativas en valor absoluto entre los valores de pK_a medidos en DMSO o acetonitrilo, la acidez relativa no difiere mucho. Para esta discusión y los valores de pK_a de compuestos orgánicos en DMSO a 25°C, ver: Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.

reacción. Experimentos control demostraron que la reacción entre el malonato **91** (1.0 mmol) y la metil vinil cetona **92** (2.0 mmol) se completa a los 30 min (**114-115**, 100%), mientras que en 30 min la reacción entre la disulfona **105** (1.0 mmol) y el mismo aceptor (**92**, 2.0 mmol) solo da trazas del producto de adición **123**. Este comportamiento particular sugiere que las reacciones de Michael catalizadas por NaB(OMe)_4 no son simples reacciones catalizadas por bases. Como se ha comentado anteriormente, es posible que un derivado de boro actúe simultáneamente como ácido de Lewis. La especie más probable es B(OMe)_3 , pues se ha descrito un $\log K = 5.62$ para el siguiente equilibrio en metanol:²⁴⁹



Así pues, este derivado B(OMe)_3 puede actuar como un ácido de Lewis activando no solo al aceptor de Michael sino también al dador de Michael, facilitando una reacción de adición de Michael eficiente incluso con sustratos poco ácidos como los diesteres (esquema 58). Tanto aceptores como dadores con grupos poco coordinantes como las sulfonas dan las reacciones más lentas.²⁵⁰



Esquema 58. Propuesta mecanística de la reacción.

²⁴⁹ (a) Gut, R. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2262–2278. (b) Hutton, W. C.; Crowell, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6904–6907.

²⁵⁰ Las sulfonas han sido descritas como bases de Lewis débiles: Carr, R. V.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853–855.

CONCLUSIONES

Como conclusión, podemos decir que el NaB(OMe)_4 (**90**), preparado fácilmente por reacción de dos productos comunes y económicos como son el borohidruro sódico y el metanol, posee una combinación ideal de una base de Lewis y un ácido de Lewis para catalizar las adiciones de Michael de nucleófilos estabilizados.

La reacción tiene lugar a temperatura ambiente bajo condiciones prácticamente neutras y con un amplio rango de nucleófilos y de aceptores de Michael, generando los productos correspondientes en muy buenos rendimientos.

Este procedimiento permite tener acceso a una gran variedad de sustratos funcionalizados, los cuales son típicos en los estudios de nuevas reacciones de ciclación. De hecho, gracias a esta metodología pudimos sintetizar los compuestos empleados en nuestros estudios de alilaciones intramoleculares de compuestos carbonílicos con carboxilatos alílicos y de alilaciones intramoleculares tipo Barbier catalizadas por titanoceno (III) mostrados en el capítulo de anexos.

Además la inclusión de ligandos quirales es este catalizador basado en boro podría permitir reacciones de Michael enantioselectivas.²⁵¹

²⁵¹ Para ácidos de Lewis en reacciones de Michael ver: (a) ref.2c (b) Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394–13395. (c) Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1596–1597. (d) Annamalai, V.; DiMauro, E. F.; Carroll, P. J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1973–1981. (e) Itoh, K.; Oderaotoshi, Y.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 635–639. (f) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307–7313. (g) de Rosa, M.; Palombi, L.; Acocella, M. R.; Fruilo, M.; Villano, R.; Soriente, A.; Scettri, A. *Chirality* **2003**, *15*, 579–583. (h) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149. (i) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413–9419. (j) Liu, T.-Y.; Li, R.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319–327.

PARTE EXPERIMENTAL

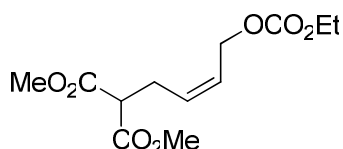
GENERALIDADES

El acetonitrilo seco se ha obtenido por destilación bajo argón en CaH₂. Los compuestos **103**²⁵² y **109**²⁵³ se han preparado de acuerdo con procedimientos conocidos. Los siguientes compuestos han sido aislados como muestras puras y sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía: **93**, **99**, **113a-b**, **114**, **115**, **116**, **117**, **118**, **119**, **122**, **123**, **124a**, **125**, y **126a**.²⁴⁰ El compuesto **120** se ha aislado como una muestra pura y sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁵⁴ ¹¹B NMR se obtuvo a 128.32 MHz, y los desplazamientos químicos δ están en unidades relativas a EtO-BF₃ (0.0 ppm en CDCl₃).

SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS.

1. Síntesis de NaB(OMe)₄.

Una disolución de NaBF₄ (500 mg) en 25 mL de MeOH se calienta a reflujo durante 30 min. A continuación se elimina el disolvente a vacío dando **89** (2.1 g, 100 %). ¹¹B RMN (128.32 MHz, CD₃OD) δ : 3.02 (s).

2. Síntesis del dador de Michael **108**.

Se añade el compuesto (Z)-BrCH₂CH=CHCH₂OCO₂Et²⁵⁵ a la mezcla de NaH (106 mg, 4.4 mmol) y dimetil malonato (871 mg, 6.6 mmol) en DMF (40 mL). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se diluye con Et₂O, se lava con HCl 2 N, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica empleando como eluyente la mezcla 7/3 de hexano/ AcOEt, obteniéndose **108** (442 mg, 72 %) como un aceite

²⁵² Dang H-S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1993**, 891-897.

²⁵³ El dador de Michael **108** se obtuvo como una mezcla 9:1 de diastereomeros E:Z: Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197-5201.

²⁵⁴ Chande, M. S.; Khanwelkar, R. R. *Tetrahedron Letters.* **2005**, *46*, 7787-7792.

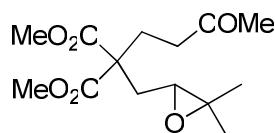
²⁵⁵ Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2369-2337.

incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.60-5.54 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 169.2 (C), 155.3 (C), 130.3 (CH), 126.5 (CH), 64.2 (CH_2), 63.3 (CH_2), 52.8 (CH_3), 51.5 (CH), 27.2 (CH_2), 14.46 (CH_3); FABHRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ m/z 297.0950, found m/z 297.0949.

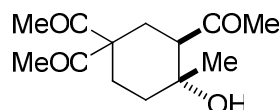
3. Procedimiento general para las reacciones de Michael catalizadas por $\text{NaB}(\text{OMe})_4$.

El aceptor de Michael (1.0 o 2.0 mmol, ver tabla 10) se añade a la mezcla del dador de Michael (1.0 mmol) y $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ (0.03 mmol, 3 mol%) in MeCN (3 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3-24 h (ver tabla 10). El disolvente se elimina a vacío y el residuo obtenido se cromatografía en columna (con mezclas de hexano/AcOEt como eluyente) obteniéndose los aductos **93**, **99**, **113-128** en los rendimientos indicados en el Esquema 54 y en la Tabla 10.

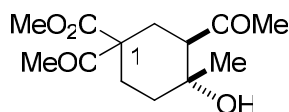
4. Compuesto **121**



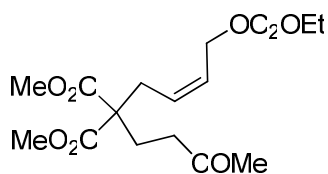
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 7.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J = 17.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.40 (dt, $J = 17.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 207.2 (C), 171.6 (C), 171.5 (C), 60.0 (CH), 58.1 (C), 56.0 (C), 52.9 (CH_3), 52.8 (CH_3), 38.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 30.1 (CH_3), 27.5 (CH_2), 24.9 (CH_3), 18.9 (CH_3). FABHRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 309.1314, found m/z 309.1308.

5. Compuesto **124b**

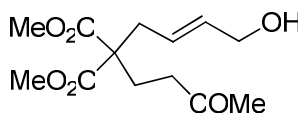
El diastereómero minoritario **124b** se obtiene como una mezcla 4:1 con la policetona **125** y muestra los siguientes datos espectroscópicos: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (dd, $J = 12.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 13.9, 3.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.46 (td, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.26-1.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 211.5 (C), 206.2 (C), 205.1 (C), 71.7 (C), 67.9 (C), 55.4 (CH), 38.5 (CH_2), 31.7 (CH_3), 29.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.4 (CH_3), 25.9 (CH_3), 21.7 (CH_3); FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 263.1259, found m/z 263.1258

6. Compuesto **126b**

El diastereómero minoritario **126b** se obtiene como una mezcla 1:1 de epimeros en C-1; Un diastereomero: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 211.8 (C), 204.6 (C), 172.0 (C), 71.8 (C), 61.4 (C), 55.9 (CH), 53.0 (CH_3), 38.8 (CH_2), 31.6 (CH_3), 30.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.3 (CH_3), 21.7 (CH_3). Otro diastereómero: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 211.7 (C), 204.2 (C), 172.3 (C), 71.6 (C), 59.7 (C), 55.4 (CH), 53.0 (CH_3), 37.9 (CH_2), 30.2 (CH_3), 29.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 25.9 (CH_3), 22.1 (CH_3); FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 279.1208, found m/z 279.1208.

7. Compuesto **127**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.62-5.56 (m, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 207.1 (C), 171.3 (C), 155.2 (C), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 64.2 (CH_2), 63.1 (CH_2), 56.8 (C), 52.7 (CH_3), 38.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.0 (CH_3), 26.9 (CH_2), 14.4 (CH_3); FABHRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ m/z 367.1368, found m/z 367.1363.

8. Compuesto **128**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (dt, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.52 (dt, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 207.4 (C), 171.5 (C), 134.2 (CH), 125.7 (CH), 63.3 (CH_2), 57.1 (C), 52.6 (CH_3), 38.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 30.1 (CH_3), 26.8 (CH_2); FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 295.1157, found m/z 295.1159.

ANEXOS

Anexo A: “Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by Ti^{III} and Late Transition Metals”, *Organic Letters*, **2007**, *9*, 2195-2198. Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E.

Anexo B: “Divergent Titanium-Mediated Allylations with Modulation by Níkel or Palladium”, *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, *47*, 7515-7519. . Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M.,

Anexo C: “Ti-Catalyzed Barbier-Type Allylations and Related Reactions”, *Chemistry a European Journal*, **2008**, *15*, 2774-2791. Estévez, R.E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J.M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J.M.; Oltra, E.

Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by Ti^{III} and Late Transition Metals

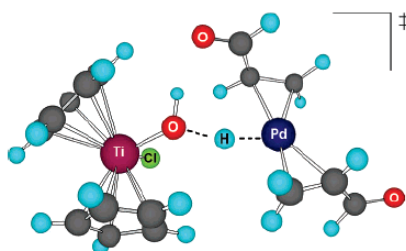
Araceli G. Campaña,[†] Rosa E. Estévez,[†] Noelia Fuentes,[†] Rafael Robles,[†] Juan M. Cuerva,^{*,†} Elena Buñuel,[‡] Diego Cárdenas,^{*,‡} and J. Enrique Oltra^{*,†}

Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, E-18071 Granada, Spain, and Department of Organic Chemistry C-1, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco E-28049 Madrid, Spain

joltra@ugr.es; jmcuerva@ugr.es

Received March 31, 2007

ABSTRACT



We describe how alkenes and alkynes can be hydrogenated under mild conditions by hydrogen transfer from water mediated by titanocene(III) and a substoichiometric quantity of one of the late transition metals usually employed as hydrogenation catalysts. This process proceeds presumably by H-atom transfer from Ti^{III}-coordinated water to the late transition metal partner (depicted in the drawing above), a mechanism in support of which we provide theoretical and experimental evidence.

The catalytic hydrogenation of alkenes and alkynes, one of the most important reactions in organic chemistry, is usually carried out with hydrogen gas.¹ Metal-promoted hydrogen transfer from accessible hydrogen donors has been widely used in the reduction of other functional groups.² Thus, hydrogen transfer from water, mediated by diiodosamarium³ or titanocene(III),⁴ can be successfully applied to the

reduction of ketones. To the best of our knowledge, however, this procedure has not yet been extended to the hydrogenation of simple alkenes or alkynes. Here we present evidence to show that hydrogen transfer from water mediated by Ti^{III} and late transition metals can be used for the hydrogenation of alkenes and alkynes under mild conditions. More importantly, we also provide evidence for the hitherto unreported transfer of formal hydrogen atoms from Ti-aqua complexes to other transition metals via the homolytic cleavage of H–OH bonds.

We have recently observed that, in the presence of Cp₂TiCl,⁵ water can be used as the H-atom source for the effective reduction of carbon radicals, presumably via aqua complex **1**.⁶ On the basis of this observation we anticipated

[†] University of Granada.

[‡] Universidad Autónoma de Madrid.

(1) (a) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 2001; pp 1002–1007. (b) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, 2002; pp 369–382. (c) Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2004; pp 405–414.

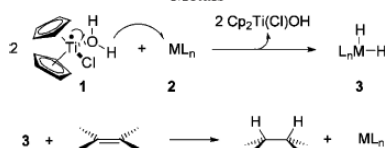
(2) Samec, J. S. M.; Ell, A. H.; Åberg, J. B.; Privalov, T.; Eriksson, L.; Bäckval, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14293–14305 and references therein.

(3) (a) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698. For a recent overview on SmI₂ chemistry, see: (b) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372.

(4) (a) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079–1082. (b) Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619–2622.

that this aqua complex might facilitate the H-atom transfer from water to late transition metals usually employed as hydrogenation catalysts (**2**) to give metal-dihydride species such as **3**.⁷ These species could subsequently bring about alkene (and alkyne) hydrogenation as depicted in Scheme 1. In this way, formation of the expected hydrogenation

Scheme 1. Anticipated Hydrogen Transfer from Ti^{III} -Coordinated H_2O to Alkenes Catalyzed by Late Transition Metals



products might additionally serve to prove the occurrence of H-atom transfers from Ti^{III} -aqua complexes to other transition metals, a phenomenon that has not been reported to date.

To check our hypothesis we treated a series of alkenes and alkynes with Cp_2TiCl (2.5 equiv),⁵ H_2O (10 equiv), and a substoichiometric quantity (0.1 equiv) of different hydrogenation catalysts, including Pd/C, Pd/alumina, Pd(dba)₂,⁸ Rh/alumina and Wilkinson, and Lindlar catalysts. All these experiments gave us the expected hydrogenation products (Table 1),⁹ supporting the anticipated hydrogen-transfer process depicted in Scheme 1.

(5) Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, generated in situ by stirring commercial Cp_2TiCl_2 with Mn dust in THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer Cp_2TiCl and the dinuclear species $(Cp_2TiCl)_2$; see: (a) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864. (b) Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044. (c) Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371. For clarity's sake we represent this complex as Cp_2TiCl . For recent reports on the synthetic applications of this single-electron-transfer reagent, see: (d) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571. (e) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938. (f) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629. (g) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788. (h) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806. (i) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921. (j) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8272. (k) Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433–5436. For recent reviews see: (l) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573. (m) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91.

(6) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526.

(7) For homogeneous hydrogenation catalysts see: (a) Takaya, H.; Noyori, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 8, pp 443–469. For heterogeneous catalysts, see: (b) Siegel, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 8, pp 417–442.

(8) Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065–1066.

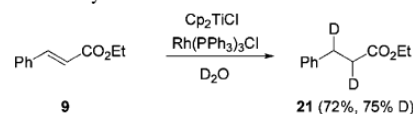
Table 1. H_2O/Cp_2TiCl -Based Hydrogenation of Alkenes and Alkynes Catalyzed by Late Transition Metals

substrate	catalyst	product (yield)
	Pd/C	13 (88%)
4	Pd/alumina	13 (62%)
4	Rh/alumina	13 (70%)
4	Pd(dba) ₂	13 (53%)
	Pd/C	14 (53%) ^a
	Pd/C	15 (56%)
6	Pd(dba) ₂	15 (42%)
	Pd/C	16 (37%)
7	Pd/alumina	16 (38%)
7	Pd(dba) ₂	16 (99%)
	Pd/C	17 (27%)
	Wilkinson	18 (52%)
	Lindlar	19 (79%)
	Lindlar	20 (61%)
	Lindlar	21 (69%)

^a Besides **14** we obtained 15% decanal, presumably deriving from Pd-induced alkene isomerization.^{7b}

Furthermore, when we treated ethyl cinnamate (**9**) with D_2O instead of H_2O we obtained the double-deuterated derivative **21** with a 75% incorporation of deuterium (Scheme 2), thus confirming that the incoming hydrogen atoms came

Scheme 2. Synthesis of Double-Deuterated Derivative **21**



from water. The results obtained with the Wilkinson catalyst also open up the possibility of using well-established rhodium chiral catalysts for enantioselective H_2O/Cp_2TiCl -based alkene hydrogenations.¹⁰

The *cis* configuration of reduction products **19** and **20** coincided with that expected for conventional alkyne hydrogenation with the Lindlar catalyst.^{1,7b} These results provided additional support for our hypothesis that the

(9) For detailed experimental procedures see the Supporting Information.

(10) For a Nobel Lecture including outstanding rhodium chiral catalysts see: Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.

process took place via H-atom transfer to the transition metal (as depicted in Scheme 1) and not through electron transfer from Ti^{III} to the alkyne followed by proton transfer, which would presumably have led to *trans* alkenes, as occurs in alkyne reduction by dissolving metals.¹¹

Once we were confident about hydrogen transfer from water, we carried out new experiments to gain more information about the unprecedented mechanism presumably involved in this process. Thus, when we treated **4** with Cp_2TiCl and water in the absence of any hydrogenation catalyst the starting alkene was recovered unchanged, thus confirming the indispensable hydrogen-carrier role played by the transition-metal catalyst in Scheme 1. Furthermore, the recovery of the unchanged starting alkene when we treated **4** with Pd/C, Mn dust, and water in the absence of titanium confirmed that not only a late transition metal but also the titanium–aqua complex was essential for the process, thus providing new support in favor of the successive hydrogen transfer from **1** to **2** and from **3** to the corresponding alkene (or alkyne) set out in Scheme 1.

All the experiments summarized in Table 1, however, were performed in the presence of an excess of Mn dust.⁵ This metal shows a considerable standard reduction potential (-1.185 V)¹² and, therefore, we also considered the possibility of an alternative mechanism via the generation of H_2 by a slow reaction between Mn(0) and water, despite the results of a control experiment in the absence of titanium (see above) which suggested that this was not the case. In this scenario we performed an additional experiment that definitively excluded the possibility of a hydrogenation process deriving from H_2 generation via a reaction between Mn and water. We generated Cp_2TiCl by stirring Cp_2TiCl_2 and Mn dust in THF.⁵ Subsequently stirring was stopped, all excess manganese precipitated, and the Mn^0 -free supernatant solution of Cp_2TiCl was transferred to a second flask in which, after the addition of H_2O and Pd/C, **4** underwent hydrogenation to **13**. It is therefore unlikely that the hydrogenation of **4** derives from the generation of H_2 under these conditions. In fact, the additional possibility of H_2 generation via a reaction between Cp_2TiCl and water was ruled out by Barden and Schwartz when they stated that, “Inexpensive and easy to prepare green titanocene chloride, $[Cp_2Ti^{III}Cl]_2$, readily hydrolyzes to give blue $[Cp_2Ti^{III}(H_2O)]^+$ which is stable in water in the absence of oxygen.”¹³ In this context we have recently provided evidence to support the idea that the structure of the species generated from Cp_2TiCl and water probably has the form shown in **1**.⁶ Over the last 5 years we have been working with this species and, in agreement with Barden and Schwartz, have never observed

(11) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*. 4th ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2001; Part B, p 295.

(12) *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2004; p 8-25.

(13) Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484–5485. The sentence referred to in this report can be understood to mean that the reaction between Cp_2TiCl and H_2O generates the cationic $[Cp_2Ti(H_2O)]^+$ species and the corresponding chloride counterion, but not H_2 . Moreover, if the $[Cp_2Ti(H_2O)]^+$ species is “stable in the absence of oxygen”, this obviously means that under these conditions, which were employed in all our experiments, this species does not decompose to give H_2 or any other product.

the evolution of hydrogen gas or any other sign of decomposition.^{4,5d,k,6} Finally, the unlikely possibility of H_2 being generated via a reaction between Pd/C and water can also be ruled out in the light of the failure of **4** to hydrogenate in the control experiment made in the absence of titanium (see above).

Under these circumstances, the H-atom transfer from **1** to **2** depicted in Scheme 1 seemed to be the most plausible mechanism to rationalize the hydrogenation reactions summarized in Table 1. Nevertheless, we could not find any precedent for this crucial transfer, so we made a computational study to explore the feasibility of this process. To this end we studied the H-atom transfer from Ti-coordinated water to Pd under homogeneous conditions, using Pd(acrolein)₂ as a model for Pd(dba)₂, in order to avoid the considerable difficulties inherent in theoretical studies of systems involving metals in a heterogeneous phase. Thus, by means of calculations at the DFT level we could locate a transition state (Figure 1) that showed moderate activation

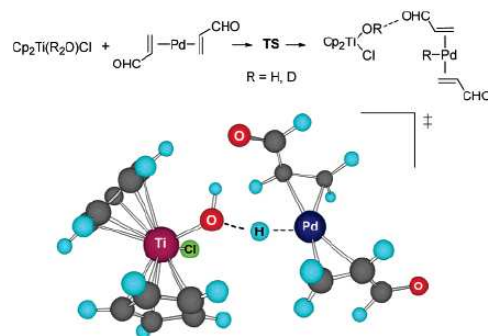


Figure 1. Calculated transition state for the H-atom transfer from **1** to Pd(acrolein)₂ (DFT level, see the Supporting Information).

energy ($17.3\text{ kcal mol}^{-1}$),¹⁴ suggesting that this H-atom transfer could be the rate-limiting step in the overall hydrogenation process. For the D_2O analogue of **1** we calculated a substantially higher energy barrier, suggesting an isotope effect of more than 7 at 298 K, in accordance with experimental observations.¹⁵

The concordance between theoretical calculations and experimental observations about a strong isotope effect is another solid argument in support of the mechanism depicted in Scheme 1, especially because hydrogenation processes with hydrogen gas show K_H/K_D ratios near 1.¹⁶

Finally, a second H-atom transfer to the Pd(I) intermediate would afford a Pd dihydride derivative such as that represented in **3**.

The above calculations provided theoretical evidence in support of the mechanism depicted in Scheme 1. There is a

(14) For detailed calculation procedures see the Supporting Information.

(15) Cp_2TiCl -mediated hydrogenation of **4** with a 1:1 mixture of D_2O and H_2O gave **13**, whereas deuterium-labeled products were not detected.

(16) Siegel, S.; Ohrt, D. W. *Chem. Commun.* **1971**, 1529–1530.

precedent proposal for a H-atom transfer from a metal–aqua complex to another transition metal,¹⁷ the simplest atom transfer between two metals described. To the best of our knowledge, however, this is the first time that this transfer is supported by both theoretical and experimental evidence.

In conclusion, we demonstrate here for the first time that alkenes and alkynes can be hydrogenated under mild conditions by hydrogen transfer from water mediated by titanocene(III) and a substoichiometric quantity of one of the late transition metals usually employed as hydrogenation catalysts. This process proceeds presumably by H-atom transfer from Ti^{III}-coordinated water to the late transition metal partner. At the moment, we are analyzing the effects of temperature and solvents on the process and studying the potential hydrogen transfer from theoretically predicted Zr^{III}– and Hf^{III}–aqua complexes⁶ to different transition metals, including recently developed gold catalysts.¹⁸ Moreover, bearing in mind that the calculated dissociation energy of the O–H bond of aqua complex **1** (49.4 kcal mol⁻¹)⁶ is considerably lower than that of H₂ (104.2 kcal mol⁻¹),¹⁹ we

(17) H-atom transfer from Zn-coordinated water to Pd has been previously proposed on the basis of experimental evidence; see: Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 305–308.

(18) Corma, A.; Serna, P. *Science* **2006**, *313*, 332–334.

are exploring the possibility of taking advantage of this complex to facilitate hydrogen transfer from water to metal–organic frameworks used for chemical hydrogen storage.²⁰

Acknowledgment. We thank the Spanish MEC for financial support (Projects CTQ2005-08402 and CTQ2004-02040) and for fellowships to A.G.C. and R.E.E, and the “Centro de Computación Científica-UAM” for computation time. We are also grateful to our English colleague Dr. J. Trout (University of Granada) for revising our English text.

Supporting Information Available: Experimental procedures, spectroscopic data for new compounds, and computational details. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL070779I

(19) Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Harper & Row: New York, 1987; p 161.

(20) (a) Rowsell, J. L. C.; Millward, A. R.; Park, K. S.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5666–5667. (b) Peterson, V. K.; Liu, Y.; Brown, C. M.; Kepert, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15578–15579. (c) Dinca, M.; Dailly, A.; Liu, Y.; Brown, C. M.; Neumann, D. A.; Long, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16876–16883. (d) Foster, P. M.; Eckert, J.; Heiken, B. D.; Parise, J. B.; Yoon, J. W.; Jung, S. H.; Chang, J. S.; Cheetham, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16846–16850.

Synthetic Methods

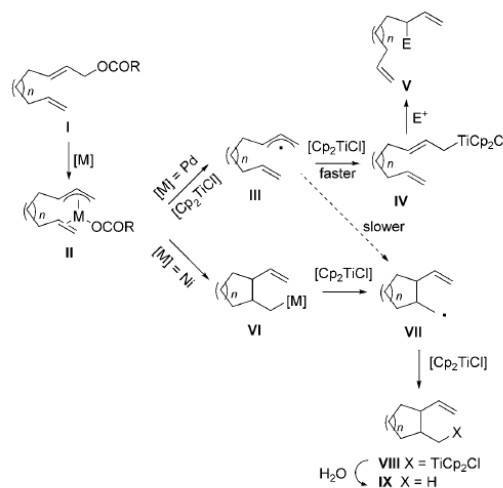
Divergent Titanium-Mediated Allylations with Modulation by Nickel or Palladium**

Araceli G. Campaña, Btissam Bazdi, Noelia Fuentes, Rafael Robles, Juan M. Cuerva,*
J. Enrique Oltra,* Susana Porcel, and Antonio M. Echavarren*

Titanocene(III)-mediated radical processes are important tools for the formation of C–C bonds under mild conditions, and are compatible with many functional groups.^[1,2] Moreover, titanium(III) complexes can be used substoichiometrically,^[3] which has allowed the development of enantioselective versions of these reactions.^[4]

A serious limitation of these radical processes, however, derives from the fact that titanium(III)-mediated radical generation requires reactive substrates, such as allylic halides, which are often cumbersome in introduction and manipulation. Allylic carbonates and carboxylates, in contrast, are easily prepared and handled but are inert against titanocene(III) complexes. Nevertheless, it is known that nickel and palladium complexes can readily activate allylic carbonates and carboxylates **I** (Scheme 1) to form η^3 -allylmetal complexes **II**. On the basis of these results, we deemed that the combination of palladium or nickel derivatives with titanocene(III) complexes would facilitate the development of novel allylation processes using accessible allyl carbonates or carboxylates.

In the case of palladium catalysis, it is known that the Oppolzer-type cyclization of organometallic species (**II**, M = Pd, Scheme 1) to cyclic derivatives (**VI**) is relatively slow at room temperature.^[5] Thus, reduction of **II** by a single-electron-transfer reagent, such as $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$,^[6] could lead to the allylic radical **III**, which might be eventually trapped by a second $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ species to give an allylic titanium(IV) complex **IV**. Finally, nucleophilic attack of the organometallic derivative **IV** on an aldehyde or other electrophilic reagent would provide the corresponding allylation product **V**.



Scheme 1. Mechanism for palladium-catalyzed, titanocene-mediated allylation of carbonyl compounds and nickel-catalyzed, titanocene-mediated carbocyclization of allylic carboxylates. [M] = transition metal catalyst; Cp = cyclopentadienyl; E⁺ = electrophilic reagent (e.g. aldehyde). R = OEt, Me, or Ph.

On the other hand, nickel-catalyzed carbocyclizations, via intermediates such as **II** (M = Ni, Scheme 1) to cyclic derivatives **VI**, are relatively fast at room temperature.^[7] Once formed, **VI** might be reduced by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ to a primary radical **VII**, which could be trapped by a second $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ species to give an allylic titanium(IV) complex **VIII**. Hydrolysis of the organometallic derivative **VIII** would yield carbocycles **IX**. Thus, we anticipated that the use of palladium or nickel catalysts could modulate titanium(III) to drive allylation reactions with allyl carbonates by two different pathways, either through intermolecular coupling with electrophilic reagents or to give carbocyclic derivatives by an intramolecular allylation.

To check our hypothesis, we chose allylic carbonate **E-1** as a model allylation reagent. Thus, reaction of decanal with carbonate **E-1** and an excess of $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ (2.0 equiv),^[8] in the presence of PdCl_2 (20 mol %) and triphenylphosphine,^[9] gave the expected coupling product **2** as a single stereoisomer in 76% yield (Scheme 2).^[10] In contrast, when carbonate **E-1** was treated with an excess of $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ (2.0 equiv) in the presence of $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (20 mol %), a mixture of carbocycles **3** and **4** (4:1 ratio) was obtained in almost quantitative

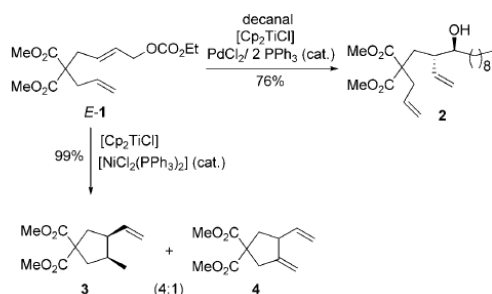
[*] A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, Dr. R. Robles, Dr. J. M. Cuerva, Prof. J. E. Oltra
Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences
University of Granada
18071 Granada (Spain)
E-mail: jmcuerva@ugr.es
joltra@ugr.es

S. Porcel, Prof. A. M. Echavarren
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spain)
Fax: (+34) 977-920-225
E-mail: aecharren@icicq.es

[**] We thank the "Junta de Andalucía" (research group FQM339), the Spanish MEC (projects CTQ2005-08402/BQU, CTQ2007-60745/BQU, Consolider Ingenio 2010, and predoctoral fellowship to A.G.C.), the UAM (predoctoral fellowship to S.P.), and the ICIQ Foundation for financial support.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200802520>.

Communications



Scheme 2. Palladium-catalyzed formation of coupling product **2** and nickel-catalyzed formation of carbocycles **3** and **4** from **E-1**

yield. The *cis*-configuration of **3** was in accordance with that previously described for Oppolzer cyclizations mediated by nickel.^[11] When we repeated this experiment in the presence of decanal (2.0 equiv), we obtained similar results (4:1 mixture of **3** and **4**, 94% yield), whereas decanal was recovered unchanged. Moreover, control experiments showed that, in the absence of either the transition metal or the titanium complex, the above reactions did not occur, strongly supporting our hypothesis.

We subsequently assayed the palladium-catalyzed allylation of different carbonyl compounds with allylic carbonates and stoichiometric (method A) or substoichiometric (method B) amounts of titanium (Table 1).^[8] The titanocene-regenerating agent used in method B and developed in our laboratory, was a combination of manganese dust, 2,4,6-collidine and trimethylsilyl chloride.^[12] Thus, we achieved the allylation of different aldehydes and ketones with allyl carbonates, obtaining moderate to excellent yields of the expected homoallylic alcohols. It is worth noting that, although palladium-based methods for the allylation of aldehydes with allyl carboxylates are known,^[13] the allylation of ketones is less common and usually requires very long reaction times.^[13a,14] In this case, however, ketone allylation proceeded in a few hours at room temperature and even ketones prone to undergo pinacol coupling, such as acetophenone and tetralone, proved to be suitable substrates. Moreover, alkyl substitution at the allylic carbonate was

well-tolerated, yielding the corresponding γ -addition products (Table 1, entries 11–19). It should be noted that both isomers *E-1* and *Z-1*, as well as *E-22* and *Z-22*, led to the same stereoisomer (**2** and **23** respectively), thus demonstrating the stereoconvergent nature of the process. The reaction is also chemoselective: esters (ethyl benzoate) and nitriles (benzocitrile) were both inert under our conditions. Moreover, yields obtained from palladium/titanium-catalyzed allylations (method B) were similar and, in some cases, even better than those from the process using stoichiometric titanium.^[8] Stereoselectivity was also comparable for both methods, suggesting closely related reaction mechanisms for both procedures.

The results summarized in Table 1 are consistent with the mechanism depicted in Scheme 1, starting with the oxidative addition of the palladium complex to the allylic carbonate to give an η^3 -allyl palladium intermediate, which undergoes subsequent reduction to an allyl radical (such as **III**) by single-electron transfer from $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.^[15] Another $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ species then captures the allyl radical to form a nucleophilic allyl titanium(IV) complex, which reacts with the carbonyl compound.^[4b,16] This mechanistic hypothesis was strongly sup-

Table 1: Palladium/titanium-promoted (method A) and catalyzed (method B) allylation of carbonyl compounds with allylic carbonates.^[9]

Entry	Allyl carbonate	Carbonyl compound	Product	Method, Yield [%]
1		decanal		B, 75
2		3-phenyl propanal		B, 54
3		citronellal		B, 73 ^{b)}
4		2-decanone		A, 85
5		adamantanone		B, 79
6		acetophenone		B, 74
7		tetralone		B, 74
8		acetyl ferrocene		A, 99

Table 1: (Continued)

Entry	Allyl carbonate	Carbonyl compound	Product	Method, Yield [%]
9		cyclododecanone		B, 78
10		<i>t</i> Butyl-cyclohexanone		B, 65 ^[d]
11		decanal		B, 58 ^[e]
12		2-decanone		B, 75 ^[e]
13		2-decanone		B, 55
14		decanal	2	B, 52
15		decanal		A, 63 ^[f]
16		–		A, 73 ^[g]
17		–	21	A, 74 ^[g]
18		–		B, 95
19		–	23	B, 92

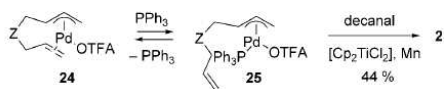
[a] Method A: Carbonyl compound (1 mmol), allyl carbonate (4 mmol), [Cp₂TiCl₂] (2 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol), Mn (8 mmol). Method B: Carbonyl compound (1 mmol), allyl carbonate (4 mmol), [Cp₂TiCl₂] (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mol), PPh₃ (0.4 mmol), Mn (8 mmol), Me₃SiCl (4 mmol), and 2,4,6-collidine (7 mmol). [b] 1:1 mixture of stereoisomers. [c] 2:1 mixture of *cis:trans* stereoisomers. [d] 3:7 mixture of *syn:anti* stereoisomers. [e] 3:2 mixture of stereoisomers. [f] single stereoisomer, tentatively assigned as the *anti* stereoisomer.

ported by the formation of product **2** when the previously prepared palladium complex **24**^[5b] was treated with decanal in the presence of PPh₃ and [Cp₂TiCl] (Scheme 3).^[17] Moreover, in the absence of either titanium or phosphines, the allylation reaction did not occur.

The nickel/titanium-based procedure afforded Oppolzer-type cyclizations (Table 2) at room temperature, under conditions substantially milder than those previously reported for this type of cyclization.^[5a] We also found that the ratio of carbocycles **3** and **4** obtained was dependent on the relative ratio of titanium and nickel catalysts employed.^[8] Cyclic compound **3** probably derives from the reduction of alkyl nickel **VI** by [Cp₂TiCl] (see Scheme 1), which is faster than any potential β-hydride elimination process. Thus, its production is maximized in the presence of high ratios of [Cp₂TiCl]. In fact, using 4 equivalents of [Cp₂TiCl] and only 0.1 equivalents of [NiCl₂(PPh₃)₂], we obtained almost exclusively cyclopentane **3** (3:4 = 97:3) in good yield (75%) (Table 2, entry 2). On the other hand, using substoichiometrically [Cp₂TiCl] (0.1 equiv) and [NiCl₂(PPh₃)₂] (0.2 equiv) substantially increased the proportion of exocyclic alkene **4** (3:4, 30:70; 60% overall yield).^[8,18]

Different carbocycles and heterocycles were obtained in moderate to good yield by this method, with complete regiochemical control (Table 2). Excellent stereoselectivity was also obtained, affording exclusively products with *cis* configuration, with the only exception being **38** (9:1 *cis:trans*). Nickel/titanium-promoted cyclization of carbonates **37** and **39** stereoselectively led to **38** and **40** respectively, both products containing three stereogenic centers (Table 2, entries 9 and 10).^[19] Allylic acetates assayed under our conditions (Table 2, entries 3, 7, and 8) showed similar behavior to that of carbonates. In fact, nickel/titanium-induced cyclizations of acetate **27** (Table 2,

Communications



Scheme 3. Formation of adduct **2** from palladium complex **24** ($Z = C(CO_2Me)_2$, OTFA = trifluoroacetate).

Table 2: Nickel/titanium-promoted intramolecular allylation of alkenes (Oppolzer-type cyclization) with allylic carbonates.^[a]

Entry	Allylic substrate	Product	Yield [%]
1		3 + 4 (4:1)	98
2	Z-1 $Z = C(CO_2Me)$ 	3 + 4 (97:3)	75 ^[d]
3		3 + 4 (4:1)	98
4	26 $Z = C(CO_2Me)$ 		95
5	27 $Z = NSO_2Ph$ 	28	59
6	29 $Z = NSO_2Ph$ 	30	69 ^[d]
7	31 $Z = NTs$ 	32	75
8 ^[d]	33 $Z = C(CO_2Me)$ 	34	71
9	35 $Z = NSO_2Ph$ 	36	83 ^[d]
10	37 $Z = NSO_2Ph$ 	38	81
	39	40	

[a] Allyl carbonate or acetate (1 mmol), $[Cp_2TiCl_2]$ (2 mmol), $NiCl_2(PPh_3)_2$ (0.2 mmol), Mn (8 mmol). [b] **33** is a 5.4:1 mixture of *E*:*Z* diastereoisomers. [c] $[Cp_2TiCl_2]$ (4.0 mmol) was used. [d] Up to 50% of the related product derived from a β -hydride elimination process was obtained. [e] 10% of the product obtained was the stereoisomer with the opposite configuration of the vinyl group.

entry 3) and both stereoisomers *E*-**1** (Scheme 2) and *Z*-**1** (Table 2, entry 1) led to the same products, confirming the versatility of this method and revealing the stereoconvergent nature of the process. Additionally, the reaction proved to be compatible with different functional groups, including esters, ethers, and sulfonamides and permitted different substitution patterns in the involved alkenes.^[20] However, six-membered rings were not obtained under these reaction conditions.

In summary, we have demonstrated for the first time that late transition metals palladium and nickel are capable of modulating titanium(III) reactivity to achieve selective allylations of either carbonyl compounds or alkenes respectively, using allylic carbonates and carboxylates, instead of cumbersome allyl halides, as allylation reagents. The palladium/titanium-catalyzed allylation of ketones (method B) is an especially convenient procedure, as evidenced by the excellent diastereoselectivity obtained under mild conditions. The catalytic nature of this process should facilitate the development of enantioselective versions. Nickel/titanium-promoted Oppolzer-type cyclizations provided polyalkyl substituted carbo- and heterocycles at room temperature, under conditions compatible with several functional groups, and with excellent stereoselectivity. Moreover, by modifying the relative ratios of nickel and titanium employed, the final step of the cyclization process can be either a reductive (*cis*-substituted products)^[21] or a nonreductive (exocyclic alkenes) process. A more in-depth study of the reaction mechanisms involved in these processes and the development of enantioselective versions are underway.

Received: May 29, 2008

Published online: August 28, 2008

Keywords: allylation · carbocycles · nickel · palladium · titanium

[1] For a seminal work on titanocene(III) chemistry see: T. V. Rajan Babu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.

[2] Recent reviews: a) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91; b) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piesterer, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.

[3] Selected references: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859; b) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; c) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921; d) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Rosales, R. Robles, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5648–5652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526.

[4] a) A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542; b) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629; c) R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433–5436.

- [5] a) W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, chap. 1.2; b) E. Gómez-Bengoá, J. M. Cuerva, A. M. Echavarrén, G. Martorell, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 795–797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 767–769.
- [6] R. J. Enemark, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864.
- [7] W. Oppolzer, M. Bedoya-Zurita, C. Y. Switzer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6433–6436.
- [8] For experimental details see Supporting Information.
- [9] Addition of triphenylphosphine considerably increased the yields, possibly stabilizing palladium intermediates.
- [10] The *anti* configuration of **2** was tentatively assigned on the basis of the stereochemical behavior evident in the closely related allylation of decanal with (*E*)-but-2-enyl ethyl carbonate promoted by Pd/Ti (Table 1, entry 11).
- [11] W. Oppolzer, T. H. Keller, M. Bedoya-Zurita, C. Stone, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5883–5886.
- [12] A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.
- [13] Selected references: a) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1195–1196; b) Y. Masuyama, K. Otake, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3563–3566; c) S. Sebelius, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3065–3068; d) S.-F. Zhu, Y. Yang, L.-X. Wang, B. Liu, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333–2335.
- [14] a) K. Yasui, Y. Goto, T. Yajima, Y. Taniseki, K. Fugami, A. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7619–7622; b) W. Qiu, Z. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 356–357; c) J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577–2586; d) H. Nakamura, N. Asao, Y. Yamamoto, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, 1273–1274.
- [15] We also noted that, in the absence of decanal, allylic carbonates can be dimerized, indicating that allyl radicals are involved in the palladium-mediated allylation process. Wurtz-type coupling products are the main reaction products if allyl radicals cannot be trapped, owing to a low concentration of [Cp₂TiCl]. Thus we carried out the Pd⁰/Ti^{III}-promoted Wurtz-type reaction of farnesyl ethyl carbonate, obtaining squalene (81%) with acceptable regio- and stereoselectivity. For details, see Supporting Information.
- [16] For selected references of closely related nucleophilic allyltitanium complexes: a) A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881–3882; b) F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243–246.
- [17] In any case, alternative mechanisms based on nucleophilic allylpalladium complexes cannot be completely ruled out; see: a) H. Nakamura, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1273–1274; b) O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2934–2943; c) N. Solin, J. Kjellgren, K. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7026–7033; d) Review: G. Zanoni, A. Pontiroli, A. Marchetti, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3599–3611.
- [18] Exocyclic alkene **4** is reminiscent of products obtained in the Oppolzer cyclization. It should be noted, however, that nickel catalysts have seldom been used for this transformation, possibly because it is not easy to reintroduce them into a catalytic cycle; see: B.-L. Lin, L. Liu, Y. Fu, S.-W. Luo, Q. Chen, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2004**, *23*, 2114–2123.
- [19] This excellent stereoselectivity is considerably higher than that reported for related cyclizations based on titanium(II) and zirconium(II)-complexes; see: a) T. Takahashi, D. Y. Kondakov, N. Suzuki, *Organometallics* **1994**, *13*, 3411–3412; b) Y. Takayama, Y. Gao, F. Sato, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 890–892; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 851–853; c) Y. Takayama, S. Okamoto, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8351–8354; d) A. D. Campbell, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 245–246.
- [20] Previously reported procedures to prepare similar carbocycles afforded lower yields and poorer chemical compatibility; see: a) W. Oppolzer, F. Schröder, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7939–7942; b) Y.-J. Song, I. G. Jung, H. Lee, Y. T. Lee, Y. K. Chung, H.-Y. Jang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6142–6146.
- [21] It is worth noting that Bu₃SnH-induced radical cyclization of an allylic bromide closely related to carbonate **1** provided considerably worse regio- (91:9 *5-exo/6-endo*) and stereoselectivity (*cis/trans*, 65:35) than those afforded by the Ni/Ti system; see: G. Stork, M. E. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911–6913.

Abstract: Titanocene(III) complexes, easily generated in situ from commercial Ti^{IV} precursors, catalyze Barbier-type allylations, intramolecular crotylations (cyclizations), and prenylations of a wide range of aldehydes and ketones. The reaction displays surprising and unprecedented mechanistic subtleties. In cyclizations a fast and irreversible addition of an allyl radical to a Ti^{III} -coordinated carbonyl group seems to occur. Intermolecular additions to con-

jugated aldehydes proceed through a coupling of a Ti^{IV} -bound ketyl radical with an allyl radical. Reactions of ketones with allylic halides take place by the classical addition of an allylic organometallic reagent. The radical coupling processes enable transformations

Keywords: allylation · homogeneous catalysis · natural products · synthetic methods · titanium

such as the highly regioselective α -prenylation that are otherwise difficult to achieve. The mild reaction conditions and the possibility to employ titanocene complexes in only catalytic quantities are highly attractive features of our protocol. These unusual properties have been taken advantage of for the straightforward synthesis of the natural products rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene.

As long ago as 1899 Philippe Barbier reported a coupling reaction between a ketone (6-methyl-5-hepten-2-one) and an alkyl halide (CH_3I) in the presence of a stoichiometric quantity of magnesium metal,^[1] thus establishing the basis for the one step C–C bond-forming process currently known as the Barbier reaction.^[2] The one-step strategy of this reaction is often more convenient than the two-step one (involving the preparation of the organometallic reagent and subsequent coupling with the carbonyl derivative) characteristic of Grignard-type processes. This is especially so in two cases. First, with allylic halides the Grignard reagent can be difficult to prepare in high yields.^[3] Second, cyclization reactions can in principle be carried out efficiently only under the Barbier-type conditions.

Due to the considerable synthetic relevance of allylation reactions,^[4] different transition metals have been assayed in Barbier-type allylations,^[2,5] including Sn, Pb, In, Zn, Cr (the Nozaki–Hiyama–Kishi allylation),^[6] and SmI_2 (the samarium Barbier reaction).^[7] Nevertheless, the use of stoichiometric proportions of many of these metals has serious limitations due to their toxicity, low solubility causing problems in the reproducibility of results and/or high costs. Therefore, the development of novel, safer, and more sustainable reactions for the realization of Barbier-type allylations and related reactions remains an attractive and important goal.

Titanium, the seventh most abundant metal on earth, is one of the cheapest transition metals and a lot of titanium compounds are nontoxic and environmentally friendly.^[8] Moreover, allyltitanium complexes have proven to be capable of reacting with carbonyl compounds with considerable chemo-, regio-, diastereo-, and even enantioselectivity.^[8,9] These reactions, however, require stoichiometric quantities of the titanium complex, which is disadvantageous in the case of enantioselective additions. Moreover, due to the closed transition state of allylation reactions with organotitanium complexes, α -prenylations, which are important in natural product synthesis, cannot be realized.

In this context we deemed that titanocene(III) complexes (such as $[TiClCp_2]$ and others)^[10] might be used in a Barbier-type strategy to transform allyl halides into allyl radicals, which would subsequently react with a carbonyl compound present in the medium. In this manner, new reactivity manifolds for addressing these regioselectivity issues might become available.

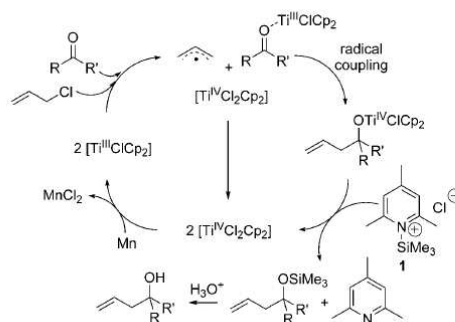
Additionally, with the aid of titanocene-regenerating agents such as **1** (generated by mixing Me_3SiCl and 2,4,6-collidine),^[11] the process should become catalytic in titanium (Scheme 1).^[12] Such a procedure is highly attractive for the

[a] R. E. Estévez, Dr. J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, Dr. R. Robles, Dr. J. M. Cuerva, Prof. J. E. Oltra
Department of Organic Chemistry
University of Granada, Faculty of Sciences
C. U. Fuentenueva s/n 18071 Granada (Spain)
Fax: (+34)958-248437
E-mail: joltra@ugr.es

[b] Dr. D. Choquesillo-Lazarte, Prof. J. M. García-Ruiz
Laboratorio de Estudios Cristalográficos
IACT, CSIC-University of Granada
P. T. Ciencias de la Salud, 18100, Granada (Spain)

[c] Prof. A. Gansäuer
Kekulé Institut für Organische Chemie und Biochemie
University of Bonn, Gerhard Domagk Strasse 1
53121 Bonn (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200802180>.



Scheme 1. Anticipated catalytic cycle for Ti-induced Barbier-type allylations.

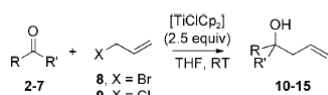
development of enantioselective Barbier-type allylations with enantiomerically pure titanium catalysts.

Here, we disclose a comprehensive study of our novel C–C bond-forming process that features Barbier-type allylation, intramolecular crotylation (cyclization), and prenylation reactions catalyzed by titanocene(III) reagents. We also describe the straightforward synthesis of the natural products rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene via α -prenylations that are unprecedented with titanium.

Results and Discussion

Barbier-type allylations promoted and catalyzed by titanocene(III) complexes: For the last twenty years bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride^[10] has proven to be a useful single-electron-transfer agent to promote and catalyze the homolytic ring opening of epoxides,^[13] pinacol couplings of conjugated aldehydes,^[14] stereoselective couplings of aldehydes and conjugated alkenals,^[15] Reformatsky-type processes,^[16] divergent C–C bond-forming reactions with modulation by Ni or Pd,^[17] and other free-radical-based transformations, thus becoming a formidable tool in organic synthesis.^[18] [TiClCp₂] can be prepared by reaction between TiCl₃ and thallium cyclopentadienide,^[13a] or simply generated in situ by stirring commercially available [TiCl₂Cp₂] with Zn or Mn dust,^[10,13a] which is often the most convenient procedure from a practical point of view. It is known, however, that Zn is capable of promoting not only Reformatsky reactions,^[19] but also Barbier-type allylations^[5] and consequently might interfere in the titanium-mediated process. So, as it is believed that without an activating agent such as iodine or ZnCl₂ Mn does not promote Barbier-type allylations in THF,^[20,21] we chose this metal to generate [TiClCp₂] in situ for the experiments described in this report.

We started by exploring the experimental conditions suitable for optimizing the yields for the allylation of model carbonyl compounds, including aliphatic (**2**, **3**), aromatic (**4**, **5**), and α,β -unsaturated aldehydes and ketones (**6**, **7**), with allyl halides **8** and **9**, promoted by an excess of [TiClCp₂] (2.5 equiv) at room temperature (Scheme 2).



Scheme 2. Barbier-type allylation of carbonyl compounds **2–7** promoted by [TiClCp₂].

The best yields^[22] for alcohols **10** (91%) and **11** (99%) were obtained by adding the allylic halide slowly into a previously prepared solution of [TiClCp₂] and the corresponding carbonyl compound (**2** or **3**) in THF (**8** and **9** provided similar yields; the best being set out in Table 1). This is

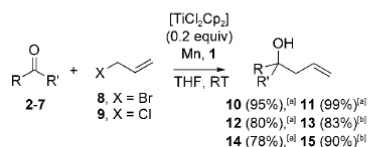
Table 1. Barbier-type allylation of carbonyl compounds **2–7** promoted by stoichiometric proportions of [TiClCp₂].

Electrophile	Halide	Product (yield)
	8	 10 (91%)
	8 or 9	 11 (99%)
	8	 12 (75%)
	8 or 9	 13 (99%)
	8	 14 (85%)
	9	 15 (92%)

probably because the slow addition of the halide partner minimizes the concentration of allyl radicals and thus reduces the possibility of radical–radical homocoupling side reactions, which would lead to undesirable Wurtz-type by-products.^[23] It is known, however, that aromatic and α,β -unsaturated aldehydes are prone to pinacol coupling in the presence of [TiClCp₂],^[14] a side reaction that might also occur with conjugated ketones, although presumably at a slower rate due to steric factors. Therefore, we deemed that the experimental procedure should be changed for substrates **4–7**. In fact the best yields for alcohols **12** (75%), **13** (99%), **14** (85%), and **15** (92%; Table 1) were obtained by the simultaneous addition of allyl halide and carbonyl compound into a solution of [TiClCp₂] in THF. In this way the formation of pinacol-coupling byproducts was minimized. Allyl bromide (**8**) and allyl chloride (**9**) provided similar yields for tertiary alcohols **13** and **15**. In contrast, the use of chloride **9** instead of bromide **8** provided substantially lower yields for secondary alcohols **12** and **14**, possibly because the formation of an allyl radical from chloride **9** (BDE = 71.3 kcal mol⁻¹)^[24] was slower than from bromide **8** (BDE = 56.7 kcal mol⁻¹)^[24] and thus the fast pinacol coupling of conjugated aldehydes **4** and **6** predominated.

Organometallic catalysis plays an important role in both laboratory and industrial organic synthesis.^[25] Therefore we decided to assay a Ti-catalyzed version of our allylation process. To this end we treated carbonyl compounds **2–7** with halides **8** or **9** in the presence of a mixture of a substoichiometric proportion of [TiCl₂Cp₂] (0.2 equiv),^[10] relatively

cheap Mn dust (8 equiv), and a combination of Me_3SiCl (4 equiv) and 2,4,6-collidine (7 equiv) to form the titanocene-regenerating agent **1**.^[26] Thus we obtained good-to-excellent yields of homoallylic alcohols **10–15** (Scheme 3). A control experiment in the absence of titanium did not provide any coupling product.



Scheme 3. Titanocene-catalyzed allylation of **2–7**. [a] Yield obtained employing **8**. [b] Yield obtained employing **9**.

The results summarized in Scheme 3, obtained with titanocene quantities one order of magnitude lower than in the stoichiometric procedure, supported the viability of the catalytic version and pointed to the potential synthetic value of the Ti-catalyzed Barbier-type allylation process. The high yields obtained for allylation of ketones **3**, **5**, and **7** were especially intriguing, because some years ago Roy et al. reported that ketones did not react in Barbier-type allylations promoted by $[\text{TiClCp}_2]$ under the reaction conditions they used.^[27] Our results demonstrate however that under our conditions $[\text{TiClCp}_2]$ can promote and catalyze the Barbier-type allylation of ketones to produce good yields of tertiary homoallylic alcohols.

Once we were confident about the synthetic potential of the Ti-catalyzed method we decided to explore its scope, limitations, and stereochemical behavior in more detail. To this end we assayed the $[\text{TiClCp}_2]$ -catalyzed reaction of aldehydes **16–21** (Table 2), ketones **28–34** (Table 3), and functionalized carbonyl derivatives **42–46** (Table 4) with allylic halides **8** and **9**.

The results summarized in Table 2 suggested that the Ti-catalyzed procedure might become a general method for the allylation of aldehydes, including the selective 1,2-addition to α,β -unsaturated aldehydes such as **20** and **21**, with good yields. Additionally, a modest stereoselectivity was observed for the allylation of the α -substituted aldehyde **17** (*syn/anti*-isomers ratio 3:2). Moreover, the yields we obtained for these reactions employing stoichiometric proportions of $[\text{TiClCp}_2]$ were roughly similar to those presented in Table 2, lending weight to the idea that this catalytic cycle is effective.^[28]

The results summarized in Table 3 confirmed that the procedure was also useful for the allylation of aliphatic, aromatic, and α,β -unsaturated ketones, including cyclic and acyclic ones. Additionally, the yields obtained from Ti-catalyzed reactions were roughly similar to those obtained employing stoichiometric proportions of $[\text{TiClCp}_2]$,^[28] highlighting once more the usefulness of the catalytic version. It is known that in the allylation of 4-*tert*-butylcyclohexanone (**30**) by

Table 2. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of aldehydes **16–21**.

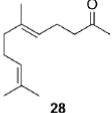
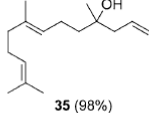
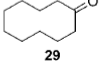
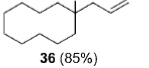
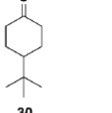
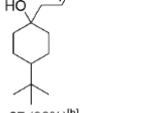
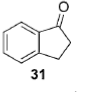
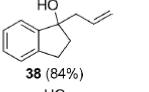
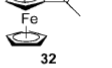
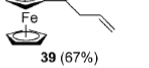
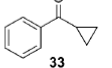
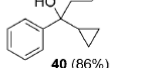
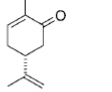
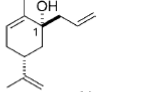
Aldehyde	X ^[a]	Product (yield)
	8	 22 (84%)
	9	 23 (71%) ^[b]
	9	 24 (81%) ^[c]
	8	 25 (70%)
	8	 26 (89%)
	8	 27 (81%) ^[c]

[a] Alkyl halide that provided the best yield. [b] Mixture *syn/anti* 2:3. [c] 1:1 mixture of diastereomers.

Nozaki–Hiyama–Kishi^[29] and samarium Barbier^[30] procedures, or with allylzinc^[31] and allylindium^[32] reagents, the equatorial attack prevails. Our Ti-catalyzed allylation of **30**, on the other hand, led mainly to the product derived from axial attack, which is comparable to the results obtained by Reetz et al. using previously prepared allyltitanium reagents.^[33] This observation suggested that, for the intermolecular allylation of ketones at least, an alternative mechanism via an allyl-Ti^{IV} intermediate and subsequent nucleophilic attack to the carbonyl group could not be ruled out. As we will see later, this seems to be the case for the intermolecular prenylation of ketones (for a detailed mechanistic discussion see the above section devoted to Barbier-type prenylation reactions). Additionally, the considerable stereoselectivity observed for the Ti-catalyzed synthesis of **41** followed the same trend as the recently reported allylation of cyclohexenone **34** with stoichiometric proportions of allylmagnesium and allylindium species.^[34] Our Ti-catalyzed procedure has the advantage that it does not require the preparation of stoichiometric quantities of any organometallic reagent. Finally, it should be noted that no cyclopropane rearrangement products were detected in the allylation of cyclopropyl ketone **33**.^[35]

The results summarized in Table 4 indicate that under the mild conditions used the Ti-catalyzed procedure is compati-

Table 3. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of ketones **28**–**34**.

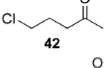
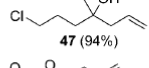
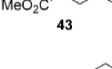
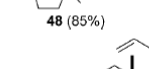
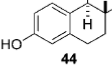
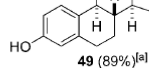
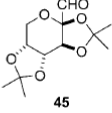
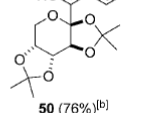
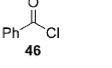
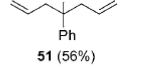
Ketone	X ^[a]	Product (yield)
	8	 35 (98%)
	9	 36 (85%)
	9	 37 (98%) ^[b]
	9	 38 (84%)
	8	 39 (67%)
	8	 40 (86%)
	9	 41 (90%) ^[c]

[a] Alkyl halide. [b] Mixture of axial and equatorial attack products in a 2:1 ratio. [c] Together with the main product **41**, a minor proportion (8%) of its C-1 epimer was obtained.

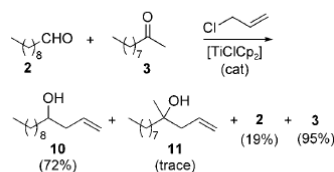
ble with different functional groups, including alkyl halides, phenols, and ketals. Moreover, the easy lactonization that occurred after the allylation of keto ester **43** suggested that this procedure might become a useful tool for the synthesis of γ -lactones. Finally, the Ti-catalyzed allylation of benzoyl chloride **46** gave an acceptable 56% yield of the considerably labile, benzylic tertiary alcohol **51**, thus highlighting the mildness of our method.

Selectivity is one of the most desirable properties for novel methods in organic synthesis.^[36] Therefore we assayed the capacity of this procedure for discriminating between aldehydes and ketones. The results of the competing experiment depicted in Scheme 4 indicated that the Ti-catalyzed allylation of aldehyde **2** was much faster than that of ketone **3**. This phenomenon might be advantageously exploited for the selective allylation of aldehydes in the presence of ketones.

Table 4. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of functionalized carbonyl derivatives **42**–**46**.

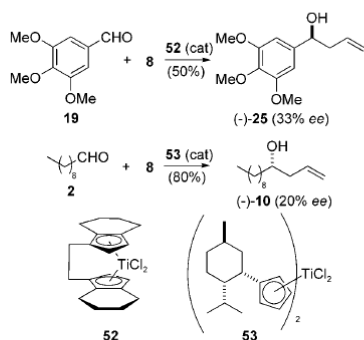
Substrate	X	Product (yield)
	9	 47 (94%)
	9	 48 (85%)
	9	 49 (89%) ^[a]
	9	 50 (76%) ^[b]
	9	 51 (56%)

[a] Mixture of α and β -allyl derivatives at a ratio of 2:1. [b] 3:2 mixture of *R* and *S* epimers at C-1'.

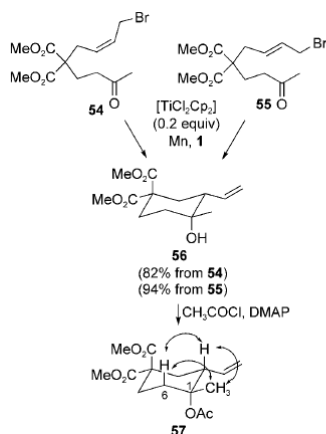
Scheme 4. Chemoselective Ti-catalyzed allylation of aldehyde **2** in the presence of ketone **3**.

Asymmetric catalysis plays a crucial role in contemporary organic synthesis.^[67] Therefore, we decided to assay some enantiomerically pure titanium catalysts to check the possibility of achieving enantioselective allylation processes using our Ti-catalyzed method. To this end we chose the commercial Brintzinger complex dichloro(*R,R*)-ethylenebis(4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)titanium(IV) (**52**) and Kagan's complex **53** prepared in our laboratory.^[38]

Allylation of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**19**) catalyzed by **52** gave a 50% yield of (*S*)-(-)-**25**,^[39] with a 33% enantiomeric excess (*ee*) (Scheme 5).^[40] Moreover, the allylation of **2** catalyzed by **53** afforded an 80% yield of (*S*)-(-)-**10**,^[41] with a 20% *ee*.^[40] Despite these moderate *ee* values, the optical activity observed for products (-)-**10** and (-)-**25** demonstrated for the first time that Ti-catalyzed Barbier-type allylations can be conducted in an enantioselective manner by using chiral titanium catalysts.^[12]

Scheme 5. Ti-catalyzed enantioselective allylations of **2** and **19**.

Ti-catalyzed intramolecular Barbier-type crotylations—stereoconvergent cyclization of allylic halides: The γ -regioselectivity and considerable diastereoselectivity of intermolecular carbonyl allylations with stoichiometric proportions of crotyltitanium reagents are well documented.^[9,42] To the best of our knowledge, however, there is no precedent for intramolecular Barbier-type crotylations (cyclizations) catalyzed by any metal. In this context, we decided to assay the intramolecular version of our Ti-catalyzed procedure. Thus we prepared isomeric crotyl-type bromides **54** and **55**, and treated them with a substoichiometric proportion of [TiClCp₂] at room temperature (Scheme 6). In both cases

Scheme 6. Ti-catalyzed Barbier-type intramolecular allylation (cyclization) of **54** and **55** (double arrows indicate reciprocal NOEs observed for **57**).

we obtained good yields of vinyl cycloalkanol **56** (82 and 94% respectively) with excellent stereoselectivity (the 1*S**,2*R** diastereomer **73** was not detected). The relative configuration of **56** was assigned by comparing the chemical

shift of its equatorial methyl group with that of sulfone **62** (vide infra)^[43] and was confirmed by the NOE signals observed between the equatorial methyl group and the axial hydrogen atoms H-2 and H-6 β of acetyl derivative **57** (Scheme 6). These results revealed the stereoconvergent character of this Ti-catalyzed cyclization process.

To gain information about the scope and limitations of the cyclization process we prepared ketones **58** and **59** together with isomeric aldehydes **60** and **61** and treated them with [TiClCp₂] (Table 5).

Table 5. Ti-promoted/catalyzed Barbier-type cyclization of aldehydes and ketones.

Substrate	Products (yield)	
	62 (73%)	
	63 (64%)	64 (16%)
	65 (30%)	66 (27%)
	65 (36%)	66 (34%)

[a] A stoichiometric proportion of [TiClCp₂] was used in this case. [b] A substoichiometric proportion of [TiClCp₂] was used in this case.

Ti-catalyzed cyclization of ketones **58** and **59** led mainly to products **62** and **63** respectively (Table 5), confirming the usefulness of this procedure for the stereoselective synthesis of not only cycloalkanol, but also piperidine derivatives. Additionally, tertiary alcohol **62** crystallized from diethyl ether and thus its structure and relative configuration could be established unambiguously by X-ray diffraction analysis (Figure 1). Moreover, the cyclization of sulfone **58** promoted by a substoichiometric quantity of [TiClCp₂] gave a 38% yield of **62** together with a minor proportion of **67**, its C-1 epimer (12%). Therefore, we could compare the physical properties of both diastereomers, including their NMR data.^[43]

Intriguingly, the Ti-catalyzed cyclization of aldehydes **60** and **61** gave roughly 1:1 mixtures of isomers **65** and **66** with an almost complete loss of stereoselectivity. These results strongly suggested that the methyl groups of ketones **54**, **55**, **58**, and **59** played a crucial role in controlling the stereo-

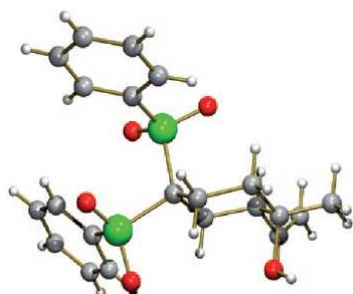
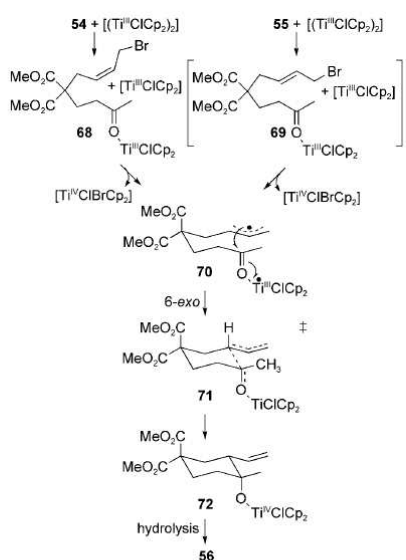


Figure 1. Three-dimensional structure of alcohol **62** established by X-ray diffraction analysis: C = gray, H = white, O = red, S = green.

chemistry of the cyclization process. The above observations are the basis for our mechanistic proposal in Scheme 7 outlined for isomeric ketones **54** and **55**.



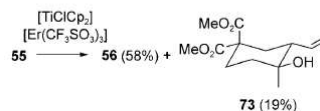
Scheme 7. Proposed mechanism for Ti-catalyzed Barbier-type cyclization of ketones (outlined for isomers **54** and **55**).

Our analysis commences with the coordination of the carbonyl group by the dimer species $[(\text{TiClCp}_2)_2]$ with the concomitant release of a monomer $[\text{TiClCp}_2]$ species in close proximity to the corresponding allylic halide.^[10] Thus, despite of using substoichiometric proportions of the titanium catalyst, the dimer species can account for both carbonyl coordination and the subsequent halogen-atom abstraction processes. Ti-carbonyl coordination is essential for the activation of the carbonyl group and for the irreversible termination of the 6-*exo* radical cyclization,^[44] which takes place

immediately after the formation of the allylic radical **70**. Formation of the same radical intermediate (**70**) from both coordinated species **68** and **69** results in the stereoconvergent nature of our process. Finally, the stereoselectivity of the cyclization is governed by the pseudo-equatorial disposition of the methyl group in the transition state **71**. This enforces the radical attack from the *si* face of the ketone. In the case of aldehydes **60** and **61**, which lack the methyl group, radical attack can take place from both prochiral faces of the carbonyl group, resulting in an unselective overall reaction.

According to the above mechanism, Ti^{III} plays a triple role: it acts as a Lewis acid for carbonyl coordination, as a halogen-atom-trapping reagent for the generation of allylic radicals, and finally enforces the reductive termination of the overall process.

In this context it is interesting to use a second, redox-inactive, Lewis acid to compete with $[\text{TiClCp}_2]$ for carbonyl coordination, thus making the radical cyclization process reversible.^[44] In this case, the allylic radical formed by Ti^{III} abstraction of the halogen atom could be trapped by a second Ti^{III} species, giving rise to an organometallic crotyl- Ti^{IV} intermediate. It is known that in the presence of a Lewis acid the reaction between crotyl- Ti^{IV} complexes and carbonyl compounds provides mixtures of diastereomers.^[42a] Therefore, the decrease in stereoselectivity in the cyclization of a model ketone such as **55** can be regarded as a probe indicating the participation of an alternative mechanism via a crotyl- Ti^{IV} intermediate, followed by nucleophilic attack on the carbonyl group. As we expected, the treatment of **55** with a stoichiometric proportion of $[\text{TiClCp}_2]$ (2 equiv)^[45] in the presence of the Lewis acid $[\text{Er}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_3]$ (2 equiv) gave a mixture of isomers **56** (58% yield) and **73** (19%; d.r. = 3:1; Scheme 8). The minor isomer arises from the cyclization of



Scheme 8. Ti-promoted cyclization of **55** in the presence of Er^{III} .

a crotyl- Ti^{IV} intermediate. Moreover, when we treated **55** with $[\text{TiClCp}_2]$ in the presence of BF_3 etherate, a harder Lewis acid than $[\text{Er}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_3]$,^[46] we obtained a mixture of **56** (51%) and an increased proportion of **73** (33%; d.r. = 1.5:1), supporting the idea that the addition of Lewis acids can shift the cyclization mechanism from the radical coupling depicted in Scheme 7 to a nucleophilic γ -attack by a preformed crotyl- Ti^{IV} intermediate. The experiments described above allowed us to isolate the equatorial alcohol **73** and compare its physical properties, including NMR data, with those of the axial isomer **56**.^[45]

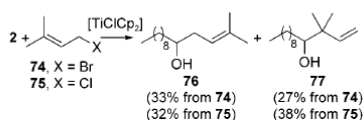
We subsequently assayed the cyclization of model ketone **55** with other titanium catalysts. Thus, the cyclization of **55** catalyzed by $[\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}]$ (generated in situ by stirring com-

mercial $[\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_3\text{Cp}]$ with Mn dust) gave a 64% yield of **56** (no **73** was detected) with the same stereoselectivity observed for $[\text{TiClCp}_2]$. In contrast, when we employed dichloro(*R,R*)-ethylenebis(4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)titanium(IV) (**52**) as pre-catalyst we obtained a mixture of diastereomers (–)-**56** (36% yield; 20% *ee*)^[47] and (–)-**73** (29%; 19% *ee*)^[47] with a diastereomeric ratio (d.r.=1.2:1) close to that obtained from the $[\text{TiClCp}_2]$ -promoted cyclization in the presence of BF_3 . These results suggest that the bulky Ti^{III} complex formed from **52** has considerably lower ketone-coordination ability than $[\text{TiClCp}_2]$ or $[\text{TiCl}_2\text{Cp}]$. Moreover, it should be noted that the optical activity observed for both (–)-**56** and (–)-**73** strongly supports the idea that the titanium catalyst actually participates in the crucial C–C bond-forming step of the cyclization process.

To the best of our knowledge, this is the first metal-catalyzed Barbier-type cyclization described to date.

Barbier-type prenylations promoted and catalyzed by $[\text{TiClCp}_2]$: Isoprene units constitute the building blocks of natural terpenoids, in which they are generally linked in a “head-to-tail” manner, although occasionally they lie “head-to-head” (e.g., the central bonds of squalene and phytoene). In both cases, however, at least one of the isoprene units is linked at the α -position.^[48] Therefore, α -prenylation reactions might facilitate the chemical synthesis of this valuable family of natural products. Unfortunately, few methods have been described for carbonyl α -prenylation and they require stoichiometric proportions of preformed organometallic complexes derived from light rare-earth elements, relatively expensive Sm, or reactive Ba, and generally provide mixtures containing variable amounts of γ -addition byproducts.^[30,49] Moreover, it is known that both crotyl- Ti^{IV} and prenyl- Ti^{IV} complexes are prone to add to carbonyl compounds at the γ -position.^[42] Nevertheless, we deemed that because of the potential free-radical nature of the coupling step of Ti^{III} -mediated Barbier-type allylations (see Scheme 1) this kind of reaction might afford a convenient procedure for the α -prenylation of carbonyl derivatives.^[50]

To check our hypothesis we treated decanal (**2**) with prenyl bromide (**74**) and prenyl chloride (**75**) in the presence of $[\text{TiClCp}_2]$ (2.2 equiv; Scheme 9).



Scheme 9. Barbier-type prenylation of decanal (**2**) promoted by $[\text{TiClCp}_2]$.

In both cases we obtained mixtures of α -addition (**76**) and γ -addition (**77**) products at a ratio of close to 1:1. We subsequently treated α -substituted (**17**) and β -substituted (**18**) aldehydes under similar conditions, thus obtaining mixtures of

α - and γ -addition products at ratios of about 1:4 and 2:3 respectively (Table 6). However, Ti-promoted Barbier-type prenylation of conjugated aldehydes **6**, **20**, **21**, **78**, and **79**

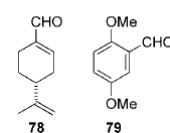
Table 6. Ti-promoted Barbier-type prenylation of aldehydes.

S ^[a]	X ^[b]	Products (yield)	Y ^[c]
17	74	 80 (17%) ^[d] 81 (68%) ^[e]	1:4
18	75	 82 (39%) ^[f] 83 (58%) ^[g]	2:3
6	75 ^[h]	 84 (100%)	1:0
20	74 ^[h]	 85 (89%)	1:0
21	75 ^[h]	 86 (63%) ^[g]	1:0
78	75 ^[h]	 87 (70%) ^[g]	1:0
79	75 ^[h]	 88 (92%)	1:0

[a] S=substrate. [b] X=halide that provided the best yield. [c] Y= α/γ -prenylation products ratio. [d] 9:1 mixture of diastereomers. [e] 2:3 mixture of diastereomers. [f] 7:3 mixture of diastereomers. [g] 1:1 mixture of diastereomers. [h] A mixture of aldehyde and prenyl halide in THF was slowly added into a THF solution of $[\text{TiClCp}_2]$.

generated only the desired α -prenylation products (**84–88**; Table 6). Regio- and stereospecific synthesis of product **84** showed the potential viability of this procedure to build “head-to-head” isoprene linkages in the synthesis of terpenoids.

We subsequently assayed the Ti-catalyzed version of our prenylation process. Thus, we treated aldehydes **2**, **6**, **18**, and **79** with halides **74** or **75** in the presence of a mixture of a substoichiometric proportion of $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ (0.2 equiv),^[10] Mn dust, and a combination of Me_3SiCl and 2,4,6-collidine



to form the titanocene-regenerating agent **1**.^[26] In this way we obtained prenylation products **76**, **77**, **82–84**, and **88** (Table 7). The yields and regiochemical trends (α/γ -addition

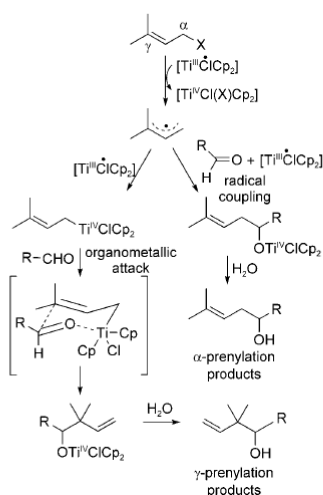
Table 7. Ti-catalyzed Barbier-type prenylation of aldehydes.

S ^[a]	X ^[b]	Products (yield)	Y ^[c]
2	74	76 (38%) + 77 (16%)	7:3
18	75	82 (36%) ^[d] + 83 (55%) ^[d]	2:3
6	74 ^[e]	84 (83%)	1:0
79	74 ^[e]	88 (89%)	1:0

[a] S = substrate. [b] X = halide employed. [c] Y = α/γ -prenylation products ratio. [d] 1:1 mixture of diastereomers. [e] A mixture of aldehyde and prenyl halide in THF was slowly added into a THF solution of a sub-stoichiometric proportion of [TiCl₂Cp₂], Mn dust, and **1**.

ratios) were similar to those obtained by using stoichiometric amounts of [TiClCp₂] (Table 6), thus confirming the validity of the Ti-catalyzed procedure. What is more, the Ti-catalyzed version provided a slightly higher proportion of the preferred α -prenylated isomer **76**.

The dichotomy of the reaction is easily rationalized. The α -prenylation products are derived from the coupling between a prenyl radical and a carbonyl compound,^[50] whereas γ -prenylation products originate from the nucleophilic attack of an organometallic prenyl–Ti^{IV} intermediate, via a cyclic transition state analogous to that reported by Sato et al. (Scheme 10).^[51]

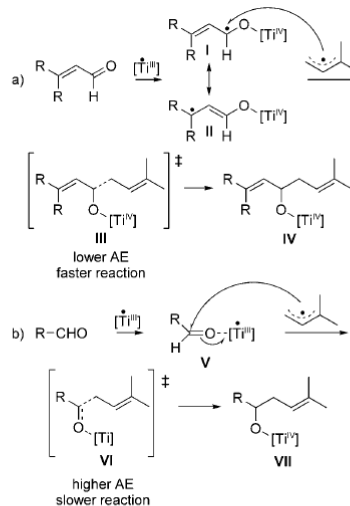


Scheme 10. Divergent pathways towards α - and γ -addition products from Ti-promoted Barbier-type prenylations.

Prenyl radical coupling to conjugated aldehydes is postulated to be fast and irreversible. Thus, prenyl radicals would not have the opportunity to be trapped by [TiClCp₂] to form prenyl–Ti^{IV} derivatives and so only α -prenylation products were obtained. Prenyl radical coupling to nonconjugated al-

dehydes, and especially to those sterically hindered by α -substitution, such as **17**, may be assumed to be considerably slower than with conjugated aldehydes. Therefore, prenyl radicals could accumulate and be eventually trapped by [TiClCp₂] to form prenyl–Ti^{IV} intermediates. Consequently, mixtures of α - and γ -prenylation products would be obtained, as was in fact observed.

The higher reactivity of conjugated aldehydes was confirmed by the following experiment. When we treated an equimolar mixture of decanal (1 equiv) and conjugated aldehyde **79** (1 equiv) with prenyl bromide (1 equiv) in the presence of [TiClCp₂], we obtained only **88** (82% yield), the α -prenylation product from **79**. Products **76** and **77**, potentially deriving from the prenylation of decanal, were not detected. This difference in reactivity must be put down to a substantial difference between the activation energies (AEs) of the radical coupling steps for conjugated and nonconjugated aldehydes. In turn, the difference in AE may well derive from the different nature of the reactive intermediates involved in each coupling step (Scheme 11).

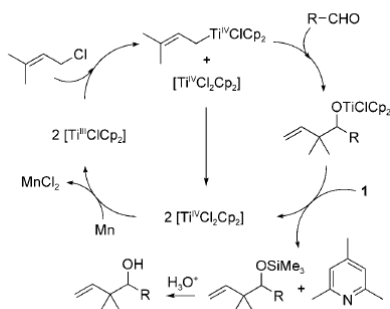


Scheme 11. Hypothetical reactive intermediates involved in the radical coupling step for a) conjugated and b) non-conjugated aldehydes.

It is believed that conjugated aldehydes are reduced by [TiClCp₂] to mesomerically stabilized ketyl-type radicals that are also involved in the pinacol coupling reaction undergone by these aldehydes in the presence of titanocene(III).^[14] Therefore, the prenyl radical coupling of conjugated aldehydes (Scheme 11a) could have the character of a very fast radical–radical coupling, with a very low AE.^[52] On the other hand, [TiClCp₂] does not promote pinacol couplings of nonconjugated aldehydes because the corresponding ketyl-type radicals are not formed through single-electron transfer from Ti^{III}. Therefore, in the radical coupling step of

nonconjugated aldehydes (Scheme 11b) the π -bond of the Ti^{III} -coordinated carbonyl group has to be broken and consequently the energy of transition state **VI** increases. So it seems that in the prenyl radical coupling of nonconjugated aldehydes Ti^{III} also plays a triple role: it serves as a Lewis acid to activate the aldehydes towards radical attack, as a halide-abstracting reagent to generate prenyl radicals, and finally serves as a radical terminator to render the radical coupling step irreversible. In α -substituted aldehydes, such as **17**, carbonyl- Ti^{III} coordination is less favored due steric factors. Consequently the carbonyl π -bond is stronger and the radical coupling step slower, thus providing an increased proportion of γ -prenylation products.

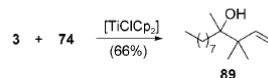
At this point, the possibility of two competing catalytic cycles for Ti-mediated Barbier-type prenylations (and probably also for simple allylations) of nonconjugated aldehydes should be considered. One of these, closely related to that depicted in Scheme 1, would proceed through the irreversible coupling between prenyl radicals and Ti^{III} -coordinated aldehydes, thus providing α -prenylation products. Another would proceed via a prenyl- Ti^{IV} intermediate and subsequent nucleophilic attack upon the carbonyl group, thus generating γ -prenylation isomers (Scheme 12).



Scheme 12. Alternative catalytic cycle for Barbier-type prenylation of non-conjugated aldehydes.

We were subsequently interested in the regiochemistry of Ti-promoted prenylation of ketones, which are intrinsically subject to higher steric hindrance than aldehydes. Therefore we treated 2-decanone (**3**) with prenyl bromide (**74**) in the presence of a stoichiometric proportion of $[\text{TiClCp}_2]$. In this way we obtained only γ -prenylation product **89** (66% yield; Scheme 13), whereas the corresponding α -prenylation isomer was not detected.

This result did not surprise us. It seems that carbonyl- Ti^{III} coordination in ketones is weaker than in nonconjugated aldehydes. Therefore, prenyl radical coupling is much slower and prenyl radicals are trapped by $[\text{TiClCp}_2]$ to form prenyl- Ti^{IV} derivatives. In consequence, α -prenylation products cannot be formed and this represents one of the main limitations of the Ti-promoted α -prenylation method.



Scheme 13. Ti-promoted Barbier-type prenylation of ketone **3**.

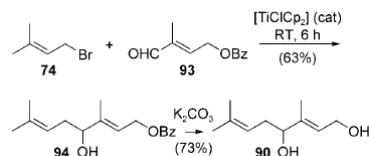
Finally, we assayed the α -prenylation of conjugated aldehyde **79** by using commercial complex **52** as a chiral titanium pre-catalyst. In this way we obtained a 21% yield of alcohol (**-88**) (29% *ee*).^[47] No γ -prenylation product was detected. The optical activity observed for (**-88**) confirmed that the titanium catalyst actually participated in the crucial C–C bond-forming step of the intermolecular coupling process.

To the best of our knowledge the Ti-catalyzed α -prenylation procedure described above is the first metal-catalyzed α -prenylation method reported so far. The reaction proceeds at room temperature under mild conditions and in many cases might be more convenient than the previously reported carbonyl prenylation methods,^[30,49] which require stoichiometric proportions of metal complexes that are not always easy to prepare. Moreover, in the case of conjugated aldehydes, the Ti-catalyzed method exclusively provides the desired α -addition product (regiospecificity), which is unusual among previously reported methods.

Ti-catalyzed synthesis of rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxy-squalene: The synthesis of natural products constitutes one of the most demanding tests of the viability of a new method in organic synthesis. Therefore we decided to try out Ti-catalyzed prenylation procedure by synthesizing some natural products. To this end we chose rosiridol (**90**), shikalkin (**91**), and 12-hydroxysqualene (**92**) as target molecules.

Rosiridol (**90**), a monoterpenoid isolated from different plants, has in the past been synthesized by heating to reflux a preformed prenyl-zinc complex with an isoprenic aldehyde closely related to **93** in THF (b.p. 66 °C) for 72 h.^[53a] Shorter reaction times or lower temperatures provided a γ -prenylation product instead of the desired α -prenylation one, suggesting that the coupling reaction gave the γ -addition product, which, subject to prolonged heating, rearranged itself into the α -addition isomer.^[53a] More recently, Lindel et al. have synthesized rosiridol through a BCl_3 -promoted coupling between isoprenic aldehydes and a stoichiometric quantity of a previously prepared (from halides **74** or **75**) prenyl-tin complex at -78°C .^[53b]

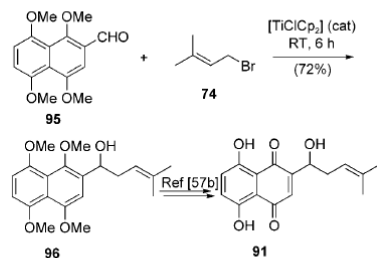
Using our novel method, we directly obtained rosiridol from halide **74** and aldehyde **93** (Scheme 14). The key Ti-



Scheme 14. Ti-catalyzed synthesis of rosiridol (**90**).

catalyzed, regioselective α -prenylation step took place in 6 h at room temperature. To the best of our knowledge this is the first metal-catalyzed synthesis of rosiridol that proceeds at room temperature and does not require stoichiometric quantities of any organometallic reagent. This result highlights the usefulness of this procedure in constructing “head-to-tail” isoprene linkages for the synthesis of terpenoids.

Shikalkin (**91**) is a racemic mixture of (*R*)-shikonin and (*S*)-alkannin, metabolites derived from the roots of the oriental medicinal herb *Lithospermum erythrorhizon*^[54] and the European plant *Alkanna tinctoria*.^[55] These products have proved to possess a plethora of pharmacological uses, including anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antitumoral, analgesic and antipyretic, antithrombotic, immunostimulatory, angiostatic, and wound healing properties.^[56] They have, therefore, been synthesized by several researchers.^[55–57] One of the most convenient synthesis, conducted by Torii et al.,^[57b] proceeds via alcohol **96**, prepared from the well-known aldehyde **95**^[57a] in three steps and produces an overall yield of 46%. In contrast, the Ti-catalyzed prenylation of **95** directly provided a 72% yield of **96**. Thus we completed the formal synthesis of shikalkin (Scheme 15) and improved

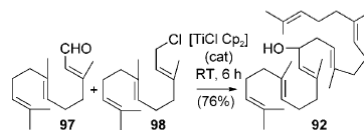


Scheme 15. Ti-catalyzed formal synthesis of shikalkin (**91**).

considerably upon Torii's procedure.

12-Hydroxysqualene (**92**), the major product from the biotransformation of presqualene diphosphate catalyzed by the enzyme squalene synthase in the absence of NADPH, is apparently produced by water attack upon the carbocation intermediate precursor of squalene biosynthesis.^[58] Yamamoto and co-workers are responsible for the only chemical synthesis of **92** described to date, by treating (*E,E*)-farnesal (**97**) with an stoichiometric proportion of the preformed allylic barium complex derived from (*E,E*)-farnesyl chloride (**98**).^[49b] This reaction demands a very low temperature (-95°C) and affords a 75% yield of **92**.

In our laboratory, Ti-catalyzed Barbier-type coupling between **97** and **98** at room temperature, directly provided a 76% yield of (*E,E,E*)-12-hydroxysqualene (**92**; Scheme 16). No regio- or stereoisomers were detected, thus demonstrating the regio- and stereospecific character of the process. To the best of our knowledge, this is the first metal-



Scheme 16. Ti-catalyzed synthesis of 12-hydroxysqualene (**92**).

catalyzed synthesis of 12-hydroxysqualene, which proceeds at room temperature and does not require stoichiometric quantities of any organometallic reagent. This result confirms that our method can be employed for the coupling not only of simple isoprene units, but also more complex polyisoprene moieties. This capacity might be usefully exploited for the synthesis of higher terpenoids.

Conclusion

We have demonstrated that titanocene(III) complexes, easily generated in situ from commercial Ti^{IV} precursors, can promote and catalyze Barbier-type allylations, intramolecular crotylations (cyclizations), and prenylations of carbonyl compounds, including a wide range of aldehydes and ketones. These reactions take place at room temperature under mild conditions compatible with many functional groups, provide good yields of open-chain and cyclic homoallylic alcohols, including heterocyclic derivatives, afford moderate-to-high diastereoselectivity, and can be conducted enantioselectively by using chiral titanium catalysts.

Ti-catalyzed Barbier-type cyclizations and intermolecular reactions with conjugated aldehydes seem to be relatively fast and irreversible radical-coupling processes. The former probably proceeds through intramolecular coupling between a crotyl-type radical and a Ti^{III} -coordinated carbonyl group. The latter possibly occurs by intermolecular coupling between an allylic and a Ti^{IV} -bonded ketyl-type radical. Intermolecular reactions with ketones are the slowest processes described here. Their mechanism presumably proceeds via the generation of an organometallic allyl- Ti^{IV} intermediate followed by nucleophilic attack upon the carbonyl derivative. Intermolecular reactions with nonconjugated aldehydes are medium-rate processes in which both radical coupling and organometallic attack (summarized in Schemes 1 and 12 respectively) would seem to participate.

As a probable consequence of the radical coupling mechanism, the Ti-catalyzed α -prenylation of conjugated aldehydes is regioselective. This unusual property was advantageously exploited for the straightforward synthesis of the natural products rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene.

In recent years the development of enantioselective allylation reactions has become an important goal in chemical synthesis.^[59] In this work we have paved the way to Ti-catalyzed, enantioselective Barbier-type allylation, cyclization, and prenylation reactions. Nevertheless, currently

available titanium complexes only afforded moderate *ee*. At the moment, we are engaged in the rational design and synthesis of novel, more efficient chiral titanium catalysts.

Experimental Section

General details: For all reactions with titanocene, solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **10**,^[60] **11**,^[17] **12**,^[60] **13**,^[426] **15**,^[60] **22**,^[62] **23**,^[63] **24**,^[17] **25**,^[64] **27**,^[65] **37**,^[66] **38**,^[67] **39**,^[68] **41**,^[34] **47**,^[69] **48**,^[70] **49**,^[71] **51**,^[72] **65**,^[17] **66**,^[17] **73**,^[17] **77**,^[73] **81**,^[74] **89**,^[17] **90**,^[53] **92**,^[58] **95**,^[56] and **96**.^[57b]

General procedure for Ti^{III}-mediated Barbier-type allylations of nonconjugated aldehydes and ketones (GP1): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) in THF (1 mL) was added. Subsequently, a solution of allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 1 (products **10** and **11**) and in the Supporting Information (products **22–24**, **35–37**, and **47–50**).

General procedure for Ti^{III}-mediated Barbier-type allylations of conjugated aldehydes and ketones (GP2): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) and allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 1 (products **12–15**) and in the Supporting Information (products **25–27**, **38–41**, and **51**).

General procedure for Ti^{III}-catalyzed Barbier-type allylations of nonconjugated aldehydes and ketones (GP3): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (1 mL), and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products **10–11**, **22–24**, **35–37**, and **47–50** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 3 and Tables 2–4. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine, and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed.

General procedure for Ti^{III}-catalyzed Barbier-type allylations of conjugated aldehydes and ketones (GP4): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol), and allylic halide (2 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (4 mmol) were slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated

solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products **12–15**, **25–27**, **38–41**, and **51** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 3 and Tables 2–4. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed.

Ti-catalyzed chemospecific coupling of allyl chloride with decanal in the presence of 2-decanone: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (32 mg, 0.13 mmol) and Mn dust (282 mg, 5.13 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of decanal (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanone (100 mg, 0.64 mmol), and 2,4,6-collidine (621 mg, 5.13 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (279 mg, 2.56 mmol) were added. Subsequently, allyl chloride (49 mg, 0.64 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 9:1) to yield **10** (97 mg, 72%), **11** (trace) and the starting materials **2** (19 mg, 19%) and **3** (95 mg, 95%).

Preparation of compound 14: Following GP2 and GP4, compound **14** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (ddd, *J* = 19.2, 13.6, 9.6 Hz, 2H), 5.14 (m, 3H), 4.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.31 (brt, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.13 (brt, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 137.7 (C), 133.5 (CH), 130.6 (C), 126.0 (CH), 122.9 (CH), 116.8 (CH₂), 66.7 (CH), 41.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 25.34 (CH₂), 24.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 15.6 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 217.1724; found: 217.1567.

Preparation of compound 26: Following GP2 and GP4, compound **26** was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.58 (ddt, *J* = 16.4, 10.6, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), δ 5.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.32–2.26 (m, 1H), 1.96–1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.47–1.39 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.00 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 138.3 (C), 135.4 (CH), 130.6 (C), 116.2 (CH₂), 69.2 (CH), 40.4 (CH₂), 38.9 (CH₂), 33.6 (C), 33.0 (CH₂), 27.6 (CH₃), 27.0 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.3 ppm (CH₂); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 217.3058; found: 217.0932.

Preparation of compound 35: Following GP1 and GP3, compound **35** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (ddd, *J* = 20, 14, 10 Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 2.73 (brd, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.21 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 135.6 (C), 134.3 (CH), 131.6 (C), 124.5 (CH), 124.5 (CH), 118.7 (CH₂), 72.4 (C), 46.6 (CH₂), 41.8 (CH₂), 39.9 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.9 (CH₃), 16.2 ppm (CH₃), (one carbon signal was not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₆H₂₆O₂Na [M+Na]⁺: 259.3861; found: 259.2132.

Preparation of compound 36: Following GP1 and GP3, compound **36** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.88 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 7.7 Hz, 1H), 5.13 (brd, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.10 (brd, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.80–1.40 ppm (m, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 134.0 (CH), 118.7 (CH₂), 75.6 (C), 34.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.4 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.2 ppm (CH₂); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₃H₂₆O₂Na [M+Na]⁺: 219.1827; found: 219.1833.

Preparation of compound 40: Following GP2 and GP4, compound **40** was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (ddt, *J* = 13.7, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 1.32 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.37 ppm (dt, *J* = 10.9 Hz,

7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 146.3 (C), 133.8 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 119.4 (CH_2), 47.3 (CH_2), 21.7 (CH), 1.6 (CH_2), 0.6 ppm (CH_2) (one carbon signal was not observed); IR (film) ν_{max} = 3472, 3007 cm^{-1} ; HRMS EI: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ [$M-\text{H}$] $^+$: 187.1123; found: 187.1122.

Preparation of compound 50 (3:2 mixture of diastereomers): Following GP1 and GP3, compound **50** was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.03–5.86 (m, 2H), 5.21–5.10 (m, 4H), 4.68–4.59 (m, 2H), 4.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H)*, 4.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.28–4.25 (m, 4H), 3.98–3.62 (m, 3H), 2.51–2.25 (m, 4H), 1.60 (brs, 2H; both OH), 1.59 (s, 3H)*, 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)*, 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)*, 1.39 (s, 3H)*, 1.38 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 136.2 (CH)*, 135.6 (CH), 117.9 (CH_2), 116.7 (CH_2)*, 109.4 (C)*, 109.2 (C), 108.7 (C), 108.5 (C)*, 104.8 (C), 104.4 (C)*, 75.4 (CH), 72.8 (CH)*, 72.3 (CH), 71.1 (CH), 70.8 (CH)*, 70.6 (C), 70.2 (CH)*, 61.5 (CH_2), 61.2 (CH_2)*, 35.9 (CH_2), 35.7 (CH_2)*, 26.6 (CH_3), 26.5 (CH_3)*, 26.0 (CH_3), 26.0 (CH_3)*, 25.9 (CH_3)*, 25.8 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.0 ppm (CH_3)* (one carbon signal was not observed) (signals with asterisk correspond to the minor diastereomer); HRMS FAB: m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 323.3386; found: 323.3382.

General procedure for the synthesis of allylic bromides 54, 55, and 58–61 (GP 5): PbBr_2 (2 mmol) was added to a solution of the corresponding allylic alcohol (1 mmol); for the preparation of these allylic alcohols see Supporting Information) in Et_2O (20 mL) at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 4 h. Then, the mixture was diluted with Et_2O , washed with brine, and dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent was removed. The residue was used in the next step without further purification.

Preparation of allylic bromide 54: Following GP5, compound **54** was obtained as a colorless oil (48 mg, 70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.75–5.70 (m, 1H), 5.39–5.33 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.65 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.11 ppm (s, 3H). This compound is quite unstable and we could obtain neither ^{13}C NMR nor HRMS data.

Preparation of allylic bromide 55: Following GP5, compound **55** was obtained as a colorless oil (226 mg, 75%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.70 (dt, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 ppm (t, J = 7.5 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither ^{13}C NMR nor HRMS data.

Preparation of allylic bromide 58: Following GP5, compound **58** was obtained as a colorless oil (126 mg, 82%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (brd, J = 7.5 Hz, 4H) 7.72 (brt, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 5.86 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (brt, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 206.1 (C), 136.7 (C), 135.1 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 126.4 (CH), 89.4 (C), 38.0 (CH_2), 30.2 (CH_3), 28.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.8 ppm (CH_2).

Preparation of allylic bromide 59: Following GP5, compound **59** was obtained as a colorless oil (476 mg, 80%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.3, 2H) 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.78 (m, 1 H-*cis*), 5.32 (m, 1H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 206.8 (C), 143.7 (C), 136.2 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 45.3 (CH_2), 43.6 (CH_2), 42.9 (CH_2), 30.3 (CH_3), 25.5 (CH_2), 21.6 ppm (CH_3).

Preparation of allylic bromide 60: Following GP5, compound **60** was obtained as a colorless oil (72%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.75 (s, 1H), 5.76–5.69 (m, 1H), 5.57–5.49 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 ppm (t, J = 7.3 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither ^{13}C NMR nor HRMS data.

Preparation of allylic bromide 61: Following GP5, compound **61** was obtained as a colorless oil (65%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (s, 1H), 5.79–5.72 (m, 1H), 5.42–5.37 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (t, J =

8.4 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither ^{13}C NMR nor HRMS data.

General procedure for Barbier-type cyclizations promoted by $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$ (GP6): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$ (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of substrate **58** (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent was removed. Product **62** (73%) was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) and characterized by spectroscopic techniques.

General procedure for Barbier-type cyclizations catalyzed by $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$ (GP7): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$ (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and Me_3SiCl (4 mmol) were added. Finally, a solution of the corresponding substrate (**54**, **55**, and **58–61**; 1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent was removed. Products **56**, and **62–67** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 5 and the body text.

Preparation of compound 56: Following GP7, compound **56** was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.91 (ddd, J = 17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 17.1, 0.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.40–1.98 (m, 5H), 1.73 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.54 (td, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.20 ppm (s, 3H); NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7, (H₂-8, H₃-9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 172.7 (C), 171.8 (C), 137.9 (CH), 117.6 (CH_2), 69.4 (C), 54.9 (C), 52.9 (CH_3), 52.7 (CH_2), 46.7 (CH), 36.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.4 (CH_3), 26.6 ppm (CH_2); HRMS ES: m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 279.1202; found: 279.1192; the relative configuration of **56** was established on the basis of NOE-diff. experiments performed on its acetyl derivative **57**.

Preparation of compound 57: Treatment of **56** with acetyl chloride in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) generated compound **57** as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.83–5.68 (m, 1H), 5.22–5.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (dt, J = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26–2.19 (m, 2H), 2.15 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 ppm (td, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H); NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-6 β , (H₃-9, H-2, H-6 α), H₃-9, (H-2, H-6 α , H-6 β), H-6 α , (H-6 β , H₃-9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 172.3 (C), 171.6 (C), 167.3 (C), 137.0 (CH), 118.1 (CH_2), 83.2 (C), 54.4 (C), 52.9 (CH_3), 52.9 (CH_3), 49.2 (CH), 32.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.2 ppm (CH_2).

Preparation of disulfone 62: Following GP6 and GP7, compound **62** was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 5.80 (m, 1H), 5.19 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 14.8, 2.1 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J = 8.8, 5, 2 Hz, 1H), 1.24 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 139.6 (CH), 139.2 (C), 138.7 (C), 137.1 (CH), 136.9 (CH), 134.1 (CH), 133.7 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 120.8 (CH_2), 90.3 (C), 71.2 (C), 48.0 (CH), 37.6 (CH_2), 31.3 (CH_3), 29.8 (CH_2), 24.9 ppm (CH_2).

Preparation of piperidine 63: Following GP7, compound **63** was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.08 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 143.6 (C), 135.3 (CH), 133.5 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 118.8 (CH_2), 69.6 (CH), 50.9 (CH), 47.3 (CH_2), 43.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 25.1 (CH_3), 21.6 ppm

(CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺: 318.1139; found: 318.1137.

Preparation of piperidine 64: Following GP7, compound 64 was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.70 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 13.4, 2.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 11.3, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 11.8, 3.24 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J* = 12, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.15 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 143.7 (C), 134.7 (CH), 133.6 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 119.4 (CH₂), 116.9 (CH), 68.3 (CH), 49.6 (CH), 46.3 (CH₂), 42.3 (CH₂), 38.6 (CH₂), 28.7 (CH₃), 21.7 ppm (CH₃) (one carbon signal was not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺: 318.1139; found: 318.1137.

Preparation of disulfone 67: Following GP7, compound 67 was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (dt, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 2.50–2.25 (m, 3H), 1.80–1.50 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 2H), 1.10 ppm (s, 3H).

Ti-promoted Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 in the presence of Lewis acids: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of substrate 55 (1 mmol) and the Lewis acid ([Er(CF₃O₂S)₃] or BF₃ etherate; 2 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products 56 and 73 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in the body text.

Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 catalyzed by [TiCl₂Cp]₂: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial [TiCl₂Cp] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Finally, a solution of 55 (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Product 56 (64% yield) was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2).

Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 catalyzed by the Brintzinger's complex 52: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial Brintzinger's complex (52; 0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Finally, a solution of 55 (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) yielding products (–)-56 (36% yield, 20% ee) and (–)-73 (29% yield, 19% ee).^[47]

General procedure for Barbier-type prenylations of nonconjugated aldehydes and ketones promoted by Ti^{III} (GP8): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) in THF (1 mL) was added. Subsequently, prenyl halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products 76, 77, and 80–83 and 89 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spec-

troscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 9 and Scheme 13, and in Table 6.

General procedure for Barbier-type prenylations of nonconjugated aldehydes catalyzed by Ti^{III} (GP9): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, prenyl halide (2 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products 76, 77, 82, and 83 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 7. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed, thus obtaining the corresponding homoallylic alcohols.

General procedure for Barbier-type prenylations of conjugated aldehydes promoted by Ti^{III} (GP10): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and prenyl halide (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products 84–88 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 6.

General procedure for Barbier-type prenylations of conjugated aldehydes catalyzed by Ti^{III} (GP11): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol) and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and prenyl halide (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. Products 84 and 88 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 7. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed, thus obtaining the corresponding homoallylic alcohols.

Ti-catalyzed chemospecific coupling of prenyl bromide (74) with 2,5-dimethoxybenzaldehyde (79) in the presence of decanal (2): Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (299 mg, 1.2 mmol) and Mn dust (264 mg, 4.81 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of 2 (94 mg, 0.60 mmol), 79 (100 mg, 0.60 mmol), and 74 (90 mg, 0.60 mmol) in THF (2 mL) was slowly added and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent was removed. Prenylation product 88 (82% yield) and unchanged decanal were isolated by flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2).

Preparation of compound 76: Following GP8 and GP9, compound 76 was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.26 (brs, 16H), 0.89 ppm (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 135.2 (C), 120.3 (CH), 71.8 (CH), 36.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.9

(CH₂), 22.8 (CH₂), 18.1 (CH₃), 14.2 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₃₀ONa [M+Na]⁺: 249.2194; found: 249.2196.

Preparation of compound 80 (9:1 mixture of diastereomers): Following GP8, compound **80** was obtained as a colorless oil. Only signals for the major isomer are described; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.22 (m, 5H), 5.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.70 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.27 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 144.7 (C), 135.2 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 120.2 (CH), 76.1 (CH), 45.3 (CH), 33.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 17.9 (CH₃), 16.4 ppm (CH₃); MS (70 eV): *m/z* (%): 204 (5) [M]⁺, 186 (5), 171 (4), 143 (8), 135 (47), 117 (48), 106 (93), 91 (94), 81 (84), 70 (100).

Preparation of compound 82 (7:3 mixture of diastereomers): Following GP8 and GP9, compound **82** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.16 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.20–1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50–1.06 (m, 4H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) 0.90 ppm (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)*; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 135.3 (C)*, 131.3 (C), 124.9 (CH), 120.3 (CH)*, 120.3 (CH), 69.9 (CH), 69.5 (CH)*, 44.5 (CH₂), 44.4 (CH₂)*, 38.0 (CH₂)*, 37.1 (CH₂)*, 36.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 29.5 (CH₃), 29.2 (CH₃)*, 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₂)*, 25.5 (CH₂), 20.4 (CH₃), 19.3 (CH₃)*, 18.1 (CH₃)*, 17.7 ppm (CH₃) (signals with asterisk correspond to the minor diastereomer); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₂₇O [M–H]⁺: 223.2061; found: 223.2065.

Preparation of compound 83 (1:1 mixture of diastereomers): Following GP8 and GP9, compound **83** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.81 (dd, *J* = 10.8, 2 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.10–1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50–1.10 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 145.5 (CH), 131.1 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 113.3 (CH₂), 76.0 (CH), 75.6 (CH), 41.7 (C), 41.5 (C), 39.0 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.4 (CH₂), 35.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.1 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.0 (CH₃), 21.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 18.8 (CH₃), 17.6 ppm (CH₃) (some carbon signals were not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₂₇O [M–H]⁺: 223.2061; found: 223.2065.

Preparation of compound 84: Following GP10 and GP11, compound **84** was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.21 (d, *J* = 8.5, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 14.1, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz; DEPT): δ = 145.3 (C), 138.5 (C), 134.9 (C), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 119.9 (CH), 68.6 (CH), 39.6 (CH₂), 36.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₃), 18.1 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.7 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₂₆ONa [M+Na]⁺: 245.1881; found: 245.1876.

Preparation of compound 85: Following GP10, compound **85** was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 14.7, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (brd, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63–1.38 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.95 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 139.6 (C), 134.5 (C), 131.4 (C), 121.9 (CH), 71.1 (CH), 40.0 (CH₂), 35.8 (CH₂), 34.7 (C), 34.1 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.1 (CH₃), 26.0 (CH₂), 21.2 (CH₃), 19.4 (CH₂), 18.1 ppm (CH₃); IR (film) *v*_{max} = 3447, 2927 cm⁻¹; HRMS EI: *m/z* calcd for C₁₅H₂₆O [M]⁺: 222.1984; found: 222.1986.

Preparation of compound 86: Following GP10, compound **86** was obtained as a pale yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43–2.08 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.83 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 149.9 (C), 134.5 (C), 120.3 (CH), 117.7 (CH), 74.4 (CH), 42.3 (CH), 41.1 (CH), 37.8 (C), 33.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.2 (CH₂), 26.2 (CH₃), 25.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.0 ppm (CH₃); MS (70 eV): *m/z* (%): 202 (32) [M–H₂O]⁺, 187 (12), 159 (30), 151 (62), 131 (46), 117 (75), 105 (76), 91 (100).

Preparation of compound 87 (1:1 mixture of diastereoisomers): Following GP10, compound **87** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (brs, 1H), 5.10 (brt, *J* = 10 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 1.73–2.24 (m, 9H), 1.71 (s, 6H), 1.62 ppm (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 149.9 (C), 149.8 (C), 139.4 (C), 139.2 (C), 134.97 (C), 134.8 (C), 122.7 (CH), 121.7 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (CH), 108.6 (CH₂), 75.7 (CH), 75.5 (CH), 41.4 (CH), 41.2 (CH), 34.4 (CH₂), 34.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.4 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.9 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 18.1 ppm (CH₃) (two carbon signals were not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₅H₃₀ONa [M+Na]⁺: 243.1724; found: 243.1724.

Preparation of compound 88: Following GP10 and GP11, compound **88** was obtained as a colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz; DEPT): δ = 153.8 (C), 150.6 (C), 134.7 (C), 133.6 (C), 120.5 (CH), 112.9 (CH), 112.4 (CH), 111.4 (CH), 70.3 (CH), 36.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 25.9 (CH₃), 17.9 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₄H₂₆O₂Na [M+Na]⁺: 259.1412; found: 259.1407.

Barbier type α-prenylation of conjugated aldehyde 79 catalyzed by the Brintzinger's complex 52: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial complex **52** (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol) and Me₃SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, a solution of **79** (1 mmol) and **74** (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine, and dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc, 8:2) yielding product (–)-**88** (21 % yield, 29% ee).^[47]

Preparation of aldehyde 93: A sample of MnO₂ (188 mg, 2.16 mmol) was added to a solution of (*E*)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl benzoate (150 mg, 0.72 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), and the mixture was stirred for 8 h at RT. Then, the solution was filtered and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) to yield aldehyde **93** (147 mg, 100%) as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.22 (dt, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 1.85 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 194.2 (C), 166.2 (C), 145.8 (CH), 140.6 (C), 133.4 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 61.3 (CH₂), 9.6 ppm (CH₃).

Ti-catalyzed prenylation of 93: Following the general procedure GP11, alcohol **94** was obtained (84 mg, 63%) as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (dd, *J* = 10, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 5.77 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.68 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C), 143.1 (C), 135.4 (C), 132.9 (CH), 130.5 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 119.7 (CH), 119.5 (CH), 76.3 (CH), 61.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 18.1 (CH₃), 12.6 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd for C₁₇H₂₆O₂Na [M+Na]⁺: 297.1469; found: *m/z* 297.1463.

Synthesis of rosidifol (90): K₂CO₃ (160 mg, 1.16 mmol) was added to a solution of alcohol **94** (84 mg, 0.3 mmol) in MeOH (5 mL), and the mixture was stirred for 24 h at RT. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with water, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent was removed. The crude was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 1:1) to yield rosidifol (**90**)^[51] (38 mg, 73 %).

Ti-catalyzed prenylation of 95: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₄Cp₂] (27 mg, 0.11 mmol) and Mn dust (239 mg, 4.35 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde **95** (150 mg, 0.54 mmol), 2,4,6-collidine (527 mg, 4.35 mmol), and **74** (162 mg, 1.09 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (232 mg, 2.14 mmol) were simultaneously added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic

layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 7:3) to give **96** (153 mg, 72%).

Synthesis of aldehyde 97: Dess-Martin periodinane (771 mg, 1.82 mmol) was added to a solution of *trans,trans*-farnesol (200 mg, 0.909 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). The suspension was stirred for 4 h at RT. Then, the solvent was partially removed, Et_2O (20 mL) was added and the mixture was washed with a 1:1 mixture of saturated solution of NaHCO_3 and 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 85:15) to give **97** (164 mg, 82%) as a colorless oil.

Ti-catalyzed "head to head" coupling between 97 and 98. Synthesis of 92: Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ (23 mg, 0.09 mmol) and Mn dust (198 mg, 3.6 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (436 mg, 3.6 mmol) in THF (1 mL) and Me_3SiCl (232 mg, 2.14 mmol) were simultaneously added. Subsequently, a solution of **97** (100 mg, 0.45 mmol) and commercial **98** (217 mg, 0.9 mmol) in THF (2 mL) were slowly added and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) to give **92** (145 mg, 76%) as a colorless oil.

Acknowledgements

We thank the Spanish Ministry of Education and Science (MEC) (projects CTQ2005-08402 and "Factoría de Cristalización, Consolider-Ingenio-2010") and the "Junta de Andalucía" (JA) (project P05-FQM-1111 and aids to the group FQM339) for financial support. R.E.E. thanks MEC for her fellowship. J.J. thanks MEC and the University of Granada for his "Juan de la Cierva" contract. N.F. and M.P. thank JA for their fellowships. D.C.L. thanks CSIC-EU for his I3P postdoctoral research contract. We thank our English colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

[1] P. Barbier, *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110–111.

[2] a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Wiley, New York, **2001**, p. 1210; b) M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, **2002**, pp. 580–581.

[3] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum, New York, **2001**, p. 458; b) C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis* **1977**, 18–30.

[4] Allylation reactions not only form C–C bonds, but also incorporate into products a new double bond that can be subsequently functionalized.

[5] For a list of metals capable of promoting Barbier-type allylations, see: R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, pp. 1126–1133.

[6] For an excellent review of Cr-based C–C bond-forming methods, including Nozaki–Hiyama–Kishi reactions, see: a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991–1045; for a recent review of asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi reactions, see: b) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424.

[7] For a review of SmI_2 chemistry, including the samarium Barbier reaction, see: a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; for detailed mechanistic aspects of this reaction, see: b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943–961.

[8] For a recent review of Ti-based enantioselective synthesis, see: D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126–2208.

[9] For a recent overview of synthesis and reactivity of allyltitanium derivatives, see: J. Szymoniak, C. Moise in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 451–474.

[10] Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, generated in situ by stirring commercial $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ with Zn or Mn dust in THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer $[\text{TiClCp}_2]$ and the dinuclear species $[\text{TiClCp}_2]_2$; see: a) R. J. Enemark, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095–2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; c) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371; for clarity's sake we usually represent this complex as $[\text{TiClCp}_2]$, except in the case in which the dimer character of the species involved is relevant (see Scheme 7 and related discussion).

[11] For protic titanocene-regenerating agents, see: a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107–109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859. For aprotic ones, see: d) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.

[12] A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629.

[13] For selected reports on epoxide openings promoted by stoichiometric $[\text{TiClCp}_2]$, see: a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997, and references therein; b) A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual-Coca, A. Ramos-Silvo, R. Rubio-González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607–609; c) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571; d) D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4316–4318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220–4222; e) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5648–5652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526; for selected reports on titanocene-catalyzed epoxide openings, see reference [11] and: f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; g) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206–3208; h) A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3815–3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690; i) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; j) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983–4990; k) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806; l) J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071–7077; m) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8272; n) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.

[14] For pinacol couplings promoted by stoichiometric $[\text{TiClCp}_2]$, see: a) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718; for titanocene(III)-catalyzed pinacol couplings, see: b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458; c) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070–2071; d) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673–2676; e) T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Murguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248; f) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125–131.

[15] R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433–5436.

[16] a) J. D. Parrish, D. R. Sheldon, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615–3617; b) L. Sgreccia, M. Brandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umami-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191–3197; c) R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616–1619.

- [17] A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. Echavarren, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7625–7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519.
- [18] For pertinent reviews, see: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788; b) A. Gansäuer, M. Pierobon in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 207–220; c) A. Gansäuer, B. Rinker, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017–7026; d) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475; e) A. Gansäuer, B. Rinker in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 435–450; f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; g) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35; h) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91; i) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- [19] M. W. Rathke, P. Weipert in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 277–299.
- [20] G. Cahiez, P. Y. Chavant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7373–7376.
- [21] Additionally, we performed a control experiment in the absence of titanium by treating benzaldehyde with allyl bromide and Mn dust in THF at RT, in which we recovered the starting aldehyde unchanged, thus confirming that under our conditions Mn dust does not promote Barbier-type allylations.
- [22] All yields reported in this paper refer to isolated products.
- [23] In analogy with that which occurs with SmI_2 (see ref. [7b]), the reaction between $[\text{Ti}^{\text{III}}\text{ClCp}_2]$ and an allylic halide presumably leads first to $[\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl(X)Cp}_2]$ (X = Cl or Br) and an allylic radical. In this way, high concentrations of allylic radicals might facilitate radical-radical homocouplings leading to Wurtz-type byproducts, with the consequent fall in the yield of the desired carbonyl allylation product.
- [24] L. Yu-Ran, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **2003**.
- [25] For an excellent overview of the use of organometallic species in organic synthesis, see: a) L. S. Hegeudus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**; for recent overviews on organometallic catalysts, see: b) *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis* (Eds.: M. Shibasaki, Y. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Catalysts for Fine Chemical Synthesis. Metal Catalysed Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions*, Vol. 3 (Eds.: S. M. Roberts, J. Xiao, J. Whittall, T. E. Pickett), Wiley, New York, **2004**.
- [26] It should be noted that both the excess of Mn and 2,4,6-collidine can be recovered at the end of the experiments by filtering and simple acid-base extraction respectively. Subsequently, both recovered collidine and Mn dust can be employed in further experiments.
- [27] S. Jana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6575–6577.
- [28] For the yields obtained in the allylation of aldehydes **16–21** and ketones **28–34** promoted by stoichiometric proportions of $[\text{TiClCp}_2]$, see Supporting Information.
- [29] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181.
- [30] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [31] M. Gaudemar, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1689–1691.
- [32] L. A. Paquette, P. C. Lobben, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5604–5616.
- [33] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441–1454.
- [34] L. Zhao, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291–3294.
- [35] For an interesting discussion on the rearrangement of cyclopropane substituted ketyl radicals, see: J. P. Stevenson, F. J. Woodward, J. M. Tanko, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4271–4281.
- [36] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [37] For a Nobel Lecture on this topic, see: a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; for recent reviews highlighting the growing impact of asymmetric catalysis, see: b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 59–72; c) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 77–86; for recent reviews on enantioselective radical processes, see: d) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3295; e) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280–7286.
- [38] A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542.
- [39] The absolute *S* configuration of (–)-**25** was tentatively assigned by comparing its optical rotation with those of (R)-(+)-1-phenyl-but-3-en-1-ol, (R)-(+)-1-(3-methoxyphenyl)-but-3-en-1-ol, and (R)-(+)-1-(4-methoxyphenyl)-but-3-en-1-ol; see: A. V. Malkov, P. Ramírez-López, L. Biedermannová, L. Ruliek, L. Dufková, M. Kotorá, F. Zhu, P. Kočovský, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341–5348.
- [40] Enantiomeric excess was roughly determined with the aid of chiral lanthanide NMR shift reagents; see: L. M. Sweeting, D. C. Crans, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273–2276.
- [41] W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109–4117.
- [42] a) M. T. Reetz, M. Sauerwald, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2292–2295; b) A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881–3882, and references therein.
- [43] Equatorial methyl groups of products **56** (1.20 ppm) and **62** (1.24 ppm) came into resonance at lower fields than axial methyl groups of the respective isomers **73** (1.13 ppm) and **67** (1.10 ppm). Moreover, equatorial alcohols **73** and **67** showed higher polarity than axial alcohols **56** and **62**.
- [44] Intramolecular additions of radicals to carbonyl groups generally are unfavourable, reversible processes. Nevertheless, carbonyl coordination with Ti^{III} makes the process relatively fast and irreversible. For an interesting discussion on this subject, see: A. Fernández-Mateos, P. Herrero Tejjón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.
- [45] In this experiment we used an stoichiometric proportion of $[\text{TiClCp}_2]$ to facilitate allylic radical trapping by this reagent.
- [46] a) For an overview on the hard-soft acid-base theory, see reference [2b] pp. 84–93; for seminal works on this item, see: b) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539; c) R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827–1836.
- [47] Enantiomeric excess measured by chiral HPLC.
- [48] For an overview of the chemistry and biosynthesis of terpenoids, see: J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, Longman Scientific & Technical, Essex, **1994**, pp. 289–359.
- [49] a) B.-S. Guo, W. Doubleday, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4710–4711; b) A. Yanagisawa, S. Habaue, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130–6141; c) B. Hamann-Gaudinet, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 39–47; d) S. Matsukawa, Y. Funabashi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1007–1010.
- [50] It is known that prenyl radicals are prone to react at the α -position; see: S. Yamago, M. Hashidume, J. Yoshida, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6805–6813.
- [51] F. Sato, K. Iida, S. Ijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140–1141.
- [52] Activation energies for radical-radical coupling reactions (in which one C–C bond is formed but none is broken) are very low (near to zero for small alkyl radicals); see: T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper & Row, New York, **1987**, p. 738.
- [53] For previously reported synthesis of rosiridol, see: a) B.-C. Hong, J.-H. Hong, Y.-C. Tsai, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 482–484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468–470; b) E. Schöttner, K. Simon, M. Friedel, P. G. Jones, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5580–5582.
- [54] a) R. Majima, C. Kuroda, *Acta Phytochim.* **1922**, *1*, 43–65; b) H. J. Brockmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *521*, 1–47.
- [55] S. R. Pulley, B. Czako, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511–5514.

- [56] E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, V. P. Papageorgiou, Z. F. Plyta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1795–1803, and references therein.
- [57] a) A. Terada, Y. Tanoue, A. Hatada, H. Sakamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 205–213; b) S. Torii, K. Akiyama, H. Yamashita, T. Inokuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2917–2922; c) K. C. Nicolaou, D. Hepworth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 864–866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 839–841; d) Q. Lu, W. Liu, J. Ding, J. Cai, W. Duan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1375–1378; e) Q. Lu, H. L. Tang, Q. S. Shao, J. C. Cai, *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 172–174.
- [58] a) D. Zhang, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1641–1642; b) H.-U. Humpf, N. Berova, K. Nakanishi, M. B. Jarstfer, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3539–3542; c) M. B. Jarstfer, D.-L. Zhang, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8834–8845.
- [59] For a recent overview of asymmetric allylation reactions, see: a) R. W. Hoffman in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Eds.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 27–31; for a recent report on Ir-catalyzed enantioselective allylations, see: b) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340–6341.
- [60] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [61] W. Oroshnik, G. Kamas, R. A. Mallory, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2325–2329.
- [62] S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620–6628.
- [63] R. Guyon, P. Villa, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1375–1384.
- [64] H. C. Aspinall, J. S. Bissett, N. Greeves, D. Levin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 319–321.
- [65] Y. Nagano, A. Orita, J. Otera, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 643–646.
- [66] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321–5334.
- [67] J. G. Kim, K. W. Waltz, I. F. García, D. Kwiatkowski, J. P. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580–12585.
- [68] S. P. Jong, J. M. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533–3537.
- [69] G. A. Molander, D. J. St. Jean, Jr., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861–3865.
- [70] S. Baskaran, I. Islam, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 891–895.
- [71] P. Dionne, B. T. Ngatchat, D. Poirier, *Steroids* **1997**, *62*, 674–681.
- [72] J. Barluenga, I. Pérez-Sánchez, M. G. Suero, E. Rubio, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7225–7235.
- [73] T. Tsuji, S. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 2–3.
- [74] C. Gosmini, Y. Rollin, J. Perichon, C. Wakselman, M. Tordeux, L. Marival, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6027–6034.

Received: October 21, 2008
Published online: January 21, 2009

CONCLUSIONES

- Se ha demostrado mediante estudios químicos y electroquímicos que las parejas dialcoxibenceno/bisacetales de quinona cumplen con los requisitos impuestos para actuar como un “fusible molecular”.
- Los estudios teóricos realizados predicen que la mejor relación del cambio *on/off* se obtendrá empleando átomos de azufre como conectores entre la molécula y los electrodos. Además hemos encontrado que esta relación de cambio *on/off* se mejora mediante la sustitución del anillo central con grupos fuertemente desactivantes.
- Se ha estudiado que la combinación de antracenos con monómeros derivados de *p*-dimetoxibencenos son en principio sistemas poliestables útiles para su utilización como sistemas de almacenamiento de información.
- Se ha conseguido la síntesis de oligómeros de *o*-fenilacetileno cerrados covalentemente con una estructura que podría actuar como una nanobobina. El paso de corriente de un extremo a otro tendría lugar a través de la estructura helicoidal conjugada sin que exista contacto entre los anillos de bencenos superpuestos. Además estos productos pueden actuar como sensores de presión al modificarse la conducción a través de ellos cuando se ejerce presión sobre uno de los anillos.
- Se ha encontrado que el NaB(OMe)_4 , preparado fácilmente por reacción de dos productos comunes y económicos como son el borohidruro sódico y el metanol, posee una combinación ideal de una base de Lewis y un ácido de Lewis para catalizar las adiciones de Michael de nucleófilos estabilizados.

Los resultados obtenidos durante la realización de la presente Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes publicaciones científicas:

- Rodríguez-Bolivar, S.; Gómez-Campos, F.M.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Fuentes, N.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Carceller, J.E.; Parra, A.; Cuerva, J.M. *Phys. Rev. B*, **2011**, 83, 125424 (1-11).
- Fuentes, N.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Parra, A.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J.M.; Marcos, M.L.; Buñuel, E.; Ribagorda, M.; Carreño, M.C.; Cárdenas D.J.; Cuerva, J.M. "On/off electrochemical switches based on quinone-bisketals", *Chemical Communications*, **2011**, 47, 1586-1588. Este artículo ha recibido una mención especial en la revista Chemicals&Engineering News.
- Estévez, R.E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J.M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J.M.; Oltra, E. "Ti-Catalyzed Barbier-Type Allylations and Related Reactions", *Chemistry a European Journal*, **2008**, 15, 2774-2791.
- Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M., "Divergent Titanium-Mediated Allylations with Modulation by Níkel or Palladium", *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, 47, 7515-7519.
- Campaña, A. G.; Fuentes, N.; Gómez-Bengoa, E.; Mateo, C.; Oltra, J. E.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M. "Sodium Tetramethoxyborate: An Efficient Catalyst for Michael Additions of Stabilized Carbon Nucleophiles", *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 8127-8130.
- Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E., "Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by Ti^{III} and Late Transition Metals", *Organic Letters*, **2007**, 9, 2195-2198.

