

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DOCTORADO EN QUÍMICA

***DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS
UTILIZANDO SISTEMAS MULTIMETÁLICOS***

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

presentada por

IRENE RODRÍGUEZ MÁRQUEZ

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA

con mención de DOCTOR INTERNACIONAL

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Irene Rodríguez Márquez
ISBN: 978-84-9163-139-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/45378>

La doctorando IRENE RODRÍGUEZ MÁRQUEZ y los directores de la tesis JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL y ARACELI GONZÁLEZ CAMPAÑA, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Enero 2017

Doctorando

Fdo.: Irene Rodríguez Márquez

Director/es de la Tesis

Fdo.: Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Araceli González Campaña

Los doctores JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL y ARACELI GONZALEZ CAMPAÑA,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada "*Desarrollo de nuevas metodologías sintéticas utilizando sistemas multimetálicos*", ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada Irene Rodríguez Márquez y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Enero 2017.

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Dra. Araceli González Campaña

PRÓLOGO

El trabajo realizado durante la presente Tesis Doctoral se ha dividido en dos bloques diferentes, que se corresponden con las dos principales líneas de investigación que actualmente se desarrollan en nuestro grupo. El primer bloque (bloque A) describe el trabajo realizado en el campo de la química de radicales libres mediada por complejos de titanoceno(III) y engloba los capítulos I y II. El segundo bloque (bloque B, constituido por el capítulo III) está dedicado al diseño, síntesis, caracterización y evaluación de las propiedades físicas de modelos distorsionados de tipo nanografeno bien definidos estructuralmente y que incluyen un defecto de siete miembros en su estructura, con posible aplicación en electrónica molecular.

El bloque A consta en primer lugar de una introducción sobre aspectos generales de la química del complejo cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) (Cp_2TiCl), además de los capítulos indicados. Por otra parte, cada capítulo está organizado en varias secciones, como son los antecedentes, los objetivos, la discusión de los resultados obtenidos y las conclusiones que se extraen de dicho trabajo, estas últimas escritas en inglés. Por último, este bloque recoge, también en inglés, la Parte Experimental de cada apartado, describiendo los protocolos experimentales utilizados en cada uno de los capítulos, así como la caracterización espectroscópica de los nuevos compuestos obtenidos.

El capítulo I se ha titulado "**Reacciones de alilación intramolecular de epóxidos catalizadas por titanoceno(III)**". En primer lugar se presentan unos breves antecedentes sobre la reactividad de los epóxidos en reacciones de acoplamiento y en reacciones de alilación, y posteriormente se exponen los resultados obtenidos durante el estudio de dicha reacción de alilación intramolecular de epóxidos a partir de carbonatos alílicos utilizando el complejo de Cp_2TiCl como catalizador.

El capítulo II se ha titulado "**Reacciones de ciclación inter e intramolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico [Ti]/[Ni]**". En primer lugar se presenta una breve introducción acerca de las reacciones de adición conjugada así como de las reacciones de adición intramolecular tipo Michael. A continuación se muestran los resultados obtenidos durante el estudio de las reacciones de carbociclación tipo Michael de haluros arílicos y alquinílicos sobre alquenos activados empleando la combinación [Ti]/[Ni].

El bloque B de la presente Tesis Doctoral comienza con la presentación de una introducción general donde se muestran las diferentes estrategias de síntesis de estructuras de tipo grafeno y de hidrocarburos policíclicos aromáticos, centrándose principalmente en las reacciones de ciclotrimerización de alquinos y en las reacciones de ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular. Además, también se describen los antecedentes existentes sobre la preparación de nanografenos distorsionados con defectos estructurales.

El capítulo III se titula "***Nanografenos distorsionados con defectos estructurales***". En este capítulo la discusión de los resultados se centra en el desarrollo de una ruta sintética para la obtención de nanografenos distorsionados con defectos de siete miembros de diferente tamaño y geometría. Además, se presenta la evaluación de las propiedades ópticas (estudios de absorbancia y fluorescencia) y electrónicas de los nanografenos sintetizados.

A continuación se recoge, en inglés, la *Sección Experimental* de esta línea de trabajo, describiendo los protocolos experimentales utilizados en esta parte de la Tesis Doctoral, así como la caracterización de los nuevos compuestos obtenidos.

En la siguiente sección se recogen, también en inglés, las conclusiones generales extraídas del trabajo completo de esta Tesis Doctoral.

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

PROLOGUE

The work presented in this PhD thesis has been organized in two different sections, corresponding to the main researching lines developed by our group nowadays. The first section (section A) depicts the work done in the field of free radical chemistry mediated by titanocene(III) complexes, and involves chapters I and II. The second section (section B, chapter III) describes the design, synthesis, characterization and evaluation of the physical properties of distorted nanographenes including one seven-membered ring into their hexagonal network to apply them in new devices.

Section A consists on a general introduction about the chemistry of complex bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride (Cp_2TiCl), and the indicated chapters. Moreover, each chapter has been organized in several parts, as backgrounds, objectives, discussion of the results and conclusions. Finally, this section includes the *Experimental Section*, describing experimental protocols performed and the characterization of all the new organic compounds synthesized in this PhD thesis.

Chapter I has been entitled "***Reacciones de alilación intramolecular de epóxidos catalizadas por titanoceno(III)***". This chapter has been organized as follows: An introduction about the reactivity of epoxides in cross coupling reactions and in allylation reactions found in literature. Second, the results obtained for the intramolecular epoxide allylation using allyl carbonates and catalyzed by the complex Cp_2TiCl .

Chapter II has been entitled "***Reacciones de ciclación inter e intramolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálicos [Ti]/[Ni]***". This chapter has been organized as follows: A general overview about some conjugate addition reactions and an introduction about the intramolecular Michael-type reaction found in literature. Second, the results obtained for the direct conjugate addition of aryl and alkenyl halides to α,β -unsaturated carbonyls using the combination of a nickel catalyst and Cp_2TiCl .

Section B of this PhD thesis presents a general introduction, where different strategies for the synthesis of nanographenes and polycyclic aromatic hydrocarbons are described. We have focused this introduction basically on cyclotrimerization reactions of alkynes and on cyclodehydrogenation reactions. In addition, the background about distorted nanographenes including non-hexagonal rings is also included.

Chapter III has been entitled "***Nanografenos distorsionados con defectos estructurales***". In this chapter, the discussion of the results is focused on the development of a synthetic route to construct nanographenes incorporating seven-membered rings into a hexagonal network of increasing size. Study of the physical properties of the resulting compounds is also included.

We have included an *Experimental Section* with the description of the experimental protocols carried out in this chapter as well as the characterization of all the new compounds obtained.

Finally, we have presented the *General Conclusions* of the work developed in this Thesis.

Additionally, we have included other results obtained during the development of this thesis that can be found as *Annexes*.

ÍNDICE

BLOQUE A	17
INTRODUCCIÓN	19
1. <i>Los complejos de titanoceno(III) como herramientas en síntesis orgánica</i>	21
1.1 <i>Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizadas por Ti(III)</i>	24
1.2 <i>Reacciones de haluros activados mediadas por Ti(III)</i>	29
1.3 <i>Reacciones de grupos carbonilo mediadas por Ti(III)</i>	36
CAPÍTULO I	43
<i>REACCIONES DE ALILACIÓN INTRAMOLECULAR DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)</i>	43
ANTECEDENTES	45
1. <i>Reacciones de acoplamiento cruzado de epóxidos</i>	47
2. <i>Reacciones de alilación de epóxidos</i>	49
OBJETIVOS	59
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	65
1. <i>Reacciones de alilación intramolecular de epóxidos catalizadas por Cp₂TiCl</i>	67
CONCLUSIONS	75
CAPÍTULO II	79
<i>REACCIONES DE CICLACIÓN INTER E INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Ni</i>	79
ANTECEDENTES	81
1. <i>Reacciones de adición conjugada</i>	83
2. <i>Reacciones de ciclación intramolecular tipo Michael</i>	87

OBJETIVOS	93
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	99
1. <i>Reacciones de ciclación intramolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico Ti/Ni de haluros arílicos</i>	101
2. <i>Reacciones de adición intermolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico Ti/Ni de haluros arílicos y alquinílicos</i>	107
3. <i>Estudios mecanísticos</i>	114
CONCLUSIONS	123
EXPERIMENTAL SECTION	127
BLOQUE B	191
CAPÍTULO III	193
<i>NANOGRAFENOS DISTORSIONADOS CON DEFECTOS ESTRUCTURALES</i>	193
INTRODUCCIÓN	195
1. <i>Grafeno</i>	197
1.1 <i>Defectos estructurales en el grafeno</i>	199
1.1.1 <i>Tipos de defectos estructurales</i>	201
2. <i>Nanoribbons de grafeno</i>	206
2.1 <i>Métodos de síntesis de nanoribbons de grafeno</i>	208
2.1.1 <i>Métodos top-down</i>	209
2.1.2 <i>Métodos bottom-up</i>	214
3. <i>Hidrocarburos policíclicos aromáticos</i>	231
3.1 <i>Estructura geométrica y electrónica de los hidrocarburos policíclicos aromáticos</i>	232

3.2 Métodos convencionales para la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos	234
3.2.1 Ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular. Reacción de Scholl	236
3.3 Métodos no convencionales para la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos	249
4. Defectos estructurales de anillos de siete y ocho miembros	252
4.1 Defectos estructurales de anillos de siete miembros	253
4.2 Defectos estructurales de anillos de ocho miembros	259
5. Compuestos aromáticos policíclicos contorsionados	261
6. Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos	271
6.1 Mecanismo de la reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos	273
6.2 Regioselectividad de las reacciones de ciclotrimerización de alquinos	276
6.3 Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos catalizadas por cobalto	278
6.4 Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio	283
OBJETIVOS	287
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	291
1. Reacciones de acoplamiento de Sonogashira	293
2. Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos	297
3. Reacciones de ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular (reacción de Scholl)	301
4. Reacciones sobre el grupo carbonilo	309
5. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Ni(0)	313
5.1 Reacción de hidrogenolisis catalizada por Ni(0)	319
6. Etapa final de ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular	320
7. Expansión de la estructura de los nanografenos mediante la reacción de ciclotrimerización de alquinos	328
8. Estudios electroquímicos	331

9. <i>Estudio de las propiedades ópticas</i>	335
10. <i>Estudios teóricos</i>	338
CONCLUSIONS	343
EXPERIMENTAL SECTION	347
GENERAL CONCLUSIONS	389
ANNEXES	393
A. <i>Ti/Ni-based multimetallic system for the efficient allylation of carbonyl compounds</i>	395
B. <i>Two-dimensional carbon-based conductive materials with dynamically controlled asymmetric Dirac cones</i>	401
LISTA DE PUBLICACIONES	411

BLOQUE A

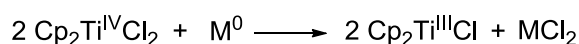
BLOQUE A

INTRODUCCIÓN

1. LOS COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) COMO HERRAMIENTAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

La química de radicales libres es una herramienta muy útil en Química Orgánica para la formación de enlaces C – C. Esto se debe a los siguientes factores: a) la fácil generación de radicales en condiciones de reacción muy suaves, b) la amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales y disolventes, y c) la alta selectividad que presentan las distintas transformaciones.¹

Dentro de este contexto se han empleado metales en bajo estado de oxidación, como Sm(II)^{2,3} y Ti(III).³ Este último, además de ser un excelente agente de transferencia monoeléctrica, presenta una baja toxicidad y un bajo coste. Así, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), Cp₂TiCl o titanoceno(III), caracterizado por Green en 1972,⁴ ha demostrado ser un reactivo muy útil debido a una serie de características particulares. En primer lugar, se puede generar fácilmente por agitación *in situ* de un complejo comercial de titanio(IV), Cp₂TiCl₂, con un metal reductor como Mn,⁵ Zn,⁶ o Mg⁷ (Esquema 1).



Esquema 1

Estos complejos cristalizan como especies trinucleares en estado sólido (Cp₂TiCl)₂MCl₂ (Figura 1).^{5,7} Sin embargo, se ha demostrado que en disolución de THF, el complejo se encuentra en equilibrio entre la especie monómera Cp₂TiCl (I) y la dímera (Cp₂TiCl)₂ (II),⁸ independientemente de su forma de preparación.

¹ P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in organic chemistry*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vols. 1 y 2.

² G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.

³ A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

⁴ M. L. H. Green, C. R. J. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

⁵ D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199.

⁶ R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382.

⁷ D. W. Stephan, *Organometallics* **1992**, *11*, 996-999.

⁸ R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

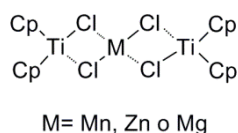


Figura 1

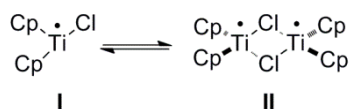


Figura 2

Este complejo posee una configuración electrónica d^1 en su capa de valencia, que es la responsable de sus propiedades como agente de transferencia monoeléctrica. Es decir, ambas especies, **I** y **II**, poseen electrones desapareados que les confieren dicho carácter de reductor monoeléctrico. Su valor del potencial de reducción experimental (E^0) es de -0.8 eV frente a Fc^+/Fc por lo que su poder reductor es suave.^{8,9} Dichos estudios también han demostrado que la transferencia monoeléctrica ocurre habitualmente mediante un proceso de transferencia de esfera interna debido a la vacante de coordinación que presenta la especie **I** (Cp_2TiCl , complejo de 15 electrones), que permite la coordinación previa de heteroátomos al complejo de titanio(III). Estas características hacen del titanoceno(III) un agente capaz de promover una gran variedad de procesos radicalarios con una amplia variedad de sustratos como epóxidos, grupos carbonilos y haluros activados.

Los procesos mediados por los complejos de titanoceno(III) se han revelado en los últimos años como una poderosa herramienta en síntesis orgánica, dando lugar a nuevos métodos de formación de enlaces C – C que transcurren a través de química de radicales libres a temperatura ambiente, en condiciones de reacción bastantes suaves y siendo compatibles con gran número de grupos funcionales.¹⁰

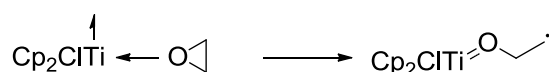
Además, como se ha comentado inicialmente, la química de radicales libres desempeña un papel muy importante en síntesis orgánica. Los intermediarios de naturaleza

⁹ a) Y. Mugnier, C. Moise, E. Laviron, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *210*, 69-72; b) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2004**, *23*, 1866-1874.

¹⁰ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.: Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, Vol. 2; c) J. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91; d) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25-52; e)

radicalaria son estables en condiciones prácticas, por lo que alcoholes e incluso agua se pueden usar como disolventes en química de radicales.

Los trabajos pioneros desarrollados por Nugent y RajanBabu demostraron que los anillos de oxiranos se podían abrir de forma homolítica en presencia de Cp_2TiCl ,¹¹ generando así radicales carbonados que se pueden emplear posteriormente en muchas transformaciones interesantes, como son las ciclaciones radicalarias, adiciones de tipo Michael, desoxigenaciones de epóxidos, etc.



Esquema 2

Sin embargo, una limitación importante de este reactivo es su utilización en cantidades estequiométricas. Una posible solución sería emplear en la reacción un regenerador de Cp_2TiCl_2 y un metal corrector, que cerrarían el ciclo catalítico. En este contexto, se han desarrollado diversos regeneradores de Cp_2TiCl_2 en función de la naturaleza de los intermedios de titanio(IV) formados. Así, para la regeneración del complejo inicial a partir de alcóxidos de titanio(IV), Gansäuer y colaboradores emplearon clorosilanos y clorhidrato de colidinio¹² (**III**, Figura 3). Posteriormente, nuestro grupo de investigación desarrolló un agente regenerador de Cp_2TiCl_2 más general, no sólo eficaz a partir de especies de alcoxi-titanio(IV), sino también a partir de especies como $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$ y $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$. Este regenerador es el cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio (**IV**, Figura 3), derivado aprótico de la mezcla 2,4,6-colidina y Me_3SiCl .¹³

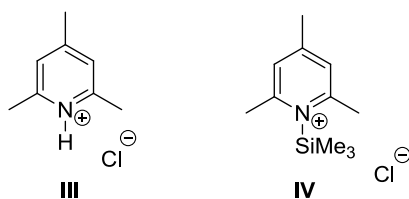


Figura 3

¹¹ W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562.

¹² A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103.

¹³ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

El uso de cantidades subestequiométricas del complejo metálico permite, de manera más efectiva, el desarrollo de versiones enantioselectivas de este tipo de reacciones, ya que la mayoría de los complejos de titanio(IV) quirales¹⁴ empleados son caros y/o difíciles de sintetizar. Algunos de estos complejos se muestran en la siguiente figura:

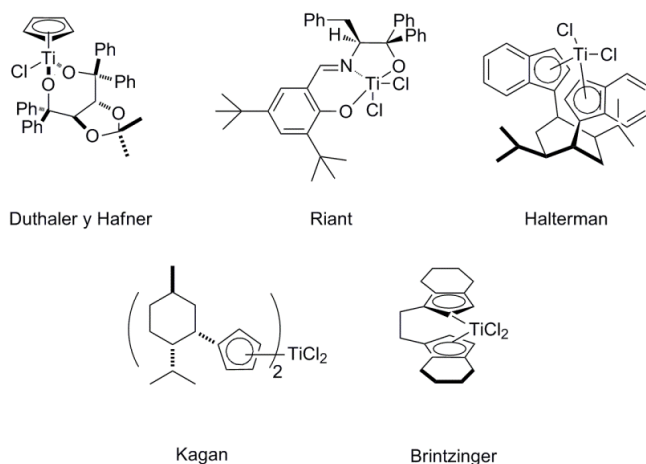


Figura 4

1.1 Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizadas por Ti(III)

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en química orgánica, que se pueden preparar fácilmente a partir de sustratos de partida accesibles como alquenos, dioles o grupos carbonilo.¹⁵ Su síntesis enantioselectiva también se puede abordar gracias a los distintos métodos de epoxidación asimétrica desarrollados fundamentalmente por Jacobsen, Sharpless o Shi.¹⁶

En presencia de agentes nucleófilos o ácidos se producen las aperturas heterolíticas de los mismos. Entre 1989 y 1994, Rajanbabu y Nugent describieron el proceso de apertura homolítica de epóxidos mediado por Cp_2TiCl .^{11,17} Con un exceso de este reactivo, el enlace C–O

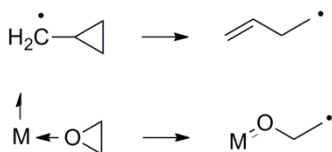
¹⁴ a) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336; b) A. Bensari, J.-L. Renaud, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865; c) Z. Chen, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2276-2277; d) E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 297-309; e) F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233-247.

¹⁵ R. G. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, ed. Wiley-VCH, New York, **1999**, vol. 2.

¹⁶ M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

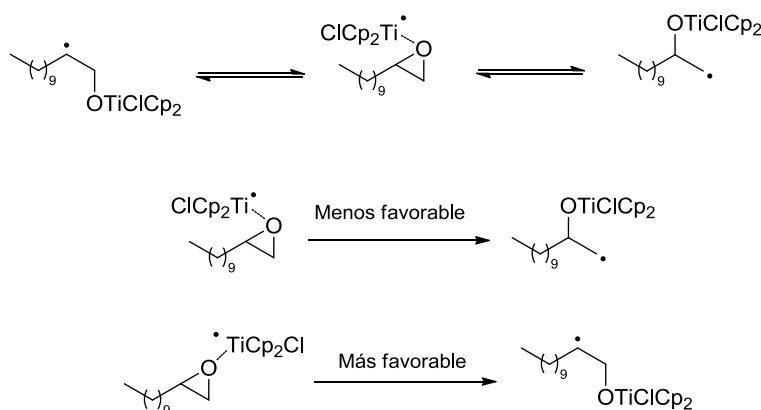
¹⁷ a) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527; b) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; c) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

se rompe homolíticamente, dejando un carbono radical, de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de un radical ciclopropilmetilo.



Esquema 3

La regioselectividad de la apertura del oxirano vendrá dada tanto por la estabilidad relativa de los radicales que se forman,¹⁸ como por las interacciones estéricas entre los ligandos del complejo metálico con el sustrato en la etapa de coordinación.¹⁹ De forma general, el radical se generará en la posición más sustituida (Esquema 4), tanto por la estabilidad del radical como por la modulación que ejercen los ligandos del ciclopentadienilo del complejo de titanio en las propiedades redox y el volumen del mismo, evitando interacciones estéricas desfavorables entre el complejo y los sustituyentes del epóxido.³

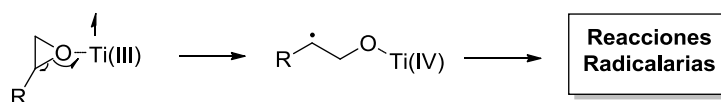


Esquema 4

El radical β -titanoxi así generado puede dar lugar no sólo a los correspondientes procesos de desoxigenación o reducción, sino también a reacciones de formación de enlace C – C mediante adición intermolecular a olefinas o a grupos carbonilo, como se comentará a continuación.

¹⁸ H. Zipse, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 163-189.

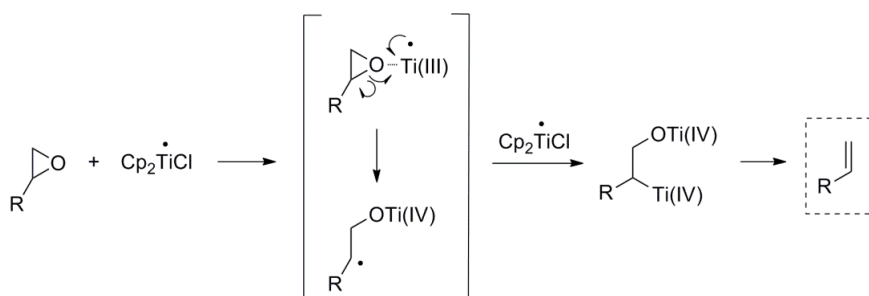
¹⁹ A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1359-1371.



Esquema 5

a) Reacciones de desoxigenación de epóxidos

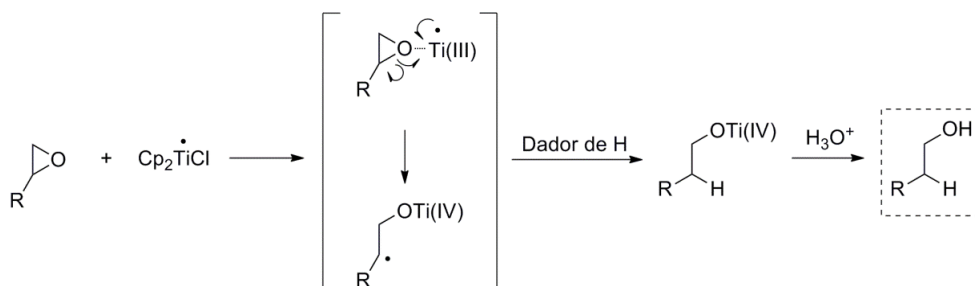
El titanoceno(III) permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.^{17b,c} El proceso consiste en dos transferencias monoeléctricas consecutivas, a través de un intermedio estable, el radical β-titanoxi. Tras la coordinación y transferencia monoeléctrica de esfera interna, se produce la ruptura homolítica del enlace C-O. Si el radical β-titanoxi formado es atrapado por una segunda especie de titanoceno(III), puede tener lugar un proceso de desoxigenación, generándose el alqueno correspondiente (Esquema 6).



Esquema 6

b) Reacciones de reducción de epóxidos

En presencia de especies dadoras de átomo de hidrógeno, el radical β-titanoxi formado se reduce antes de que se produzca la captura del radical intermedio por parte de otra molécula de titanoceno(III), dando lugar a los correspondientes alcoholes^{17b,c} (Esquema 7).

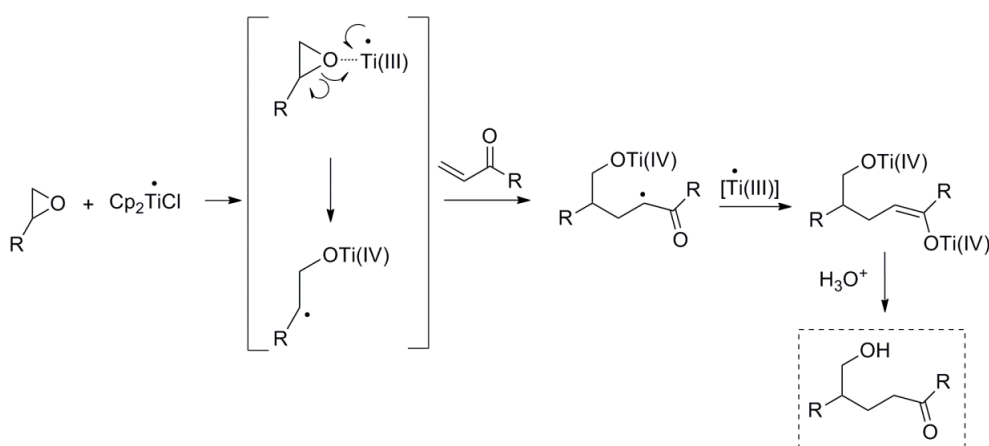


Esquema 7

Cabe destacar que en este proceso la apertura del epóxido en la mayoría de los casos tiene lugar con la regioselectividad opuesta a la que se obtiene en las aperturas convencionales de epóxidos, tipo S_N2 , con hidruros metálicos. Además, presenta la ventaja de su gran quimioselectividad, siendo compatible con numerosos grupos funcionales, lo que hace que este método de reducción sea muy interesante en la síntesis de moléculas complejas.

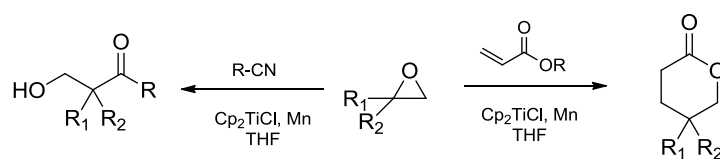
c) Reacciones de adición intermolecular a olefinas activadas

Tras la apertura homolítica del epóxido, el radical β -titanoxi generado también puede adicionarse a olefinas activadas, dando lugar a compuestos δ -hidroxicarbonílicos por formación de un enlace C-C.^{17a}



Esquema 8

De la misma manera, el radical β -titanoxi puede adicionarse a otras especies aceptoras tipo Michael²⁰ y a nitrilos²¹ (Esquema 9).



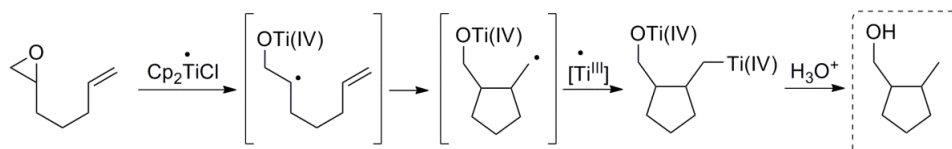
Esquema 9

d) Reacciones de ciclación

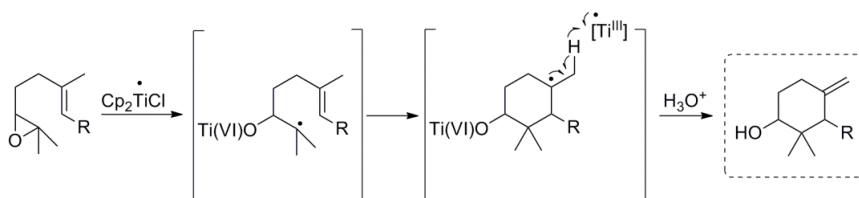
²⁰ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; b) J. D. Parrish, R. D. Little, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439–1442; c) G. A. Nishiguchi, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5249–5256.

²¹ A. Fernández-Mateos, S. Encinas-Madrado, P. Herrero-Teijón, R. Rubio-González, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913–3918.

La adición intramolecular del radical β -titanoxi sobre una olefina permite la obtención de ciclos de manera fácil y directa. Tras la ciclación, se genera un radical que puede ser atrapado por otra molécula de titanoceno(III) y sufrir la subsiguiente protonólisis en el procesado de la reacción (Esquema 10)¹¹ o puede ocurrir una reacción de desproporción mixta para generar un alqueno (Esquema 11).²²

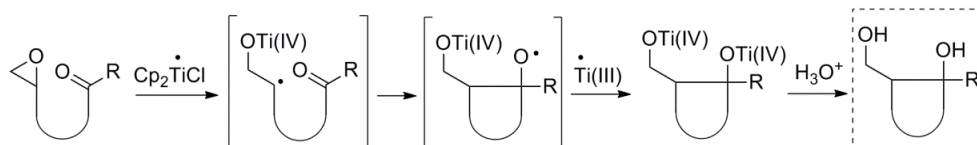


Esquema 10

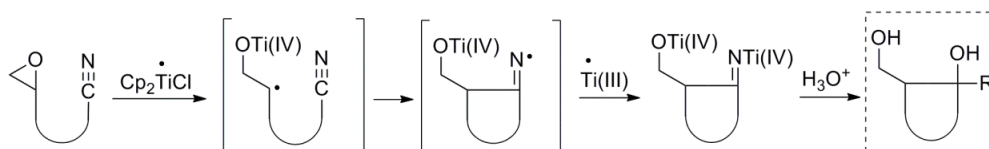


Esquema 11

En este contexto, el titanoceno(III) también promueve la adición intramolecular de epóxidos sobre grupos carbonilo (Esquema 12)²³ y sobre nitrilos (Esquema 13).^{23b}



Esquema 12

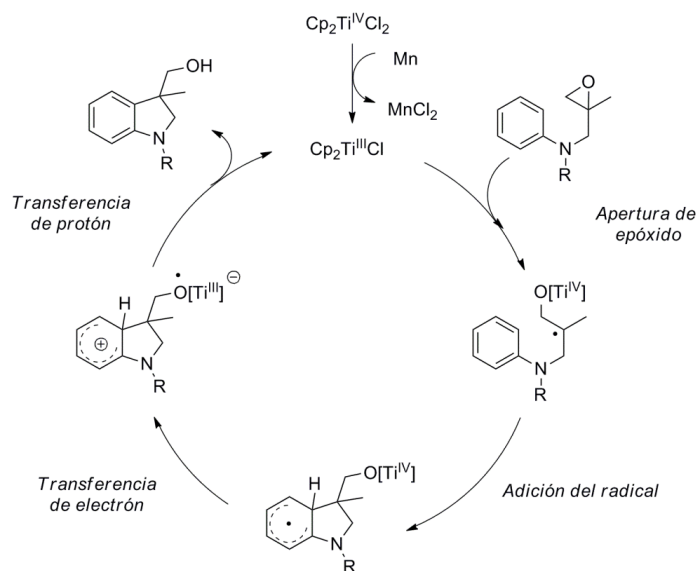


Esquema 13

²² T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825-12833.

²³ a) A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609; b) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. González Rubio, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.

Recientemente, Gansäuer y colaboradores han descrito un novedoso proceso intramolecular de arilación de epóxidos,²⁴ poco frecuente en química radicalaria. El mecanismo propuesto para el transcurso de la reacción es el siguiente:



Esquema 14

Tras la apertura del epóxido mediada por Cp_2TiCl tiene lugar la adición del radical al anillo aromático. A continuación se produce una transferencia de electrón desde el radical arílico al titanoceno. La subsecuente transferencia de protón al grupo alcóxido unido a titanio(III) da lugar a los productos finales y cierra el ciclo catalítico con la regeneración de Cp_2TiCl (Esquema 14). Este mecanismo intramolecular de transferencia de electrón-transferencia de protón, permite el uso de cantidades subestequiométricas tanto de Cp_2TiCl_2 como de Mn, evitando el uso de regeneradores externos.

1.2 Reacciones de haluros activados mediadas por Ti(III)

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar con haluros activados, como pueden ser haluros alílicos, propargílicos o bencílicos; obteniéndose las correspondientes especies dímeras a través de un acoplamiento tipo Wurtz. Estas reacciones de dimerización también pueden darse con monoepóxidos de dieno. En presencia de compuestos carbonílicos se pueden llevar a cabo reacciones de alilación o de propargilación de

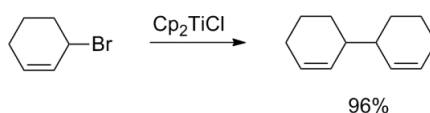
²⁴ A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. v. Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739-4742.

tipo Barbier. Por otro lado, cuando se emplean α -halocetonas o α -haloésteres tienen lugar reacciones de tipo Reformatsky.

a) Reacciones de acoplamiento de tipo Wurtz

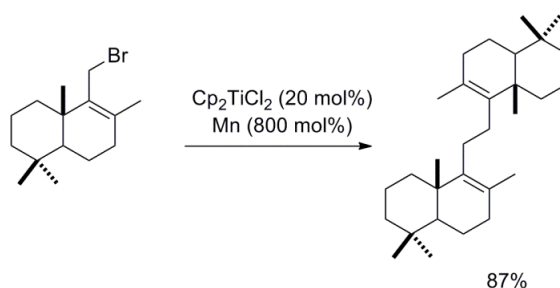
La reacción de Wurtz es una reacción de acoplamiento de dos haluros alquílicos que reaccionan para dar un nuevo enlace C – C. Normalmente se genera el dímero del haluro de partida.

Distintos metales pueden mediar reacciones de dimerización tipo Wurtz de haluros alílicos.²⁵ En 1990, los trabajos de Yanlong y colaboradores mostraron que el titanoceno(III) también es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos, bencílicos y de α -halocetonas (Esquema 15).²⁶



Esquema 15

En este contexto, en 2005, se llevó a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por bis(ciclopentadienil)titanio(III), siendo esta reacción la etapa clave en la síntesis de distintos terpenoides simétricos, como β -onoceradieno (Esquema 16).²⁷



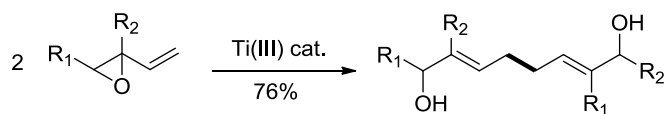
Esquema 16

²⁵ R. Baker, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 487-530.

²⁶ Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 29-34.

²⁷ A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.

Otra aplicación de esta reacción sería la apertura de monoepóxidos de dienos, con la consiguiente dimerización tipo Wurtz del radical generado (Esquema 17).²⁸

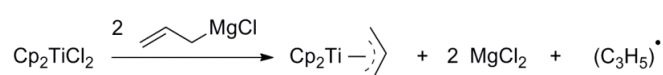


Esquema 17

b) Reacciones de alilación tipo Barbier

En 1899, Phillipe Barbier desarrolló la reacción de acoplamiento entre una cetona y un haluro alquílico empleando cantidades estequiométricas de Mg, obteniendo así, el correspondiente alcohol secundario.²⁹ Debido a la importancia sintética de este tipo de reacciones de alilación, se han realizado numerosos estudios en este campo usando una gran variedad de metales de transición,¹⁵ incluyendo Sn, Pb, In, Zn, Mn, Cr (reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi)³⁰ y SmI₂.³¹

En el campo de los complejos de titanoceno, a principios de los años ochenta, Reetz y col. demostraron que los complejos de alil-titanio son excelentes especies alilantes, debido a su alta quimio-, regio-, diastereo-, y enantioselectividad.³² En cuanto a complejos de titanoceno, podemos encontrarnos complejos η^3 o η^1 -alil-titanio, dependiendo de la coordinación del alilo con el centro metálico. Los complejos η^3 -alil-titanoceno(III) se obtienen fácilmente por reacción de Cp₂TiCl₂ con alilmagnesianos (Esquema 18).³³



Esquema 18

²⁸ A. F. Barrero, J. F. Quílez Del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669–672.

²⁹ P. Barbier, *Compt. Rend.* 1899, *128*, 110-111.

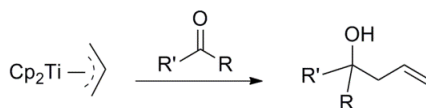
³⁰ A. Fürstner, *Chem. Rev.* 1999, *99*, 991-1045.

³¹ H. B. Kagan, *Tetrahedron* 2003, *59*, 10351-10372.

³² a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1011-1012; b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1-54.

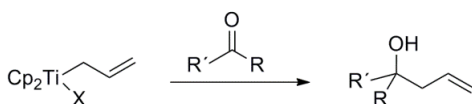
³³ a) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 115-128; b) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 149-161.

Los grupos de Sato y Teuben demostraron que estas especies se comportan como agentes nucleófilos.³⁴ Así, en presencia de electrófilos, como son los grupo carbonílicos, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C – C, obteniéndose los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 19).



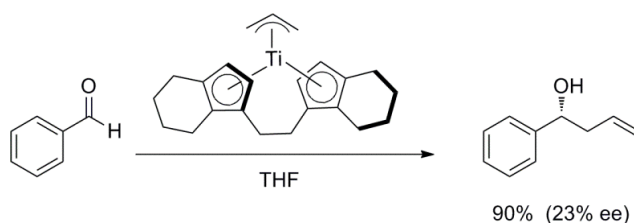
Esquema 19

Por otro lado, otros complejos de aliltitanoceno, como los η^1 -alil-titanoceno(IV), se pueden preparar por transmetalación del grupo alilo desde una especie alil-organometálica, como organolitios, magnesianos o derivados de zinc, a especies de titanoceno(IV).³⁵ Estos complejos presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 20).



Esquema 20

En 1989, el grupo de Collins empleó complejos de η^3 -alil-titanoceno(III) con ligandos quirales para el desarrollo de reacciones de alilación enantioselectivas, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos, pero con bajos excesos enantioméricos.³⁶



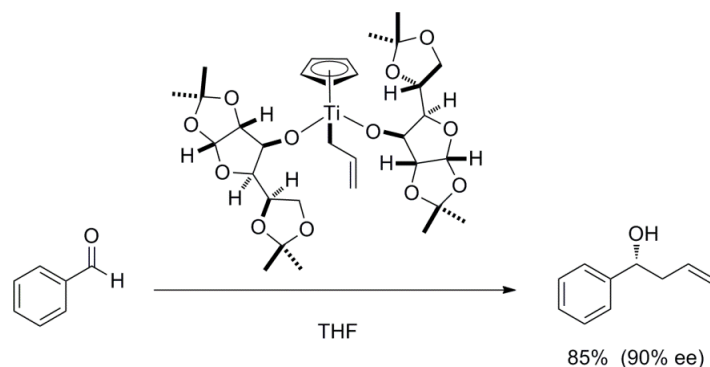
Esquema 21

³⁴ a) F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-246; b) E. Klei, J. H. Teuben, H. J. De Liefde Meijer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 327-339.

³⁵ a) F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2835-2886; b) T. Takeda, I. Miura, Y. Horikawa, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1495-1498.

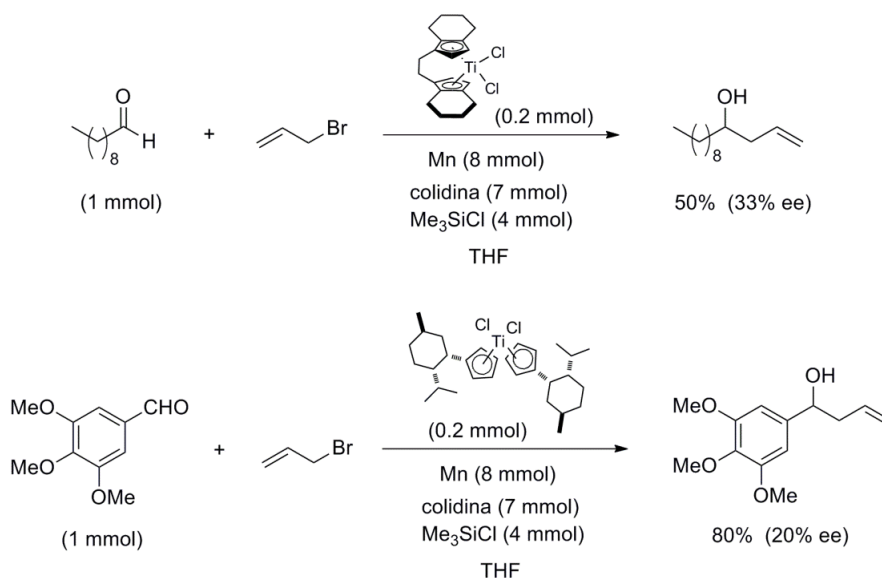
³⁶ S. Collins, B. A. Kuntz, Y. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4154-4158.

Por otra parte, Duthaler y col. consiguieron mejorar la enantioselectividad del proceso empleando complejos η^1 -alil-titanoceno(IV) con ligandos alcóxido quirales.^{14a,37}



Esquema 22

Una limitación de estos protocolos es el empleo de cantidades estequiométricas de los complejos de titanio, lo que supone una desventaja para su aplicación en síntesis enantioselectiva. En trabajos previos de nuestro grupo de investigación, se desarrollaron nuevos procesos de alilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III), empleando la mezcla 2,4,6-colidina y Me_3SiCl como regenerador de Cp_2TiCl_2 . También se estudió, de forma preliminar, la versión enantioselectiva de este tipo de protocolos (Esquema 23).³⁸



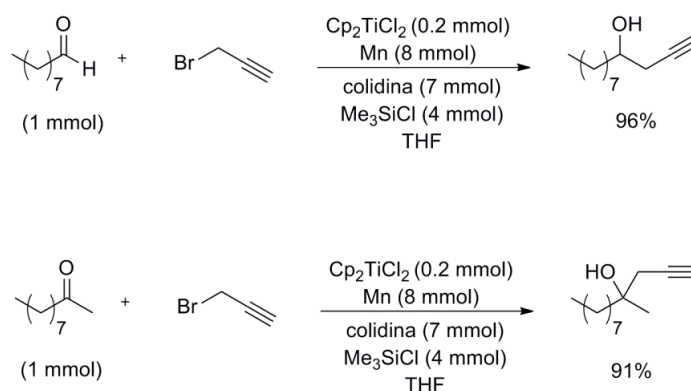
³⁷ M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495.

³⁸ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

Esquema 23

c) Reacciones de propargilación y crotilación

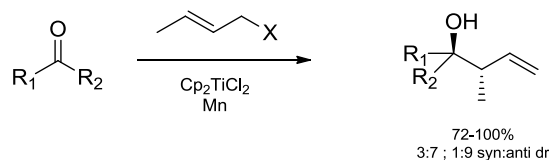
Mediante una metodología similar a la desarrollada para las reacciones de alilación de grupos carbonilo, nuestro grupo de investigación demostró que el complejo de titanoceno(III), también puede catalizar la reacción entre haluros propargílicos y compuestos carbonílicos, tanto aldehídos como cetonas.³⁹ En todos los casos se obtuvo exclusivamente el alcohol homopropargílico, sin observar trazas del correspondiente aleno (Esquema 24).



Esquema 24

Recientemente, se ha extendido esta metodología utilizando una gran variedad de compuestos carbonílicos.⁴⁰

De la misma manera, el complejo de titanoceno(III) también es capaz de catalizar la reacción entre haluros de crotilo y compuestos carbonílicos, esta vez generando el aducto γ , junto con una alta estereoselectividad hacia el estereoisómero *anti* (Esquema 25).⁴¹



³⁹ J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2295-2300.

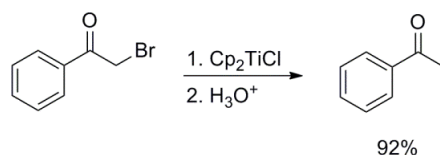
⁴⁰ J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14479-14486.

⁴¹ I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 732-735.

Esquema 25

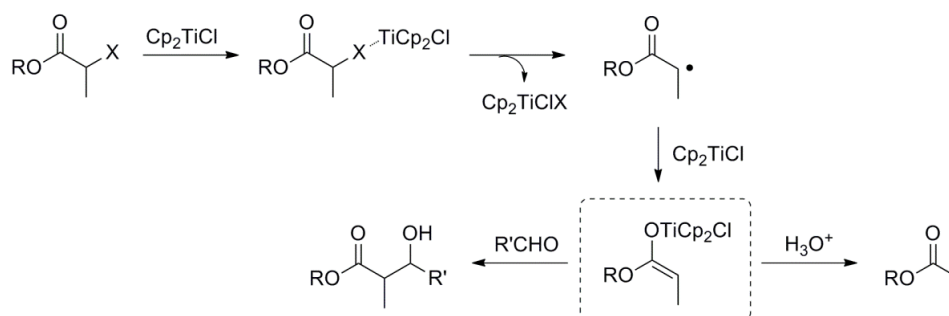
d) Reacciones de adición tipo Reformatsky

El complejo Cp_2TiCl también es capaz de promover la reducción, no sólo de haluros alílicos, sino también de especies de tipo α -halo-carbonilo (Esquema 26).²⁶



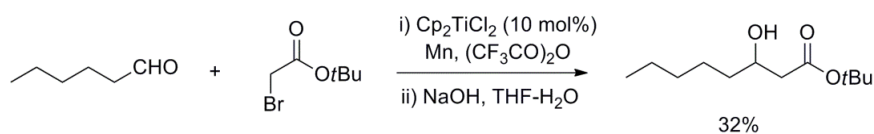
Esquema 26

En base a estos trabajos, el grupo de Little consideró que el enolato formado como intermedio, podía ser atrapado por una especie electrófila, como un aldehído, presente en el medio. Así, desarrollaron un método de adición tipo Reformatsky de α -haloésteres no ramificados sobre aldehídos alifáticos promovido por titanoceno(III) (Esquema 27).⁴²



Esquema 27

En 2007, el grupo de Cozzi desarrolló la versión catalítica de la reacción.⁴³ Sin embargo, ésta quedaba limitada al acoplamiento de α -haloésteres con aldehídos alifáticos o aromáticos, presentando rendimientos bajos o moderados (Esquema 28).

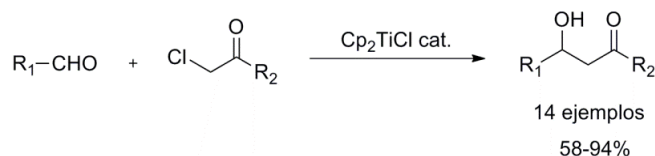


⁴² J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615-3617.

⁴³ L. Sgreccia, M. Bandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umani-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191-3197.

Esquema 28

Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha extendido este método de acoplamiento tipo Reformatsky de α -halocetonas y aldehídos catalizado por titanoceno(III) generando de manera suave, en medio neutro y de forma regioselectiva los correspondientes aldoles en buenos rendimientos (Esquema 29).⁴⁴



Esquema 29

1.3 Reacciones de grupos carbonilo mediadas por Ti(III)

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar con compuestos carbonílicos aromáticos o α,β -insaturados, para dar los correspondientes productos de acoplamiento pinacolínico, alcoholes provenientes de procesos de reducción o productos derivados de acoplamientos tipo Michael en presencia de aceptores adecuados.

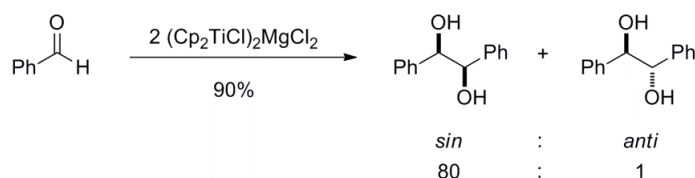
a) Reacciones de acoplamiento pinacolínico

Una de las formas de obtener 1,2-dioles es por formación directa de un enlace C – C mediante el acoplamiento reductor de dos grupos carbonilos, es decir, por acoplamiento pinacolínico.

En 1987, Inanaga y Handa presentaron el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos y α,β -insaturados promovidos por titanoceno(III). En este trabajo se postula que el complejo $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MgCl}_2$, generado por reducción de Cp_2TiCl_2 con un magnesiano, es la especie reactiva capaz de acoplar aldehídos aromáticos con buenos rendimientos y diastereoselectividades.⁴⁵ Bajo estas condiciones, aldehídos y cetonas alifáticas no dan la reacción de acoplamiento.

⁴⁴ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616-1619.

⁴⁵ Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.



Esquema 30

La buena diastereoselectividad del proceso viene dada por la formación de un intermedio trinuclear donde los radicales cetilo unidos a los centros metálicos se disponen con los sustituyentes *anti* para disminuir así las interacciones estéricas (Figura 5).

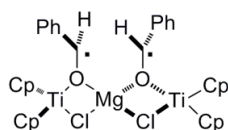
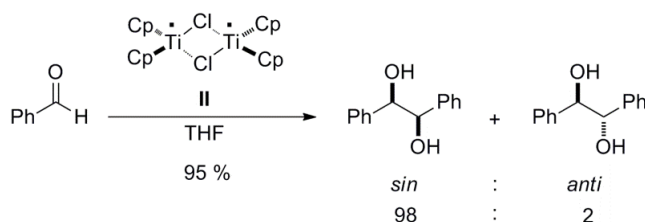


Figura 5

Más adelante, Barden y Schwartz propusieron que se podía obtener una especie dímica de titanio(III) (II, Esquema 31) por reducción de Cp_2TiCl_2 con Al en THF.^{6a} En su caso, esta sería la responsable de las altas diastereoselectividades en el acoplamiento pinacólico de aldehídos aromáticos.⁴⁶

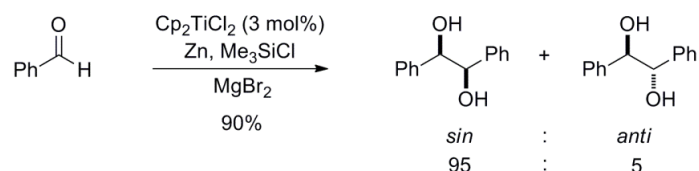


Esquema 31

En 1997, Gansäuer desarrolló la primera versión catalítica de la reacción, empleando como regenerador Me_3SiCl y Zn, en presencia de MgBr_2 (Esquema 32).⁴⁷ En este caso, el complejo propuesto por Inanaga (ver Figura 5) sería el responsable de la buena diastereoselectividad.

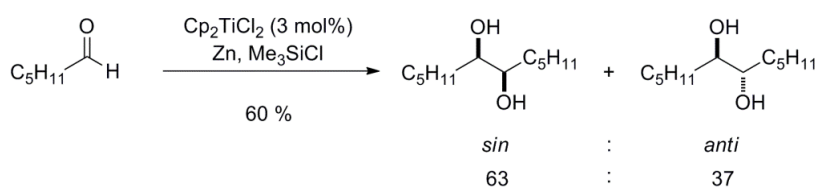
⁴⁶ M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

⁴⁷ A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.



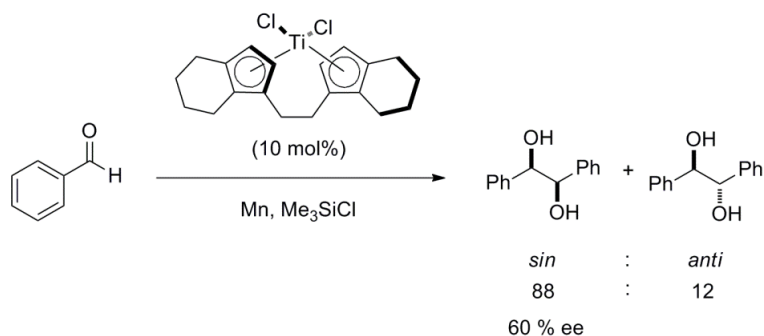
Esquema 32

La extensión de este procedimiento a aldehídos alifáticos fue descrita un año más tarde por el grupo de Hirao, empleando el sistema catalítico Cp_2TiCl_2 , Zn, Me_3SiCl (Esquema 33).⁴⁸ En este caso, las diastereoselectividades son más bajas que al utilizar aldehídos aromáticos.



Esquema 33

El primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo de aldehídos fue llevado a cabo por Dunlap y Nicholas⁴⁹ empleando como catalizador quiral el complejo de Brintzinger (Esquema 34).^{14e}



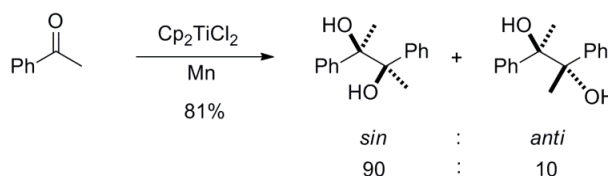
Esquema 34

En 2009, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas mediado por Cp_2TiCl_2 y Mn (Esquema 35).

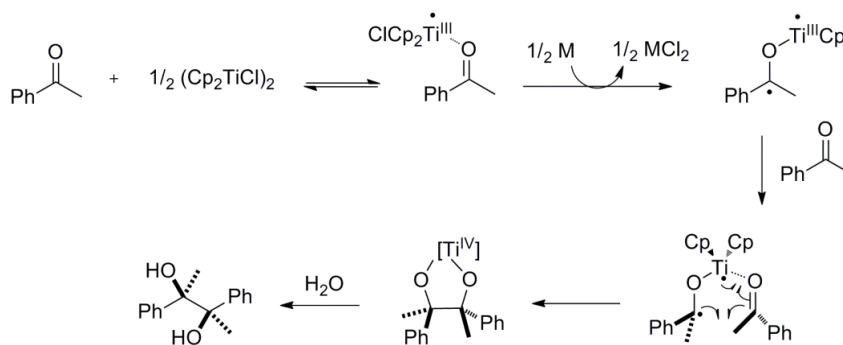
⁴⁸ T. Hirao, B. Hatano, M. Ashara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247-5248.

⁴⁹ a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1097-1106; b) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125-131.

Como se puede ver en el mecanismo propuesto en el Esquema 36, el titanoceno(III) actuaría en dos etapas diferentes: a) como ácido de Lewis coordinándose a la cetona y facilitando así la reducción del grupo carbonilo por parte del metal (Mn), y b) actuando como plantilla, y por tanto siendo responsable de la estereoselectividad observada, así como donador final del segundo electrón requerido en la reacción.⁵⁰



Esquema 35



Esquema 36

b) Reacciones de reducción del grupo carbonilo

La reducción de cetonas a alcoholes secundarios es una reacción de gran interés en síntesis orgánica. Los métodos más empleados para ello son las hidrogenaciones catalíticas, el uso de hidruros metálicos o el empleo de metales en disolución.⁵¹

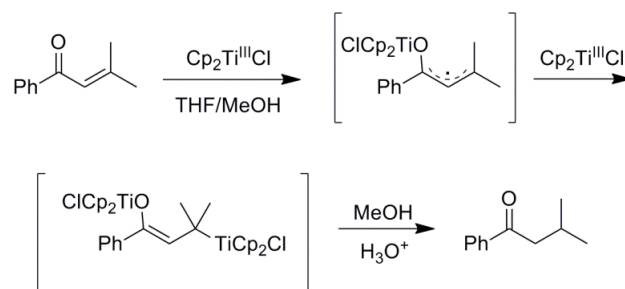
En 2002, el grupo de Doris describió la reducción selectiva de dobles enlaces de cetonas α,β -insaturadas mediadas por titanoceno(III).⁵² En primer lugar, la transferencia monoeléctrica de esfera interna desde el Cp_2TiCl al grupo carbonilo genera un radical intermedio que, por reacción con un segundo equivalente de Cp_2TiCl , da lugar al enolato de

⁵⁰ M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619.

⁵¹ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4ed. Part B, ed. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**.

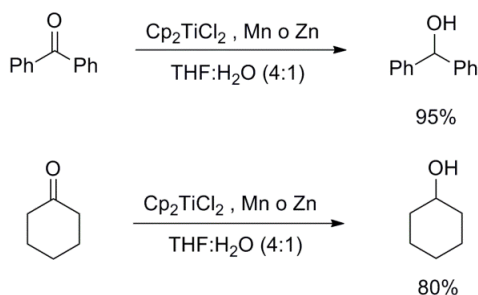
⁵² L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013-2015.

titanio(IV). Tras la protonación se obtienen los correspondientes productos de reducción (Esquema 37).



Esquema 37

En nuestro laboratorio se han realizado estudios sobre la reducción de cetonas, tanto aromáticas como alifáticas cíclicas, con titanoceno(III) y mezclas THF/H₂O⁵³ o incluso utilizando H₂O pura como disolvente.⁵⁴

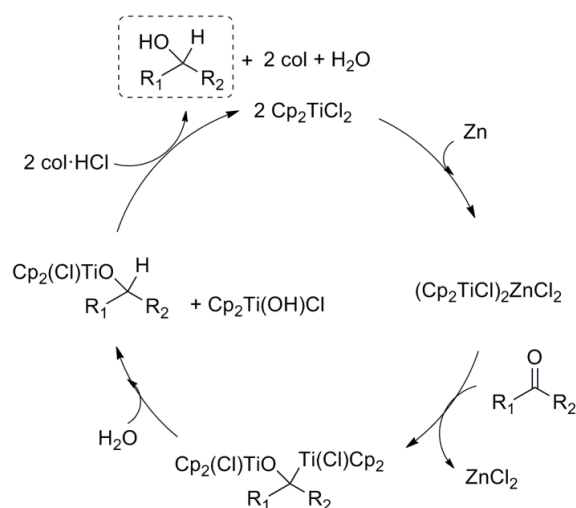


Esquema 38

Además, en este mismo trabajo, se desarrolló el correspondiente método utilizando cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl₂. En este caso se empleó clorhidrato de colidinio como agente regenerador. En el ciclo catalítico se propuso originalmente la formación de un alquil-titanio(IV) y su posterior protonólisis (Esquema 39).

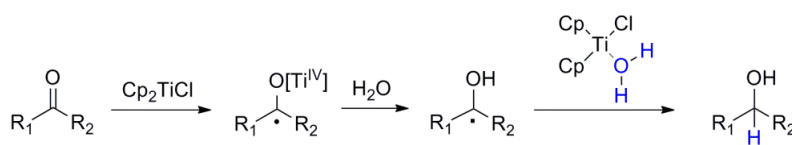
⁵³ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.

⁵⁴ J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis* **2005**, 2619-2622.



Esquema 39

Posteriormente se pudo comprobar que el mecanismo propuesto para este proceso no era el adecuado, ya que los productos de reducción no derivan de la protonólisis del derivado organometálico. Se demostró que estas reacciones ocurren mediante un mecanismo de transferencia de átomo de hidrógeno desde el agua a los titanoxi- o hidroxil-radicales, mediado por un acuocomplejo de titanoceno(III) (Esquema 40).⁵⁵



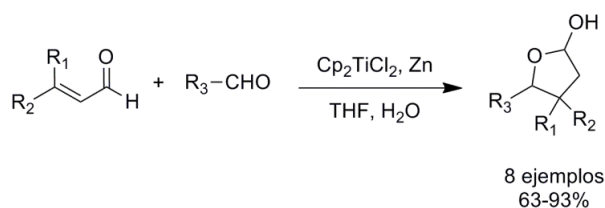
Esquema 40

c) Reacciones de adición tipo Michael

La adición de agentes nucleófilos sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados es una de las reacciones más generales para la formación de enlace C – C. Los aldehídos son reactivos electrófilos que, en principio, no podrían actuar como nucleófilos en este tipo de reacciones. Sin embargo, en nuestro grupo de investigación se ha demostrado que el Cp_2TiCl puede promover la adición tipo Michael de aldehídos sobre aldehídos α,β -insaturados en presencia de agua para formar los correspondientes lactoles (Esquema 41).⁵⁶

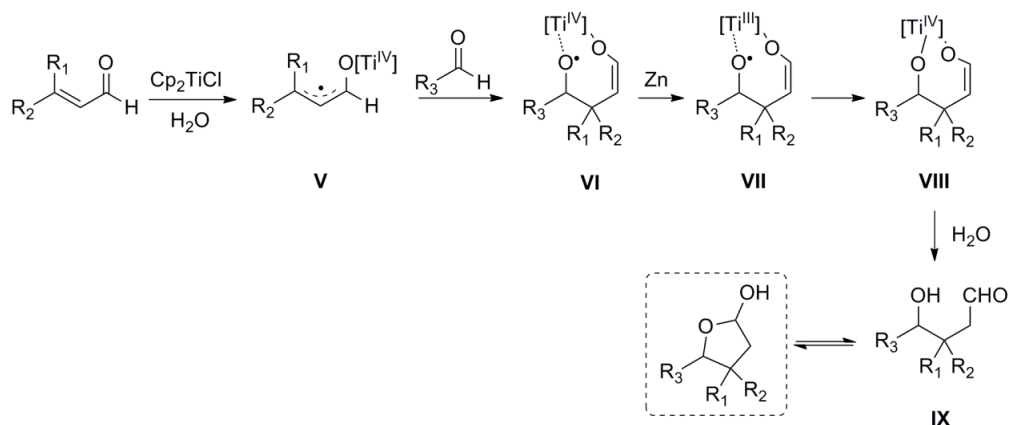
⁵⁵ M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8796-8800.

⁵⁶ 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.



Esquema 41

El mecanismo propuesto comienza con una transferencia monoeléctrica del Cp_2TiCl al aldehído α,β -insaturado para dar el correspondiente alil-titanoxi-radical **V**. Este radical se adiciona sobre el aldehído alifático, formándose la especie **VI**. Posteriormente una segunda reducción de Ti(IV) a Ti(III) (intermedio **VII**) por el exceso de zinc, facilita la formación del intermedio **VIII**, que finalmente se hidroliza al compuesto **IX** y se produce la formación del acetal cíclico final.



Esquema 42

BLOQUE A

CAPÍTULO I

**REACCIONES DE ALILACIÓN INTRAMOLECULAR DE
EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)**

BLOQUE A

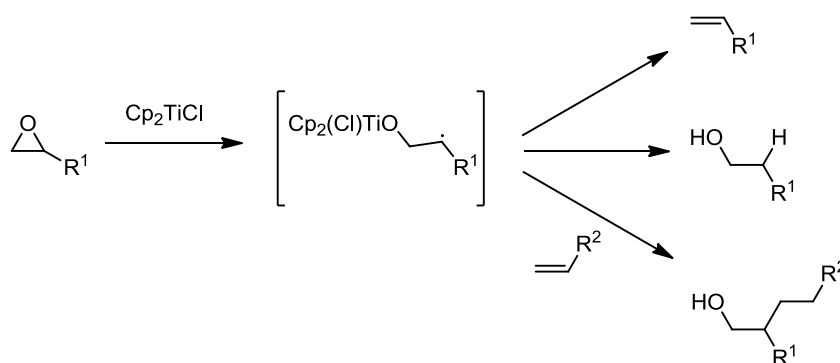
CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

1. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE EPÓXIDOS

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica. No sólo son compuestos relevantes por su fácil síntesis sino también por su característica tensión de anillo y polaridad, que los convierte en compuestos susceptibles para reaccionar con un gran número de especies: electrófilos, nucleófilos, ácidos, bases, agentes reductores y algunos agentes oxidantes.⁵⁷

En particular, el empleo de los epóxidos como electrófilos representa una estrategia atractiva para la construcción de enlaces C – C. Reacciones de acoplamiento cruzado de epóxidos también se pueden conseguir a través de mecanismos radicalarios. Una forma viable de generar los radicales carbonados a partir de epóxidos es mediante metales alcalinos, pero las fuertes condiciones de reducción necesarias dificultan su utilidad sintética. Como se ha comentado inicialmente, Nugent y RajanBabu desarrollaron una estrategia sintética que emplea condiciones de reducción suaves, Cp_2TiCl , que promueven la reducción de los epóxidos de forma rápida para generar los intermedios radicalarios (Esquema 43).^{11,17}



Esquema 43

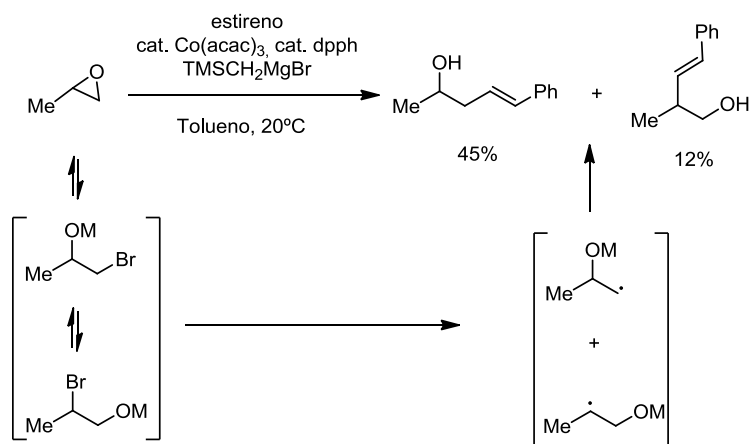
Este método de activación ha permitido el desarrollo de una gran variedad de transformaciones, como desoxigenaciones, reducciones y, especialmente, adiciones a alquenos y a otros sistemas π , como se comentó anteriormente.

En 2004, el grupo de investigación de Oshima desarrolló una reacción tipo Mizoroki-Heck de epóxidos catalizada por cobalto (Esquema 44).⁵⁸ En el caso de epóxidos

⁵⁷ J. C. Smith, *Synthesis* **1984**, 629-656.

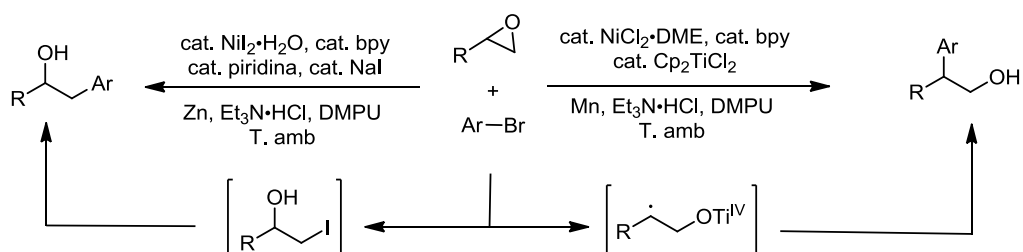
⁵⁸ Y. Ikeda, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1631-1634.

monosustituidos se obtenían mezclas de regioisómeros, favoreciendo el isómero de adición terminal. Para explicar este resultado, los autores propusieron un mecanismo que implica la formación reversible de bromoetóxidos seguida de la generación de intermedios radicalarios carbonados. En su estudio, proponen que la distribución en el equilibrio de los derivados de bromoetóxidos determina la regioselectividad de la formación del enlace C – C.



Esquema 44

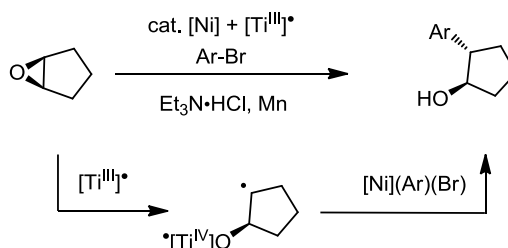
En 2014, Weix y colaboradores presentaron un estudio sobre el acoplamiento reductor de epóxidos con bromuros arílicos catalizado por níquel. Lo más destacable es que el diseño de la reacción permite llevar a cabo tanto una arilación terminal como una arilación interna, dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 45).⁵⁹ Para la adición terminal, se requiere la combinación de níquel/yodo, que implica la formación del aducto yodado y posteriormente, tendrá lugar la adición oxidante con el catalizador de Ni. En el caso del acoplamiento interno, se requiere el uso de Cp_2TiCl_2 y Mn como agente reductor. De esta forma se facilita la generación del radical intermedio, y la intercepción de este radical por el catalizador de Ni da lugar a la generación del producto final.



Esquema 45

⁵⁹ Y. Zhao, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 48-51.

Este mismo grupo de investigación, en 2015, desarrolló el primer acoplamiento enantioselectivo de haluros arílicos con epóxidos (Esquema 46).⁶⁰ Para ello, se basan en la combinación de un catalizador de níquel *aquiral* con un catalizador de titanio *quiral*.



Esquema 46

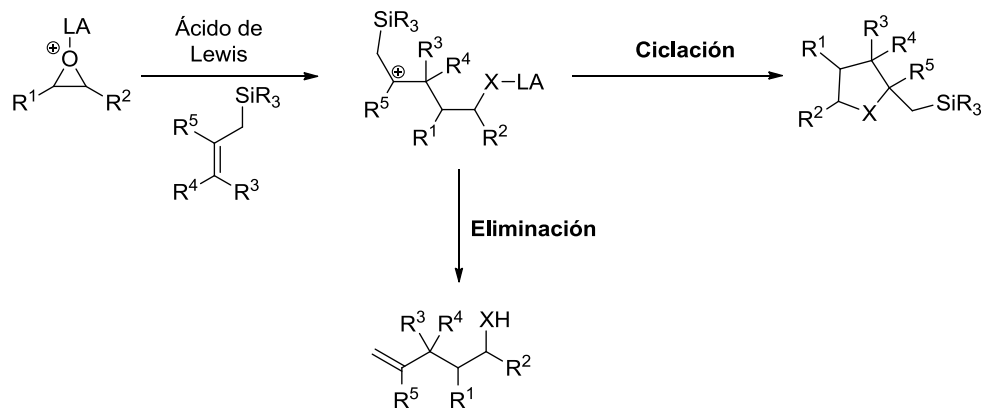
2. REACCIONES DE ALILACIÓN DE EPÓXIDOS

Tradicionalmente, se han utilizado un gran número de nucleófilos carbonados para el desarrollo de reacciones de apertura de epóxidos, como por ejemplo los reactivos de Grignard, los reactivos organolitios u organocupratos.⁶¹ Asimismo, los nucleófilos π constituyen un tipo alternativo de nucleófilos carbonados para llevar a cabo esta clase de reacciones. En concreto, los alilsilanos representan un grupo de especial interés debido a su capacidad para estabilizar los carbocationes β que se generan tras la apertura del epóxido.⁶² La capacidad que presentan dichos alilsilanos para estabilizar una carga positiva permite mejorar el control de la reacción y permiten también el control de la dirección de la eliminación, dando lugar a un único producto de eliminación (Esquema 47). Además, la estabilización del intermedio carbocatiónico puede ayudar a promover la etapa de ciclación (Esquema 47), lo que daría acceso a la obtención de productos sililados.

⁶⁰ Y. Zhao, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3237-3240.

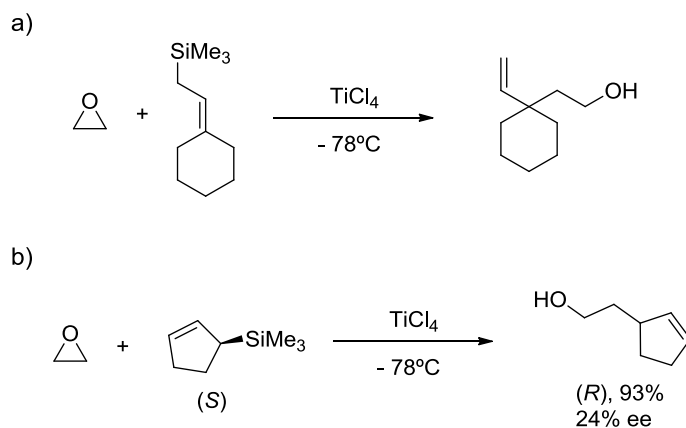
⁶¹ a) B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press plc, Oxford, **1991**, vol. 4; b) R. G. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, **1989**.

⁶² I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192.



Esquema 47

En 1979, Fleming y Paterson describieron por primera vez la utilización de alilsilanos para las reacciones de apertura de anillo de los epóxidos, empleando para ello TiCl_4 (Esquema 48a).⁶³ En 1983, se describió el empleo de alilsilanos cíclicos quirales para llevar a cabo también esta reacción (Esquema 48b).⁶⁴ Se obtuvo únicamente un 24% de *ee*, lo que sugirió que el acercamiento del epóxido al alilsilano no era estereoselectivo.



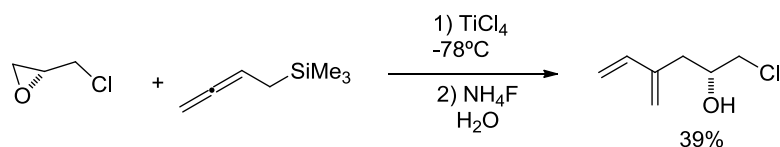
Esquema 48

También se pueden emplear alenilsilanos como nucleófilos para obtener un dieno como producto final (Esquema 49).⁶⁵

⁶³ I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis*, **1979**, 446-448.

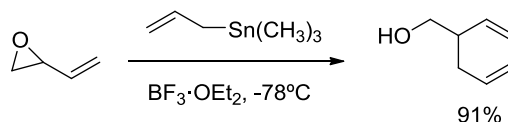
⁶⁴ T. Hayashi, K. Kabeta, T. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5661-5664.

⁶⁵ T. Imai, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4849-4852.



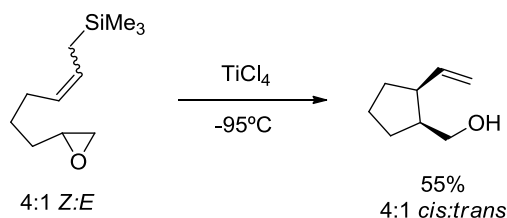
Esquema 49

En este tipo de reacciones, en general, también se pueden emplear alilestannanos (Esquema 50).⁶⁶



Esquema 50

Por otra parte, en la versión intramolecular hay que tener en cuenta que la apertura del epóxido depende del patrón de sustitución, de los efectos estéricos y electrónicos, así como del ácido de Lewis elegido. La primera reacción intramolecular entre un alilsilano y un epóxido fue descrito en 1984 (Esquema 51).⁶⁷ El tratamiento con TiCl_4 a -95°C dio lugar a una mezcla de isómeros *cis/trans*, 4:1, con un rendimiento del 55%. Esta reacción es un ejemplo de ciclación de epóxido 5-(π -*exo*)-*exo*.



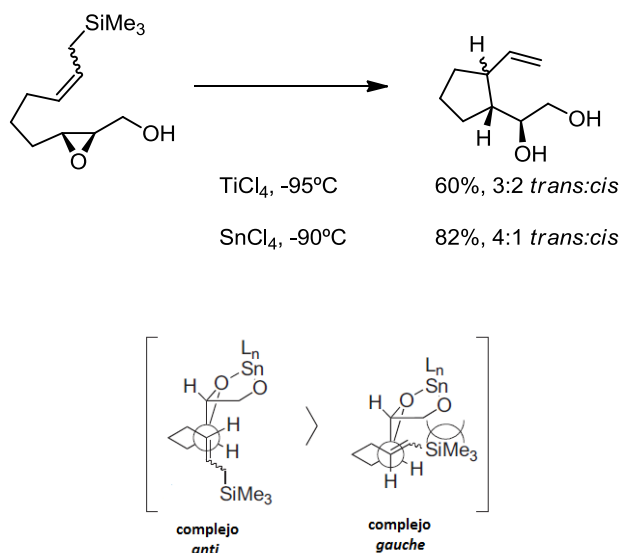
Esquema 51

Bajo estas mismas condiciones de reacción (TiCl_4 a -95°C) se trató un epóxido con un grupo hidroxilo como sustituyente, lo que dio lugar a una mezcla de isómeros *cis/trans* en una proporción de 3:2. Con el fin de mejorar la estereoselectividad de esta reacción se modificó el ácido de Lewis empleado, utilizando en este caso el SnCl_4 , el cual puede formar un complejo

⁶⁶ Y. Naruta, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1987**, 963-966.

⁶⁷ T. S. Tan, A. N. Mather, G. Procter, A. H. Davidson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 585-586.

quelato con el sustrato de partida (Esquema 52).⁶⁸ El complejo formado por el epóxido/alcohol/Sn que se encuentra en *anti* con respecto al alilsilano y es el que da lugar al isómero *trans*, se propuso como intermedio principal, en comparación con el complejo con conformación *gauche* menos favorecido energéticamente. Aplicando estas condiciones de reacción fue posible aumentar la selectividad *cis/trans* (1:4). Este resultado es opuesto al obtenido en el caso anterior (Esquema 51) en el que el isómero predominante era el *cis*.

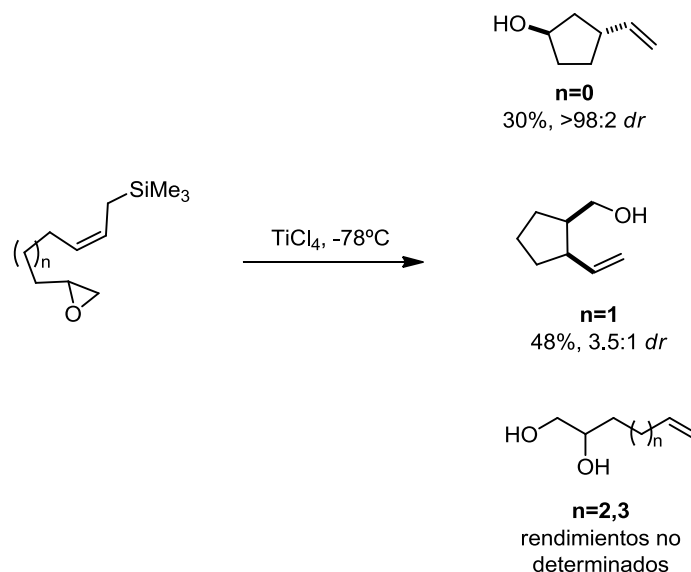


Esquema 52

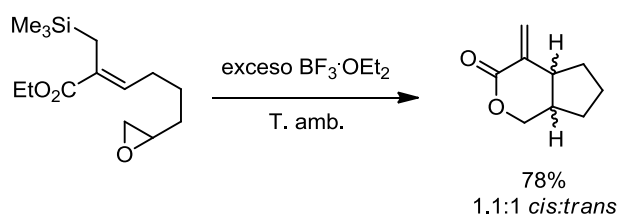
Además de la sustitución y del ácido de Lewis empleado, otro factor importante en el transcurso de esta reacción es la longitud del esqueleto carbonado. Como se muestra en el esquema 53, cuando $n=0$, únicamente tiene lugar la ciclación 5-(π -*exo*)-*endo*-epóxido, mientras que la 4-(π -*exo*)-*exo*-epóxido no ocurre.⁶⁹ Para $n=1$, es posible que tuvieran lugar tanto la ciclación 5-(π -*exo*)-*exo*-epóxido o la 6-(π -*exo*)-*endo*-epóxido. Sin embargo, diversos estudios^{67,68} muestran que es la ciclación 5-(π -*exo*)-*exo*-epóxido la única que tiene lugar. Es interesante resaltar que en el caso de $n=1$, la diastereoselectividad de la ciclación *exo*-epóxido presenta una proporción de 4:1, mientras que para $n=0$ la ciclación es *endo*-epóxido, con una proporción superior a 98:2. Cuando $n=2$ ó 3 solamente se obtiene el producto desililado.

⁶⁸ a) S. Hatakeyama, K. Osanai, H. Numata, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4845-4848; b) S. Hatakeyama, K. Sugawara, M. Kawamura, S. Takano, *Synlett.* **1990**, 691-693.

⁶⁹ P.Langer, E. Holtz, *Synlett.* **2002**, 110-112.



Otro ejemplo interesante que pone de manifiesto la tolerancia a la sustitución de esta reacción es la reacción en cadena de un epoxi-alilsilano para generar una lactona con un 78% de rendimiento y una mezcla de isómeros 1:1 (Esquema 54).⁷⁰ Aunque el principal isómero obtenido es el producto resultante de la ciclación 5-(π -*exo*)-*exo*-epóxido, también se formó un 6% del producto resultante de la ciclación 6-(π -*exo*)-*endo*-epóxido.

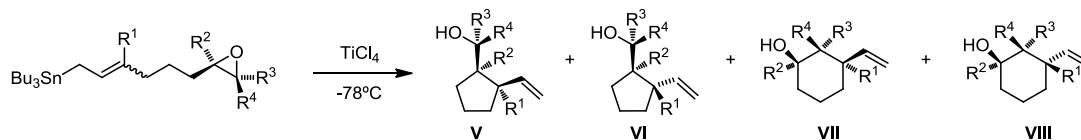


Por tanto, la ciclación 5-(π -*exo*)-*exo*-epóxido está permitida para los alilsilanos. Otro tipo de nucleófilos que pueden participar en esta reacción son los alilestannanos (Esquema 55 y Tabla 1). Los alilestannanos dan lugar únicamente a la ciclación 5-(π -*exo*)-*exo*-epóxido (entradas 1-3).⁷¹ En estos ejemplos, la sustitución a ambos lados del epóxido puede ser considerada electrónicamente semejante. Si se introduce una sustitución adicional en el

⁷⁰ K. Nishitani, Y. Harada, Y. Nakamura, K. Yokoo, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7809-7812.

⁷¹ a) M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1226-1228; b) M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2161-2167; c) M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2157-2160.

carbono terminal, la preferencia estereoelectrónica previamente observada puede cambiar. Por tanto, en los casos de las reacciones correspondiente a las entradas 4 y 5, tienen lugar casi exclusivamente la ciclación 6-(π -*exo*)-*endo*-epóxido.

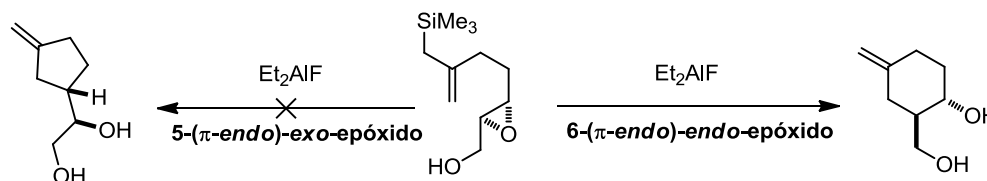


Esquema 55

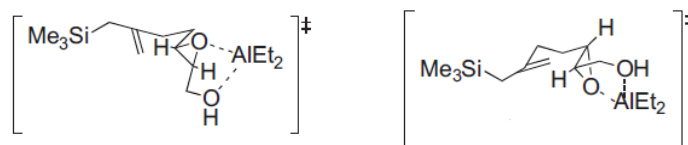
Tabla 1

Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Producto, rend.(%)
1	H	H	H	H	V, 74%; VI, 26%
2	<i>i</i> Pr	Me	H	H	V, 69%; VI, 26%
3	H	H	H	Et	V, 69%; VI, 26%
4	H	H	Me	Me	VI, 2%; VII, 88%
5	H	H	Ph	H	VI, 3%; VII, 97%

El cambio de conectividad de 3 átomos de carbono a 2 átomos entre el alil silano y el epóxido debería favorecer una ciclación de tipo π -*endo*. En el siguiente esquema 56, el epoxialilsilano puede experimentar una ciclación 5-(π -*endo*)-*exo*-epóxido o una 6-(π -*endo*)-*endo*-epóxido. En este caso, la reacción del epoxialilsilano en presencia de Et₂AlF, un ácido de Lewis de carácter quelante y débil, condujo exclusivamente a una ciclación 6-(π -*endo*)-*endo*-epóxido, con un rendimiento del 75%.⁷² Los autores propusieron la hipótesis de que la ciclación *endo*-epóxido debe ser consecuencia del efecto quelante del ácido de Lewis.

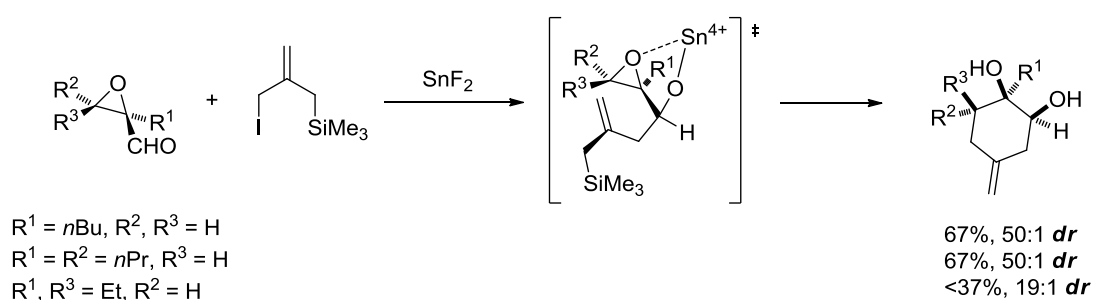


⁷² M. E. Jung, Y. M. Cho, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3-6.



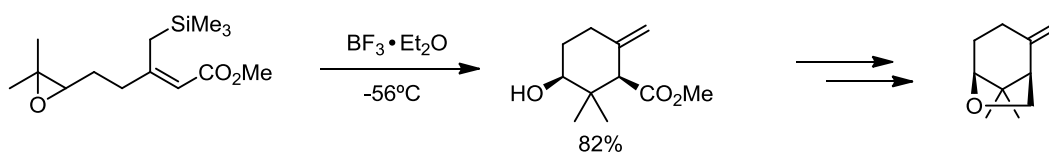
Esquema 56

Se observó una regioselectividad similar cuando *in situ* se generó el epoxialilsilano en una reacción de ciclación catalizada por Sn (Esquema 57).⁷³ Esta reacción dio lugar a buenos rendimientos y buenas diastereoselectividades.



Esquema 57

La ciclación 6-(π -*endo*)-*endo*-epóxido presenta diversas ventajas con respecto a la ciclación *exo*-epóxido en lo referente al aumento en la diastereoselectividad. Por ello, se ha empleado en la síntesis de productos naturales. Como por ejemplo, en la síntesis del (\pm)-karahana éter (Esquema 58),⁷⁴ en la que tras aplicar las condiciones de reacción $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -56°C se obtuvo un único diastereoisómero como producto de ciclación con un rendimiento del 82%.



Esquema 58

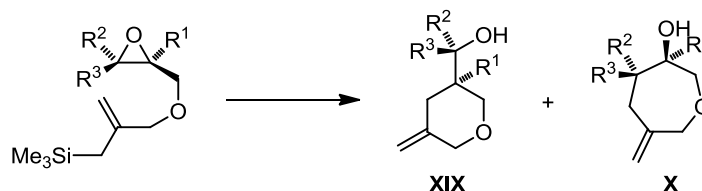
Se ha realizado un estudio sobre la influencia de factores estereoelectrónicos cuando ambos tipos de ciclación, *endo*-epóxido o *exo*-epóxido, pueden tener lugar.⁷⁵ En la siguiente

⁷³ L. Pettersson, T. Frejd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 789-800.

⁷⁴ R. J. Armstrong, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 584-596.

⁷⁵ G. A. Molander, S. W. Andrews, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3114-3120.

tabla 2 se muestran las dos posibles ciclaciones, la 6-(π -endo)-*exo*-epóxido y la 7-(π -endo)-*endo*-epóxido, que dan lugar a la formación de anillos de 6 o 7 miembros, respectivamente (Esquema 59).



Esquema 59

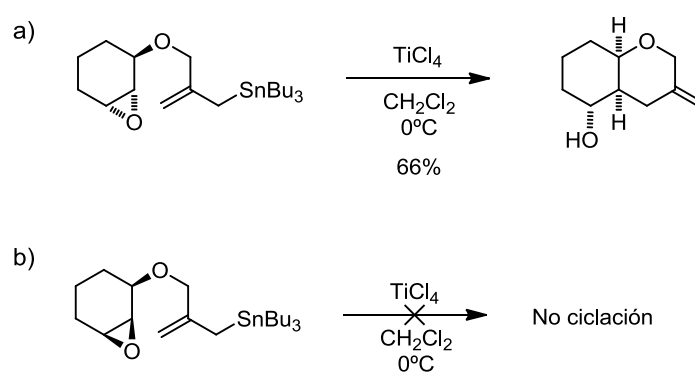
Tabla 2

Entrada	Sustitución	Ácido de Lewis	XIX:X, rend.(%)
1	R ¹ =Me, R ² ,R ³ =H	BF ₃ ·OEt ₂	7:1, 63%
2	R ¹ =H, R ² = <i>n</i> Pr, R ³ =H	BF ₃ ·OEt ₂	1:1.2, 77%
3	R ¹ =H, R ² = <i>n</i> Pr, R ³ = <i>n</i> Pr	BF ₃ ·OEt ₂	1:1.2, 78%
4	R ¹ =H, R ² =Ph, R ³ =H	BF ₃ ·OEt ₂	1:9, 82%
5	R ¹ =H, R ² ,R ³ =Me	BF ₃ ·OEt ₂	1:7, 73%
6	R ¹ =Me, R ² ,R ³ =H	TiCl ₄	0:1, 75%
7	R ¹ =H, R ² = <i>n</i> Pr, R ³ =H	TiCl ₄	0:1, 95%
8	R ¹ =H, R ² =Ph, R ³ =H	TiCl ₄	0:1, 83%

Cuando se emplea un ácido de Lewis no quelante (BF₃·OEt₂) y R¹ está sustituido, el principal producto de reacción es el resultante de la ciclación 6-(π -endo)-*exo*-epóxido (**XIX**) (entrada 1). Posiblemente, la mejora en la estabilización de la carga positiva por parte del carbono de R¹ dirige la reacción en esta dirección. La sustitución en R² y R³ da lugar a una mezcla de **XIX** y **X** en una proporción aproximadamente de 1:1 (entradas 2 y 3). Mejorando la estabilización de la carga en la posición terminal con un fenilo (entrada 4) o con dos grupos metilos (entrada 5) la proporción de los productos finales cambia, siendo ahora el producto resultante de la ciclación 7-(π -endo)-*endo*-epóxido (**X**), el principal producto de reacción.

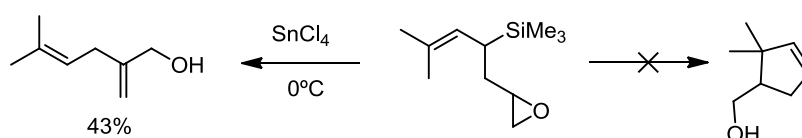
Si el ácido de Lewis utilizado tiene carácter quelante, como el TiCl_4 , se favorece la formación de una estructura intermedia constituida por un quelato entre el epóxido, el oxígeno del éter y el titanio. Según este estudio, se sugirió que dicha estructura desfavorecía la formación de cualquier conformación resultante de una ciclación de tipo 6-(π -endo)-exo-epóxido. La actuación de este ácido de Lewis podría anular los factores electrónicos de los sustituyentes del epóxido y generar exclusivamente una ciclación 7-(π -endo)-endo-epóxido. Esto se puede comprobar en todos los ejemplos en los que se empleó TiCl_4 (entradas 6-8).

Sin embargo, si se aumenta la tensión del sistema en el caso de los epóxidos fusionados a un anillo, la formación del ciclo de siete miembros no tiene lugar incluso bajo condiciones de ácido de Lewis quelante (Esquema 60a). El carácter de $\text{S}_{\text{N}}2$ en la apertura del epóxido se pone de manifiesto por la falta de reactividad del epóxido en segundo caso del esquema 60b.⁷⁵



Esquema 60

No todas las variaciones de conectividad de los alilsilanos dan lugar al producto de ciclación esperado. Por ejemplo, tras el tratamiento de un epoxialilsilano con SnCl_4 no se obtiene el producto esperado resultante de la ciclación 5-(π -endo)-exo-epóxido, sino que tiene lugar un reacomplamiento que genera un alcohol alílico con un 43% de rendimiento (Esquema 61).⁷⁶



Esquema 61

⁷⁶ I. Cutting, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1435-1436.

BLOQUE A

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

Durante las últimas décadas, ha aumentado el interés por el uso de radicales como intermedios en síntesis orgánica. Dicho interés se debe a su fácil obtención, su alta tolerancia con los diversos grupos funcionales y su comportamiento predecible en numerosas transformaciones, por lo que se han desarrollado nuevas metodologías basadas en química radicalaria para la formación de enlaces C – C. En particular, los epóxidos constituyen una clase muy interesante de precursores de radicales.⁷⁷ Los epóxidos se pueden unir fácilmente a agentes de transferencia electrónica con carácter de ácido de Lewis, para generar radicales carbonados. Y esto permite tanto la formación controlada de radicales como el consiguiente control sobre las reacciones radicalarias.

Por otra parte, tradicionalmente se han utilizado diversos nucleófilos carbonados, como los reactivos de Grignard y reactivos organolitios u organocupratos, para desarrollar reacciones de apertura de epóxidos dando lugar a la formación de un nuevo enlace C – C.^{61a} La versión intramolecular de esta reacción permitiría la síntesis de carbociclos y heterociclos de distintos tamaños y funcionalidades. La principal limitación en este proceso de ciclación es la síntesis de sustratos de partida adecuados y polifuncionales ya que las especies reaccionantes pueden presentar diversas incompatibilidades químicas. Un caso particular es el de los pronucleófilos neutros, como son las olefinas y los alilsilanos (**XI**, LG⁷⁸ = SiR₃, Esquema 62), que permiten controlar mejor la reacción y presentan buena compatibilidad con los grupos funcionales. Una ventaja de las reacciones de epóxidos con alilsilanos, en lugar de con alquenos, es su capacidad para estabilizar el carbocatión β generado (**XIII**, Esquema 62).⁷⁹ Así, el alilsilano, buen grupo saliente, estabiliza la carga positiva generada, por lo que es capaz de controlar la dirección de la eliminación final (**XIV**, Esquema 62). Sin embargo, el empleo de alilsilanos presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, una de sus principales desventajas está relacionada con el carácter electrófilo de la reacción, lo que implica el empleo de ácidos de Lewis, como por ejemplo el TiCl₄, y un estricto control sobre la temperatura. Otro inconveniente es la preparación de estos alilsilanos, pues en general se obtienen a partir de grupos oxigenados, aumentando así el número de etapas de síntesis. Por tanto, el empleo

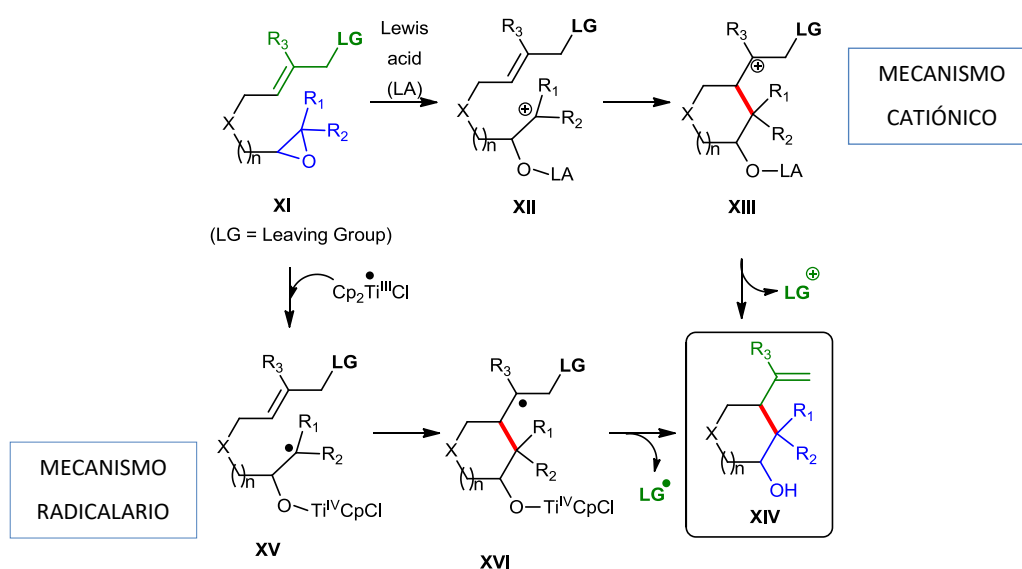
⁷⁷ a) A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742; b) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52; c) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090; d) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475; e) C.-Y. Huang, A. G. Doyle, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153–8198.

⁷⁸ LG: grupo saliente (*leaving group*)

⁷⁹ I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192.

directo de grupos alílicos oxigenados en reacciones de apertura de epóxidos, que mantuvieran las características favorables de los alílicos silanos y que se pudieran utilizar bajo condiciones suaves de reacción, representaría un avance importante en síntesis orgánica.

La limitación de esta estrategia alternativa corresponde a la estabilización de los carbocationes en posición β del grupo saliente (LG) (**XIII**, LG=OCOR, Esquema 62) pues, en este caso, la falta de un buen grupo saliente que pueda estabilizar el carbocatión, hará difícil el control de la dirección de eliminación y desestabilizará el sistema. Por esto, en presencia de grupos oxigenados alílicos se puede descartar el mecanismo catiónico. Como alternativa se consideró un mecanismo radicalario basado en radicales carbonados.



Esquema 62

Hasta el momento, los complejos de titanoceno(III) han demostrado ser los reactivos más prometedores en este contexto, ya que promueven la apertura homolítica de epóxidos.^{11,17} Por ello, y a partir de la experiencia previa de nuestro grupo de investigación, se espera que en el caso de los epoxialilcarboxilatos (**XI**, LG=OCOR, Esquema 62), la reacción comience con la apertura homolítica del anillo de oxirano mediada por titanoceno(III), dando lugar al β -titanoxi radical en la posición más estabilizada (**XV**). Este radical va a experimentar una ciclación radicalaria generando así el radical **XVI**. A continuación, se espera que una función oxigenada en posición β actúe como un buen grupo saliente, dirigiendo así la

eliminación final hacia la especie **XIV**.⁸⁰ Previamente, se observó en nuestro grupo de investigación que se podía llevar a cabo la fragmentación radicalaria de los radicales β acetoxi alquílicos para dar lugar a los correspondientes alquenos mediante el empleo del Cp_2TiCl .⁸¹

Por tanto, como objetivo nos planteamos desarrollar una metodología que permita la alilación intramolecular de epóxidos a partir de carbonatos alílicos de manera diastereoselectiva y bajo condiciones de reacción suaves. Esta estrategia nos permitirá obtener carbociclos y heterociclos con diferentes funcionalidades.

⁸⁰ a) M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616–3619; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 8796–8800.

⁸¹ a) 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; b) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074–4078.

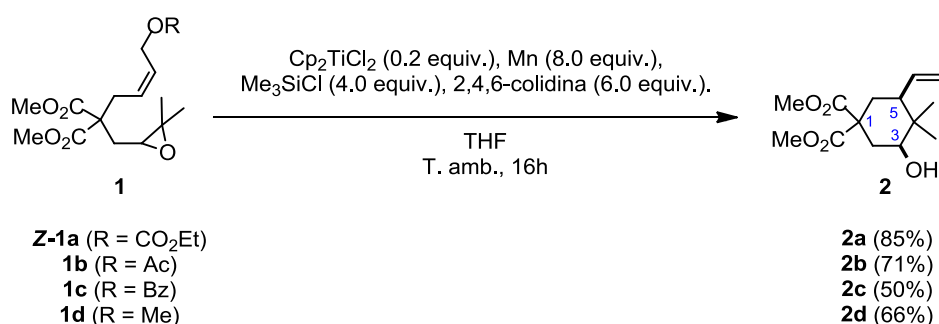
BLOQUE A

CAPÍTULO I

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE ALILACIÓN INTRAMOLECULAR DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR Cp_2TiCl_2

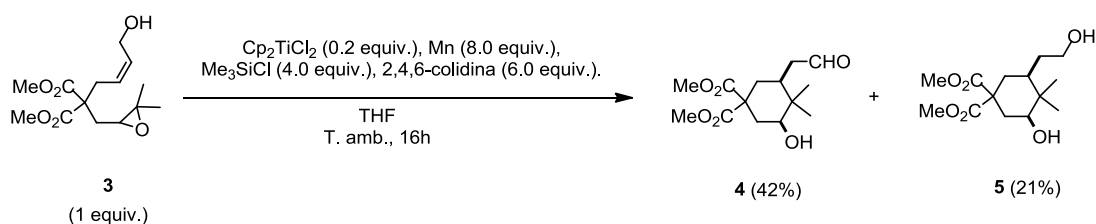
Comenzamos nuestro estudio evaluando el comportamiento de diferentes pronucleófilos alílicos, **1a-d**, que presentan diversos grupos funcionales oxigenados, tales como carbonato, acetato, benzoato y metoxilo. Para realizar estos ensayos utilizamos Cp_2TiCl_2 como catalizador en cantidades subestequiométricas, en presencia de la combinación de 2,4,6-colidina y cloruro de trimetilsilano.¹³ Los resultados obtenidos junto con las condiciones de reacción aplicadas se muestran a continuación:



Esquema 63

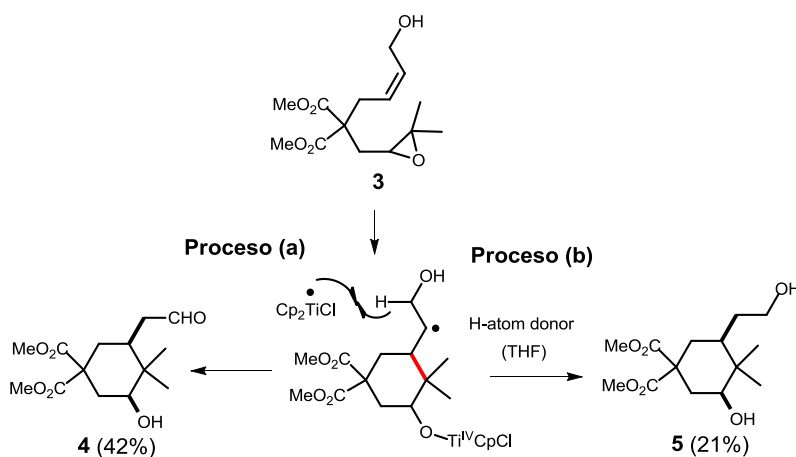
Como se puede observar, el tratamiento de los compuestos **1a-d** con Cp_2TiCl_2 da lugar al producto esperado **2**, con unos rendimientos que varían entre el 50% y el 85% (Esquema 63). Es importante destacar que el compuesto **2** se obtuvo como único diastereoisómero en todos los casos. Los experimentos de NOE-diff. revelaron una relación *cis* entre el grupo hidroxilo C-3 y el grupo vinílico C-5.

La reacción también es compatible con un alcohol epoxialílico **3**. Sin embargo, en este caso la reacción dio lugar a la formación de dos compuestos, **4** y **5**, en proporción 2:1 (Esquema 64).



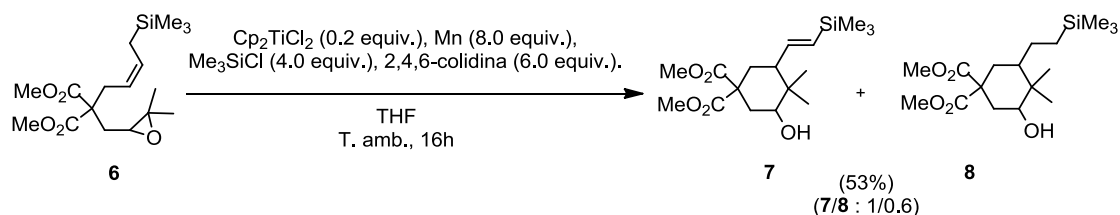
Esquema 64

Ninguno de ellos es el compuesto esperado. Este hecho se atribuyó a que el grupo hidroxilo es un mal grupo saliente en esta química radicalaria. Así, tras la apertura del epóxido y de la posterior ciclación pueden tener lugar dos procesos: a) el titanoceno(III) abstrae un átomo de hidrógeno del intermedio radicalario, dando lugar a la formación del aldehído **4** (proceso (a), Esquema 65)⁸²; b) el intermedio radicalario también puede abstraer un átomo de hidrógeno del disolvente THF, lo que da lugar a la formación del producto de reducción **5** (proceso (b), Esquema 65).⁸³



Esquema 65

Con objeto de comprobar las diferencias entre el proceso radicalario y el catiónico, decidimos ensayar la reacción con un epoxialilsilano **6** como sustrato de partida, y comparar el resultado con los obtenidos para funciones oxigenadas. Aplicando las mismas condiciones de reacción, se obtuvo la mezcla de productos **7** y **8** (en proporción 1:0.6) (Esquema 66).



Esquema 66

⁸² K. V. Bhaskar, L. N. Mander, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 719-722.

⁸³ a) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718; b) T. Jiménez, A. G. Campaña, B. Bazdi, M. Paradas, D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, A. Fernández-Gutiérrez, J. E. Oltra, R. Robles, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288-4295.

De nuevo, los compuestos **7** y **8** se obtienen mediante procesos de abstracción de hidrógeno similares a los descritos en el caso del epoxialil alcohol **3**. En estas condiciones el grupo trimetil sililo se mantiene inalterado.

A la vista de estos resultados, el derivado de carbonato de etilo **1a** presentó el mejor rendimiento (85%, Esquema 63), por lo que decidimos que el grupo carbonato de etilo sería el grupo saliente modelo para extender la reacción a otros sustratos (Tabla 3).

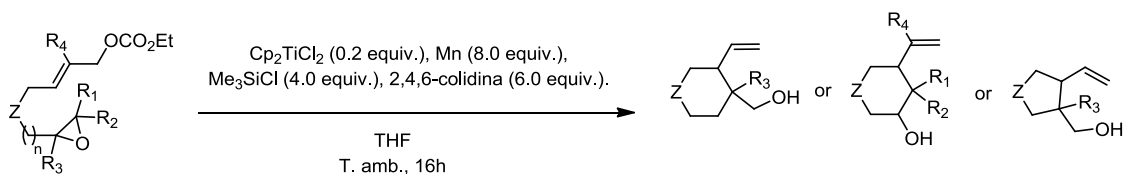
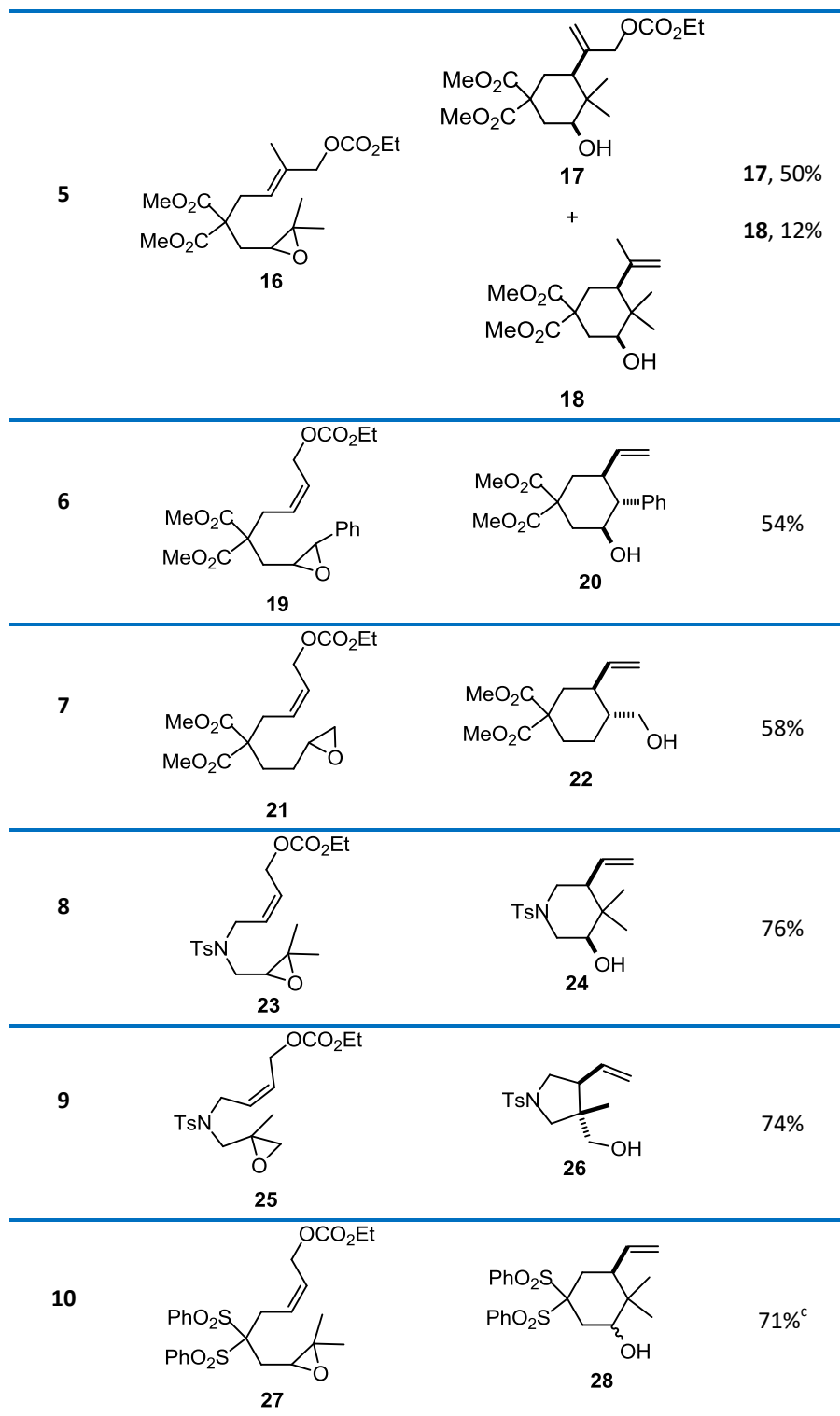
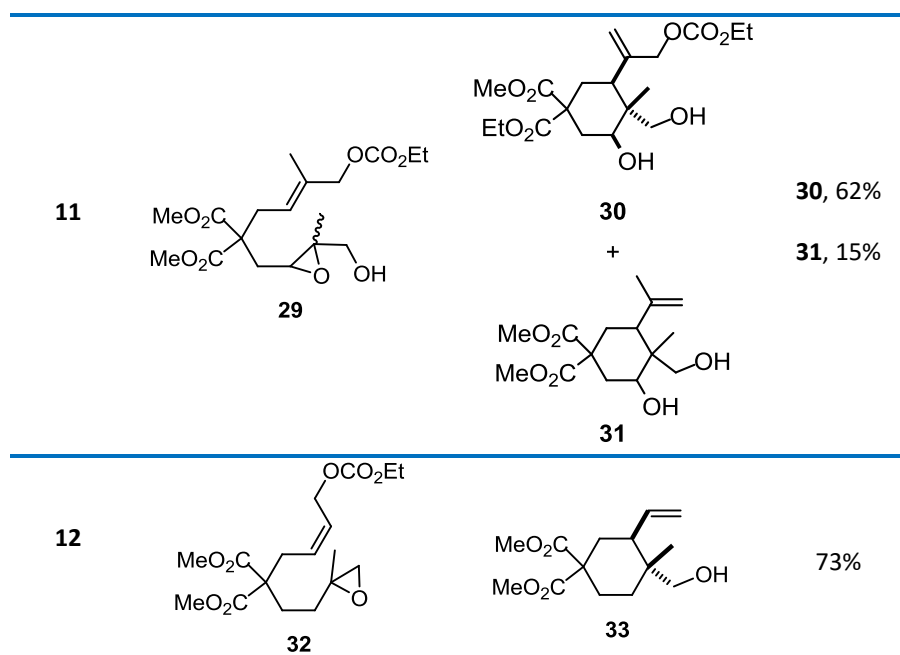


Tabla 3

Entrada	Sustrato	Producto final	Rend.(%)
1	 E-1a	 2	65%
2	 9	 10	53%
3	 11	 12	60% ^a
4	 13	 14 + 15	55% ^b





^aMezcla de diastereoisómeros *cis/trans* (en proporción 7/3). ^bCompuestos **14** y **15** se obtienen en proporción 1/1; ambos productos se obtienen como mezcla de diastereoisómeros. ^cMezcla de diastereoisómeros *cis/trans* (en proporción 1/1).

Como se puede observar en la tabla 3, esta metodología permite la obtención de diferentes carbo- y heterociclos, tanto de cinco como de seis miembros, de distinta naturaleza a temperatura ambiente y en general, con buenos rendimientos. Además, la reacción es compatible con diferentes grupos funcionales, como por ejemplo ésteres (entradas 1-7 y 11-12), sulfonamidas (entradas 8 y 9), sulfonas (entrada 10) o alcoholes libres (entrada 11). En cuanto al grado de sustitución de los sustratos de partida, se pudo comprobar que la reacción soporta sustitución tanto en el anillo de oxirano, lo que se observa claramente en las entradas 1 a 4, como en el alqueno implicado (entrada 5 y 11).

La regioquímica de la apertura homolítica de los epóxidos depende del patrón de sustitución de los mismos y controla el tamaño del ciclo final generado.⁸⁴ Este fenómeno se pone de manifiesto comparando las entradas 1 y 2, o bien, las entradas 8 y 9, donde se puede apreciar que dependiendo de la sustitución del epóxido del sustrato de partida se formará un ciclo de seis o de cinco miembros, puesto que el intermedio radical será distinto en cada caso. Por ejemplo, en el caso de un epóxido 1,2-disustituído, cabe esperar la formación de los dos posibles intermedios radicalarios, pues presentan la misma estabilidad, tal y como ocurre en la entrada 4, donde podemos observar que se ha formado una mezcla 1/1 de anillos de cinco y

⁸⁴ K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044.

de seis miembros. En cambio, no ocurre igual para el compuesto **19**, el cual a pesar de presentar también una sustitución 1,2 en el epóxido sólo da lugar al anillo de seis miembros **20**, como consecuencia posiblemente de efectos electrónicos que controlen la apertura homolítica del epóxido.

Una característica también relevante es la naturaleza estereoconvergente de esta reacción. Por ejemplo, se puede apreciar que tanto el compuesto **Z-1a** (Esquema 63) como el **E-1a** (Tabla 3) dan lugar al mismo producto final de ciclación, el compuesto **2**. Asimismo, dicha convergencia también queda demostrada en el caso de la entrada 11, donde una mezcla de diastereoisómeros **29** genera un único diastereoisómero **30**, lo que resulta de gran interés ya que hay que tener en cuenta que el compuesto **30** presenta tres estereocentros. Es interesante resaltar que la estereoselectividad de esta ciclación permite la generación de productos con dos estereocentros en anillos de cinco (entradas 2 y 9) y seis miembros (entradas 1, 7-8 y 12). Como se pudo comprobar, se establece una estereoquímica *cis* entre el grupo hidroxilo en C-3 y el grupo vinílico en C-5 cuando los estereocentros se localizan en posiciones relativas 1 y 3, como ocurre en los compuestos **2**, **17** y **24** (Figura 6a). En cambio, cuando los estereocentros se localizan en posiciones contiguas, en general, muestran una estereoquímica *trans* (compuestos **10**, **22**, **26** y **33**). En ciclopentanos poco sustituidos se observan mezclas de estereoisómeros, como es el caso del compuesto **12** (Figura 6b).

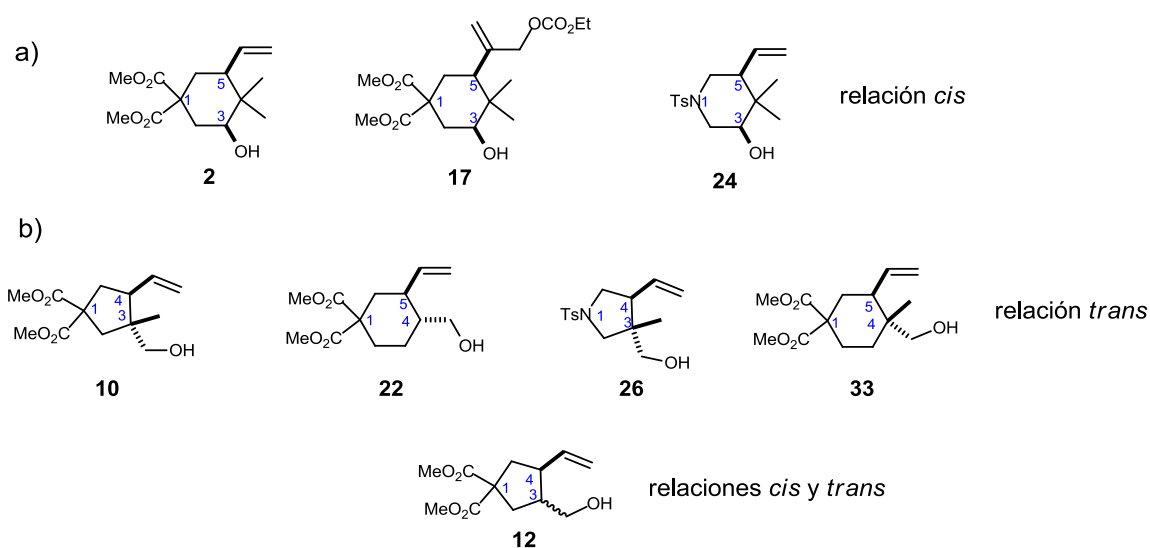


Figura 6

Además resulta interesante que en los sustratos más funcionalizados incluso se pueden obtener tres estereocentros de manera estereoselectiva, como ocurre en los productos **20** y **30** (Figura 7). En estos casos, cuando los estereocentros se localizan en

posiciones relativas 1,3 se mantiene la relación estereoquímica *cis* entre el grupo hidroxilo en C-3 y el grupo vinílico en C-5; mientras que el nuevo estereocentro en C-4 presenta una estereoquímica *trans* con respecto a los otros dos estereocentros.

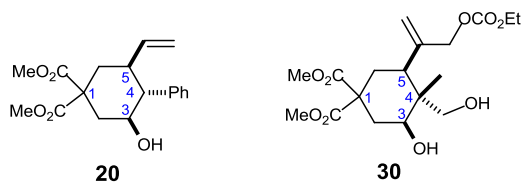
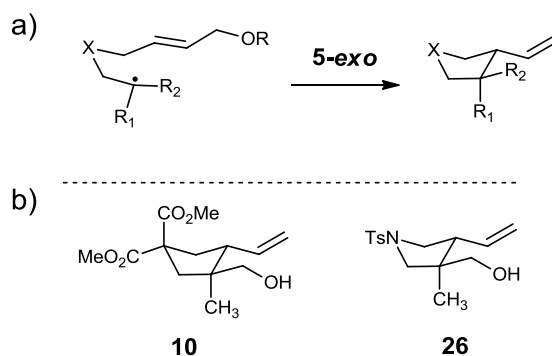


Figura 7

Estos resultados estereoquímicos de la reacción, se pueden explicar en base a las reglas de Beckwith-Houk.⁸⁵ Según estas reglas los anillos de cinco miembros sustituidos derivados de una adición radicalaria 5-*exo*-trig deben presentar una estereoquímica *cis* (entradas 2 y 9, Tabla 3). En particular si los radicales son trisustituidos, el sustituyente más voluminoso (R_2 , Esquema 67a) se dispondrá en una posición pseudoecuatorial (Esquema 67), como ha ocurrido en los productos de ciclación **10** y **26**.

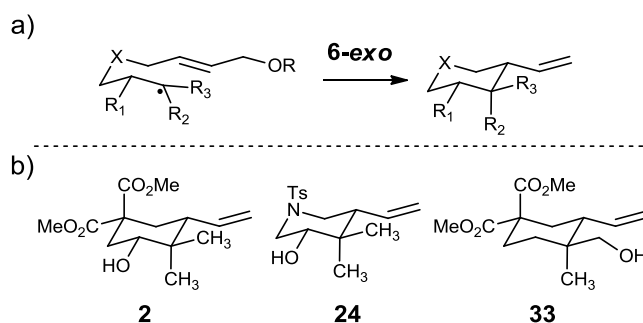


Esquema 67

Se podría aplicar un razonamiento similar para explicar los resultados obtenidos en las ciclaciones en las que han intervenido radicales 6-heptenilo. En el estado de transición con conformación silla, todos los sustituyentes más voluminosos (R_1 y R_3 , Esquema 68a) se sitúan en posición ecuatorial. Este hecho se refleja en el comportamiento de los compuestos **2**, **24** y **33**. En el caso del proceso de ciclación del compuesto **29** (entrada 11, Tabla 3) no se puede

⁸⁵ a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941; b) D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.

descartar la influencia de otros efectos de plantilla adicionales,⁸⁶ debido a la coordinación con un grupo hidroxilo.



Esquema 68

Existen algunos casos en los que no se cumplen las tendencias estereoquímicas descritas hasta ahora, como ocurre en los casos de los sustratos de partida **13** y **27** (entradas 4 y 11, Tabla 3), los cuales dan lugar a la formación de mezclas de diastereoisómeros. Por una parte, la reactividad intrínseca del epóxido disustituido-1,2 del compuesto **13** dificulta un análisis claro de su estereoselectividad. Por otro lado es posible que el estado de transición del compuesto **27** se vea afectado por la presencia de los grupos sulfona de mayor tamaño, dificultando así la formación del estado de transición en conformación silla y dando lugar, por tanto, a la formación de los dos isómeros.

⁸⁶ a) 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; b) 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; c) T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825–12833; d) J. Justicia, T. Jiménez, D. Miguel, R. Contreras-Montoya, R. Chahboun, E. Álvarez-Manzaneda, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14484–14495.

SECTION A

CHAPTER I

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- A useful method for the diastereoselective synthesis of vinyl substituted carbo- and heterocycles is developed. The protocol is based on the radical opening of an epoxide and subsequent intramolecular addition to an allyl carbonate.
- This protocol presents several significant advantages:
 - The polyfunctionalized substrates required are very easily obtained and handled.
 - The cyclization reaction occurs at room temperature and under very smooth conditions highly compatible with diverse functional groups.
 - The diastereoselectivity observed is quite remarkable giving rise in most of the cases to a single diastereomer even when three stereogenic centres are generated in the final product.
 - Highly functionalized structures difficult to achieve by other methodologies are obtained in a single step by this procedure.

BLOQUE A

CAPÍTULO II

**REACCIONES DE CICLACIÓN TIPO MICHAEL INTER E
INTRAMOLECULAR CATALIZADAS POR EL SISTEMA
MULTIMETÁLICO [Ti]/[Ni]**

BLOQUE A

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

1. REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA

La reacción de Michael,^{61a,87} adición de aniones estabilizados (como por ejemplo, enolatos) a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, es un prototipo de reacción de adición conjugada de diversos nucleófilos^{61a,88} con una gran utilidad en síntesis orgánica.

Así pues, la adición conjugada radicalaria constituye una transformación importante en química orgánica. Los radicales nucleófilos generados a partir de haluros orgánicos, utilizando $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, pueden reaccionar con alquenos deficientes en electrones.^{61a} Sin embargo, los radicales vinilo y fenilo son muy reactivos,⁸⁹ y dan lugar a reacciones secundarias indeseadas y a rendimientos moderados de los productos de adición. Además, para iniciar la reacción radicalaria, generalmente, se requiere un iniciador radicalario bajo condiciones de temperaturas altas o irradiación.

Una alternativa interesante es el uso de agentes de transferencia monoelectrónica (SET, por sus siglas en inglés, *Single electron transfer*) basados en metales de transición, como el SmI_2 . Sin embargo, el uso del SmI_2 está limitado a reacciones de adición conjugada de haluros alquílicos con ésteres y amidas α,β -insaturados.⁹⁰ Aunque se ha demostrado el uso de SmI_2 en reacciones de ciclación conjugadas con haluros arílicos, este proceso está limitado a la formación de oxindoles.⁹¹

La reacción de Heck en condiciones reductoras también representa otra alternativa a la adición conjugada radicalaria, pues mediante ambas estrategias se obtienen los mismos productos.⁹² La adición conjugada intermolecular catalizada por Pd se ha desarrollado basándose en los trabajos pioneros de Cacchi y colaboradores (Esquema 69).⁹³ No obstante, la

⁸⁷ E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179-555.

⁸⁸ P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, **1992**.

⁸⁹ A. Citterio, F. Minisci, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 81-88.

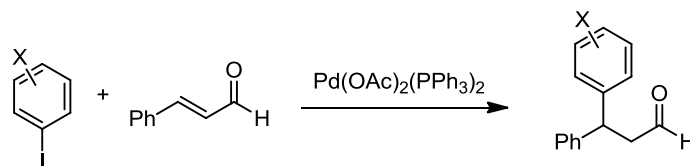
⁹⁰ a) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2944-2956; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418-7429.

⁹¹ W. Cabri, I. Candiani, M. Colombo, L. Franzoi, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 949-952.

⁹² a) M. L. Kantam, R. Chakravarti, V. R. Chintareddy, B. Sreedhar, S. Bhargava, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2544-2550; b) K. Geoghegan, S. Kelleher, P. Evans, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2187-2194.

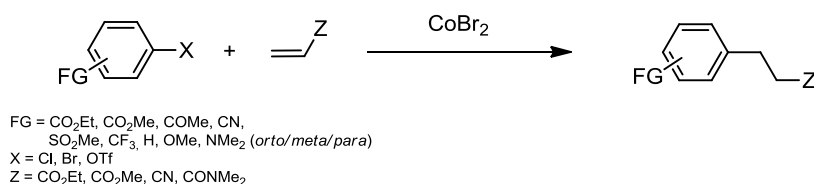
⁹³ a) S. Cacchi, A. Arcadi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4236-4240; b) S. Cacchi, F. La Torre, G. Palmieri, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, C48-C51.

mayoría de los protocolos estaban limitados al uso de enonas o enales^{93,94} y a β -nitroestirenos.⁹⁵



Esquema 69

La correspondiente adición conjugada intramolecular catalizada por Pd está restringida al uso de enonas como alquenos activados, que dan lugar a carbociclos de cinco miembros a altas temperaturas,⁹⁶ mientras que para el caso de amidas con ésteres α,β -insaturados no ha sido descrita. También, el grupo de investigación de Gosmini ha desarrollado la adición conjugada directa catalizada por cobalto de haluros y triflatos arílicos con olefinas activadas (Esquema 70).⁹⁷



Esquema 70

Por otra parte, también se han desarrollado las reacciones de Heck reductoras mediadas por níquel. En concreto, se han descrito reacciones de adición conjugada intermolecular de haluros arílicos y alquílicos con carbonilos activados, con una protonación final del enolato de níquel resultante.⁹⁸ En general, estas estrategias están limitadas al acoplamiento intermolecular de bromuros arílicos con acrilatos a elevadas temperaturas.

⁹⁴ G. E. Stokker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3179-3182.

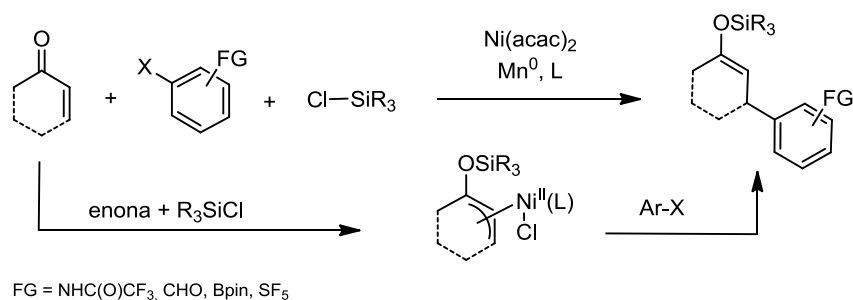
⁹⁵ A. L. Gottumukkala, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3091-3095.

⁹⁶ A. Minatti, X. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253-9258.

⁹⁷ a) M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130-6134; b) P. Gomes, C. Gosmini, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3385-3388.

⁹⁸ a) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. U. Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62-C64; b) S. A. Lebedev, V. S. Lopatina, E. S. Petrov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253-259; c) R. Sustmann, P. Hopp, P. Holl, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 689-692; d) S. Condon, J.-Y. Nédélec, *Synthesis* **2004**, 3070-3078.

Además, Montgomery⁹⁹ y Weix¹⁰⁰ describieron la captura de enolatos de níquel por parte de aldehídos o de agentes sililados, respectivamente. En particular, Weix y colaboradores demostraron que la adición transcurre mediante un intermedio de alil-níquel (Esquema 71),^{100b} y desarrollaron el primer uso catalítico de las especies de alil-níquel(II), previamente descritas por Mckenzie.¹⁰¹



Esquema 71

Sin embargo, esta estrategia basada en intermedios de alil-níquel se encuentra aún limitada al acoplamiento intermolecular de enonas o aldehídos α,β -insaturados como alquenos activados. Las reacciones descritas de adición conjugada intramolecular catalizadas por Ni se restringen a tres ejemplos en literatura, acoplamiento de un haluro vinílico con una enona (Esquema 72a),¹⁰² con un enal (Esquema 72b),¹⁰³ y con un acrilato (Esquema 72c),¹⁰⁴ utilizados en la síntesis de productos naturales. Todos estos casos requieren el uso en exceso de Ni(cod)₂ como catalizador (1.5 – 6 equiv.).

⁹⁹ a) K. Subburaj, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11210-11211; b) C. C. Chrovian, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 537-540.

¹⁰⁰ a) R. Shrestha, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2766-2769; b) R. Shrestha, S. C. M. Dorn, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 751-762.

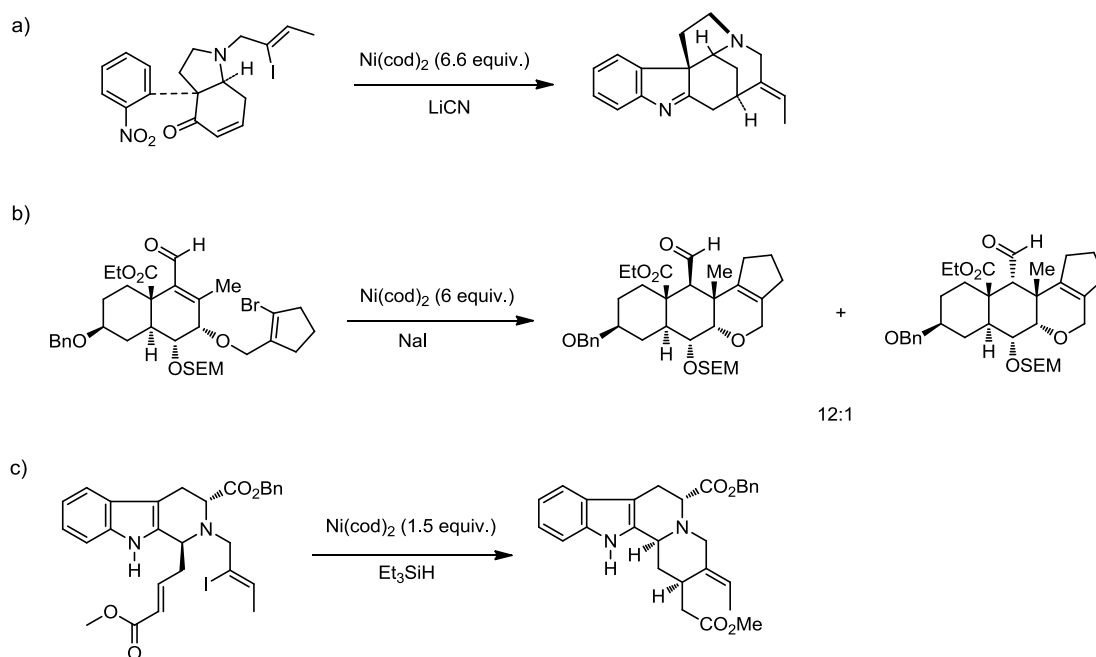
¹⁰¹ a) J. R. Johnson, P. S. Tully, P. B. Mackenzie, M. Sabat, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6172-6177; b) D. J. Krysan, P. B. Mackenzie, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6273-6274.

¹⁰² J. Bonjoch, D. Solé, S. García-Rubio, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7230-7240.

¹⁰³ K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2107-2110.

¹⁰⁴ S. Yu, O. M. Berner, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7827-7828.

Capítulo II



Esquema 72

La reacción de adición conjugada de compuestos organometálicos como nucleófilos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados constituye otra transformación importante en síntesis orgánica. El uso de sales de cobre para llevar a cabo reacciones de adición conjugada con derivados de litio o de Grignard ha sido ampliamente estudiado.¹⁰⁵ No obstante, la baja compatibilidad con los diversos grupos funcionales es una limitación de estos protocolos, lo que impulsó el empleo de otros metales de transición como catalizadores, como Rh¹⁰⁶ y, posteriormente, Pd.¹⁰⁷ Estas metodologías permiten el empleo de nucleófilos de carbono, que son menos reactivos, como los compuestos organoborados,¹⁰⁸ los organozinc¹⁰⁹ y los organozirconio,¹¹⁰ y amplían el alcance de la reacción mejorando la tolerancia con los distintos grupos funcionales. Sin embargo, el principal inconveniente de estos protocolos es la

¹⁰⁵ T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039-1075.

¹⁰⁶ a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2002**, *103*, 169-196; b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; c) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093-2105.

¹⁰⁷ a) C. S. Cho, S. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883-888; b) A. Gutnov, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4547-4554.

¹⁰⁸ D. V. Partyka, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529-1595.

¹⁰⁹ a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188; b) B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.

¹¹⁰ B. H. Lipshutz, M. R. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12625-12626.

necesidad de preparar la especie organometálica. Aunque algunos nucleófilos metálicos, especialmente ácidos borónicos y sus derivados, se pueden sintetizar fácilmente o están disponibles comercialmente, en general es necesario sintetizarlos a partir de los haluros arílicos correspondientes, lo que supone etapas sintéticas adicionales.

2. REACCIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL

Uno de los procedimientos más empleados para la obtención de compuestos cíclicos es la adición intramolecular de especies nucleófilas organometálicas sobre electrófilos.¹¹¹ En este sentido, se han desarrollado distintos métodos de ciclación en los que el cierre del anillo es el resultado de una adición intramolecular de un nucleófilo a un aceptor de Michael. Desafortunadamente, al igual que en reacciones Michael intermoleculares, la versión intramolecular de la reacción compite con procesos secundarios, como la reacción retro-Michael, otras condensaciones o la presencia de protones relativamente ácidos. Una solución a estos inconvenientes ha sido el empleo de nucleófilos más estabilizados como iluros de fósforo¹¹² y enolatos de β -ceto-ésteres,¹¹³ aldehídos,¹¹⁴ cetonas¹¹⁵ y ésteres.¹¹⁶ Por el contrario, hay pocos ejemplos en los que se empleen nucleófilos no estabilizados debido a la dificultad asociada a la generación específica de dicho anión en presencia de olefinas electrófilas muy reactivas. Otra complicación adicional es que el anión generado puede causar la abstracción inter- o intramolecular de un protón o puede llevar a cabo la adición 1,2 en lugar de la adición 1,4 deseada.

A pesar de estos inconvenientes, en 1979, Cooke presentó una de las escasas reacciones intramoleculares tipo Michael iniciada por la generación de un reactivo de Grignard

¹¹¹ [Li]: a) A. R. Chamberlin, S. H. Bloom, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 4901-4904; b) W. F. Bailey, A. D. Khanolkar, K. Gavaskar, T. V. Ovaska, K. Rossi, Y. Thiel, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5720-5727, c) G. J. Florence, R. Cadou, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6784-6786; [Cu]: a) E. J. Corey, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 395-396; b) F. Scott, B.-G. Yafunda, J. F. Normant, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 5767-5770; c) V. Lyaskovskyy, K. Bergander, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1049-1052; [Mg]: a) W. Oppolzer, R. Pitteloud, H. F. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6476-6477; b) W. Oppolzer, T. Begley, A. Ashcroft, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 825-828; [Sn]: a) J. Nokami, S. Wakabayashi, R. Okawara, *Chem. Lett.* **1984**, 869-870; b) K. C. Majumdar, P. P. Mukhopadhyay, A. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 6655-6658.

¹¹² R. M. Cory, D. M. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4441-4444.

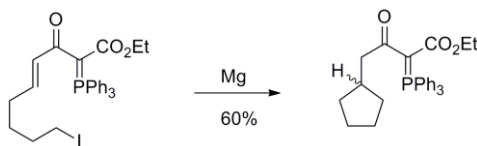
¹¹³ G. Stork, D. F. Taber, M. Marx, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2445-2448.

¹¹⁴ G. Stork, C. S. Shiner, J. D. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310-312.

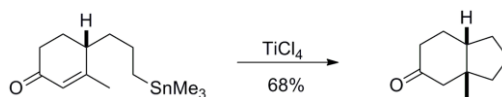
¹¹⁵ B. M. Trost, C. D. Shuey, F. J. DiNinno, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284-1286.

¹¹⁶ R. A. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3333-3336.

(Esquema 73).¹¹⁷ Posteriormente, Macdonald y Mahalingam emplearon organoestannanos menos reactivos como nucleófilos en presencia de un ácido de Lewis (Esquema 74).¹¹⁸



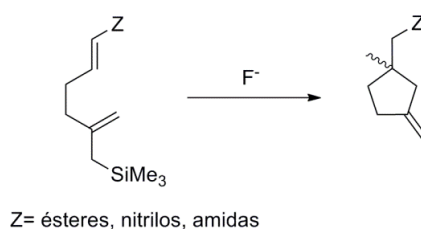
Esquema 73



Esquema 74

En cuanto a alilaciones intramoleculares tipo Michael de alquenos activados, los ejemplos en bibliografía son muy escasos, debido a la dificultad de incorporar la subunidad nucleófila al sustrato de partida. Los protocolos existentes se limitan casi exclusivamente al uso de alil-silanos como equivalentes de alil-carbaniones.

En este área, Majetich y colaboradores desarrollaron un protocolo en el que se obtienen anillos de cinco miembros por ciclación tipo Michael. La reacción es compatible con distintos aceptores (ésteres, nitrilos, amidas) y emplean alil-silanos como nucleófilos (Esquema 75).¹¹⁹ Estos procesos se basan en los estudios pioneros de Sakurai, Andersen y Fleming sobre la reactividad de dichos alil-silanos.¹²⁰



Esquema 75

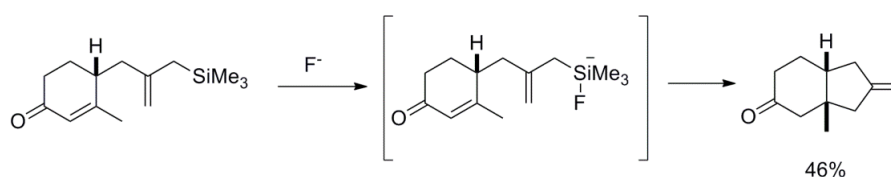
¹¹⁷ a) M. P. Cooke, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2199-2202; b) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1144-1146.

¹¹⁸ T. L. Macdonald, S. Mahalingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2113-2115.

¹¹⁹ G. Majetich, R. W. Desmond, J. J. Soria, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1753-1769.

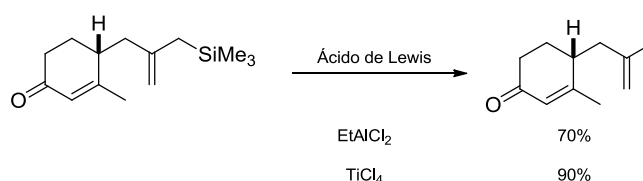
¹²⁰ a) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1-22; b) I. Fleming, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 83-111.

La principal característica de estos alil-silanos es que en presencia de un ión fluorado dan lugar a una especie nucleófila que funciona como un equivalente carbaniónico alílico, reaccionando, en general, con distintos electrófilos con alta regioselectividad (Esquema 76).¹²¹



Esquema 76

En dichos trabajos, los autores hacen además una comparativa con respecto a la misma reacción de alilación catalizada por ácidos de Lewis, como $TiCl_4$ o $EtAlCl_2$, observando que este último método falla en la alilación intramolecular de cetonas α,β -insaturadas, obteniéndose principalmente el producto de adición 1,2 y/o el producto de reducción del grupo silano (Esquema 77).

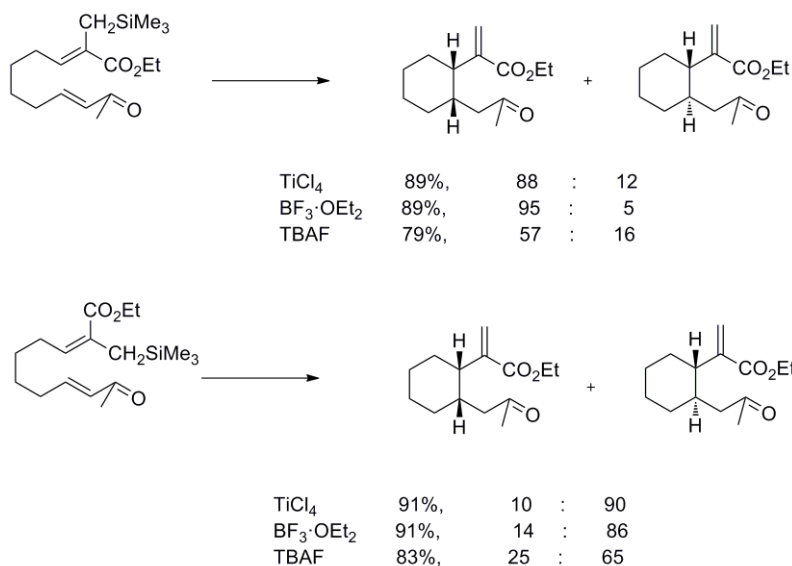


Esquema 77

Kuroda y colaboradores desarrollaron otros estudios comparativos acerca de la estereoselectividad de reacciones similares de ciclación utilizando β -alcoxi-carbonil-alil-silanos y enonas. En función del uso de ácidos de Lewis o fluoruros como inductores de la reacción por mecanismos catiónicos o aniónicos respectivamente, observaron que la proporción de diastereoisómeros no dependía del reactivo empleado sino de la geometría de la especie pronucleófila de alil-silano (Esquema 78).¹²²

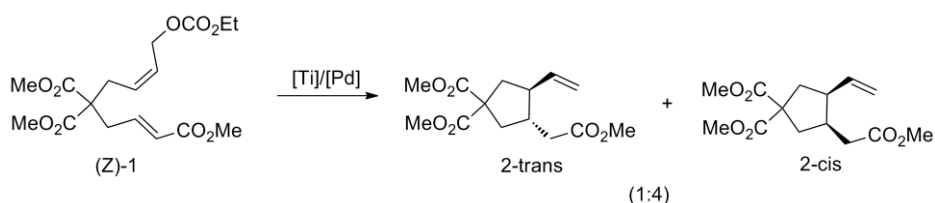
¹²¹ a) A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043-3046; b) T. K. Sarkar, N. H. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3513-3516.

¹²² C. Kuroda, H. Nogami, Y. Ohnishi, Y. Kimura, J. Y. Satoh, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 839-858.



Esquema 78

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo una estrategia en la que se empleó un complejo de transición para activar el pronucleófilo para una posterior reacción radicalaria con titanoceno(III), desarrollando así un protocolo para la reacción de alilación de carboxilatos alílicos sobre aceptores Michael de distinta naturaleza (Esquema 79).¹²³ De esta forma se obtuvieron carbociclos de forma directa a partir de pronucleófilos estables y fáciles de preparar, en condiciones de reacción suaves, y, por lo tanto, compatibles con gran variedad de grupos funcionales.

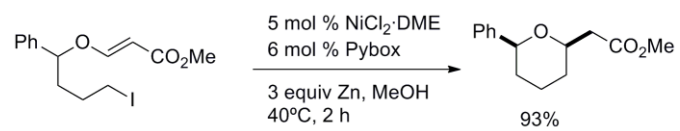


Esquema 79

Por último, Lee y colaboradores han desarrollado una metodología para la ciclación tipo Michael catalizada por níquel de haluros alquílicos y alquenos activados (Esquema 80).¹²⁴

¹²³ A. Millán, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Alvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10470-10472.

¹²⁴ H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2050-2053.



Esquema 80

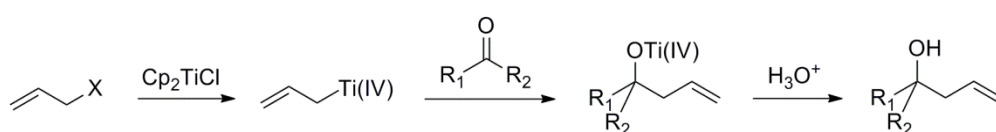
BLOQUE A

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

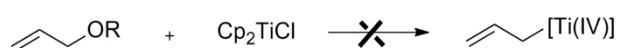
Los complejos de titanoceno(III) han demostrado ser excelentes herramientas de síntesis participando en diversos procesos de formación de enlaces C – C vía radicalaria.¹²⁵ Sin embargo, una de las limitaciones de las reacciones mediadas por titanoceno(III) es que la generación de radicales queda restringida a sustratos de partida activados como epóxidos, grupos carbonilos aromáticos o α,β -insaturados, α -halocetonas o haluros alílicos.

En 2009, nuestro grupo de investigación describió una reacción tipo Barbier catalizada por Cp_2TiCl que transcurre con buenos rendimientos y excelentes quimio-, regio- y estereoselectividades. Además fue el primer ejemplo descrito en bibliografía de una reacción de alilación enantioselectiva catalizada por complejos de titanio(III) (Esquema 81).¹²⁶



Esquema 81

A pesar del interés sintético de esta reacción, los haluros alílicos son relativamente lábiles a la hidrólisis y presentan tendencia a la eliminación, lo que limita la versatilidad del método. Se pensó que sería interesante extender esta metodología a sustratos de partida más estables como carboxilatos alílicos. Sin embargo, estos últimos presentan enlaces C – O más estables que los correspondientes enlaces C – halógeno y, por tanto, los complejos de titanoceno(III) son incapaces de promover la ruptura homolítica del enlace C – O necesaria para formar la especie nucleófila de alil-titanio(IV).

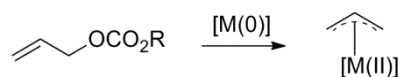


Esquema 82

Por otra parte, los carboxilatos alílicos sí son reactivos frente a complejos de metales de transición en bajo estado de oxidación, dando los correspondientes η^3 -alil-metales.

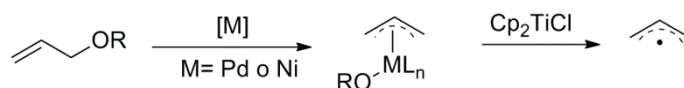
¹²⁵ a) A. Gansäuer, B. Rinker, *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*, Ed.: I. Marek, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-35; c) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91; d) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525-3537; e) S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 15-33.

¹²⁶ R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.



Esquema 83

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nuestro grupo de investigación pensó combinar en un único proceso la química de radicales libres de titanoceno(III) con la química de los metales de transición. Así, *a priori*, se podrían solventar las limitaciones anteriormente mencionadas, ampliando de este modo el alcance y la versatilidad de la química radicalaria del titanio(III). Efectivamente, se pudo comprobar que los sistemas multimetálicos [Ti]/[Pd] y [Ti]/[Ni] eran totalmente compatibles, permitiendo así la utilización de sustratos poco activados. En este tipo de procesos, en primer lugar ocurre la adición oxidante de los metales de transición a los sustratos alílicos originando los correspondiente η^3 -alil-metales. A continuación, se produce una transferencia monoeléctrica por parte del Cp_2TiCl formándose el correspondiente radical alilo, que puede ser utilizado en diferentes transformaciones químicas (Esquema 84).

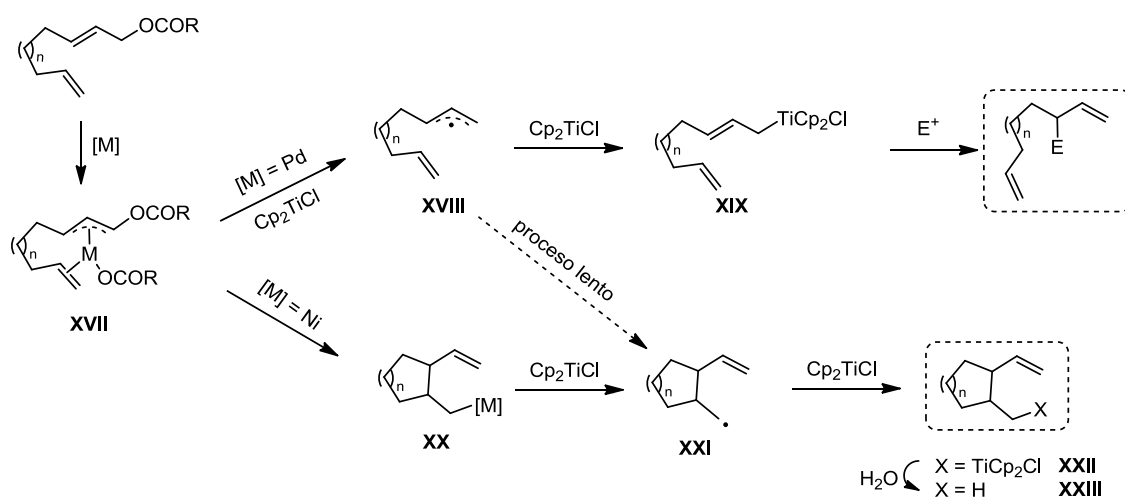


Esquema 84

Así, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el empleo de complejos de metales de transición como Pd o Ni puede modular la reactividad del titanoceno(III) para desarrollar la alilación selectiva de compuestos carbonílicos o de alquenos, respectivamente, como se muestra en el esquema 95.¹²⁷ En el caso de utilizar un complejo de paladio como co-catalizador, la ciclación a temperatura ambiente del intermedio **XVII** es lenta, por lo que el Cp_2TiCl lleva a cabo una reducción monoeléctrica para dar el radical alilo **XVIII**, que es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl generando el alquil-titanio nucleófilo **XIX**. Finalmente el ataque del derivado nucleófilo **XIX** sobre un reactivo electrófilo, como un aldehído o cetona, da lugar a los productos de alilación correspondientes. Por otra parte, cuando se utiliza un complejo de níquel como co-catalizador, la carbociclación ocurre a temperatura ambiente, dando lugar al intermedio **XX**, que es reducido por Cp_2TiCl generando un radical primario **XXI**. Este radical es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl ,

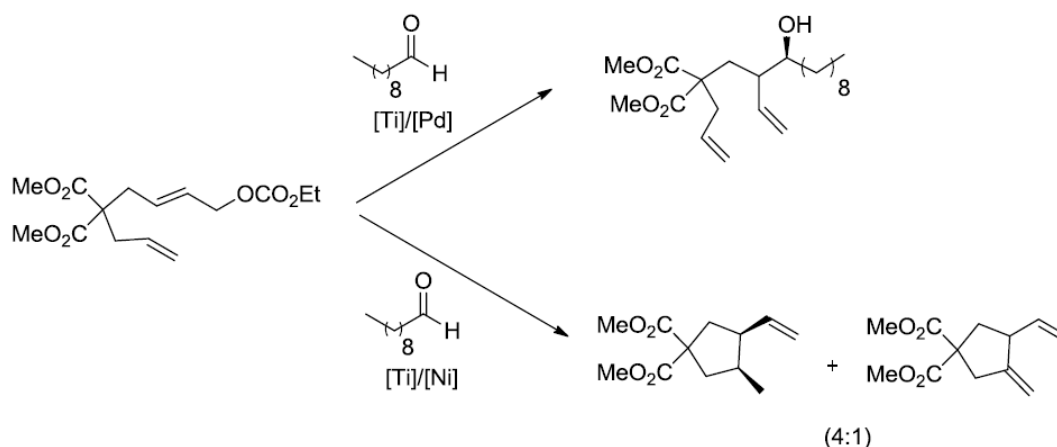
¹²⁷ A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515-7519.

obteniéndose así el alquil-titanio **XXII**. La hidrólisis de este derivado organometálico da lugar a los carbociclos correspondientes (**XXIII**) con buenos rendimientos y diastereoselectividades.



Esquema 85

Así pues, en el caso de emplear complejos de paladio tiene lugar un acoplamiento intermolecular con reactivos electrófilos y en el caso de los complejos de níquel se produce la alilación intramolecular, generándose los correspondientes derivados carbocíclicos, incluso en presencia de un electrófilo como el decanal (Esquema 86).¹²⁷



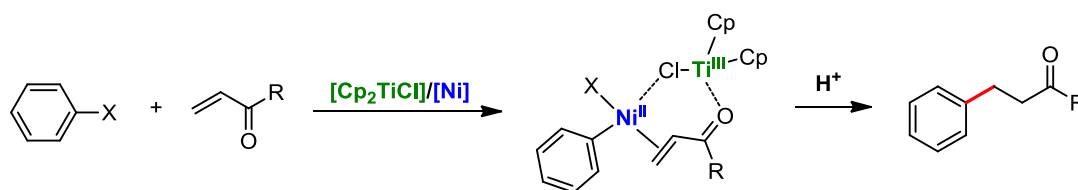
Esquema 86

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado procedimientos basados en la combinación de [Ti]/[Pd] capaces de promover alilaciones,¹²⁷ crotilaciones y prenilaciones,¹²⁸ y

¹²⁸ A. Millán, A. G. Campaña, B. Bazdi, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.

propargilaciones,¹²⁹ de compuestos carbonílicos, y también, adiciones tipo Michael¹³⁰ utilizando carbonatos alílicos como pronucleófilos. Mediante procedimientos basados en la combinación de [Ti]/[Ni] también se han realizado ciclaciones tipo Oppolzer,^{125c} y reacciones de ciclación Heck y de tipo reductor¹³¹ de yoduros alquílicos. Estas estrategias que combinan química radicalaria con química organometálica permiten emplear condiciones de reacción suaves, lo que supone una buena tolerancia de los grupos funcionales y un amplio alcance de reacción.

Uno de los principales objetivos de este capítulo es estudiar más profundamente la reactividad del sistema multimetálico [Ti]/[Ni] en reacciones de carbociclación tipo Michael de haluros tanto arílicos como alquilínicos sobre alquenos activados. El empleo del complejo de un metal de transición, como el níquel, llevará a cabo la adición oxidante sobre el haluro arílico o alquilínico (como pronucleófilo). Posteriormente la activación del carbonilo α,β -insaturado (como aceptor de Michael) por acción del Cp_2TiCl como ácido de Lewis, facilitará la inserción del níquel en dicho alqueno activado (Esquema 87). La protonólisis del enolato intermedio dará lugar a los productos de adición esperados.



Esquema 87

Así pues, la combinación Ti/Ni nos permitirá una nueva reacción de formación de enlaces carbono-carbono de manera efectiva, en condiciones de reacción suaves y compatibles con gran variedad de grupos funcionales.

¹²⁹ A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Martín-Lasanta, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 73-78.

¹³⁰ A. Millán, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10470-10472.

¹³¹ A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, D. Miguel, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5984-5987.

BLOQUE A

CAPÍTULO II

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

REACCIONES DE CICLACIÓN INTER E INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO [Ti]/[Ni]

1 Reacciones de ciclación intramolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico [Ti]/[Ni] de haluros arílicos

En primer lugar se realizaron una serie de experimentos de control sobre el sustrato modelo seleccionado **34**, que presenta un yoduro arílico como pronucleófilo y un éster α,β -insaturado como aceptor de Michael, para comprobar la viabilidad de la reacción de ciclación. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 4.

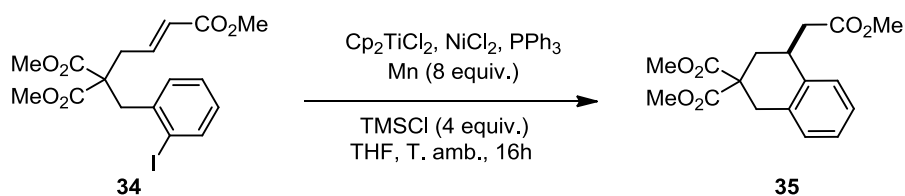


Tabla 4

Entrada	[Ti](equiv.)	[Ni](equiv.)	PPh ₃ (equiv.)	%Rend.
1	1.0	0.2	0.4	72
2	0.7	-	0.4	0
3	-	0.2	0.4	<10
4	-	2.0	4.0	55
5	0.7	0.2	-	61
6	0.7	0.2	0.4	0 ^a
7	0.7	0.2	0.4	0 ^b

^aEn ausencia de Mn. ^bEn ausencia de TMSCl.

Capítulo II

Se pudo concluir que para que la reacción tuviera lugar eran imprescindibles tres especies: Mn metálico, como fuente de electrones (entrada 6), un catalizador de níquel (entrada 2) y el Me_3SiCl (entrada 7). Es interesante ver cómo, aunque no es imprescindible, la presencia de Cp_2TiCl aumenta considerablemente el rendimiento de la reacción puesto que en su ausencia el rendimiento fue inferior al 10%, recuperándose fundamentalmente el sustrato de partida inalterado (entrada 3). También se observó que la reacción tuvo lugar incluso en ausencia de ligando (entrada 5), pero su uso mejora el rendimiento de la reacción, ayudando posiblemente en la estabilización de los intermedios de níquel de baja valencia.

Tras estos estudios iniciales que verificaron nuestra hipótesis de partida, decidimos optimizar las cantidades requeridas de los catalizadores utilizando de nuevo el modelo de reacción mostrado en el esquema 88. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 5:

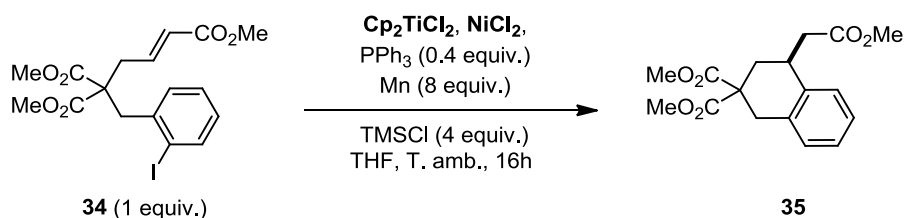


Tabla 5

Entrada	[Ti](equiv.)	[Ni](equiv.)	Rend.(%)
1	1.0	0.2	72
2	0.7	0.2	76
3	0.5	0.2	63
4	0.2	0.2	54
5	0.2	0.1	50
6	0.7	0.1	64
7	0.7	0.2	57 ^a

^aSe utilizó Zn (8 equiv.) en lugar de Mn.

Se puede destacar que las cantidades tanto del Cp_2TiCl como del NiCl_2 se pueden reducir considerablemente hasta 0.2 y 0.1 equivalentes, respectivamente (entrada 5). Sin

embargo, el mejor rendimiento se obtuvo utilizando 0.7 equiv. de Cp_2TiCl_2 y 0.2 equiv. de NiCl_2 , con lo que establecimos estas condiciones de reacción como las más óptimas para llevar a cabo esta reacción (entrada 2). Además, también podemos mencionar que la reacción tuvo lugar cuando se empleó Zn, como agente reductor, en lugar de Mn aunque con un menor rendimiento (entrada 7).

A continuación, nos planteamos ensayar la reacción empleando otros ligandos de distinta naturaleza estérica y electrónica, así como otros catalizadores de níquel para estudiar su influencia en el rendimiento y estereoquímica de la reacción (Tabla 6).

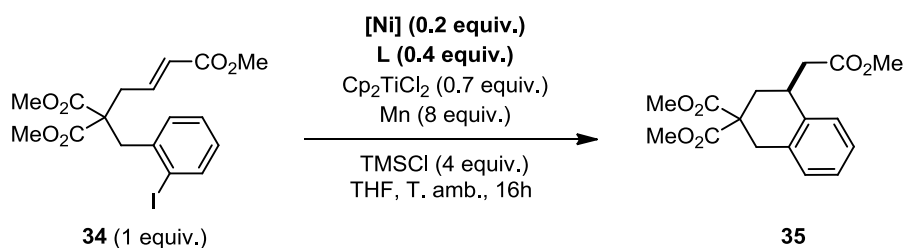


Tabla 6

Entrada	[Ni](0.2 equiv.)	Ligando (0.4 equiv.)	Rend.(%)
1	NiCl_2	PPh_3	76
2	NiCl_2	PCy_3	45
3	NiCl_2	dppe ^a	51
4	NiCl_2	P(OPh)_3	0
5	NiCl_2	bipy ^a	0
6	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	–	69
7	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	PPh_3	78
8	$\text{NiCl}_2(\text{glyme})$	–	68
9	$\text{NiCl}_2(\text{dppe})$	–	5
10	$\text{NiCl}_2(\text{PtBu}_3)$	–	31

11	NiBr ₂	PPh ₃	69
12	Ni(cod) ₂	PPh ₃	77

^aSe utilizó 0.2 equiv. del correspondiente ligando

Como se puede observar, se pueden utilizar ligandos fosforados donores, tanto monodentados como bidentados. Sin embargo, los mejores rendimientos se obtuvieron en el caso de la PPh₃ (entradas 1, 7, 11 y 12). Por otra parte, el empleo de ligandos aceptores, como el trifenil fosfito (entrada 4), o de ligandos nitrogenados, como la bipyridina (entrada 5), fue incompatible con esta reacción. Sorprendentemente, también se comprobó que la mezcla de NiCl₂ y PPh₃ (entrada 1) dio un mejor rendimiento que cuando se utilizó el complejo previamente sintetizado, NiCl₂(PPh₃)₃, (entrada 6). Este hecho puede sugerir que la reducción del complejo preformado hacia la especie activa Ni(0) está ligeramente desfavorecida. Por último, se obtuvieron rendimientos muy similares cuando se emplearon como catalizadores de níquel el NiCl₂, Ni(acac)₂ y Ni(cod)₂ (entradas 1, 7 y 12, respectivamente).

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción, nos planteamos evaluar el alcance de la misma. Para ello, decidimos utilizar haluros arílicos de partida que presentaran distintos conectores (Y) y diversos aceptores de Michael (Z) para estudiar así la generalidad del método (Tabla 7).

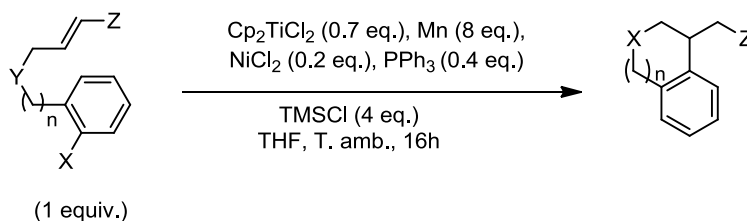
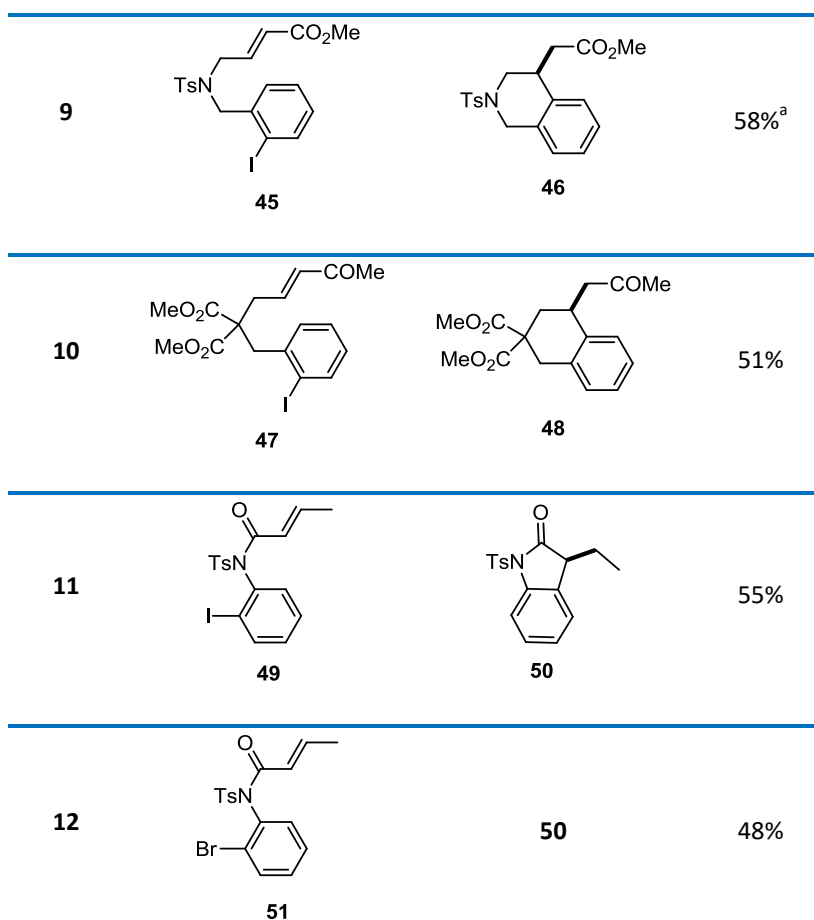


Tabla 7

Entrada	Sustrato	Producto final	Rend.(%)
1	<p>34</p>	<p>35</p>	72%

2	 36	35	63%
3	 37	35	71%
4	 38	35	77%
5	 39	 40	58%
6	 41	40	56%
7	 42	 43	73%
8	 44	43	34%



^aEl compuesto **46** se obtuvo como mezcla 5:1 con el compuesto reducido metil 4-(N-bencil-4-metilfenilsulfonamida) butanoato (*ver Experimental Section*).

Como podemos comprobar, la reacción intramolecular de acoplamiento reductora de haluros (yoduros, bromuros y cloruros) arílicos, e incluso también de triflatos arílicos, con ésteres α,β -insaturados tiene lugar en una amplia variedad de sustratos y permite la obtención de diferentes carbo- y heterociclos de cinco (entradas 7, 8, 11 y 12) y seis miembros (entradas 1-6, 9 y 10) con buenos rendimientos, en general. Así, cuando se aplicaron las condiciones de reacción óptimas a los sustratos **34**, **36**, **37** y **38**, se obtuvo el compuesto **35** con buenos rendimientos en todos los casos (entradas 1-4). Para nuestro conocimiento, el compuesto **38** (entrada 4) es el primer ejemplo descrito de una ciclación reductora tipo Heck de un triflato arílico.

En cuanto a la naturaleza del aceptor de Michael, tanto ésteres (entradas 1-9), cetonas (entrada 10) y amidas (entradas 11 y 12) α,β -insaturados, que presentan distintas características electrónicas y estéricas, dieron lugar a los productos de ciclación a temperatura ambiente. Esta reacción es también compatible con grupos funcionales como las sulfonamidas (entradas 7-9, 11 y 12), y ésteres (entradas 1-6 y 10). Además, también se puede destacar que

esta metodología permite el acceso a heterociclos nitrogenados cuya estructura está relacionada con alcaloides, tales como las dihidroindolas (**43**), los tetrahidroisoquinolinas (**46**), y los dihidroindolonas (**50**). Estos heterociclos nitrogenados fusionados a un anillo aromático son de interés como potenciadores de agentes farmacéuticos debido a su acción como inhibidores de enzimas, receptores de ligandos, y promotores de la liberación hormonal.¹³²

En el caso de los éteres alílicos, figura 8, la ciclación no tuvo lugar, dado que los complejos de níquel pueden llevar a cabo la adición oxidante correspondiente en la función alílica más rápido que en el electrófilo aromático.

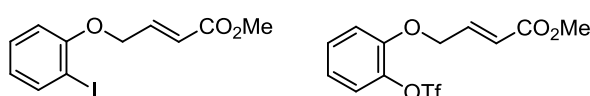
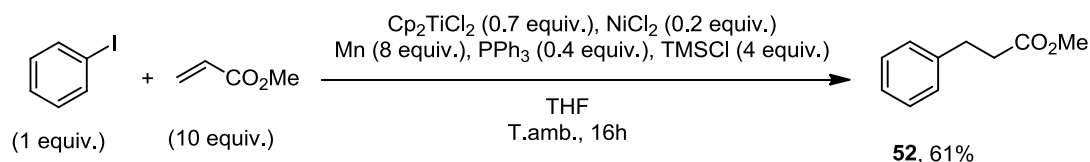


Figura 8

2 Reacciones de adición intermolecular tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico [Ti]/[Ni] de haluros arílicos y alquinílicos

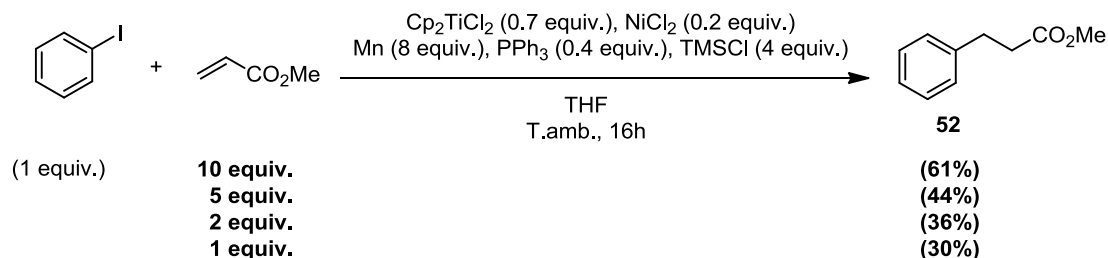
A continuación, llevamos a cabo la reacción de adición intermolecular de haluros arílicos con acrilatos aplicando las condiciones previamente optimizadas. Iniciamos los ensayos con el estudio del acoplamiento del yodobenceno con acrilato de metilo (Esquema 89). A pesar de la posibilidad de que se produjeran diversas reacciones no deseadas tales como la reducción directa del haluro arílico, la reducción del acrilato, o la reacción de Heck, se obtuvo limpiamente el producto de acoplamiento reductor deseado (**52**) con un 61% de rendimiento.



Esquema 89

¹³² a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730; b) D. L. J. Clive, J. Peng, S. P. Fletcher, V. E. Ziffle, D. Wingert, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2330–2344; c) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2966–2967.

A continuación, se puede observar los rendimientos obtenidos conforme se disminuyen los equivalentes empleados de acrilato (Esquema 90). Como se puede ver, es posible reducir la cantidad de acrilato de metilo utilizado hasta 1 equiv. con respecto al yodobenceno, pero a costa de un descenso notable del rendimiento de la reacción.



Esquema 90

A continuación, exploramos la generalidad de esta reacción de adición empleando yodobenceno con diversos alquenos activados bajo las mismas condiciones de reacción. Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

Tabla 8

Entrada	Alqueno activado	Producto final	Rend.(%)
1			61%
2			21%
3			41%
4			42%

Como se puede observar, esta reacción también es compatible con otro tipo de alquenos activados, como puede ser el acrilonitrilo (**53**, entrada 2), el acrilato de *tert*-butilo (**54**, entrada 3) o el 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**55**, entrada 4), aunque el mejor resultado se da con el acrilato de metilo (**52**). Sin embargo, cuando se utilizan otro tipo de alquenos no funcionalizados como el estireno o el crotonato de metilo, entre otros, no se observan los productos deseados de acoplamiento. Estos resultados sugieren que la reacción de acoplamiento requiere una coordinación adecuada al alqueno activado. En la figura 9 se muestran los alquenos empleados con los que la reacción no tuvo lugar.

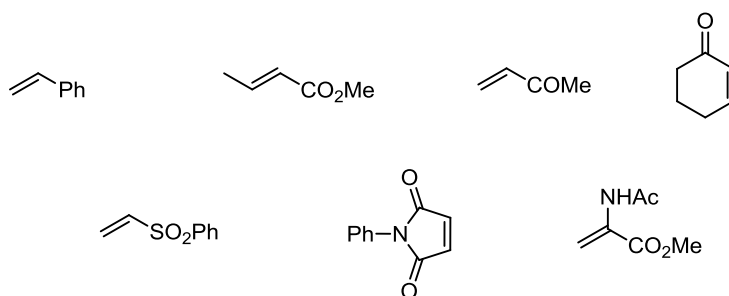


Figura 9

A continuación procedimos a estudiar el alcance de la reacción empleando una variedad de yoduros arílicos con distintos grupos funcionales bajo las condiciones de reacción previamente optimizadas. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

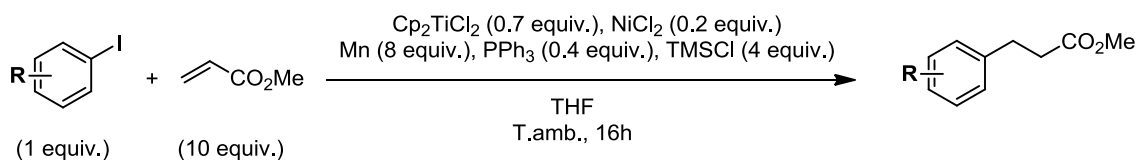
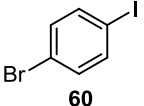
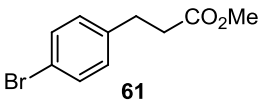
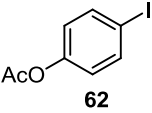
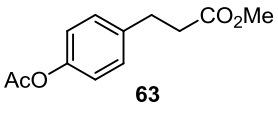
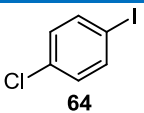
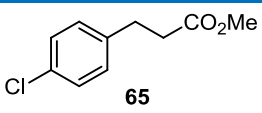
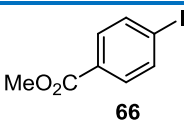
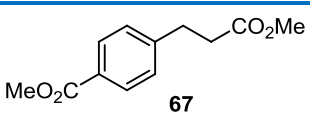
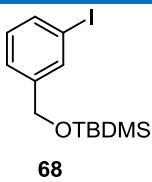
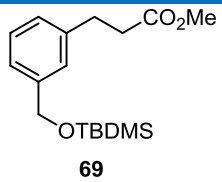
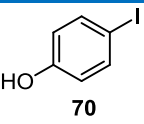
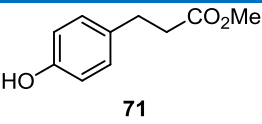
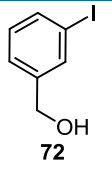
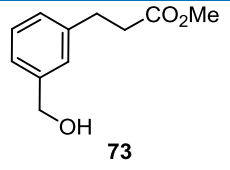
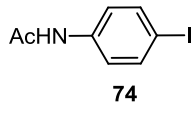
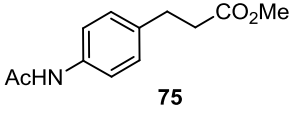
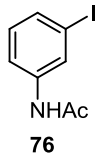
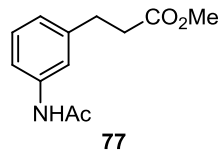
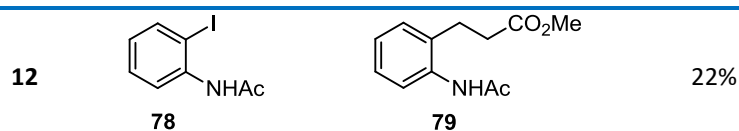


Tabla 9

Entrada	Yoduro arílico	Producto final	Rend.(%)
1			65% ^a
2			38%

3			40%
4			46%
5			56% ^b
6			63% ^c
7			69%
8			59%
9			50%
10			71%
11			63%

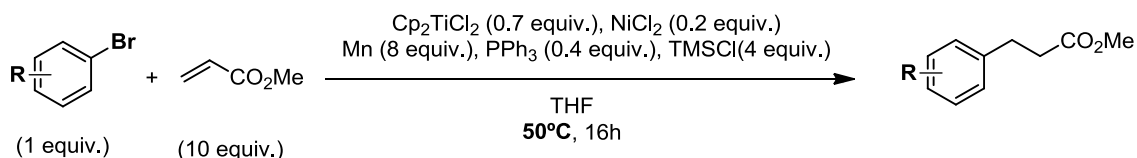


^aEl compuesto **57** se obtuvo como mezcla 10:1 con el acrilato 3-(4-tosilfenilo) de metilo. ^bEl compuesto **65** se obtuvo como mezcla 10:1 con el acrilato 3-(4-clorofenilo) de metilo. ^cEl compuesto **67** se obtuvo como mezcla 15:1 con el acrilato 3-(4-carboximetilfenilo) de metilo.

Esta transformación es bastante general siendo compatible con diversos grupos funcionales, tales como tosilatos, éteres, bromos, cloros, ésteres, acetatos, silil derivados o amidas (Tabla 9). Además, es importante resaltar que es compatible con alcoholes libres (compuestos **71** y **73**, entradas 8 y 9, respectivamente), lo que representa una mejora significativa con respecto a otras metodologías basadas en agentes arílicos nucleófilos. También podemos destacar que la reacción admite sustitución en *meta*- y *orto*- en los yoduros arílicos, dando lugar a los productos de acoplamiento **69**, **73** ó **77**, y **79**, (entradas 7, 9, 11 y 12, respectivamente). Aunque en el caso de los yoduros arílicos sustituidos en *orto* se presentan rendimientos mucho más bajos, lo que pone de manifiesto que el impedimento estérico en los haluros arílicos juega un papel especial en el mecanismo de reacción.

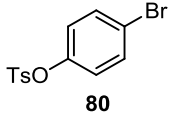
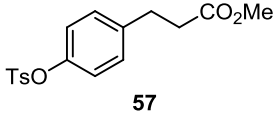
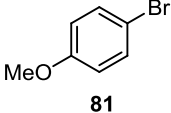
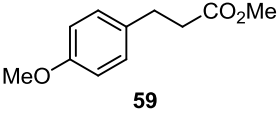
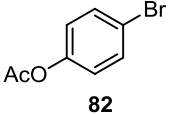
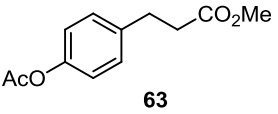
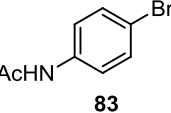
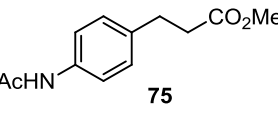
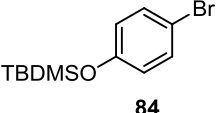
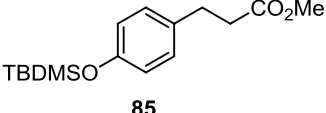
Por otra parte, la baja reactividad del bromobenceno comparada con la del yodobenceno permite realizar la reacción de acoplamiento de manera quimioselectiva del 4-bromo-1-yodobenceno (compuesto **61**, entrada 3).

A diferencia del protocolo intramolecular, la adición intermolecular de bromuros arílicos con carbonilos insaturados requiere calentar la mezcla de reacción a unos 50°C. Las condiciones de reacción óptimas junto con los resultados de la reacción de acoplamiento intermolecular entre diversos derivados del bromobenceno y acrilato de metilo (Esquema 91, Tabla 10) o acrilato de *tert*-butilo (Esquema 92, Tabla 11) se muestran a continuación:

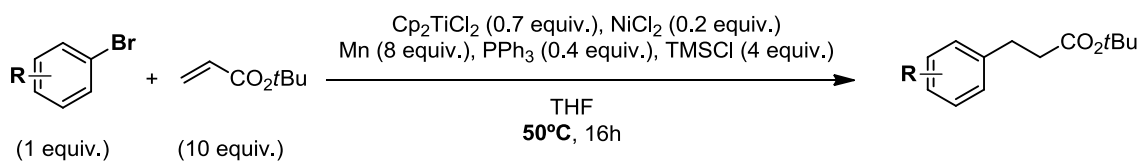


Esquema 91

Tabla 10

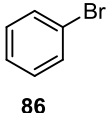
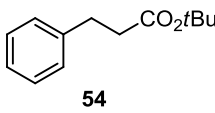
Entrada	Bromuro arílico	Producto final	Rend.(%)
1	 80	 57	67% ^a
2	 81	 59	70%
3	 82	 63	37%
4	 83	 75	48%
5	 84	 85	69% ^a

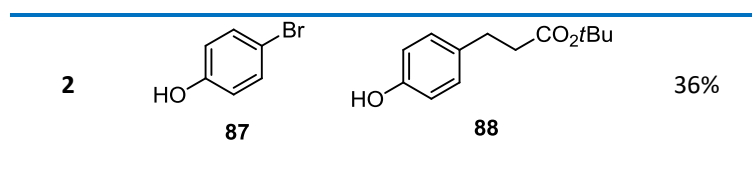
^aRendimiento basado en el sustrato de partida recuperado.



Esquema 92

Tabla 11

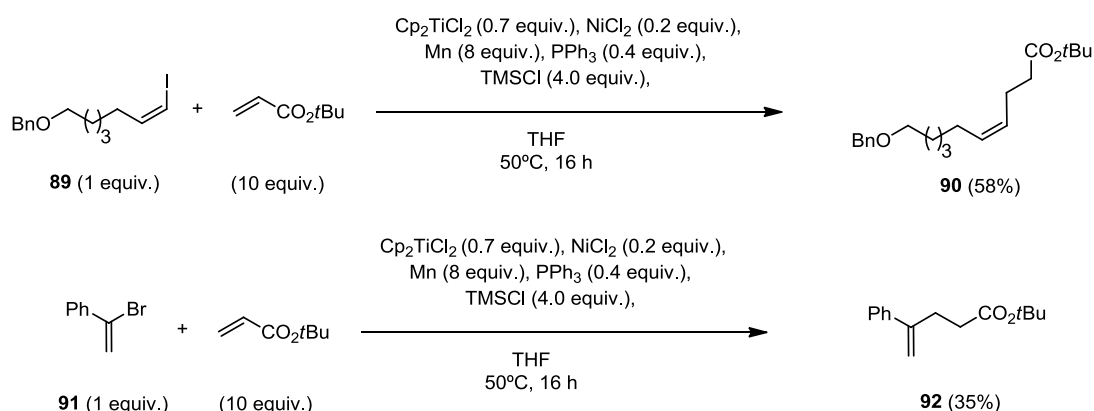
Entrada	Bromuro arílico	Producto final	Rend.(%)
1	 86	 54	71%



A la vista de estos resultados, se puede comprobar que, a pesar de presentar unas condiciones de reacción más severas, la compatibilidad de la misma con diversos grupos funcionales sigue siendo amplia, permitiendo la presencia de éteres, tosilatos, acetatos, amidas, silil derivados e incluso fenoles.

Podemos concluir que el impedimento estérico juega un papel relevante no sólo en los haluros orgánicos (compuestos **77** y **79**, Tabla 9) sino también en los alquenos activados, puesto que los alquenos β -sustituidos no participan en la reacción de adición intermolecular, como ocurre en el caso del crotonato de metilo. Parece que fuera necesaria una coordinación inicial del acrilato con el Ni(0). En el caso del protocolo intramolecular, la adición oxidante y la formación del nuevo enlace C – C tienen lugar más fácilmente, debido, posiblemente, a una mayor proximidad entre los centros reactivos, evitando así intermedios de reacción altamente energéticos.

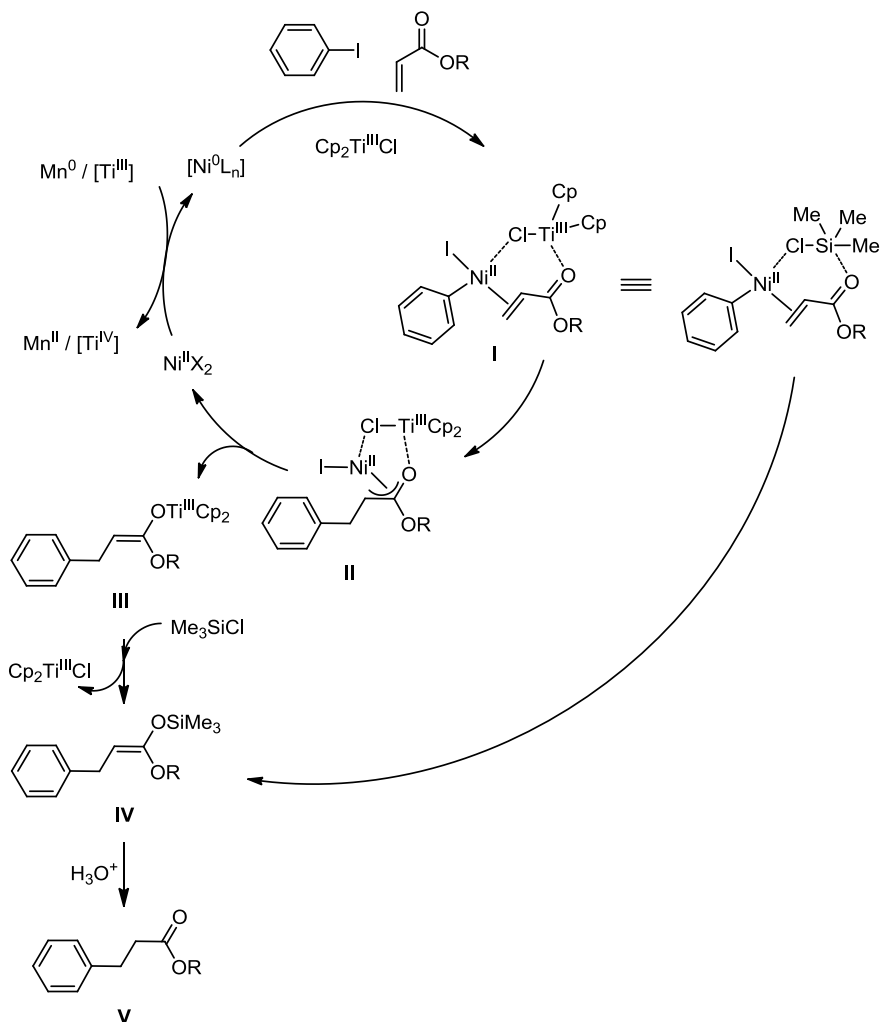
Este estudio se extendió también a haluros vinílicos, los cuales mostraron una buena reactividad. Como se muestra en el siguiente esquema 93, se han empleado yoduros y bromuros vinílicos como sustratos de partida junto con el acrilato de *tert*-butilo para llevar a cabo la reacción de acoplamiento reductora, dando lugar a la formación de los correspondientes productos **90** y **92**, respectivamente.



Esquema 93

3 Estudios mecanísticos

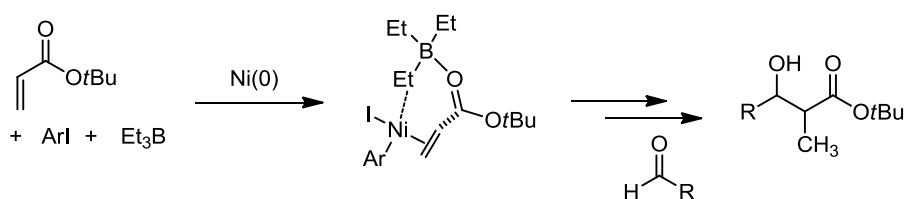
Con todos estos datos experimentales proponemos el siguiente mecanismo de reacción representado en el esquema 94.



Esquema 94

En primer lugar se produciría la adición oxidante del electrófilo arílico de partida sobre el complejo de $\text{Ni}(0)$ y la coordinación del acrilato generaría el complejo de $\text{Ni}(\text{II})$ **I**. Esta estructura propuesta viene respaldada por varios datos experimentales. Cuando el compuesto modelo **34** se trató con cantidades estequiométricas de un catalizador de $\text{Ni}(0)$ y con Me_3SiCl como ácido de Lewis en ausencia del agente reductor Mn , se obtuvo el compuesto **35** con un 70% de rendimiento, lo que sustenta que únicamente las especies de $\text{Ni}(0)$ intervienen en la

etapa inicial.¹³³ Además, aunque el uso de los ligandos fosforados contribuyó a la obtención de mejores rendimientos, probablemente estabilizando las especies iniciales de Ni(0), su uso no es imprescindible (Tabla 4, entrada 5). Teniendo en cuenta que la presencia de un ácido de Lewis, como el Me₃SiCl, es imprescindible en la reacción y que, por el contrario, no se requiere la presencia de cualquier otro ligando, podemos sugerir la formación de una esfera de coordinación específica para el complejo de Ni(II) I. La estructura para el complejo I está también apoyada por los intermedios propuestos en la adición aldólica reductora catalizada por Ni(0) de acrilatos y aldehidos descrita por Montgomery y colaboradores (Esquema 95).¹³⁴



Esquema 95

Por lo tanto, el impedimento estérico de ambos sustratos de partida, halogenuro arílico y alqueno, juega un papel importante, explicando los bajos rendimientos obtenidos en los casos de los haluros arílicos sustituidos en *orto* (compuesto **79**) y de los alquenos activados β-sustituidos. Por otra parte, los acoplamientos intramoleculares se encuentran favorecidos, lo que queda reflejado en que se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente incluso cuando se emplean haluros arílicos menos activados como electrófilos, como por ejemplo sucede con los bromuros, los cloruros e incluso los triflatos arílicos.

La siguiente etapa propuesta consiste en una inserción-1,2 en el carbonilo α,β-insaturado, lo que da lugar a la formación del enolato de Ni(II) II. A continuación, en lugar del habitual proceso de eliminación-β, en presencia del Cp₂TiCl tiene lugar una etapa de transmetalación para formar el enolato de Ti(III) III, recuperándose el catalizador inicial de Ni(II). Posteriormente, el cloruro de trimetilsilano atrapa dicho enolato III y libera así, el cloruro de titanoceno(III), que se reintroduce en el ciclo catalítico, formando el

¹³³ El compuesto **34** (1 equiv.) se trató con Ni(cod)₂ (2.0 equiv.), PPh₃ (4.0 equiv.) y Me₃SiCl (4.0 equiv.) en THF a temperatura ambiente durante 16h, lo que dio lugar a la formación del compuesto **35** con un 70% de rendimiento, y se recuperó un 9% del sustrato de partida.

¹³⁴ C. C. Chrovian, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 537–540.

correspondiente silil enol éter **IV**. Por último, tras un tratamiento ácido al final de la reacción se generará el producto final **V**.

También se realizaron experimentos adicionales para aclarar el papel de los ligandos fosforados. Inicialmente, se planteó evaluar la capacidad de coordinación de los ligandos fosforados al complejo de Cp_2TiCl mediante espectroscopía UV-vis. Por tanto, se trató en primer lugar una disolución 0.01 M de Cp_2TiCl en THF con cantidades crecientes de PPh_3 (Figura 10). Sin embargo, el espectro del Cp_2TiCl no se vio sustancialmente afectado por la presencia del ligando fosforado.

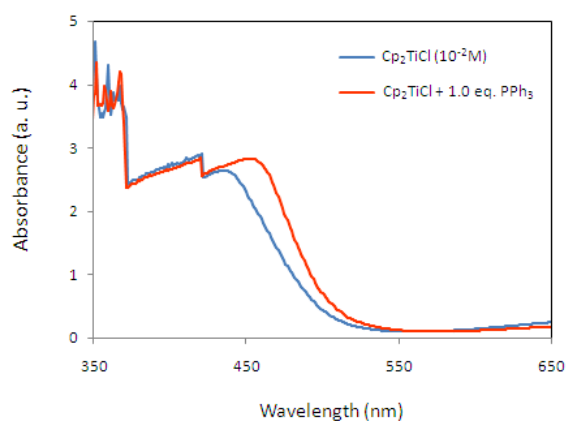


Figura 10. Espectro de absorción UV-Vis de Cp_2TiCl en THF (10^{-2} M) con 1.0 eq. de PPh_3 .

De la misma manera se realizó el estudio de la coordinación del ligando PPh_3 al complejo de Ni(II) (Figura 11). En este caso, la adición de cantidades crecientes de PPh_3 en una disolución de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ en THF¹³⁵ ($3 \cdot 10^{-6}$ M) provocó una marcada alteración del espectro de UV-vis del $\text{Ni}(\text{acac})_2$.

¹³⁵ No fue posible utilizar el catalizador de NiCl_2 para realizar los ensayos de UV-vis debido a problemas de solubilidad con el disolvente. En cambio, el catalizador de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ es muy soluble en THF.

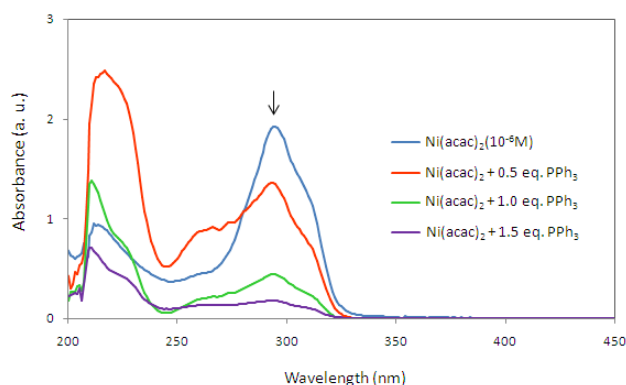


Figura 11. Espectro de absorción UV-Vis de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ en THF ($3 \cdot 10^{-6}$ M) con cantidades crecientes de PPh_3 .

Vistos los resultados obtenidos podemos sugerir que el aumento de rendimiento de la reacción cuando se adiciona la PPh_3 se debe a una posible coordinación de la misma con los complejos de Ni.

Generalmente, los complejos de Ni(II) se han utilizado en combinación con un agente reductor, como el Mn(0), y por tanto, se puede aceptar que inicialmente tiene lugar una activación del NiCl_2 por parte del Mn. Sin embargo, en nuestro caso, en ausencia de Ti(III) se requiere un exceso considerable del catalizador de níquel, lo que hace que la presencia del complejo de titanio se indispensable para la regeneración de las especies activas de Ni(0). Para aclarar este asunto decidimos realizar un estudio electroquímico (Figura 12).

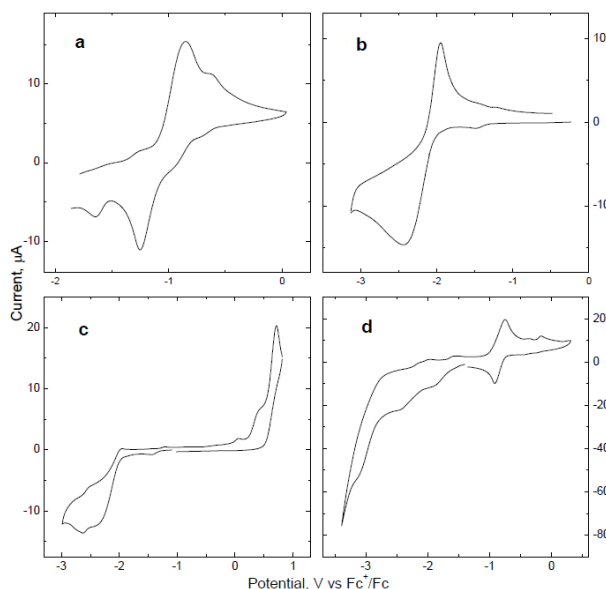


Figura 12. Voltamogramas cíclicos en THF conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C de disoluciones 4 mM de: a) Cp₂TiCl; b) Ni(acac)₂; c) disolución de Ni(acac)₂ después de ser tratado con Mn durante 50 min; d) disolución de Cp₂TiCl, Ni(acac)₂ y Mn; registrado a una velocidad de barrido de 0.1 Vs⁻¹ (a,b,d) ó 0.05 Vs⁻¹ (c) en 0.15 M Bu₄NPF₆/THF. Fc (ferrocene) o Fc* (decamethylferrocene) se añadieron como estándares internos al final de una serie de experimentos, y los valores de potencial se registraron Fc⁺/Fc.

En la figura 12a y 12b se representan los voltamogramas CV obtenidos para las disoluciones de Cp₂TiCl y de Ni(acac)₂ en THF, respectivamente.¹³⁶ En el caso del Ni(acac)₂ se observa un pico de reducción muy ancho con un potencial de reducción de -2.44 V y un pico de oxidación de -1.95V (Figura 12b). La amplia separación entre el pico catódico y el anódico, de aproximadamente unos 500 mV, junto con la forma general del diagrama de CV indican que el proceso no es reversible. Por consiguiente, en el diagrama de SWV para una disolución de Ni(acac)₂ el proceso de reducción está constituido por un amplio pico a -2.44 V, seguido por otro más pequeño con un potencial de -2.63 V (Figura 13, línea continua).

Por otra parte, pudimos comprobar que el potencial de oxidación para una disolución de Cp₂TiCl era de -0.89 V valor similar a los descritos previamente,⁸ lo que respalda que probablemente el Cp₂TiCl no es capaz de reducir al Ni(acac)₂.

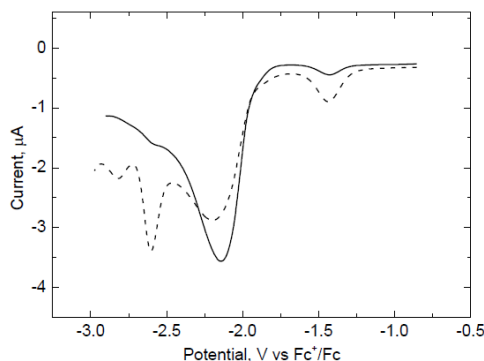


Figura 13. Voltamogramas de onda cuadrada (SWV) de una disolución 4 mM de Ni(acac)₂ (Línea continua), y de una disolución 4 mM de Ni(acac)₂ tras tratarla con Mn durante 50 min (Línea discontinua).

La reducción de los complejos de Mn(II) tiene lugar a potenciales más negativos comparados con los de los complejos de Ni(II), por lo que el Mn(0) es capaz de reducir al

¹³⁶ El uso de otros complejos de Ni(II) como NiCl₂ o NiCl₂(PPh₃)₂ y adiciones de otros reactivos como PPh₃ o Me₃SiCl dieron lugar a disoluciones turbias.

Ni(II).¹³⁷ De manera que se realizaron las medidas de voltametría cíclica después de tratar el Ni(acac)₂ con Mn(0) en THF durante 50 min a temperatura ambiente (Figura 12c). De nuevo se muestran dos ciclos de reducción cóncavas, que son parcialmente reversibles en CV y dan lugar a dos picos de -2.19 V y de -2.61 V en SWV. Sin embargo, en este caso la segunda reducción se transforma en un claro pico en presencia de Mn (Figura 13, línea discontinua), lo que sugiere que el Mn(0) ha reducido parte del Ni(II) inicial.

Por último, se puede observar en la figura 12d que el diagrama de CV para el Ni(acac)₂ en THF cambió significativamente después de la adición de Cp₂TiCl. Esta modificación en el diagrama de Ni(acac)₂ puede ser un indicativo del intercambio de ligandos entre los complejos.¹³⁸ Además, como se muestra en la figura 12a, el voltamograma cíclico del complejo de Cp₂TiCl se caracteriza principalmente por ciclos irreversibles. Pero, tal y como se observa en la figura 12d, en presencia de Ni(acac)₂, se presenta un proceso que corresponde al de oxidación totalmente reversible del Ti(III/IV), con un potencial de -0.85 V. Estos resultados indican, por tanto, una clara interacción entre los dos complejos metálicos.

Durante el proceso de oxidación del titanio, en presencia de Ni(acac)₂ y Mn (Figura 12d), el pico correspondiente al propio titanio comenzó a desaparecer conforme aparecía un precipitado negro en la celda electroquímica. Ante la posibilidad de que el sólido se obtuviera como consecuencia del voltaje aplicado, nos planteamos estudiar la causa del fenómeno. De manera que decidimos realizar más investigaciones sobre la interacción entre Cp₂TiCl y Ni(acac)₂. Para ello se trató una disolución de Cp₂TiCl en THF de color verde claro con una disolución de Ni(acac)₂ bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Inmediatamente el color de la mezcla cambió a verde oscuro, y tras 15 min se formó un precipitado gris, que finalmente pasó a ser un precipitado de color negro. Para caracterizar el sólido resultante se utilizó microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM, por sus siglas en inglés, *High-resolution transmission electron microscopy*), mediante la cual se obtuvo la imagen que se muestran en la figura 14. Un análisis exhaustivo de la imagen, nos reveló la formación de partículas de entre 5 y 10 nm, y además, también se observaba una clara agregación de partículas de entre 80 y 150 nm.

¹³⁷ *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 87th ed.; CRC Pres: Boca Raton, **2006**. Los valores de E° con respecto al electrodo de hidrógeno estándar son: $E^\circ (\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^0) = -1.185 \text{ V}$; $E^\circ (\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}^0) = -0.257 \text{ V}$.

¹³⁸ W. Harnying, A. Kaiser, A. Klein, A. Berkessel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4765–4773.

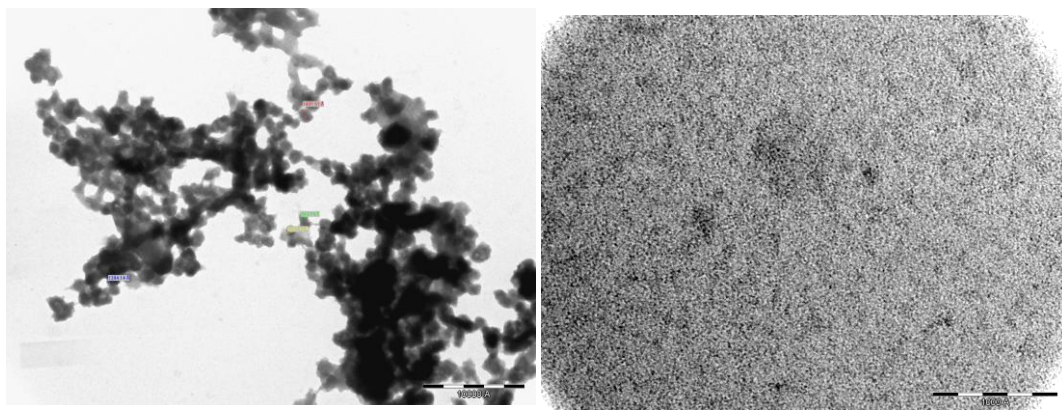


Figura 14. Imágenes TEM de las partículas sólidas. a) Partículas de tamaño: 80-150 nm; b) Partículas de tamaño: 5-10 nm.

Por último, mediante un análisis EDX (Energía dispersiva de rayos X) se demostró que las partículas del sólido obtenido estaban formadas, principalmente, por níquel (Figura 15), por lo que es posible que constituyan la fuente de los complejos de Ni(0) requeridos.

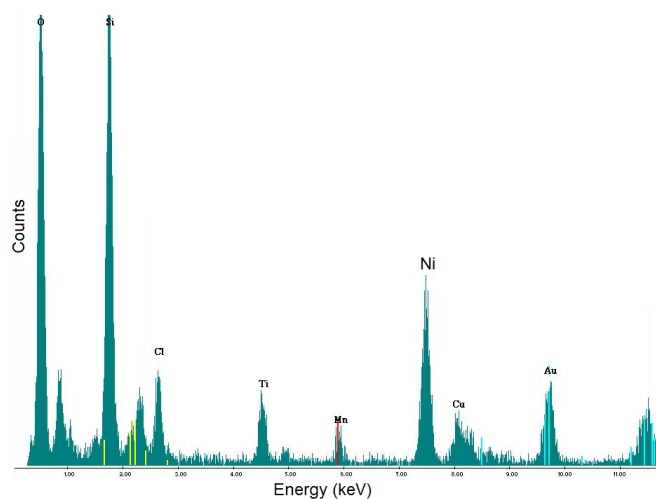
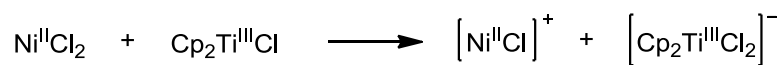


Figura 15

Todos estos resultados experimentales sugieren que inicialmente se produce un intercambio de ligandos entre Ni(II) y Ti(III), lo que genera un nuevo complejo de Ni(II), el cual está más dispuesto a reducirse (Esquema 96). Se conoce que el Cp_2TiCl puede actuar como ácido de Lewis, por lo que podemos suponer que dicho intercambio de ligandos da lugar a complejos catiónicos de Ni(II), los cuales se reducen más fácilmente por la acción del Mn o del propio Cp_2TiCl . Por tanto, el Cp_2TiCl presentaría un comportamiento doble: a) favorece la reducción de las especies de Ni(II) a una forma activa catalítica de Ni(0) por su carácter como

ácido de Lewis, consiguiendo así una reducción más eficaz, y b) actúa como ácido de Lewis activando el carbonilo α,β -insaturado para la reacción de inserción.¹³⁹



Esquema 96

¹³⁹ a) M. Paradas, A. G. Capaña, R. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619; b) S. P. Morcillo, D. Miguel, S. Resa, A. Martín-Lasanta, A. Millán, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, J. Justicia, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6943-6951.

SECTION A

CHAPTER II

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- We have shown that the unique combination of a nickel catalyst and Cp_2TiCl allows the direct conjugate addition of aryl and alkenyl iodides, bromides, and to a lesser extent, chlorides and triflates to acrylates, without requiring the previous formation of an organometallic nucleophile. This combination of [Ti]/[Ni] allows the formation of C – C bonds under mild conditions and is compatible with many functional groups.
- The reaction proceeds inter- and intramolecularly with good functional group compatibility and wide substrate scope. In addition the intramolecular protocol gives rise to carbo- and heterocycles of five- and six- membered rings.

SECTION A

EXPERIMENTAL SECTION

General Information

Unless otherwise stated, all reagents and solvents (CH_2Cl_2 , Et_2O , MeCN, EtOAc, hexane, DMF, MeOH) were purchased from commercial sources and used without further purification. Dry THF was freshly distilled over Na/benzophenone. Dry DMF and MeOH were purchased from Sigma-Aldrich. Flash column chromatography was carried out using Silica gel 60 (230-400 mesh, Scharlab, Spain) as the stationary phase. Analytical TLC was performed on aluminium sheets coated with silica gel with fluorescent indicator UV₂₅₄ (Alugram SIL G/UV₂₅₄, Mackerey-Nagel, Germany) and observed under UV light (254 nm) and/or staining with Ce/Mo reagent or phosphomolybdic acid solution and subsequent heating.

All ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Varian 300, 400 or 500 MHz spectrometers, at a constant temperature of 298 K. Chemical shifts are reported in ppm and referenced to residual solvent. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Standard abbreviations indicating multiplicity were used as follows: m = multiplet, quint. = quintet, q = quartet, t = triplet, d = doublet, s = singlet, b = broad. Assignment of the ^{13}C NMR multiplicities was accomplished by DEPT techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Micromass AutoSpec using EI at 70eV. UV/Vis absorption spectra were recorded on a Helios α spectrometer at constant temperature of 298 K.

All melting points were determined using a Sanyo Gallenkamp apparatus and are uncorrected.

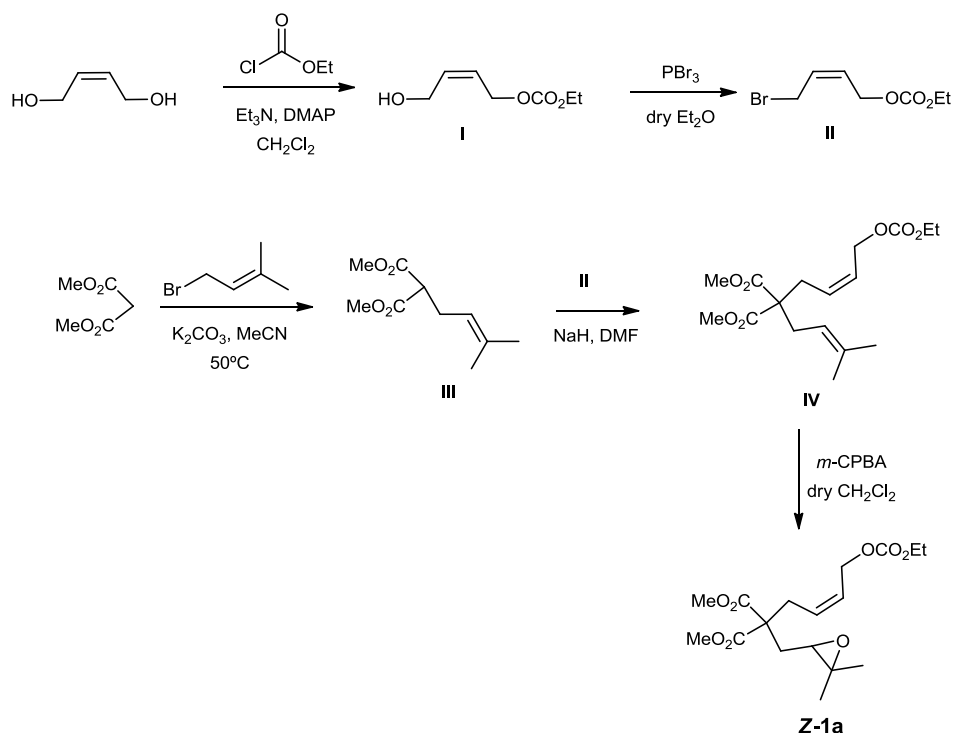
Electrochemical measurements were performed with an AUTOLABPGSTAT30 electrochemistry system. Cyclic and square-wave voltammetry (CV and SWV, respectively) studies were carried out in a three-electrode cell under a nitrogen atmosphere in anhydrous deoxygenated THF containing 0.15 M tetrabutylammonium hexafluorophosphate (TBAPF_6) as supporting electrolyte. Polycrystalline Pt was used as working electrode; the counter electrode was a Pt gauze and the reference electrode was a silver wire quasi-reference electrode. Ferrocene (Fc) was used as internal standard, and all potentials in this work are referred to the Fc^+/Fc (abbreviation for ferrocenium/ferrocene) couple.

UV/Vis absorption spectra were recorded on a Helios α spectrometer at constant temperature of 298 K. TEM images were obtained with a high resolution transmission electron microscope and STEM Philips CM20 instrument operated at 200 kV and equipped with a EDX model EDAX.

CHAPTER I: Cp₂TiCl-catalyzed intramolecular epoxide allylation using allyl carbonates

Synthesis procedures of polyfunctionalized substrates

Synthesis of compound Z-1a



Compound I: Ethyl chloroformate (7.20 mL, 76.0 mmol) was slowly added to a mixture of 2-butene-1,4-diol (10.0 g, 113 mmol), Et₃N (10.5 mL, 76 mmol) and dimethylaminopyridine (DMAP) (460 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (5 h). Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **I** (7.90 g, 65%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁰

Compound II: Phosphorus tribromide (4.90 mL, 52.0 mmol) was slowly added to a solution of **S1** (7.90 g, 49.0 mmol) in dry Et₂O (20 mL) at 0°C. The resulting solution was monitored by TLC

¹⁴⁰ A. M. Echavarren, C. Fernández-Rivas, M. Méndez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1221-1222.

and stirred at 0°C until starting material disappeared (about 1 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water and diluted with Et₂O, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed to give **II** (8.20 g, 80%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴¹

Compound III: 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.44 mL, 3.78 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (0.87 mL, 7.57 mmol) and K₂CO₃ (785 mg, 5.68 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 50°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **III** (605 mg, 40%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴²

Compound IV: **II** (440 mg, 1.97 mmol) was added to a mixture of **III** (317 mg, 1.58 mmol) and NaH (60%) (95.0 mg, 2.38 mmol) in DMF (15 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with HCl (10%) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **IV** (455 mg, 84%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.75 – 5.61 (m, 1H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.2 (C), 155.0 (C), 135.9 (C), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 117.3 (CH), 63.8 (CH₂), 63.1 (CH₂), 57.5 (C), 52.3 (CH₃), 31.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 25.9 (CH₃), 17.8 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₆O₇Na [M+Na]⁺: 365.1576, found: 365.1584.

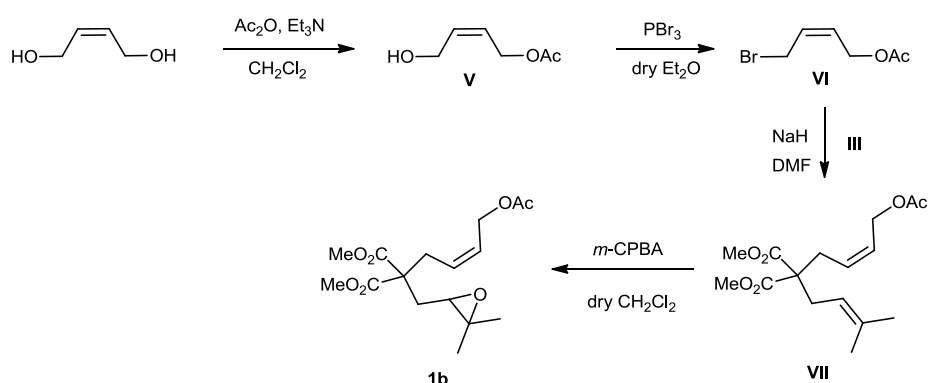
Compound Z-1a: 3-Chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) (297 mg, 1.72 mmol) was added over a solution of **IV** (453 mg, 1.32 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water (2.5 mL) and diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **Z-1a** (217 mg, 46%) as a colorless oil.

¹⁴¹ D. Stolz, U. Kazmaier, *Synthesis*, **2008**, 2288-2292.

¹⁴² B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469-1473.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.75 – 5.59 (m, 1H), 5.59 – 5.43 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (dd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 14.8, 4.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.1 (C), 171.0 (C), 155.1 (C), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 64.1 (CH₂), 63.2 (CH₂), 59.8 (C), 57.9 (C), 56.4 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 32.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 24.7 (CH₃), 18.8 (CH₃), 14.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₆O₈ [M+Na]⁺: 381.1519, found: 381.1525.

Synthesis of compound 1b



Compound V: Acetic anhydride (0.72 mL, 11.4 mmol) was slowly added to a mixture of 2-butene-1,4-diol (0.93 mL, 11.4 mmol) and Et₃N (1.05 mL, 11.4 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **V** (470 mg, 48%) as a colorless liquid. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴³

Compound VI: Phosphorus tribromide (3.50 mL, 37.0 mmol) was slowly added to a solution of **V** (4.57 g, 35.1 mmol) in dry Et₂O (40 mL) at 0°C. The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 1 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water and diluted with Et₂O, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtrated and the solvent was removed to give **VI** (4.40 g, 65%) as an oil without further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁴

¹⁴³ A. Hamasaki, S. Maruta, A. Nakamura, M. Tokunaga, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2129-2134.

¹⁴⁴ M. Mitchell, L. Qaio, C. H. Wong, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 596-599.

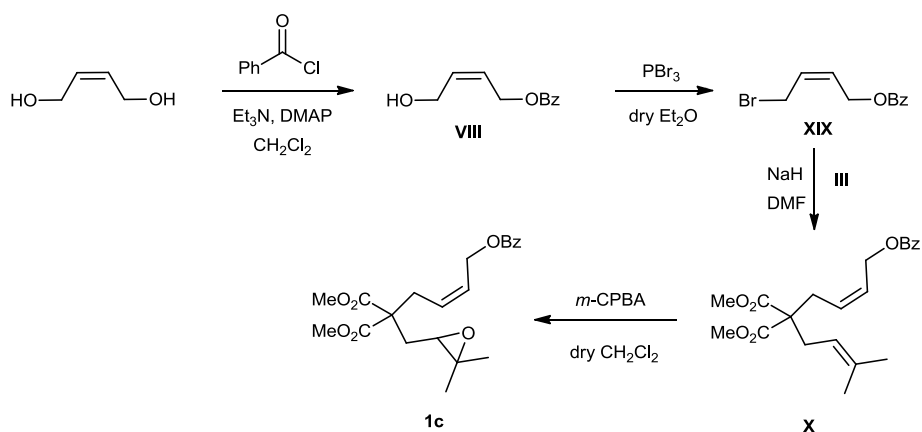
Compound VII: **VI** (282 mg, 1.46 mmol) in DMF (2 mL) was added to a mixture of **III** (266 mg, 1.33 mmol) and NaH (60%) (80.0 mg, 2.00 mmol) in DMF (10 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **VII** (342 mg, 69%) as a yellowish liquid.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.72 – 5.58 (m, 1H), 5.58 – 5.44 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.4 (C), 170.8 (C), 136.1 (C), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 117.3 (CH), 60.2 (CH₂), 57.6 (C), 52.5 (CH₃), 31.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 17.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₄O₆Na [M+Na]⁺: 335.1471, found: 335.1472.

Compound 1b: *m*-CPBA (226 mg, 1.31 mmol) was added over a solution of **VII** (340 mg, 1.09 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **1b** (260 mg, 73%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.70 – 5.55 (m, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.1 (C), 170.8 (C), 127.7 (CH), 60.1 (CH₂), 59.8 (CH), 57.9 (C), 56.3 (C), 52.8 (CH₃), 52.6 (CH₃), 32.3 (CH₂), 31.4 (CH₂), 24.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 18.7 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₄O₇Na [M+Na]⁺: 351.1414, found: 351.1415.

Synthesis of compound 1c



Compound VIII: Benzoyl chloride (0.88 mL, 7.57 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (1.05 mL, 7.57 mmol), DMAP (46.0 mg, 0.38 mmol) and 2-butene-1,4-diol (0.93 mL, 11.4 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **VIII** (784 mg, 54%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴³

Compound XIX: Phosphorus tribromide (0.40 mL, 4.29 mmol) was slowly added to a solution of **VIII** (784 mg, 4.08 mmol) in dry Et₂O (15 mL) at 0°C. The resulting solution was monitored by TLC and stirred at 0°C until starting material disappeared (about 40 minutes). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water and diluted with Et₂O, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/98) to give **XIX** (362 mg, 35%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁵

Compound X: **XIX** (362 mg, 1.42 mmol) in DMF (2 mL) was added to a mixture of **III** (258 mg, 1.29 mmol) and NaH (60%) (77.0 mg, 1.94 mmol) in DMF (7 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **X** (410 mg, 85%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.84 – 5.73 (m, 1H), 5.62 – 5.49 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.5 (C), 166.5 (C), 136.2 (C), 133.0 (CH), 130.2 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 117.4 (CH), 60.8 (CH₂), 57.7 (C), 52.6 (CH₃), 31.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.1 (CH₃), 18.0 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₁H₂₆O₆Na [M+Na]⁺: 397.1627, found: 397.1629.

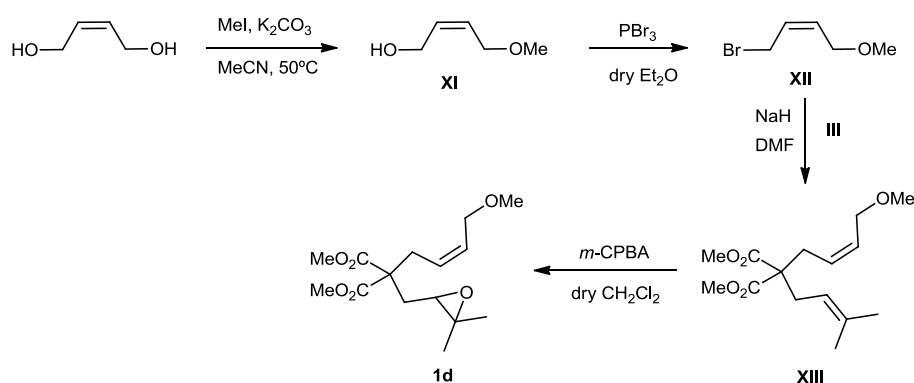
Compound 1c: *m*-CPBA (227 mg, 1.32 mmol) was added over a solution of **X** (410 mg, 1.10 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous

¹⁴⁵ M. E. Ragoussi, S. M. Walker, A. Piccanello, B. M. Kariuki, P. N. Horton, N. Spencer, J. S. Snaith, *J. Org.Chem.* **2010**, *75*, 7347-7357.

Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **1c** (305 mg, 71%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.87 – 5.71 (m, 1H), 5.64 – 5.50 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 14.8, 4.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.2 (C), 171.1 (C), 166.4 (C), 133.0 (CH), 130.2 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 60.6 (CH₂), 59.9 (CH), 58.0 (C), 56.4 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 32.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 24.7 (CH₃), 18.8 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₁H₂₆O₇Na [M+Na]⁺: 413.1570, found: 413.1569.

Synthesis of compound 1d



Compound XI: Iodomethane (0.70 mL, 11.4 mmol) was slowly added to a mixture of 2-butene-1,4-diol (1.40 mL, 17.0 mmol) and K₂CO₃ (3.14 g, 22.7 mmol) in MeCN (20 mL). The mixture was stirred at 50°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (SiO₂, EtOAc:Hexane, 4:6) to give **XI** (590 mg, 34%) as a yellowish liquid. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁶

Compound XII: Phosphorus tribromide (0.38 mL, 4.05 mmol) was slowly added to a solution of **XI** (394 mg, 3.86 mmol) in dry Et₂O (20 mL) under Ar atmosphere at 0°C. The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 40 minutes). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water and diluted with Et₂O, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtrated and the solvent was removed to give **XII** (250 mg, 40%) as a yellowish oil without further purification.

¹⁴⁶ E. Tayama, S. Otoyama, W. Isaka, *Chem. Commun.* **2008**, 4216-4218.

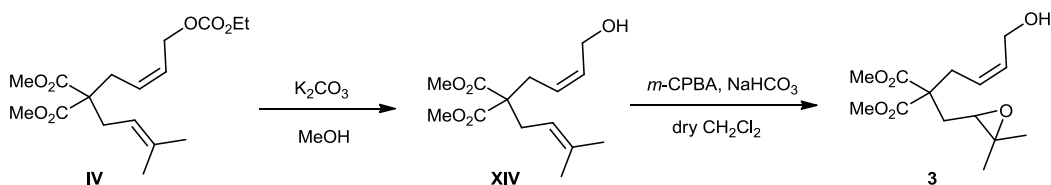
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.91 – 5.78 (m, 1H), 5.72 – 5.60 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 131.1 (CH), 128.3 (CH), 67.4 (CH₂), 58.3 (CH₂), 26.5 (CH₃).

Compound XIII: **XII** (250 mg, 1.52 mmol) in DMF (2 mL) was added to a mixture of **III** (276 mg, 1.38 mmol) and NaH (60%) (83.0 mg, 2.07 mmol) in DMF (15 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtrated and the solvent was removed to give **XIII** (303 mg, 77%) as an oil without further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁷

Compound 1d: *m*-CPBA (219 mg, 1.27 mmol) was added over a solution of **XIII** (300 mg, 1.06 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water (2.5 mL) and diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **1d** (170 mg, 54%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 5.85 – 5.68 (m, 1H), 5.60 – 5.43 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 14.8, 3.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.2 (C), 171.1 (C), 130.4 (CH), 125.9 (CH), 67.9 (CH₂), 59.8 (CH), 58.0 (CH₃), 57.9 (C), 56.3 (C), 52.7 (CH₃), 52.6 (CH₃), 32.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 24.6 (CH₃), 18.7 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₄O₆Na [M+Na]⁺: 323.1465, found: 323.1474.

Synthesis of compound 3



Compound XIV: K₂CO₃ (888 mg, 6.42 mmol) was added over a solution of **IV** (733 mg, 2.14 mmol) in MeOH (12 mL). The mixture was stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then K₂CO₃ was filtrated and the resulting mixture was quenched

¹⁴⁷ S. Porcel, V. López-Carrillo, C. García-Yebra, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1883-1886.

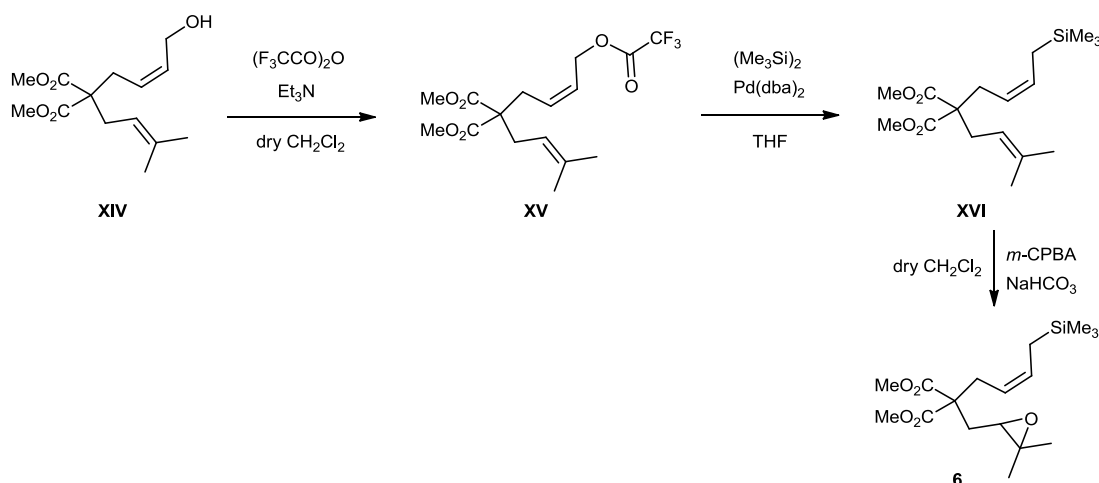
with cold water. MeOH was removed and the residue was diluted with EtOAc, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed to give **XIV** (410 mg, 72%) as a colorless liquid.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.82 – 5.68 (m, 1H), 5.50 – 5.34 (m, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.6 (C), 135.9 (C), 132.5 (CH), 125.4 (CH), 117.3 (CH), 58.0 (CH₂), 57.8 (C), 52.4 (CH₃), 31.4 (CH₂), 30.4 (CH₂), 25.9 (CH₃), 17.8 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: 293.1365, found: 293.1362.

Compound 3: *m*-CPBA (96.4 mg, 0.56 mmol) was added to a mixture of **XIV** (160 mg, 0.56 mmol) and NaHCO₃ (94.0 mg, 1.12 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water (2.5 mL) and diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 3/7) to give **3** (87.0 mg, 55%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 5.84 – 5.68 (m, 1H), 5.51 – 5.34 (m, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.9, 3.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 14.9, 8.3 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 171.5 (C), 171.3 (C), 134.0 (CH), 125.0 (CH), 60.1 (CH), 58.1 (CH₂), 57.7 (C), 57.1 (C), 52.4 (CH₃), 52.3 (CH₃), 32.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 24.5 (CH₃), 18.6 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₆Na [M+Na]⁺: 309.1308, found: 309.1307.

Synthesis of compound 6



Compound XV: Trifluoroacetic anhydride (0.25 mL, 1.81 mmol) was added to a mixture of **XIV** (407 mg, 1.51 mmol) and Et_3N (0.25 mL, 1.81 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) under Ar atmosphere. The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water and diluted with CH_2Cl_2 , washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed and compound **XV** (523 mg, 95%) was used for the next step without any further purification.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.74 – 5.60 (m, 2H), 4.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.5 (C), 136.6 (C), 131.3 (CH), 124.6 (CH), 117.3 (CH), 63.6 (CH_2), 57.6 (C), 52.8 (CH_3), 31.7 (CH_2), 30.8 (CH_2), 26.1 (CH_3), 18.1 (CH_3), (two carbon signals were not observed). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $C_{16}H_{22}O_6F_3$ $[M+H]^+$: 367.1368, found: 367.1360.

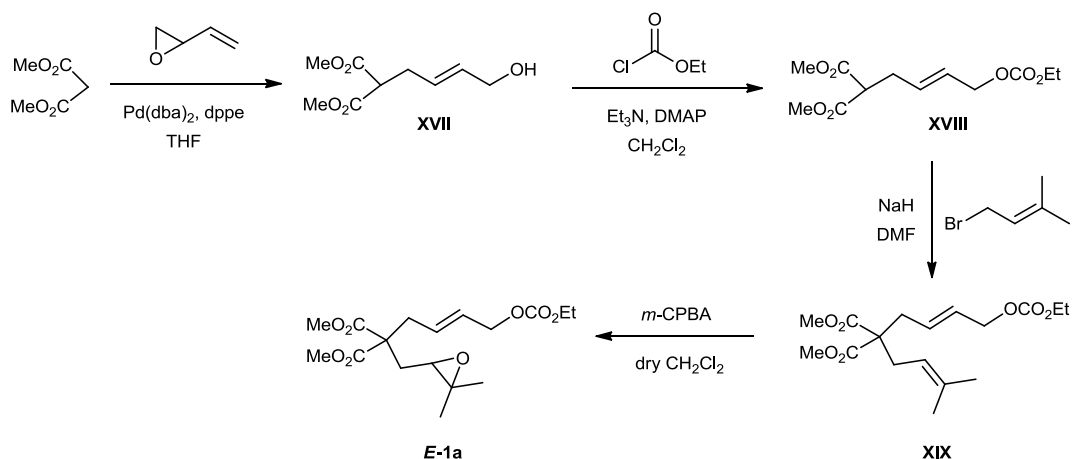
Compound XVI: Hexamethyldisilane (0.47 mL, 2.32 mmol) was added to a mixture of **XV** (425 mg, 1.16 mmol) and $Pd(dba)_2$ (68.0 mg, 0.12 mmol) in THF (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 16 h). The solvent was removed and the residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **XVI** (210 mg, 56%) as a yellowish oil.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.56 – 5.39 (m, 2H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.8 (C), 135.5 (C), 131.3 (CH), 121.8 (CH), 117.8 (CH), 58.2 (C), 52.3 (CH_3), 35.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 26.1 (CH_3), 23.1 (CH_2), 17.9 (CH_3), -1.9 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $C_{17}H_{31}O_4Si$ $[M+H]^+$: 327.1992, found: 327.1983.

Compound 6: *m*-CPBA (130 mg, 0.75 mmol) was added over a solution of **XVI** (205 mg, 0.63 mmol) in dry CH₂Cl₂ (8 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **6** (104 mg, 48%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.62 – 5.45 (m, 1H), 5.18 – 5.01 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (dd, *J* = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), -0.02 (s, 9H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.6 (C), 132.0 (CH), 121.3 (CH), 60.1 (CH), 58.0 (C), 56.8 (C), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 36.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 24.8 (CH₃), 23.1 (CH₃), 18.8 (CH₃), -1.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₃₁O₅Si [M+H]⁺: 343.1941, found: 343.1951

Synthesis of compound E-1a



Compound XVII: 1,3-Butadiene monoxide (0.61 mL, 7.57 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (0.87 mL, 7.57 mmol), Pd(dba)₂ (217 mg, 0.38 mmol) and dppe (151 mg, 0.38 mmol) in THF (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **XVII** (539 mg, 33%) as a yellowish liquid. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁸

¹⁴⁸ Z. Zhang, S. D. Lee, A. S. Fisher, R. A. Widenhoefer, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1794-1798.

Compound XVIII: Ethyl chloroformate (0.68 mL, 7.11 mmol) was slowly added to a mixture of **S17** (1.20 g, 5.93 mmol), Et₃N (0.99 mL, 7.11 mmol) and dimethylaminopyridine (DMAP) (362 mg, 2.96 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 3 h). Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtrated and the solvent was removed to give **XVIII** (1.60 g, 97%) as an oil without further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹²⁷

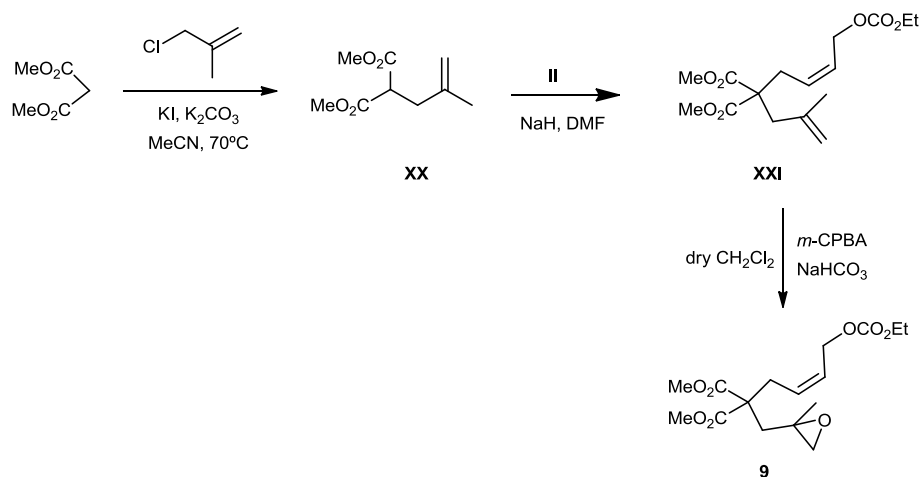
Compound XIX: 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.38 mL, 3.25 mmol) was added to a mixture of **XVIII** (742 mg, 2.71 mmol) and NaH (60%) (162 mg, 4.06 mmol) in DMF (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **XIX** (520 mg, 56%) as a yellowish oil. Compound **XIX** was obtained as a 1:0.2 mixture of *E*:*Z* isomers.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.70 – 5.58 (m, 2H), 4.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, *Z*-isomer), 4.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, *E*-isomer), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, *Z*-isomer), 2.65 – 2.53 (m, 4H, *E*-isomer), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Compound E-1a: *m*-CPBA (315 mg, 1.82 mmol) was added over a solution of **S19** (520 mg, 1.52 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 1 h). Then the reaction mixture was slowly quenched with cold water (2.5 mL) and diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **E-1a** (420 mg, 77%) as a colorless oil. Compound **E-1a** was obtained as a 1:0.2 mixture of *E*:*Z* isomers.

¹H-NMR (300 MHz, acetone) δ(ppm): 5.75 – 5.65 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *Z*-isomer), 4.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *E*-isomer), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, *Z*-isomer), 2.81 – 2.69 (m, 3H), 2.22 (dd, *J* = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.0 (C), 170.9 (C), 154.8 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 67.5 (CH₂), 63.9 (CH₂), 59.7 (CH), 57.8 (C), 56.5 (CH), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 36.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 24.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₆O₈Na [M+Na]⁺: 381.1519, found: 381.1516.

Synthesis of compound 9



Compound XX: 3-Chloro-2-methylpropene (0.78 mL, 7.95 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (1.00 g, 7.57 mmol), K₂CO₃ (1.25 g, 9.04 mmol) and KI (63.0 mg, 0.38 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 70°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **XX** (620 mg, 72%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁴⁹

Compound XXI: **II** (822 mg, 3.39 mmol) in DMF (5 mL) was added to a mixture of **XX** (623 mg, 3.35 mmol) and NaH (60%) (201 mg, 5.03 mmol) in dry DMF (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **XXI** (830 mg, 76%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹²⁷

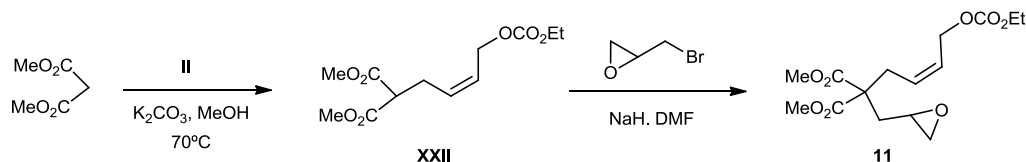
Compound 9: *m*-CPBA (467 mg, 2.70 mmol) was added to a mixture of **XXI** (444 mg, 1.35 mmol) and NaHCO₃ (454 mg, 5.41 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Then mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **9** (87.0 mg, 55%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 5.74 – 5.46 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.00 – 2.89 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 171.2 (C), 171.0 (C), 155.5 (C), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 63.7 (CH₂), 63.1 (CH₂), 56.7 (C), 54.0 (CH₂), 53.9

¹⁴⁹ A. M. Gómez, M. D. Company, S. Valverde, J. C. López, *Org. Lett.* **2004**, *4*, 383-386.

(C), 52.2 (CH₃), 52.2 (CH₃), 39.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₄O₈Na [M+Na]⁺: 367.1363, found: 367.1372.

Synthesis of compound 11



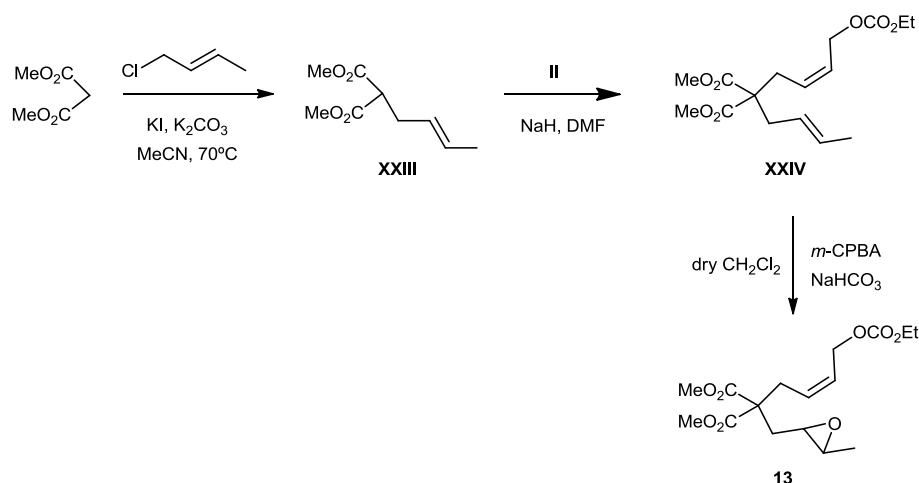
Compound XXII: II (1.69 g, 7.57 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (0.86 mL, 7.57 mmol) and K₂CO₃ (1.57 g, 11.4 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 70°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give XXII (1.90 g, 92%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁰

Compound 11: Epibromohydrin (0.14 mL, 1.61 mmol) was added to a mixture of XXII (400 mg, 1.47 mmol) and NaH (60%) (70.3 mg, 1.76 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give 11 (100 mg, 22%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.56 – 5.38 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 171.0 (C), 170.9 (C), 155.5 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 63.8 (CH₂), 63.1 (CH₂), 56.7 (CH₂), 52.3 (CH₃), 48.2 (CH), 46.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₈Na [M+Na]⁺: 353.1206, found: 353.1197.

Synthesis of compound 13

¹⁵⁰ A. G. Campaña, N. Fuentes, E. Gómez-Bengoia, C. Mateo, J. E. Oltra, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8127-8130.



Compound XXIII: Crotyl chloride (70%) (2.22 mL, 15.9 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (1.74 mL, 15.1 mmol), K₂CO₃ (2.50 g, 18.2 mmol) and KI (126 mg, 0.76 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 70°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XXIII** (2.30 g, 82%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵¹

Compound XXIV: **II** (1.00 g, 4.49 mmol) in DMF (5 mL) was added to a mixture of **XXIII** (760 mg, 4.09 mmol) and NaH (60%) (245 mg, 6.13 mmol) in dry DMF (6 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **XXIV** (855 mg, 64%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.79 – 5.63 (m, 1H), 5.61 – 5.45 (m, 2H), 5.30 – 5.15 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 170.9 (C), 154.9 (C), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 124.2 (CH), 63.8 (CH₂), 63.0 (CH₂), 57.4 (C), 52.3 (CH₃), 35.8 (CH₂), 30.3 (CH₂), 17.8 (CH₃), 14.1 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. For C₁₆H₂₅O₇ [M+H]⁺: 329.1600, found: 329.1603.

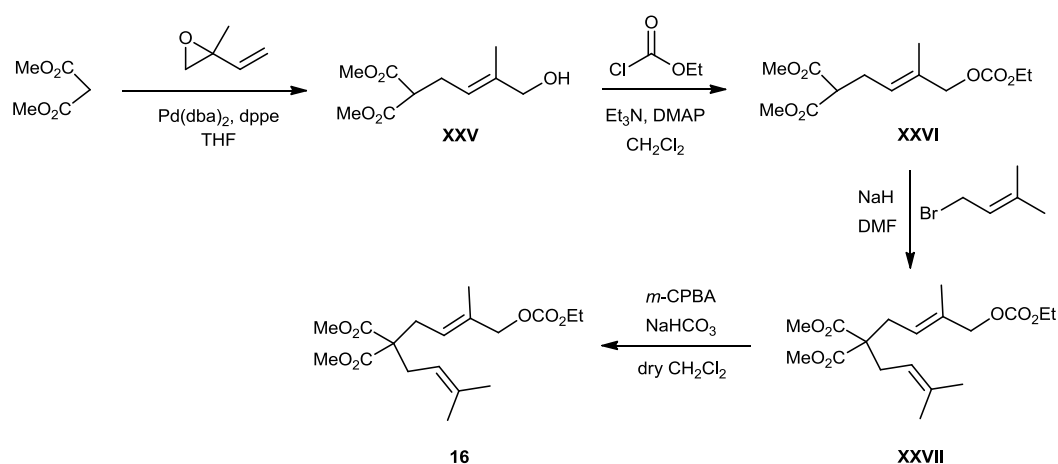
Compound 13: *m*-CPBA (162 mg, 0.94 mmol) was added to a mixture of **XXIV** (309 mg, 0.94 mmol) and NaHCO₃ (158 mg, 1.88 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Then mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%)

¹⁵¹ F. Glorius, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141-144.

and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **13** (215 mg, 66%) as a yellowish oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 5.69 – 5.56 (m, 1H), 5.56 – 5.41 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 170.9 (C), 155.0 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 64.0 (CH_2), 63.1 (CH_2), 56.2 (C), 55.4 (CH), 54.3 (CH), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 35.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 17.3 (CH_3), 14.3 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.1363, found: 367.1377.

Synthesis of compound 16



Compound XXV: Isoprene monoxide (97%) (0.77 mL, 7.57 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (97%) (0.89 mL, 7.57 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (221 mg, 0.38 mmol) and dppe (151 mg, 0.38 mmol) in THF (8 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **XXV** (539 mg, 33%) as a colorless liquid. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵²

Compound XXVI: Ethyl chloroformate (0.24 mL, 2.49 mmol) was slowly added to a mixture of **XXV** (539 mg, 2.49 mmol), Et_3N (0.70 mL, 4.99 mmol) and DMAP (152 mg, 1.25 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was

¹⁵² C. Fernández-Rivas, M. Méndez, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197-5201.

submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XXVI** (447 mg, 62%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵²

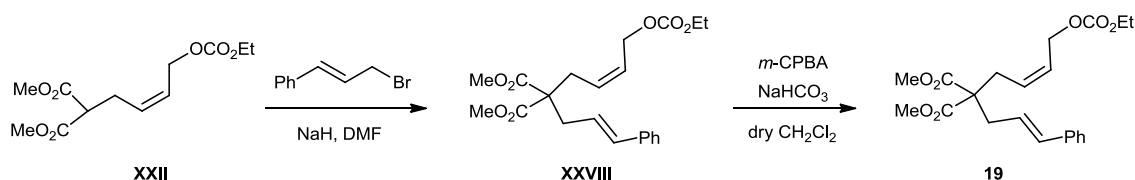
Compound XXVII: 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.22 mL, 1.86 mmol) was added to a mixture of **XXVI** (447 mg, 1.55 mmol) and NaH (60%) (93.0 mg, 2.33 mmol) in DMF (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XXVII** (472 mg, 86%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.6 (C), 155.1 (C), 135.8 (C), 133.4 (C), 123.5 (CH), 117.5 (CH), 73.1 (CH₂), 63.9 (CH₂), 57.5 (C), 52.4 (CH₃), 31.2 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.0 (CH₃), 17.8 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₉O₇ [M+H]⁺: 357.1913, found: 357.1914.

Compound 16: *m*-CPBA (176 mg, 1.02 mmol) was added to a mixture of **XXVII** (363 mg, 1.02 mmol) and NaHCO₃ (171 mg, 2.04 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 4 h). Then mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **16** (227 mg, 61%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 14.8, 4.1 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.8, 7.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.4 (C), 171.2 (C), 155.4 (C), 134.4 (C), 122.9 (CH), 72.6 (CH₂), 63.7 (CH₂), 59.7 (CH), 57.3 (C), 56.8 (C), 52.3 (CH₃), 52.2 (CH₃), 32.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 24.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₈O₈Na [M+Na]⁺: 395.1676, found: 395.1667.

Synthesis of compound 19



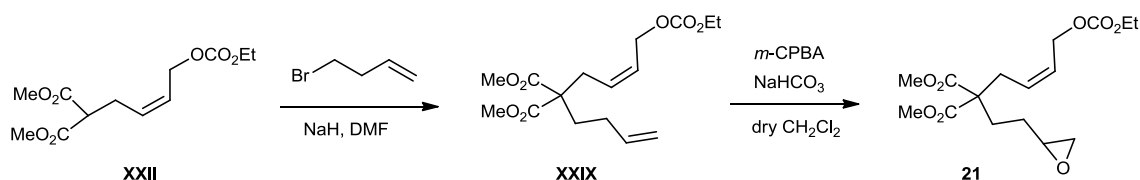
Compound XXVIII: XXII (300 mg, 1.09 mmol) was slowly added to a mixture of 3-bromo-1-phenyl-1-propene (216 mg, 1.09 mmol) and NaH (60%) (48.0 mg, 1.20 mmol) in DMF (10 mL) under Ar atmosphere. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed and compound XXVIII (325 mg, 76%) was used for the next step without any further purification.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.40 – 7.15 (m, 5H), 6.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.09 – 5.93 (m, 1H), 5.77 – 5.63 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.1 (C), 155.0 (C), 137.1 (C), 134.4 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.3 (CH), 123.6 (CH), 67.7 (CH₂), 64.1 (CH₂), 58.0 (C), 52.6 (CH₃), 36.6 (CH₂), 35.9 (CH₂), 14.4 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₁H₂₇O₇ [M+H]⁺: 391.1757, found: 391.1746.

Compound 19: *m*-CPBA (106 mg, 0.62 mmol) was added to a mixture of XXVIII (200 mg, 0.51 mmol) and NaHCO₃ (43.0 mg, 0.51 mmol) in dry CH₂Cl₂ (8 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 48 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give 19 (88.0 mg, 42%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 5.78 – 5.61 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.7, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (dd, *J* = 14.7, 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 170.9 (C), 154.9 (C), 136.9 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 125.6 (CH), 67.5 (CH₂), 64.0 (CH₂), 58.8 (CH), 58.5 (CH), 56.4 (C), 52.8 (CH₃), 36.7 (CH₂), 36.2 (CH₂), 14.3 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₁H₂₆O₈Na [M+Na]⁺: 429.1519, found: 429.1529.

Synthesis of compound 21



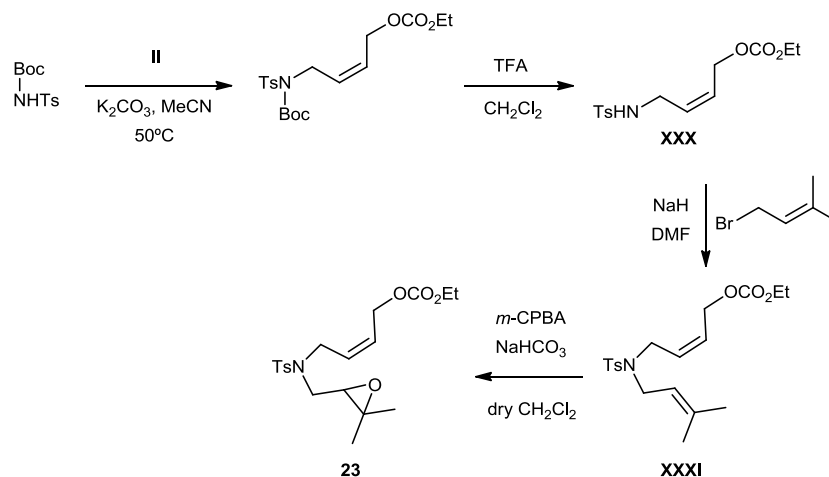
Compound XXIX: 4-Bromo-1-butene (0.74 mL, 7.30 mmol) was added to a mixture of **XXII** (1.00 g, 3.65 mmol) and NaH (60%) (292 mg, 7.30 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XXIX** (742 mg, 62%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.70 – 5.63 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.3 (C), 154.8 (C), 137.2 (CH), 130.0 (CH), 127.9 (CH), 115.1 (CH₂), 67.5 (CH₂), 63.9 (CH₂), 57.3 (C), 52.3 (CH₃), 35.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₅O₇ [M+H]⁺: 329.1600, found: 329.1590.

Compound 21: *m*-CPBA (556 mg, 3.23 mmol) was added to a mixture of **XXIX** (265 mg, 0.81 mmol) and NaHCO₃ (136 mg, 1.62 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 48 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **21** (167 mg, 60%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.76 – 5.59 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.1 (C), 154.9 (C), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 67.5 (CH₂), 63.9 (CH₂), 57.1 (C), 52.5 (CH₃), 51.7 (CH), 46.9 (CH₂), 35.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.3 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₄O₈Na [M+Na]⁺: 367.1363, found: 367.1362.

Synthesis of compound 23



Compound XXX: **II** (2.47 g, 11.1 mmol) was added to a mixture of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide (3.00 g, 11.1 mmol) and K_2CO_3 (1.83 g, 13.3 mmol) in MeCN (22 mL). The mixture was stirred at 50°C for 16 h. Then K_2CO_3 was filtrated and the solvent was removed. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and trifluoroacetic acid (TFA) (2.2 mL) was added. The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 3 h). Then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and neutralized with $NaHCO_{3,sat}$, washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **XXX** (2.68 g, 61%, 2 steps) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵³

Compound XXXI: 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.36 mL, 3.11 mmol) was added to a mixture of **XXX** (811 mg, 2.59 mmol) and NaH (60%) (155 mg, 3.88 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et_2O , washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XXXI** (805 mg, 82%) as a yellowish oil.

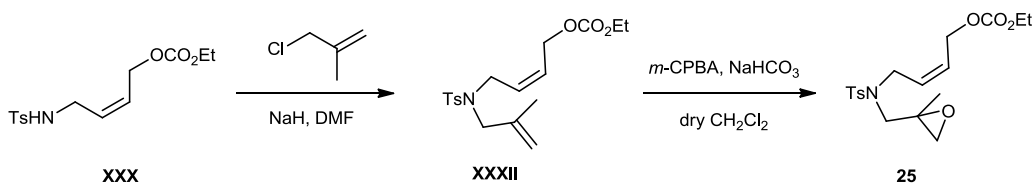
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.61 – 5.48 (m, 1H), 4.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154.8 (C), 143.1 (C), 137.1 (C), 137.0 (C), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 118.6 (CH), 63.9 (CH_2), 62.6 (CH_2), 44.9 (CH_2), 43.5 (CH_2), 25.5 (CH_3), 21.3 (CH_3), 17.6 (CH_3), 14.1 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $C_{19}H_{28}NO_5S$ [M+H]⁺: 382.1688, found: 382.1678.

¹⁵³ R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

Compound 23: *m*-CPBA (163 mg, 0.93 mmol) was added to a mixture of **XXXI** (355 mg, 0.93 mmol) and NaHCO₃ (156 mg, 1.86 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **23** (238 mg, 65%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.64 – 5.51 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 5.7, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 154.9 (C), 143.6 (C), 136.6 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 64.1 (CH₂), 62.7 (CH₂), 61.9 (CH), 57.8 (C), 47.1 (CH₂), 45.3 (CH₂), 24.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 18.8 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₉H₂₈NO₆S [M+H]⁺: 398.1637, found: 398.1627.

Synthesis of compound 25



Compound XXXII: 3-Chloro-2-methylpropene (0.70 mL, 6.84 mmol) was added to a mixture of **XXX** (1.79 g, 5.70 mmol) and NaH (60%) (205 mg, 8.55 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XXXII** (509 mg, 25%) as a yellowish oil.

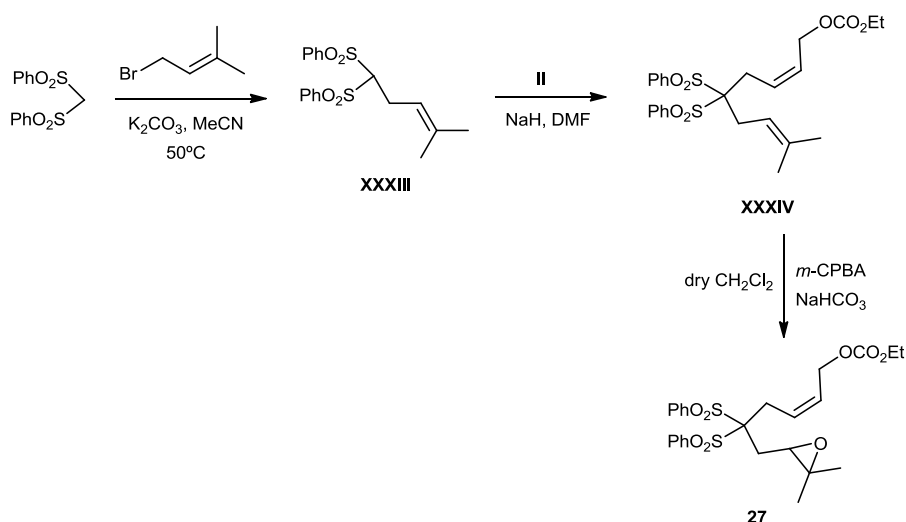
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.66 (dt, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 5.48 (dt, *J* = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 154.9 (C), 143.3 (C), 140.3 (C), 137.0 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 114.6 (CH₂), 64.1 (CH₂), 62.6 (CH₂), 53.6 (CH₂), 43.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 19.7 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺: 390.1351, found: 390.1333.

Compound 25: *m*-CPBA (239 mg, 1.39 mmol) was added to a mixture of **XXXII** (509 mg, 1.39 mmol) and NaHCO₃ (233 mg, 2.77 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL). The mixture was stirred at

room temperature for 4 days. Then the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{hexane}$: 2/8) to give **25** (407 mg, 77%) as a yellowish oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.55 – 5.34 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 155.7 (C), 144.4 (C), 138.2 (C), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 64.4 (CH_2), 63.5 (CH_2), 56.2 (CH_2), 53.6 (CH), 51.9 (CH_2), 46.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.6 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1481, found: 384.1476.

Synthesis of compound 27



Compound XXXIII: 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.27 mL, 2.26 mmol) was added to a mixture of bis(phenylsulfanyl)methane (670 mg, 2.26 mmol) and K_2CO_3 (467 mg, 3.39 mmol) in MeCN (20 mL). The mixture was stirred at 50°C for 16 h. Then K_2CO_3 was filtrated and the solvent was removed to give **XXXIII** (810 mg, 97%) as an oil without further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁴

Compound XXXIV: **II** (759 mg, 3.40 mmol) in DMF (5 mL) was added to a mixture of **XXXIII** (827 mg, 2.27 mmol) and NaH (60%) (136 mg, 3.40 mmol) in dry DMF (8 mL). The mixture was

¹⁵⁴ C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279.

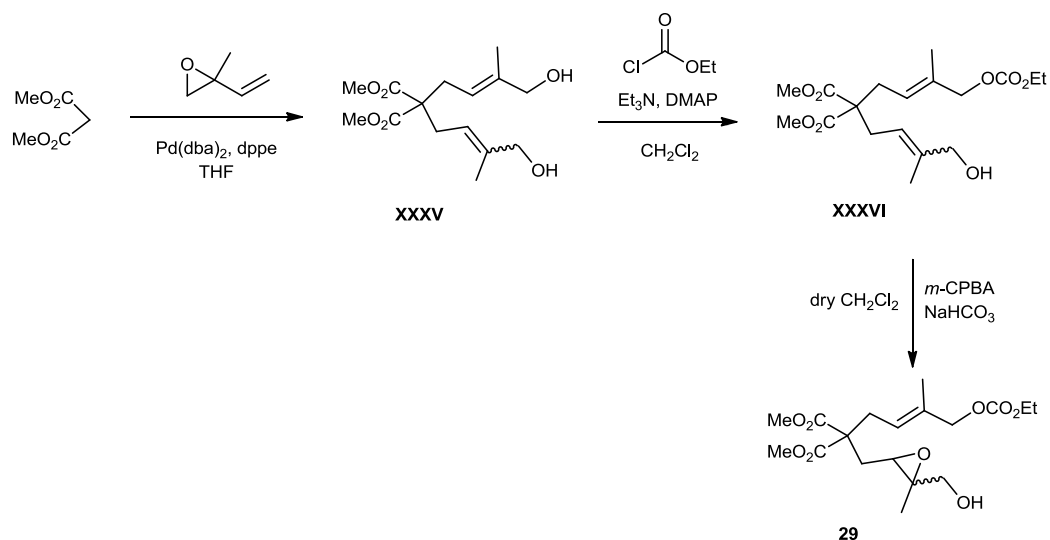
stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane, 15:85) to give **XXXIV** (860 mg, 75%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 154.9 (C), 137.0 (C), 136.5 (C), 134.6 (CH), 131.4 (CH), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 114.8 (CH), 90.3 (C), 64.1 (CH₂), 63.0 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.2 (CH₃), 14.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₅H₃₁O₇S₂ [M+H]⁺: 507.1511, found: 507.1494.

Compound 27: *m*-CPBA (164 mg, 0.95 mmol) was added to a mixture of **XXXIV** (482 mg, 0.95 mmol) and NaHCO₃ (160 mg, 1.90 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **27** (380 mg, 76%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 8.22 – 8.11 (m, 4H), 7.09 – 6.93 (m, 6H), 6.08 (dt, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 5.55 (dt, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 16.1, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.1, 4.9 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, C₆D₆) δ(ppm): 155.4 (C), 137.4 (C), 137.2 (C), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 89.8 (C), 63.9 (CH₂), 62.8 (CH₂), 58.7 (CH), 58.5 (C), 30.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 24.5 (CH₃), 18.8 (CH₃), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₅H₃₀O₈S₂Na [M+Na]⁺: 545.1274, found: 545.1260.

Synthesis of compound 29



Compound XXXV: Isoprene monoxide (3.70 mL, 37.9 mmol) was added to a mixture of dimethyl malonate (1.74 mL, 15.1 mmol), Pd(dba)₂ (220 mg, 0.38 mmol) and dppe (151 mg, 0.38 mmol) in THF (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/1) to give **XXXV** (2.20 g, 49%) as a colorless liquid. Compound **XXXV** was obtained as a 1:1 mixture of *E,E,E,Z* isomers.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *E*-isomer), 5.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *E*-isomer), 5.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.07 (s, 4H, *Z*-isomer), 3.98 (s, 4H, *E*-isomer), 3.72 (s, 6H, *E*-isomer), 3.71 (s, 6H, *Z*-isomer), 2.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, both isomers), 1.79 (s, 6H, *Z*-isomer) 1.65 (s, 6H, *E*-isomer). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.9 (C), 171.8 (C), 138.9 (C), 138.8 (C), 138.7 (C), 120.4 (CH), 118.4 (CH), 68.1 (CH₂), 60.7 (CH₂), 57.7 (C), 57.5 (C), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 30.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.7 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₄O₆Na [M+Na]⁺: 323.1471, found: 323.1473.

Compound XXXVI: Ethyl chloroformate (0.68 mL, 7.07 mmol) was slowly added to a mixture of **XXXV** (2.12 g, 7.07 mmol), Et₃N (0.98 mL, 7.07 mmol) and DMAP (43.0 mg, 0.35 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl (10%) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **XXXVI** (772 mg, 30%) as a yellowish liquid. Compound **XXXVI** was obtained as a 2:1 mixture of *E:Z* isomers.

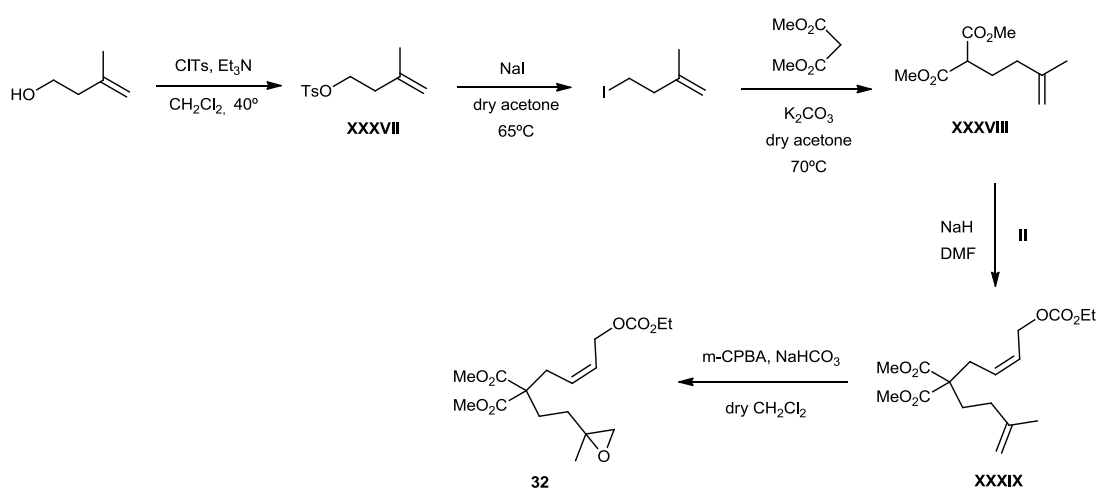
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, *E*-isomer), 5.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, *Z*-isomer), 4.42 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H, *Z*-isomer), 3.90 (s,

2H, *E*-isomer), 3.65 (s, 6H, *E*-isomer), 3.64 (s, 6H, *Z*-isomer), 2.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.73 (s, 3H, *Z*-isomer) 1.60 (s, 3H), 1.57 (s, 3H, *E*-isomer), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5 (C), 171.4 (C), 155.0 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 133.7 (C), 133.6 (C), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 120.5 (CH), 118.3 (CH), 72.9 (CH_2), 72.8 (CH_2), 68.2 (CH_2), 64.0 (CH_2), 63.9 (CH_2), 61.0 (CH_2), 57.6 (C), 57.4 (C), 52.5 (CH_3), 52.4 (CH_3), 31.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.7 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.1682, found: 395.1683.

Compound 29: *m*-CPBA (138 mg, 0.80 mmol) was added to a mixture of **XXXVI** (248 mg, 0.67 mmol) and NaHCO_3 (56.0 mg, 0.67 mmol) in dry CH_2Cl_2 (6 mL). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Then the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 4/6) to give **29** (212 mg, 82%) as a yellowish oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.80 (dd, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.19 (dd, $J = 14.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 14.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3 (C), 171.2 (C), 155.0 (C), 134.1 (C), 122.6 (CH), 72.7 (CH_2), 64.0 (CH_2), 63.5 (CH_2), 60.6 (CH), 60.4 (C), 56.3 (C), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 19.9 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.1625, found: 411.1624.

Synthesis of compound 32



Compound XXXVII: *p*-Toluenesulfonyl chloride (2.32 g, 12.2 mmol) was added to a mixture of 3-methyl-3-buten-1-ol (1.18 mL, 11.6 mmol) and Et_3N (2.41 mL, 17.4 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL).

The resulting solution was monitored by TLC and stirred at 40°C until starting material disappeared (about 4 h). Then mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **XXXVII** (1.84 g, 66%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁵

Compound XXXVIII: NaI (1.54 g, 10.3 mmol) was added over a solution of **XXXVII** (1.23 g, 5.13 mmol) in dry acetone (25 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at 65°C until starting material disappeared (about 6 h). Then NaI was filtrated and dimethyl malonate (0.60 mL, 5.13 mmol) and K₂CO₃ (1.06 g, 7.68 mmol) were added. The mixture was stirred at 70°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **XXXVIII** (322 mg, 31%, 2 steps) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁶

Compound XXXIX: II (190 mg, 0.83 mmol) in DMF (2 mL) was added to a mixture of **XXXVIII** (150 mg, 0.75 mmol) and NaH (60%) (45.0 mg, 1.13 mmol) in dry DMF (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then the mixture was diluted with Et₂O, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **XXXIX** (175 mg, 68%) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.69 – 5.58 (m, 1H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.3 (C), 155.0 (C), 144.4 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 110.4 (CH₂), 64.1 (CH₂), 63.0 (CH₂), 57.1 (C), 52.4 (CH₃), 32.1 (CH₂), 30.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 22.3 (CH₃), 14.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₇O₇ [M+H]⁺: 343.1757, found: 343.1764.

Compound 32: *m*-CPBA (177 mg, 1.02 mmol) was added to a mixture of **XXXIX** (175 mg, 0.51 mmol) and NaHCO₃ (43.0 mg, 0.51 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. Then the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **32** (105 mg, 58%) as a colorless oil.

¹⁵⁵ A. K. Ghosh, D. R. Nicponski, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4328-4331.

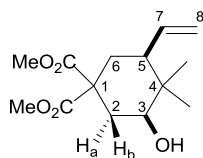
¹⁵⁶ K. Tanabe, A. Fujie, N. Ohmori, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1597-1604.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.72 – 5.59 (m, 1H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.2 (C), 155.0 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 64.0 (CH₂), 63.0 (CH₂), 57.0 (C), 56.4 (C), 53.5 (CH₂), 52.6 (CH₃), 31.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 20.8 (CH₃), 14.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₇O₈ [M+H]⁺: 359.1706, found: 359.1719.

General procedure for Ti(III)-catalyzed intramolecular epoxide allylation using allyl carbonates (GP-1):

Rigorously deoxygenated dry THF (10 mL) was added to a previously deoxygenated mixture of Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol) and Mn (8.0 mmol) under Ar atmosphere. The suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 10 min). A solution of the previously synthesized polyfunctionalized substrate (1.0 mmol) in THF (2 mL), Me₃SiCl (4.0 mmol) and 2,4,6-collidine (6.0 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding cyclic products.

Compound 2

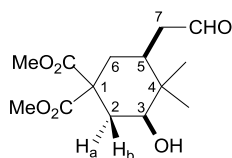


Following GP- 1, **2** was obtained as a colorless oil; 65-85% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.69 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.1, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 13.6, 2.7 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 12.7, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.80 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7, (H₂-8, H-5); H-3, (H-2b H-5). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.9 (C), 171.5 (C), 137.7 (CH), 116.6 (CH₂), 74.4 (CH), 54.9 (C), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 47.0 (CH), 38.0 (C), 34.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.6 (CH₃), 12.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: 293.1359, found: 293.1351.

Compound 4

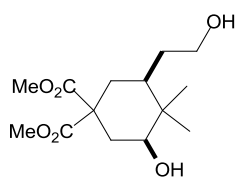
Chapter I



Following GP-1, **4** was obtained as a colorless oil; 40% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.74 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 13.2, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.80 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.61 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7a, (H-7b, H-5); H-3 (H-2a, H-5), H-2a (H-2b, H-3). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 201.8 (C), 171.5 (C), 171.2 (C), 73.9 (CH), 54.7 (C), 53.0 (CH₂), 52.9 (CH₂), 44.6 (CH₂), 38.0 (C), 36.5 (CH), 34.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.1 (CH₃), 12.4 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₆Na [M+Na]⁺: 309.1308, found: 309.1308.

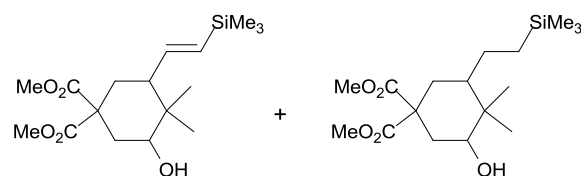
Compound 5



Following GP-1, **5** was obtained as a colorless oil; 23% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.34 (dd, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 13.2, 3.9, 2.3 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J* = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (bs, 2H), 1.51 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.17 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.9 (C), 171.5 (C), 74.6 (CH), 61.5 (CH₂), 54.9 (C), 53.0 (CH₂), 52.9 (CH₂), 38.6 (CH), 38.3 (C), 34.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 24.9 (CH₃), 12.2 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₄O₆Na [M+Na]⁺: 311.1465, found: 311.1468.

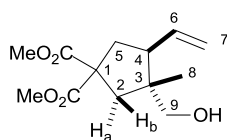
Compounds 7 and 8



Following GP-1, **7** and **8** were isolated as a mixture in a 7/8 ratio of 1.6/1. Compounds **7** and **8** were obtained as colorless oils; 53% yield. (Compounds **7** (33% yield) and **8** (20% yield) were not separated).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.89 (dd, *J* = 18.7, 7.0 Hz, 1H, 7), 5.67 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, 7), 3.75 (s, 3H, 7), 3.74 (s, 3H, 8), 3.71 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H, 7), 3.34 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H, 8), 2.37 (ddd, *J* = 12.6, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (dt, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H, 8), 1.40 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H, 8), 0.99 (s, 3H, 8), 0.95 (s, 3H, 7), 0.94 – 0.80 (m, 2H, 8) 0.77 (s, 3H, 7), 0.73 (s, 3H, 8), 0.72 – 0.61 (m, 1H, 8), 0.35 – 0.20 (m, 1H, 8), 0.04 (s, 9H, 7), 0.03 (s, 9H, 8). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.2 (C), 171.9 (C), 171.6 (C), 171.5 (C), 145.2 (CH, 7), 132.6 (CH, 7), 74.6 (CH), 74.4 (CH), 54.9 (C), 54.8 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 49.1 (CH), 45.7 (CH), 38.7 (C), 38.1 (C), 34.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 25.6 (CH₃), 25.0 (CH₃), 23.2 (CH₂, 8), 15.1 (CH₂, 8), 12.4 (CH₃), 12.1 (CH₃), -1.6 (CH₃), -1.1 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₇H₃₀O₅Si [M]⁺: 342.1863, found: 342.1867. HRMS for compound **8** was not found.

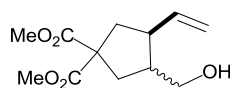
Compound 10



Following GP-1, **10** was obtained as a colorless oil, 53% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H₃-8, (H-2b, H₂-9, H-6), H-6, (H₂-5, H-4, H₃-8), H-4, (H-6, H₂-7, H₂-5, H₂-9). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 173.5 (C), 172.9 (C), 137.3 (CH), 116.7 (CH₂), 69.3 (CH₂), 57.9 (C), 53.1 (CH₃), 52.9 (CH₃), 48.1 (CH), 46.9 (C), 43.5 (CH₂), 38.5 (CH₂), 19.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₃H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: 279.1202, found: 279.1200.

Compound 12

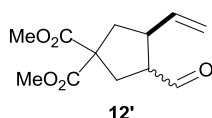


Following GP-1, **12** was obtained as a 7/3 mixture of *cis/trans* diastereoisomers. Compound **12** was obtained as a colorless oil, 60% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.85 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 8.5 Hz, 1H, *cis*-12), 5.70 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 8.1 Hz, 1H, *trans*-12), 5.09 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, *cis*-12), 5.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *cis*-12), 5.07 – 4.95 (m, 2H, *trans*-12), 3.72 (bs, 6H), 3.68 – 3.52 (m, 2H, *trans*-12), 3.61 (dd, *J* = 11.1, 6.4

Hz, 1H, *cis*-12), 3.48 (dd, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H, *cis*-12), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.54 – 2.23 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1 (C), 173.0 (C), 172.9 (C), 172.0 (C), 140.3 (CH), 137.8 (CH), 116.1 (CH_2), 115.9 (CH_2), 64.4 (CH_2), 63.2 (CH_2), 59.2 (C), 58.8 (C), 53.0 (CH_3), 52.9 (CH_3), 47.3 (CH), 46.5 (CH), 45.1 (C), 44.9 (CH), 40.9 (CH_2), 39.1 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.5 (CH_2). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 265.1046, found: 265.1054.

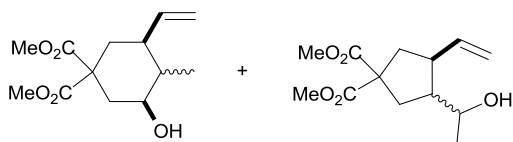
Compound **12** was oxidized to simplify the $^1\text{H-NMR}$ spectrum and confirm the ratio of diastereomers obtained:



Dess-Martin Periodinane (79 mg, 0.19 mmol) was added to a solution of **12** (30 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC until starting material disappeared (3 h). Then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 in 1:1 proportion and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was purified by chromatography through a short pad of silica (EtOAc:Hexane, 15:85) to give a 7/3 mixture of *cis/trans* diastereoisomers of **12'** (18 mg, 63%) as a colorless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported data of a *trans/cis* mixture in 13:1 *dr*.¹⁵⁷

Major diastereoisomer *cis*-**12'**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.78 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 7.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.09 (td, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.19 (dd, $J = 13.7, 9.3$ Hz, 1H).

Compounds **14** and **15**

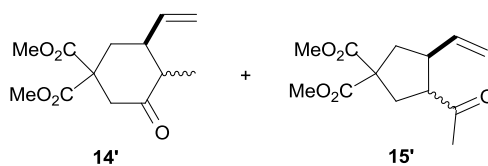


Following GP-1, **14** and **15** were both obtained as a mixture of diastereoisomers. Compounds **14** and **15** were obtained as yellowish oils, 55%. (**14** and **15** were not separated).

¹⁵⁷ M. Li, S. Datta, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350-6353.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.90 - 5.73 (m, 1H, **14** or **15**), 5.63 - 5.48 (m, 1H, **14** or **15**), 5.10 - 4.96 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H, **14** or **15**), 3.73 (bs, 3H, **14** or **15**), 3.71 (bs, 3H), 3.69 (bs, 3H, **14** or **15**), 3.37 - 3.26 (m, 1H, **14** or **15**), 2.61 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H, **15**), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, **14**). HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₃H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: 279.1202, found: 279.1210.

The mixture of compounds **14** and **15** was oxidized to simplify the ¹H-NMR spectrum and confirm both compounds and *dr* obtained:

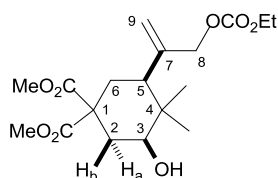


Dess-Martin Periodinane (99 mg, 0.23 mmol) was added to a solution of cycles **14/15** (40 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). The mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC until starting material disappeared (3 h). Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ in 1:1 proportion and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was purified by chromatography through a short pad of silica (EtOAc:Hexane, 15:85) to give compounds **14'** (2:1 *dr*) and **15'** (2:1 *dr*) in a 1/1 mixture (23 mg, 58%) as colorless oils.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.76 – 5.56 (m, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H, **15'**), 3.08 – 3.01 (m, 1H, **15'**), 3.02 (dd, *J* = 14.4, 2.7 Hz, 1H, **14'**), 2.85 – 2.73 (m, 2H, **14'**), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 14.0, 7 Hz, 1H, **15'**), 2.28 (dd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 1H, **15'**), 2.17 – 2.12 (m, 1H, **14'**), 2.13 (s, 3H, **15'**, *minor diastereoisomer*), 2.08 (s, 3H, **15'**, *major diastereoisomer*), 1.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, **14'**, *minor diastereoisomer*), 1.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, **14'**, *major diastereoisomer*). (Only characteristic signals for minor diastereoisomers are listed). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 208.4 (C), 207.1 (C), 173.0 (C), 172.5 (C), 172.1 (C), 171.9 (C), 171.1 (C), 170.9 (C), 170.8 (C), 170.8 (C), 139.8 (CH), 139.2 (CH), 137.6 (CH), 137.2 (CH), 116.7 (CH₂), 116.6 (CH₂), 116.4 (CH₂), 116.2 (CH₂), 59.1 (C), 58.8 (C), 57.3 (CH), 56.4 (C), 55.5 (C), 53.2 (CH₃), 53.2 (CH₃), 53.2 (CH₃), 53.1 (CH₃), 53.1 (CH₃), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 48.5 (CH), 47.5 (CH), 47.1 (CH), 45.9 (CH), 45.9 (CH), 45.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 40.6 (CH), 40.5 (CH₂), 39.5 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.6 (CH₂), 34.9 (CH₂), 31.1 (CH₃), 30.3 (CH₂), 30.1 (CH₃), 12.2 (CH₃), 12.0 (CH₃).

Compound 17

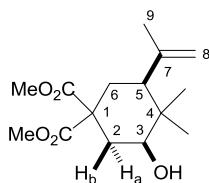
Chapter I



Following GP-1, **17** was obtained as a colorless oil, 50% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.29 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 13.2, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-3, (H-2a, H-5). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.7 (C), 171.3 (C), 155.1 (C), 143.5 (C), 115.3 (CH₂), 74.7 (CH), 71.1 (CH₂), 64.2 (CH₂), 54.9 (C), 53.0 (CH₃), 52.8 (CH₃), 44.6 (CH), 39.1 (C), 34.6 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.7 (CH₃), 14.4 (CH₃), 12.7 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₈O₈Na [M+Na]⁺: 395.1676, found: 395.1668.

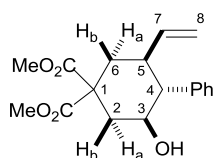
Compound 18



Following GP-1, **18** was obtained as a colorless oil, 12% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.92 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.11 (dt, *J* = 13.7, 2.2 Hz, 1H), 1.99 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-2a, (H-2b, H-3), H-3, (H-2a, H-5). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.9 (C), 171.5 (C), 145.1 (C), 114.0 (CH), 75.0 (CH), 55.1 (C), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 49.1 (CH), 38.9 (C), 34.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.0 (CH₃), 24.3 (CH₃), 13.1 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₄O₅Na [M+Na]⁺: 307.1515; found: 307.1520.

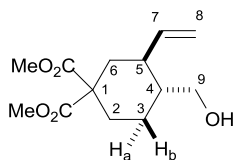
Compound 20



Following GP-1, **20** was obtained as a colorless oil, 54% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 5.43 (ddd, *J* = 17.5, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.86 (td, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.74 (ddd, *J* = 13.1, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 11.2, 10.6 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 13.1, 11.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 13.4, 12.2 Hz, 1H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7, (H₂-8, H-4, H-6b), H-4, (H-2b, H-6b), H-3, (H₂-2, H-5). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.8 (C), 171.4 (C), 140.1 (C), 139.6 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 115.5 (CH₂), 71.2 (CH), 57.4 (CH), 54.8 (C), 53.1 (CH₃), 52.9 (CH₃), 42.3 (CH), 38.1 (CH₂), 36.6 (CH₂). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: 341.1359, found: 341.1359.

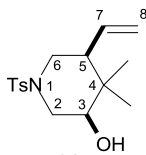
Compound 22



Following GP-1, **22** was obtained as a colorless oil, 58% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.64 (ddd, *J* = 17.2, 10.1, 9.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 13.6, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.71 (td, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.39 – 1.14 (m, 2H). 2D-NOESY spectra observed: H-5 (H-9); H-5 (H-6); H-5 (H-3a); H-4 (H₂-11); H-4 (H-3b). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.69 (C), 171.52 (C), 141.76 (CH), 115.87 (CH₂), 66.33 (CH₂), 54.90 (C), 52.85 (CH₃), 52.67 (CH₃), 43.34 (CH), 41.80 (CH), 37.44 (CH₂), 30.73 (CH₂), 25.59 (CH₂). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₃H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: 279.1201, found: 279.1215.

Compound 24

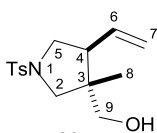


Following GP-1, **24** was obtained as a white solid (m.p. 121-123°C), 76% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.58 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 8.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 11.2, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 11.8, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (dd, *J* = 23.9, 11.4 Hz, 2H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). NOE-diff.

experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-5, (H-6, H-3), H-3, (H-2, H-5). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 143.7 (C), 134.3 (CH), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 118.7 (CH_2), 74.2 (CH), 49.2 (CH), 47.4 (CH_2), 46.0 (CH_2), 37.1 (C), 25.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 12.3 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.1471, found: 310.1481.

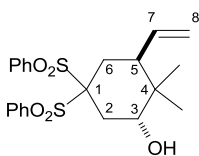
Compound 26



Following GP-1, **26** was obtained as a colorless oil, 74% yield.

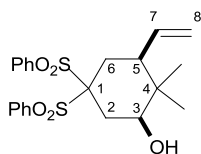
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.51 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 17.9, 10.9$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.1, 8.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-6, (H-5, H₂-9, H₃-8), H-4, (H-6, H₂-7, H-5, H₂-9), H₃-8, (H-2, H₂-9, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 143.6 (C), 134.3 (CH), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 118.4 (CH_2), 67.0 (CH_2), 56.6 (CH_2), 51.0 (CH_2), 47.1 (CH), 46.4 (C), 21.6 (CH_3), 16.9 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1314, found: 296.1326.

Compound *trans*-28



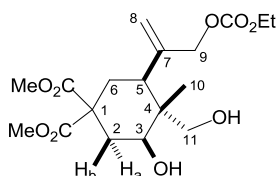
Following GP-1, ***trans*-28** was obtained as a vitreous solid, 39% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 8.14 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 4H), 5.70 (ddd, $J = 17.2, 10.9, 8.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.4$ Hz, OH), 3.60 (ddd, $J = 11.4, 4.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 12.4, 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 15.7, 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-5, (H-7, H-6), H-3, (H-2, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 137.47 (CH), 135.78 (C), 135.04 (CH), 134.94 (C), 134.84 (CH), 132.04 (CH), 131.75 (CH), 128.83 (CH), 128.79 (CH), 117.67 (CH_2), 89.02 (C), 74.24 (CH), 40.32 (CH), 36.98 (C), 28.59 (CH_2), 27.34 (CH_2), 25.57 (CH_3), 19.34 (CH_3). **HRMS** (TOF MS ES+) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.1113, found: 457.1100

Compound cis-28

Following GP-1, **cis-28** was obtained as a white solid (m. p. 153-156°C), 32% yield.

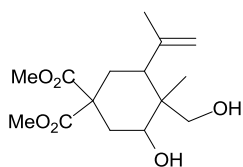
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 4H), 5.64 (ddd, *J* = 17.3, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 12.5, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 2.52 – 2.24 (m, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-5, (H-7, H-3, H-6), H-3, (H-5, H-2). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 137.0 (CH), 135.9 (C), 134.8 (CH), 134.6 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 128.7 (CH), 117.7 (CH₂), 88.6 (C), 73.0 (CH), 45.8 (CH), 37.6 (C), 30.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.3 (CH₃), 11.7 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₂₂H₂₆O₅S₂Na [M+Na]⁺: 457.1113, found: 457.1092.

Compound 30

Following GP-1, **30** was obtained as a colorless oil, 62% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.30 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 13.2, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J* = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H). 2D-NOESY spectra observed: H-3 (H-2a); H-3 (H-5); H-3 (H-11); H-5 (H-11). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.6 (C), 171.2 (C), 155.2 (C), 143.3 (C), 116.1 (CH₂), 71.2 (CH), 71.1 (CH₂), 68.3 (CH₂), 64.4 (CH₂), 54.7 (C), 53.1 (CH₃), 52.9 (CH₃), 43.1 (C), 39.0 (CH), 34.2 (CH₂), 32.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 9.3 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₈O₉Na [M+Na]⁺: 411.1625, found: 411.1627.

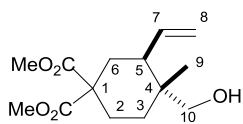
Compound 31



Following GP-1, **31** was obtained as a colorless oil, 15% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.90 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.87 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 – 1.59 (bs, 1H), 0.97 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 171.84 (C), 171.44 (C), 144.64 (C), 114.40 (CH₂), 72.68 (CH), 70.66 (CH₂), 54.76 (C), 52.99 (CH₃), 52.86 (CH₃), 44.35 (C), 42.23 (CH), 34.21 (CH₂), 31.43 (CH₂), 23.51 (CH₃), 9.58 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₄O₆Na [M+Na]⁺: 323.1465, found: 323.1467.

Compound 33



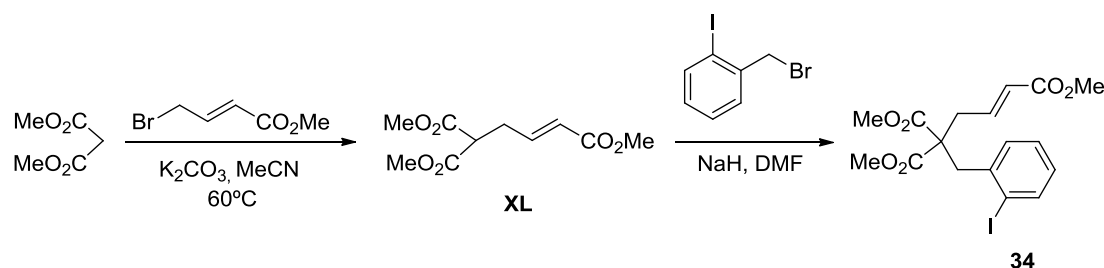
Following GP-1, **33** was obtained as a yellowish oil, 73% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.69 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (ddd, *J* = 11.0, 3.5, 2.4 Hz, 1H), 1.89 (td, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.50 (td, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.35 (dt, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H). NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7, (H-8, H₃-9), H₂-10, (H-5, H₃-9), H₃-9, (H-7, H₂-10). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.7 (C), 171.5 (C), 139.3 (CH), 116.4 (CH₂), 71.8 (CH₂), 55.0 (C), 52.8 (CH₃), 52.6 (CH₃), 42.8 (CH), 37.3 (C), 32.4 (CH₂), 31.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 14.9 (CH₃). **HRMS** (TOF MS ES+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: 293.1365, found: 293.1359.

CHAPTER II: [Ti]/[Ni]-mediated inter- and intramolecular conjugate addition of aryl and alkenyl halides and triflates

Synthesis procedures of polyfunctionalized substrates for intramolecular coupling

Synthesis of compound 34



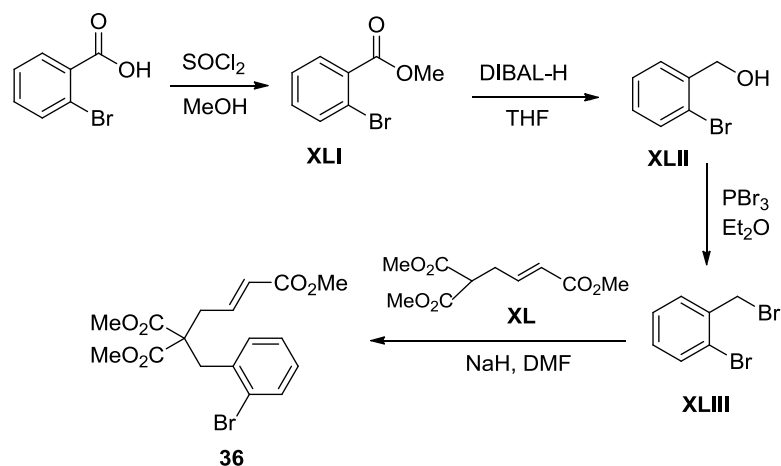
Compound XL: (*E*)-Methyl 4-bromobut-2-enoate (0.98 mL, 8.33 mmol) was added over a solution of dimethyl malonate (0.87 mL, 7.57 mmol) and K_2CO_3 (1255 mg, 9.08 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at $60^\circ C$ during 16 h. Then K_2CO_3 was filtrated, and the solvent was removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XL** (690 mg, 40%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁸

Compound 34: 2-Iodobenzyl bromide (1.07 g, 3.59 mmol) was added to a mixture of **XL** (690 mg, 2.99 mmol) and NaH (60%) (144 mg, 3.59 mmol) in DMF (15 mL) at $0^\circ C$. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **34** (1048 mg, 79%) as a yellowish oil.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 5.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6 (C), 166.3 (C), 143.4 (CH), 140.1 (CH), 139.2 (C), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 124.3 (CH), 102.9 (C), 59.1 (C), 52.8 (CH₃), 51.6 (CH₃), 43.1 (CH₂), 36.4 (CH₂). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z calcd. for $C_{17}H_{19}O_6I$ $[M]^+$: 446.0226, found: 446.0233.

Synthesis of compound 36

¹⁵⁸ D. Enders, D. P. Goeddertz, C. Beceno, G. Raabe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2863-2868.



Compound XLI: SOCl_2 (4 mL, 9.95 mmol) was slowly added to 2-bromobenzoic acid (2 g, 9.95 mmol) in MeOH (10 mL) at 0°C . The solution was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed and the residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XLI** (1.78 g, 83%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁵⁹

Compound XLII: DIBAL-H (16.6 mL, 20.7 mmol) was slowly added to a solution of **XLI** (1.78 g, 8.28 mmol) in THF (30 mL) at 0°C and under Ar atmosphere. The resulting solution was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was slowly quenched with cold water (2.5 mL) and treated with NaOH (10%) (2.5 mL). The reaction mixture was dried over anhydrous Na_2SO_4 and then filtrated over celite and the solvent removed to give **XLII** (1.23 g, 79%) as an oil without any further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁰

Compound XLIII: PBr_3 (0.38 mL, 4.00 mmol) was slowly added to a solution of **XLII** (500 mg, 2.67 mmol) in Et_2O (15 mL) at 0°C . The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with cold water. Then the mixture was diluted with Et_2O , washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed and compound **XLIII** (446 mg, 67%) was used for the next step without any further purification. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶¹

¹⁵⁹ S. Hirashima, T. Nobuta, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3645-3647.

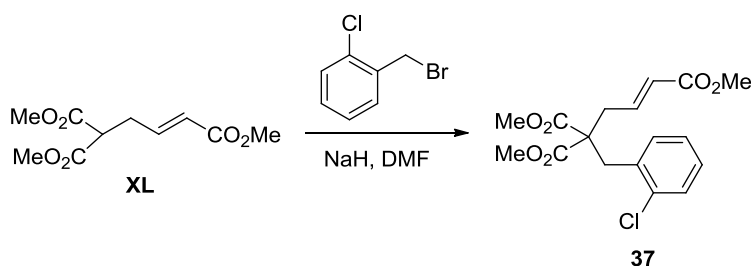
¹⁶⁰ J. Lee, T. Ryu, S. Park, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4821-4825.

¹⁶¹ G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943-1946.

Compound 36: 2-bromobenzyl bromide **XLIII** (391 mg, 1.56 mmol) was added to a mixture of compound **XL** (240 mg, 1.04 mmol) and NaH (60%) (63 mg, 1.58 mmol) in DMF (15 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **36** (313 mg, 75%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.99 – 6.84 (m, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (s, 2H), 2.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C), 166.4 (C), 143.4 (CH), 135.6 (C), 133.3 (CH), 131.5 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (C), 124.4 (CH), 58.9 (C), 52.8 (CH₃), 51.6 (CH₃), 38.3 (CH₂), 36.1 (CH₂). HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₉O₆Br [M]⁺: 398.0365, found: 398.0364.

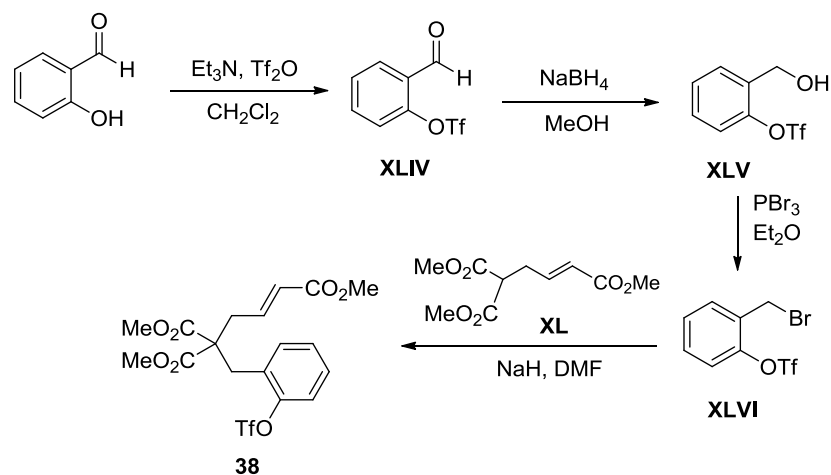
Synthesis of compound 37



Compound 37: 2-Chlorobenzyl bromide (97%) (221 mg, 1.04 mmol) was added to a mixture of compound **XL** (200 mg, 0.87 mmol) and NaH (60%) (42 mg, 1.04 mmol) in DMF (6 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **37** (272 mg, 88%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 7.07 – 6.93 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 9H), 3.57 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C), 166.3 (C), 143.3 (CH), 135.3 (C), 133.8 (C), 131.7 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 58.8 (C), 52.7 (CH₃), 51.6 (CH₃), 35.9 (CH₂), 35.8 (CH₂). HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₉O₆Cl [M]⁺: 354.0870, found: 354.0863.

Synthesis of compound 38



Compound XLIV: Et_3N (1.14 mL, 8.19 mmol) was added to salicylaldehyde (500 mg, 4.09 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), and the solution was stirred at room temperature for 10 min. Then a sample of trifluoromethanesulfonic anhydride (0.7 mL, 5.96 mmol) was slowly added to this solution. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. Then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XLIV** (860 mg, 82%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶²

Compound XLV: NaBH_4 (187 mg, 5.05 mmol) was added to a solution of **XLIV** (860 mg, 3.37 mmol) in MeOH (20 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 10 min). Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **XLV** (710 mg, 83%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶³

Compound XLVI: PBr_3 (0.39 mL, 4.15 mmol) was added to a solution of **XLV** (710 mg, 2.78 mmol) in Et_2O (15 mL) at 0°C . The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with cold water. Then the mixture was diluted with Et_2O , washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **XLVI** (635 mg, 72%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁴

¹⁶² A. Bengtson, A. Hallberg, M. Larhed, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1231-1233.

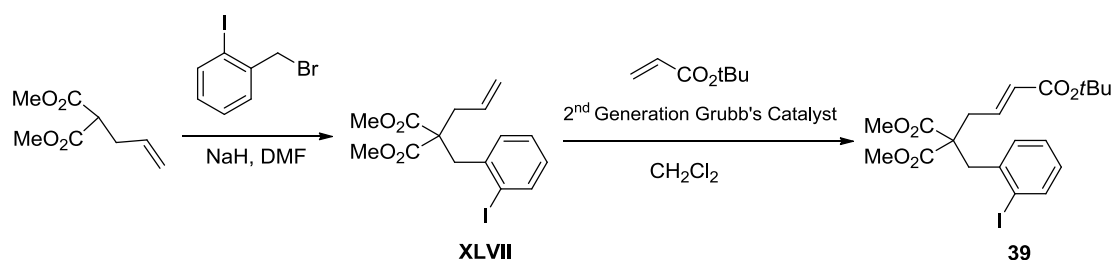
¹⁶³ A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.

¹⁶⁴ G. T. Crisp, A. G. Meyer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5585-5596.

Compound 38: Compound **XLVI** (500 mg, 1.56 mmol) was added to a mixture of compound **XL** (300 mg, 1.30 mmol) and NaH (60%) (63 mg, 1.58 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **38** (295 mg, 48%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.21 (m, 4H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C), 166.2 (C), 148.7 (C), 142.4 (C), 132.7 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 125.0 (CH), 121.7 (CH), 118.6 (q, *J* = 320.4 Hz, CF₃), 58.3 (C), 52.9 (CH₃), 51.6 (CH₃), 35.9 (CH₂), 33.1 (CH₂). HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₈H₁₉O₉F₃S [M]⁺: 468.0702, found: 468.0703.

Synthesis of compound 39



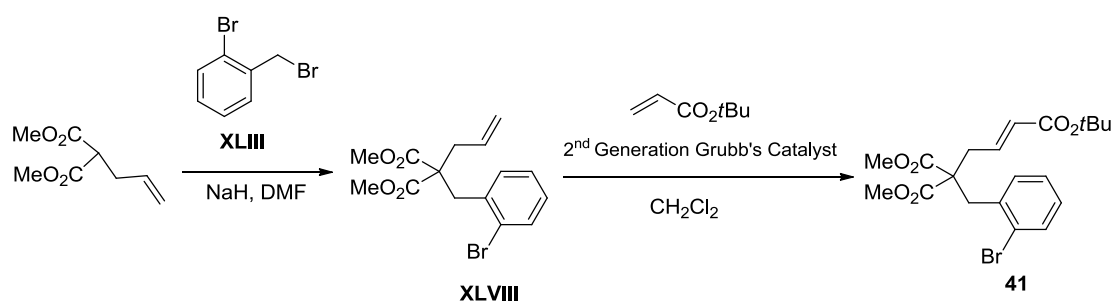
Compound XLVII: 2-Iodobenzyl bromide (517 mg, 1.74 mmol) was added to a mixture of dimethyl 2-allylmalonate (0.28 mL, 1.74 mmol) and NaH (60%) (84 mg, 2.09 mmol) in DMF (15 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XLVII** (300 mg, 45%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁵

Compound 39: *tert*-Butyl acrylate (0.34 mL, 2.33 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's second-generation catalyst (7 mg, 0.008 mmol) and compound **XLVII** (300 mg, 0.78 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL), and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The solvent was removed and the residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **39** (201 mg, 53%) as a colourless liquid.

¹⁶⁵ E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904-5918.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 – 6.70 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7 (C), 165.3 (C), 141.7 (CH), 140.1 (CH), 139.3 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (CH), 102.9 (C), 80.4 (C), 59.0 (C), 52.7 (CH_3), 43.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 28.2 (CH_3). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 488.0696, found: 488.0676.

Synthesis of compound 41



Compound XLVIII: 2-Bromobenzyl bromide **XLIII** (654 mg, 2.62 mmol) was added to a mixture of dimethyl 2-allylmalonate (0.28 mL, 1.74 mmol) and NaH (60%) (105 mg, 2.63 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C . The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XLVIII** (268 mg, 45%) as a yellowish oil.

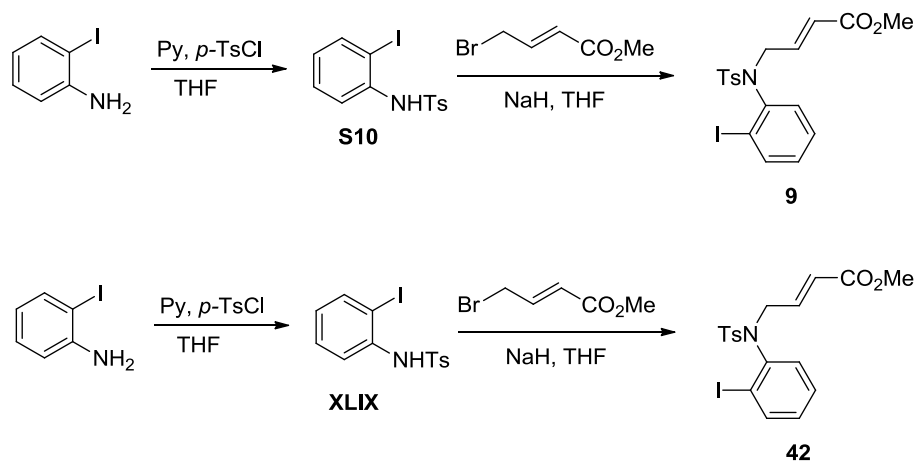
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 5.97 – 5.72 (m, 1H), 5.27 – 4.97 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 171.1 (C), 136.2 (C), 134.0 (CH), 133.1 (CH), 131.5 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (C), 119.1 (CH_2), 59.1 (C), 52.5 (CH_3), 37.9 (CH_2), 32.9 (CH_2).

Compound 41: *tert*-Butyl acrylate (0.30 mL, 2.04 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's second-generation catalyst (5.7 mg, 0.007 mmol) and compound **XLVIII** (230 mg, 0.68 mmol) in dry CH_2Cl_2 (7 mL) and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The solvent was removed and the residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **41** (128 mg, 43%) as a yellowish oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 170.7 (C), 165.3 (C), 141.6 (CH), 135.8 (C), 133.2 (CH),

131.5 (CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (C), 80.4 (C), 58.9 (C), 52.7 (CH₃), 38.2 (CH₂), 36.0 (CH₂), 28.2 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z calcd. for C₂₀H₂₅O₆Br [M]⁺: 440.0834, found: 440.0829.

Synthesis of compound 42



Compound XLIX: *p*-Toluenesulfonyl chloride (2.08 g, 10.96 mmol) was added to a mixture of 2-iodoaniline (2 g, 9.13 mmol) and pyridine (3 mL, 36.52 mmol) in THF (15 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **XLIX** (1.37 g, 40%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁶

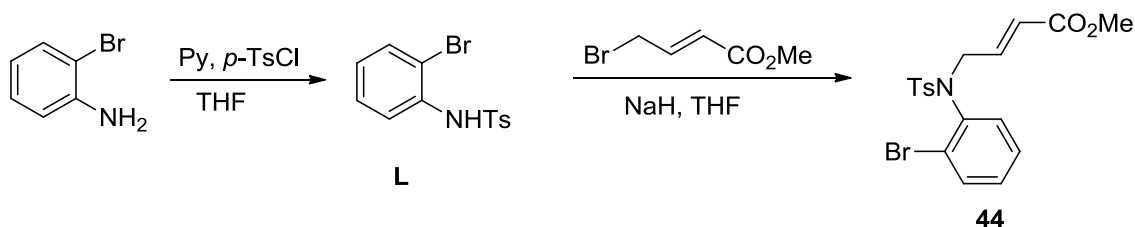
Compound 42: Compound **XLIX** (1g, 2.69 mmol) was added to a solution of NaH (60%) (161 mg, 4.03 mmol) in THF under Ar atmosphere. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. Then a sample of (*E*)-methyl 4-bromobut-2-enoate (0.47 mL, 4.03 mmol) was added to this solution at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 20 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **42** (740 mg, 60%) as a vitreous solid.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C), 144.2 (C), 141.9 (CH), 141.1

¹⁶⁶ J. E. Rixson, T. Chaloner, C. H. Heath, L. F. Tietze, S. G. Stewart, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3, 544-558.

(C), 140.6 (CH), 136.3 (C), 131.3 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 124.3 (CH), 102.3 (C), 52.6 (CH₂), 51.8 (CH₃), 21.7 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈O₄NIS [M]⁺: 471.0001, found: 471.0010.

Synthesis of compound 44



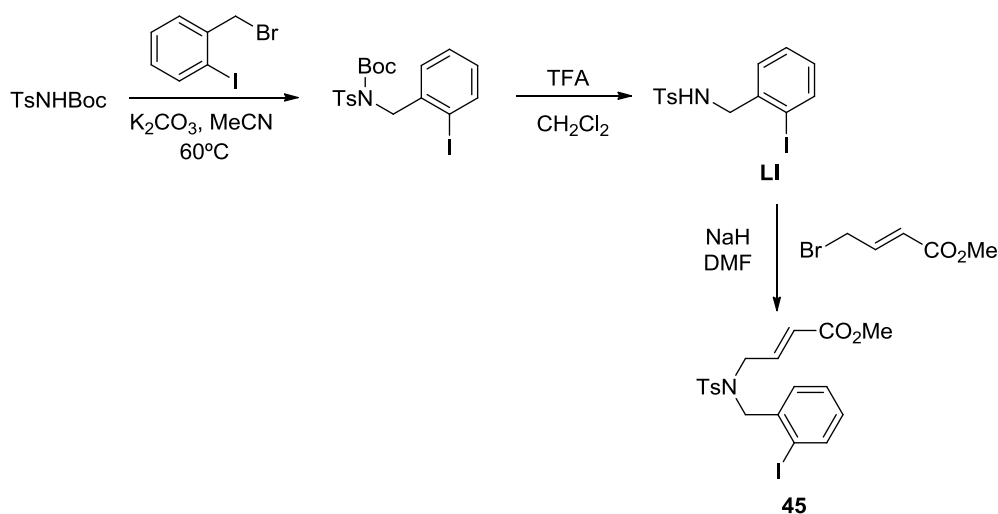
Compound L: *p*-Toluenesulfonyl chloride (2.65 g, 13.95 mmol) was added to a mixture of 2-bromoaniline (2 g, 11.63 mmol) and pyridine (3.7 mL, 46.50 mmol) in THF (15 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **L** (2.60 g, 69%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁷

Compound 44: NaH (60%) (169 mg, 4.22 mmol) was added to a solution of compound **L** (685 mg, 2.11 mmol) in THF (10 mL) under Ar atmosphere. The resulting solution was stirred at room temperature for 15 min. Then a sample of (*E*)-methyl 4-bromobut-2-enoate (0.37 mL, 3.16 mmol) was added to this solution at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 20 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **44** (250 mg, 29%) as a vitreous solid. (53% of starting material was also recovered).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 28.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). ¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C), 144.0 (C), 142.2 (CH), 137.6 (C), 136.6 (C), 134.1 (CH), 132.6 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 125.2 (C), 124.0 (CH), 51.9 (CH₂), 51.7 (CH₃), 21.6 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈O₄NBrS [M]⁺: 423.0140, found: 423.0145.

¹⁶⁷ O. René, D. Lapointe, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4560-4563.

Synthesis of compound 45



Compound LI: 2-Iodobenzyl bromide (547 mg, 1.84 mmol) was added over a solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide (500 mg, 1.84 mmol) and K₂CO₃ (306 mg, 2.21 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 70°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and trifluoroacetic acid (TFA) (2 mL) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and neutralized with NaHCO_{3,sat}, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **LI** (465 mg, 66%, 2 steps) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁸

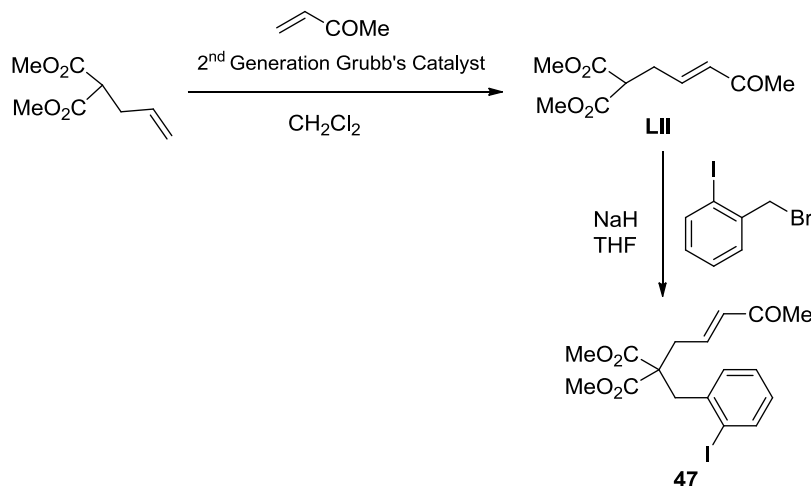
Compound 45: (*E*)-Methyl 4-bromobut-2-enoate (278 mg, 1.55 mmol) was added to a mixture of compound **LI** (400 mg, 1.03 mmol) and NaH (60%) (62 mg, 1.54 mmol) in THF (12 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **45** (165 mg, 33%) as a colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 – 6.51 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C), 144.0 (C), 142.0 (CH), 139.6 (CH), 137.8 (C), 136.5 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.7

¹⁶⁸ K. Hiroya, R. Jouka, M. Kameda, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9697-9710.

(CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 123.7 (CH), 98.8 (C), 56.3 (CH₂), 51.7 (CH₃), 48.8 (CH₂), 21.6 (CH₃).
HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₉H₂₀O₄NIS [M]⁺: 485.0158, found: 485.0155.

Synthesis of compound 47



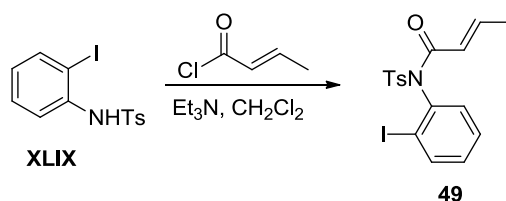
Compound LII: Methyl vinyl ketone (0.70 mL, 8.49 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's second-generation catalyst (25 mg, 0.029 mmol) and dimethyl 2-allylmalonate (0.47 mL, 2.90 mmol) in dry CH₂Cl₂ (8 mL), and the resulting mixture was refluxed for 48 h. The solvent was removed and the residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **LII** (SiO₂, 275 mg, 45%) as a yellowish oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁶⁹

Compound 47: 2-Iodobenzyl bromide (578 mg, 1.95 mmol) was added to a mixture of compound **LII** (275 mg, 1.30 mmol) and NaH (60%) (52 mg, 1.30 mmol) in THF (15 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 3/7) to give **47** (44 mg, 44%) as a yellowish oil.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.15 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.77 – 6.66 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H). ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C), 170.6 (C), 142.4 (CH), 140.1 (C), 139.0 (C), 134.1 (CH), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 103.1 (C), 59.1 (C), 52.8 (CH₃), 43.1 (CH₂), 36.5 (CH₂), 26.8 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₉O₅I [M]⁺: 430.0277, found: 430.0275.

¹⁶⁹ W. Li, Y. Xiao, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3083-3088.

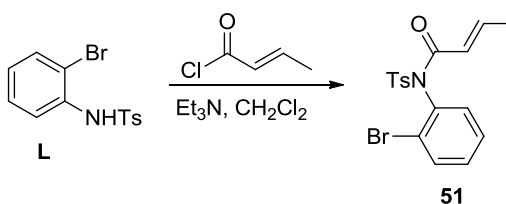
Synthesis of compound 49



Compound 49: (*E*)-But-2-enoyl chloride (0.24 mL, 2.52 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (0.35 mL, 2.52 mmol) and compound **XLIX** (785 mg, 2.10 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with aqueous NH₄Cl and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **49** (520 mg, 56%) as a vitreous solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (dq, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 164.4 (C), 147.1 (CH), 145.2 (C), 140.7 (CH), 139.2 (C), 136.4 (C), 131.6 (CH), 131.3 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 122.2 (CH), 102.5 (C), 21.8 (CH₃), 18.4 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₇O₃NIS [M+H]⁺: 441.9974, found: 441.9976.

Synthesis of compound 51



Compound 51: (*E*)-But-2-enoyl chloride (0.18 mL, 1.84 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (0.26 mL, 1.84 mmol) and compound **L** (499 mg, 1.53 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 2/8) to give **51** (410 mg, 68%) as a white solid (m. p. 160-162°C).

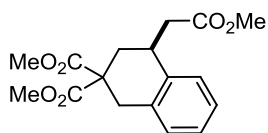
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (dq, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H),

1.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.5 (C), 147.0 (CH), 145.1 (C), 136.4 (C), 135.6 (C), 134.1 (CH), 132.6 (CH), 131.4 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 125.8 (C), 21.8 (CH₃), 18.4 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NBrS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.0113, found: 394.0111.

General procedure for Ti/Ni-catalyzed intramolecular conjugate addition of aryl halide derivatives (GP-2):

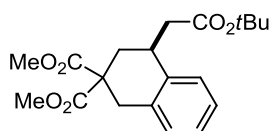
Rigorously deoxygenated dry THF (10 mL) was added to a previously deoxygenated mixture of Cp_2TiCl_2 (0.7 mmol), Mn (8.0 mmol), NiCl_2 (0.2 mmol) and PPh_3 (0.4 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 10 min). A solution of the previously synthesized polyfunctionalized substrate (1.0 mmol) in THF (2 mL) and Me_3SiCl (4.0 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed. The residue was submitted to flash column chromatography (SiO_2 , EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding cyclic products.

Compound 35



Following GP-2, **35** was obtained as a colorless oil; 63-77% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁰

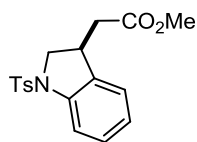
Compound 40



Following GP-2, **40** was obtained as a colorless oil; 56-58% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁰

Compound 43

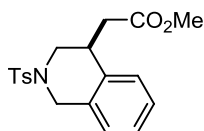
¹⁷⁰ E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904-5918.



Following GP-2, **43** was obtained as a vitreous solid; 73% yield (from compound **42**), 34% yield (from compound **44**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 – 6.95 (m, 3H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.5, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (dd, *J* = 16.5, 9.7 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 172.0 (C), 144.3 (C), 141.8 (C), 133.9 (C), 133.8 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 55.8 (CH₂), 52.0 (CH₃), 39.4 (CH₂), 36.5 (CH), 21.7 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₈H₁₉O₄NS [M]⁺: 345.1035 ; found: 345.1035.

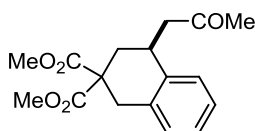
Compound 46



Following GP-2, **46** was obtained as a colorless oil; 58% yield. Compound **46** was isolated as a 5:1 mixture with reduced compound methyl 4-(*N*-benzyl-4-methylphenylsulfonamide) butanoate. Spectroscopic data for compound **46**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.8, 9.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.8, 4.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 172.8 (C), 143.9 (C), 136.2 (C), 133.2 (C), 131.6 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 51.9 (CH₃), 47.8 (CH₂), 47.5 (CH₂), 39.6 (CH₂), 35.1 (CH), 21.7 (CH₃). **MS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁O₄NS [M]⁺: 359.12; found: 359.12.

Compound 48

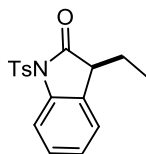


Following GP-2, **48** was obtained as a yellowish oil; 51% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.22 – 7.01 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.2, 4.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 17.2, 8.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (dd, *J* = 13.6, 10.2 Hz, 1H). **¹³C-NMR**

(125 MHz, CDCl₃): δ 207.3 (C), 172.3 (C), 171.3 (C), 137.8 (C), 134.0 (C), 129.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 53.8 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 50.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 34.9 (CH₂), 31.4 (CH), 30.6 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₀O₅ [M]⁺: 304.1311; found: 304.1317.

Compound 50



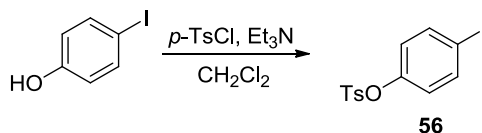
Following GP-2, **50** was obtained as a vitreous solid; 55% yield (from compound **49**), 48% yield (from compound **51**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 – 1.83 (m, 2H), 0.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 176.2 (C), 145.7 (C), 140.8 (C), 139.9 (C), 135.5 (C), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 124.8 (CH), 124.2 (CH), 113.8 (CH), 46.9 (CH), 24.4 (CH₂), 21.8 (CH₃), 9.5 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₇O₃NS [M]⁺: 315.0929; found: 315.0930.

Synthesis procedures of aryl halides and vinyl halides for intermolecular coupling

The following compounds were purchased from commercial sources and used without further purification: iodobenzene, 4-iodoanisole, 1-bromo-4-iodobenzene, 1-chloro-4-iodobenzene, methyl 4-iodobenzoate, 4-iodophenol, 3-iodobenzyl alcohol, 4-bromoanisole, bromobenzene, 4-bromophenol and α-bromostyrene.

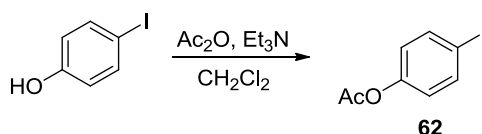
Synthesis of compound 56



Compound 56: *p*-Toluenesulfonyl chloride (357 mg, 1.87 mmol) was added to a mixture of Et₃N (0.40 mL, 2.81 mmol) and 4-iodophenol (206 mg, 0.94 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **56** (230 mg, 66%) as a white solid (m. p. 101-104°C).

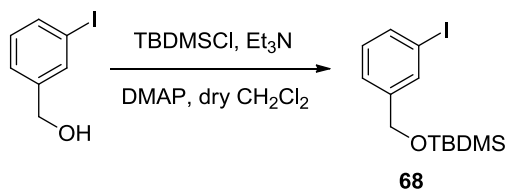
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 149.6 (C), 145.7 (C), 138.8 (CH), 132.2 (C), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 124.6 (CH), 91.8 (C), 21.8 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₃H₁₁O₃SI [M]⁺: 373.9474, found: 373.9471.

Synthesis of compound 62



Compound 62: Acetic anhydride (0.64 mL, 6.82 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (0.95 mL, 6.82 mmol) and 4-iodophenol (500 mg, 2.27 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was used for the next step without any further purification. Compound **62** (435 mg, 73%) was obtained as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷¹

Synthesis of compound 68

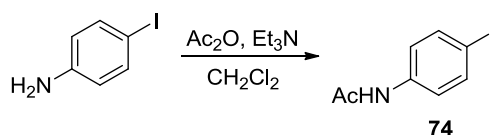


Compound 68: *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (50%) (0.95 mL, 2.56 mmol) was added to a mixture of Et₃N (0.54 mL, 3.85 mmol), DMAP (31 mg, 0.26 mmol) and 3-iodobenzyl alcohol (0.16 mL, 1.28 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with brine and water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (hexane) to give **68** (430 mg, 96%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷²

Synthesis of compound 74

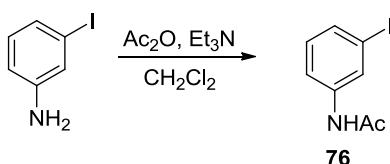
¹⁷¹ S. R. Bull, L. C. Palmer, N. J. Fry, M. A. Greenfield, B. W. Messmore, T. J. Meade, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2742-2743.

¹⁷² H. Jian, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5091-5103.



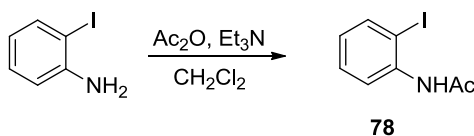
Compound 74: Acetic anhydride (1.3 mL, 13.70 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (1.9 mL, 13.70 mmol) and 4-iodoaniline (1 g, 4.57 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was used for the next step without any further purification. Compound **74** (485 mg, 41%) was obtained as a colourless solid (m. p. 169-173°C). Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷³

Synthesis of compound 76



Compound 76: Acetic anhydride (0.91 mL, 9.59 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (1.34 mL, 9.59 mmol) and 3-iodoaniline (700 mg, 3.20 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent, **76** was obtained as a yellowish oil without any further purification (375 mg, 45%). its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁴

Synthesis of compound 78



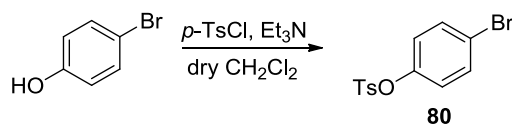
Compound 78: Acetic anhydride (0.91 mL, 9.59 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (1.34 mL, 9.59 mmol) and 2-iodoaniline (700 mg, 3.20 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with

¹⁷³ A. A. Cant, R. Ballha, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3993-3995.

¹⁷⁴ J. R. Heys, C. S. Elmore, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, 52, 189-200.

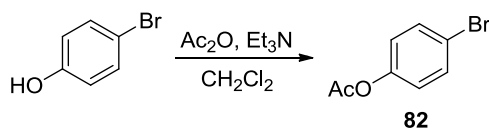
CH₂Cl₂, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 3/7) to give **78** (565 mg, 68%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁵

Synthesis of compound 80



Compound 80: *p*-Toluenesulfonyl chloride (815 mg, 4.28 mmol) was added to a mixture of Et₃N (0.90 mL, 6.42 mmol) and 4-bromophenol (370 mg, 2.14 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 15/85) to give **80** (440 mg, 63%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁶

Synthesis of compound 82



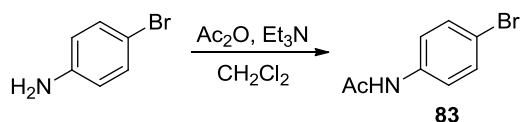
Compound 82: Acetic anhydride (0.49 mL, 5.20 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (0.73 mL, 5.20 mmol) and 4-bromophenol (300 mg, 1.73 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent, **82** was obtained as a yellow oil without any further purification (295 mg, 79%). Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁷

Synthesis of compound 83

¹⁷⁵ A.-H. Liu, L.-N. He, F. Hua, Z.-Z. Yang, C.-B. Huang, B. Yu, B. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3187-3195.

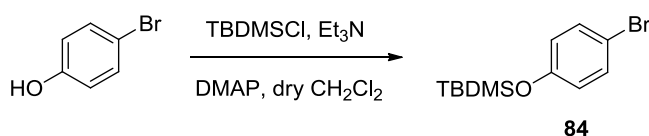
¹⁷⁶ D. Zim, V. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3049-3051.

¹⁷⁷ C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7826-7827.



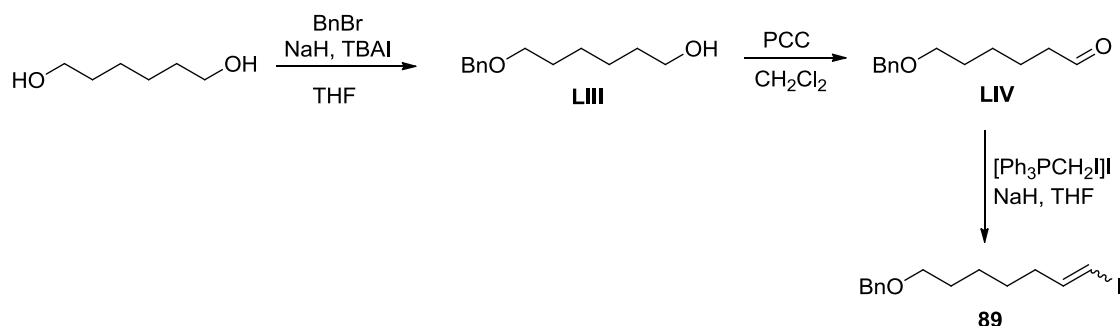
Compound 83: Acetic anhydride (0.82 mL, 8.67 mmol) was slowly added to a mixture of Et₃N (1.21 mL, 8.67 mmol) and 4-bromoaniline (500 mg, 2.89 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and NaOH (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent, **83** was obtained as a yellow oil without any further purification (305 mg, 50%). Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁸

Synthesis of compound 84



Compound 84: *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (50%) (1.3 mL, 3.45 mmol) was added to a mixture of Et₃N (0.73 mL, 5.20 mmol), DMAP (42 mg, 0.35 mmol) and 4-bromophenol (300 mg, 1.73 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with brine and water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (Hexane) to give **84** (300 mg, 60%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁷⁹

Synthesis of compound 89



¹⁷⁸ N. Drilluad, E. Banaszak-Léonard, I. Pezron, C. Len, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9553-9561.

¹⁷⁹ P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045-16047.

Compound LIII: To a stirred solution of NaH (60%) (1.35 g, 33.85 mmol) in THF (50 mL) was added a solution of 1,6-hexanediol (2.00 g, 16.92 mmol) in dry THF (20 mL) drop wise over a period of 15 min at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then benzyl bromide (2.05 mL, 16.92 mmol) was added at 0°C over a period of 15 min followed by addition of TBAI (624 mg, 1.69 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for additional 16 h. The reaction mixture was quenched with cold water. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 3/7) to give **LIII** (1.16 g, 33%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁰

Compound LIV: PCC (1.11 g, 5.16 mmol) was added to a solution of **LIII** (537 mg, 2.58 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 3/7) to give **LIV** (1.16 g, 33%) as a yellow oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸¹

Compound 89: Dry THF (30 mL) was added to a deoxygenated mixture of NaH (60%) (100.8 mg, 2.52 mmol) and (iodomethyl)-triphenylphosphonium iodide (1.34 g, 2.52 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then a solution of compound **LIV** (260 mg, 1.26 mmol) in THF (2 mL) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with cold water. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane: 5/95) to give **89** (50 mg, 12%) as a colorless oil. It was isolated as 4:1 mixture of *Z:E* isomers.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 6.57 – 6.45 (m, 1H, *E*-isomer), 6.23 – 6.11 (m, 2H, *Z*-isomer), 5.98 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, *E*-isomer), 4.51 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.33 (m, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 141.3 (CH), 138.8 (C), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 82.5 (CH), 73.0 (CH₂), 70.4 (CH₂), 34.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.9 (CH₂), 25.9 (CH₂). HRMS could not be obtained.

¹⁸⁰ G. Sudhakar, K. J. Reddy, J. B. Nanubolu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2419-2429.

¹⁸¹ R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1416-1429.

Synthesis procedures of activated alkenes for intermolecular coupling

All the activated alkenes used were purchased from commercial sources and used without further purification: methyl acrylate, acrylonitrile, 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one and *tert*-butyl acrylate.

General procedure for Ti/Ni-catalyzed intermolecular conjugate addition of aryl iodide derivatives (GP-3):

Rigorously deoxygenated dry THF (10 mL) was added to a previously deoxygenated mixture of Cp_2TiCl_2 (0.7 mmol), Mn (8.0 mmol), NiCl_2 (0.2 mmol) and PPh_3 (0.4 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 10 min). A solution of the corresponding aryl iodide (1.0 mmol) in THF (2 mL), methyl acrylate (10 mmol) and Me_3SiCl (4.0 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding final products.

General procedure for Ti/Ni-catalyzed intermolecular conjugate addition of aryl bromide derivatives (GP-4):

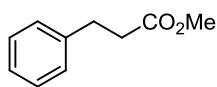
Rigorously deoxygenated dry THF (10 mL) was added to a previously deoxygenated mixture of Cp_2TiCl_2 (0.7 mmol), Mn (8.0 mmol), NiCl_2 (0.2 mmol) and PPh_3 (0.4 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 10 min). A solution of the corresponding aryl bromide (1.0 mmol) in THF (2 mL), methyl acrylate (or *tert*-butyl acrylate) (10 mmol) and Me_3SiCl (4.0 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at 50°C for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding final products.

General procedure for Ti/Ni-catalyzed intermolecular conjugate addition of vinyl halide derivatives (GP-5):

Rigorously deoxygenated dry THF (10 mL) was added to a previously deoxygenated mixture of Cp_2TiCl_2 (0.7 mmol), Mn (8.0 mmol), NiCl_2 (0.2 mmol) and PPh_3 (0.4 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 10 min). A solution of the corresponding vinyl halide (1.0 mmol) in THF (2 mL), *tert*-butyl

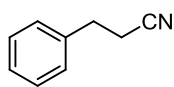
acrylate (10 mmol) and Me_3SiCl (4.0 mmol) were then added. The reaction mixture was stirred at 50°C for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding final products.

Compound 52



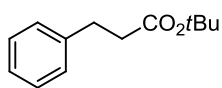
Following GP-3, **52** was obtained as a colorless oil; 61% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸²

Compound 53



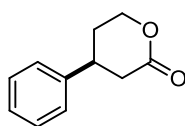
Following GP-3, **53** was obtained as a colorless oil; 21% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸²

Compound 54



Following GP-3 or GP-4, **54** was obtained as a colorless oil; 42% yield (from aryl iodide), 71% yield (from aryl bromide). Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸³

Compound 55



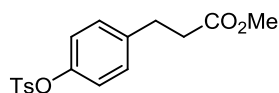
Following GP-3, **55** was obtained as a yellowish oil; 41% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁴

Compound 57

¹⁸² J. Broggi, V. Jurčik, O. Songis, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4588-4591.

¹⁸³ Y. Iuchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2536-2537.

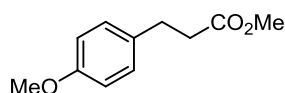
¹⁸⁴ A. Díaz-Rodríguez, I. Lavandera, S. Kanbak-Aksu, A. R. Sheldon, V. Gotor-Fernández, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3405-3408.



Following GP-3 or GP-4, **57** was obtained as a vitreous solid; 65% yield (from aryl iodide), 67% (from aryl bromide). Compound **57** was isolated as a 10:1 mixture with methyl 3-(4-tosylphenyl)acrylate.

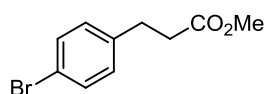
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C), 148.2 (C), 145.4 (C), 139.6 (C), 132.6 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 122.4 (CH), 51.7 (CH₃), 35.5 (CH₂), 30.3 (CH₂), 21.8 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₈O₅S [M]⁺: 334.0875, found: 334.0877.

Compound 59



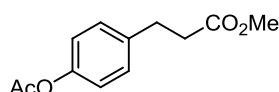
Following GP-3, **59** was obtained as a vitreous solid; 38% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁵

Compound 61



Following GP-3, **61** was obtained as a yellowish oil; 40% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁶

Compound 63

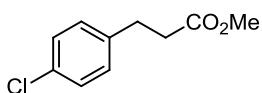


Following GP-3 or GP-4, **63** was obtained as a yellowish oil; 46% yield (from aryl iodide), 37% yield (from aryl bromide).

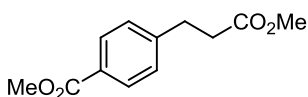
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (C), 169.6 (C), 149.2 (C), 138.2 (C), 129.4 (CH), 121.6 (CH), 51.7 (CH₃), 35.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 21.2 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₂H₁₄O₄ [M]⁺: 222.0892, found: 222.0882.

¹⁸⁵ S. P. Morcillo, L. Álvarez de Cienfuegos, A. J. Mota, J. Justicia, R. Robles, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2277-2281.

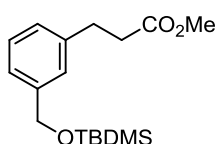
¹⁸⁶ M. H. Chen, S. Mannhatan, P. S. Lin, C. H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14918-14922.

Compound 65

Following GP-3, **65** was obtained as a yellowish oil; 56% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁷

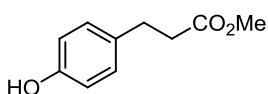
Compound 67

Following GP-3, **67** was obtained as a colorless oil; 63% yield. Compound **67** was isolated as a 15:1 mixture with methyl 3-(4-carboxymethylphenyl)acrylate. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁸

Compound 69

Following GP-3, **69** was obtained as a yellowish oil; 69% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31 – 6.90 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 141.80 (C), 140.54 (C), 128.50 (CH), 126.94 (CH), 126.08 (CH), 124.19 (CH), 65.07 (CH₂), 51.67 (CH₃), 35.80 (CH₂), 31.09 (CH₂), 26.10 (CH₃), 18.56 (C), -5.11 (CH₃). HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₃H₁₉O₃Si [M – C₄H₉]⁺: 251.1103, found 251.1098.

Compound 71

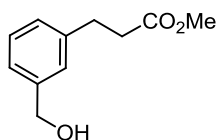
Following GP-3, **71** was obtained as a colorless oil; 59% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁸⁹

Compound 73

¹⁸⁷ I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2011**, *66*, 8690-8692.

¹⁸⁸ Z. Pechlivanidis, H. Hopf, L. Ernst, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 223-237.

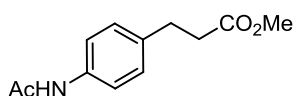
¹⁸⁹ V. Percec, M. Peterca, M. J. Sienkowska, M. A. Ilies, E. Aqad, J. Smidrkal, P. A. Heiney, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3324-3334.



Following GP-3, **73** was obtained as a colorless oil; 50% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.47 (C), 141.31 (C), 140.87 (C), 128.77 (CH), 127.55 (CH), 126.97 (CH), 125.01 (CH), 65.22 (CH₂), 51.71 (CH₃), 35.69 (CH₂), 30.93 (CH₂). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₁H₁₄O₃ [M]⁺: 194.0943, found 194.0943.

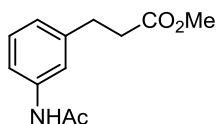
Compound 75



Following GP-3 or GP-4, **75** was obtained as a yellowish solid (m. p. 131-133°C); 71% yield (from aryl iodide), 48% yield (from aryl bromide).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (bs, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (C), 168.9 (C), 136.4 (C), 136.4 (C), 128.7 (CH), 120.4 (CH), 51.7 (CH₃), 35.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 24.4 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₂H₁₅O₃N [M]⁺: 221.1052, found 221.1050.

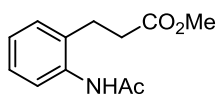
Compound 77



Following GP-3, **77** was obtained as a vitreous solid; 63% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C), 169.1 (C), 141.3 (C), 138.4 (C), 129.0 (CH), 124.1 (CH), 119.9 (CH), 118.1 (CH), 51.7 (CH₃), 35.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 24.4 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₂H₁₅O₃N [M]⁺: 221.1052, found 221.1048.

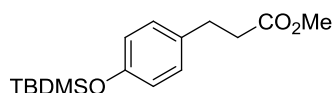
Compound 79



Following GP-3, **79** was obtained as a white solid (m. p. 134-137°C); 22% yield.

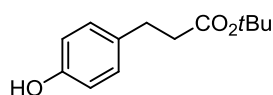
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (bs, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 175.4 (C), 169.0 (C), 135.7 (C), 132.6 (C), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 125.5 (CH), 124.9 (CH), 52.2 (CH₃), 35.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.3 (CH₃). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₂H₁₅O₃N [M]⁺: 221.1052, found 221.1053.

Compound 85



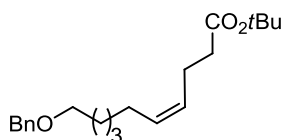
Following GP-4, **85** was obtained as a yellowish oil; 69% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁹⁰

Compound 88



Following GP-4, **88** was obtained as a yellowish oil; 47% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁹¹

Compound 90



Following GP-5, **90** was obtained as a yellowish oil; 58% yield.

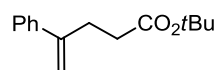
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.22 (m, 4H), 5.48 – 5.28 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.22 (m, 15H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C), 138.8 (C), 131.1 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 80.3 (C), 73.0 (CH₂), 70.5 (CH₂), 35.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.1 (CH₂). HRMS could not be obtained.

Compound 92

¹⁹⁰ H. Liang, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1760-1763.

¹⁹¹ P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599-6601.

Chapter II



Following GP-5, **92** was obtained as a yellowish oil; 35% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.¹⁹²

¹⁹² D. Karila, L. Leman, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5830-5833.

BLOQUE B

BLOQUE B

CAPÍTULO III

**NANOGRAFENOS DISTORSIONADOS CON
DEFECTOS ESTRUCTURALES**

BLOQUE B

CAPÍTULO III

INTRODUCCIÓN

1. GRAFENO

El grafeno ha sido objeto de una exhaustiva investigación desde su revolucionaria obtención por parte de los físicos Andre Geim y Konstantin Novoselov en el año 2004, cuando consiguieron aislar las primeras muestras de grafeno mediante un simple proceso de exfoliación mecánica a partir de grafito.¹⁹³ Este trabajo pionero llevado a cabo por parte de estos dos científicos caracterizando las propiedades físicas del grafeno fue galardonado con el Premio Nobel de Física en el año 2010.¹⁹⁴ Este innovador material está constituido por una red hexagonal de átomos de carbono con hibridación sp^2 y puede considerarse la unidad básica del resto de estructuras de carbono de todas las dimensiones: fullerenos (de dimensión cero), nanotubos de carbono (monodimensionales, 1D) y grafito (tridimensionales, 3D), (Figura 16).¹⁹⁵

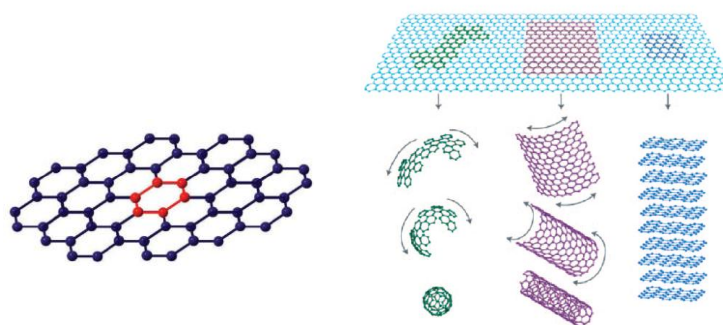


Figura 16. a) Estructura molecular del grafeno; b) Grafeno: la base de todas las estructuras gráficas.^{193a}

Gracias a su estructura cristalina, el grafeno presenta una estructura electrónica sin precedentes.¹⁹⁶ Cada átomo de carbono, que constituye la red hexagonal, se encuentra a 1.42 Å de sus tres átomos vecinos, formando un enlace σ con cada uno de ellos. El cuarto enlace es un enlace π , el cual está orientado en la dirección z (fuera del plano). Es posible visualizar un orbital π como un par de lóbulos simétricos orientados a lo largo del eje z y centrados en el

¹⁹³ a) K. S. Novoselov, A. K. Geim, S.V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, A. A. Firsov, *Science* **2004**, *306*, 666-669.

¹⁹⁴ a) A. K. Geim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6966-6985; b) K. S. Novoselov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6986-7002.

¹⁹⁵ a) C. N. R. Rao, A. K. Sood, K. S. Subrahmanyam, A. Govindaraj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7752-7777; b) A. Narita, X. Feng, K. Müllen, *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 295-309; c) L. Chen, Y. Hernandez, X. Feng, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7640-7654.

¹⁹⁶ D. R. Cooper, B. D'Anjou, N. Ghattamaneni, B. Harack, M. Hilke, A. Horth, N. Majlis, M. Massicotte, L. Vandsburger, E. Whiteway, V. Yu, *ISRN Condensed Matter Physics*, **2012**, *2012*, 501686.

núcleo. Cada átomo tiene uno de estos enlaces π , los cuales se conjugan para formar los que se conoce como banda π (banda de valencia) y banda π^* (banda de conducción). Estas bandas son las responsables de la mayoría de las propiedades electrónicas del grafeno.

Puesto que el grafeno limita la movilidad de los electrones en dos dimensiones, el espacio de momentos también queda restringido a estas dos dimensiones. Teniendo en cuenta estas consideraciones, en 1947, Wallace calculó por primera vez la estructura de banda para una única lámina de grafito.¹⁹⁷ En la figura 17 se puede observar un esquema de la relación de energía y del espacio de momentos para el grafeno. La banda de valencia y la de conducción se ponen en contacto en un único punto (denominado punto de Dirac o punto de neutralidad), en el que se sitúa el nivel de Fermi. Como consecuencia, el grafeno es un semiconductor con un bandgap de cero.

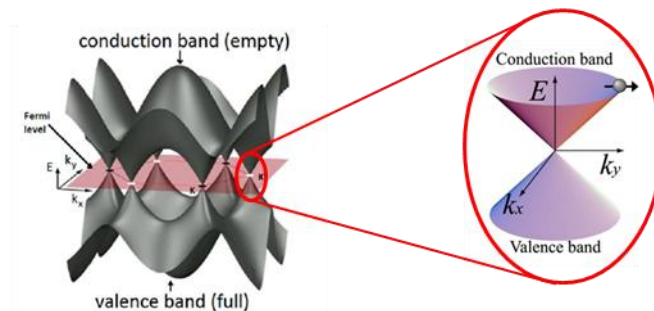


Figura 17

Hay que destacar que las extraordinarias propiedades electrónicas, térmicas y mecánicas que presenta una lámina de grafeno lo convierten en un candidato muy prometedor para numerosas aplicaciones en electrónica, informática, sector energético, catálisis, etc. Sin embargo, a pesar de su potencial, la ausencia de bandgap en la estructura electrónica del grafeno implica que la conducción en una lámina perfecta de grafeno no pueda ser directamente controlada por un campo eléctrico. Por lo que es crucial encontrar una manera de ampliar dicho bandgap y permitir así su uso como material activo en transistores de efecto de campo (*Field-Effect Transistors*, FETs).¹⁹⁸ Además, actualmente, un obstáculo adicional es la falta de un método eficiente y fiable de producir grafeno de alta calidad a gran

¹⁹⁷ P. R. Wallace, *Phys. Rev.* **1947**, *71*, 622-634.

¹⁹⁸ a) F.Schwierz, *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5*, 487-496; b) Y.-M. Lin, C. Dimitrakopoulos, K. A. Jenkins, D. B. Farmer, H.-Y. Chiu, A. Grill, P. Avouris, *Science* **2010**, *327*, 662.

escala.¹⁹⁹ Otra dificultad añadida en la comprensión de las propiedades del grafeno recae en la escasez de métodos sintéticos para obtener modelos hexagonales más pequeños de manera controlada, es decir, con tamaños, formas y estructuras de borde definidas.

Es importante establecer una clasificación con respecto a la terminología utilizada referente al grafeno, según la escala de tamaños^{195c} (Figura 18):

- *moléculas de grafeno*: son un subconjunto de grafeno con un tamaño entre 1-5 nm;
- *graphene nanoribbons (GNRs)*: se definen como cintas o tiras de grafeno con un ancho inferior a 10 nm y una proporción longitud/ancho superior a 10;
- *graphene quantum dots (GQDs)*: son unidades de grafeno de tamaño regular que puede llegar hasta los 100 nm;
- *unidades de nanografeno*: son fragmentos de grafeno con diámetros inferiores a 100 nm;
- *grafeno*: debería superar los 100 nm tanto de largo como de ancho.

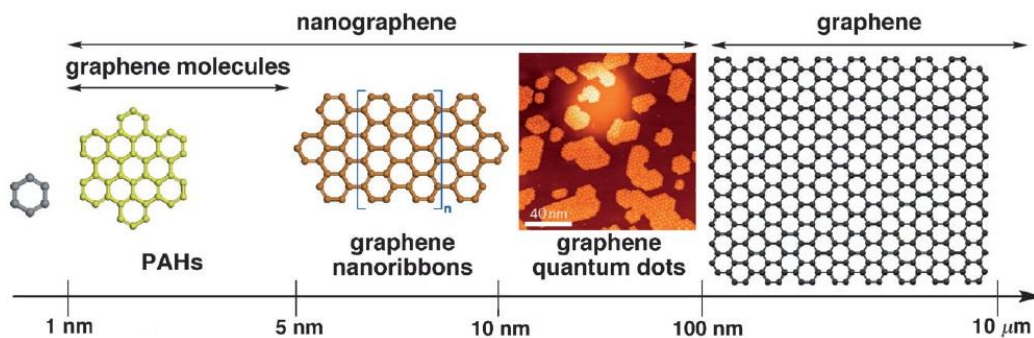


Figura 18

1.1 Defectos estructurales en el grafeno

Una lámina de grafeno sin defectos estructurales se caracteriza por tener una gran estabilidad química y unas propiedades físicas extraordinarias, presentando así, una elevada dureza y elasticidad y unas elevadas conductividades térmica y eléctrica.²⁰⁰ Sin embargo, la presencia de defectos en su estructura puede alterar y modificar drásticamente dichas

¹⁹⁹ R. Rouff, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 10-11.

²⁰⁰ a) A. K. Geim, K. S. Novoselov, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 183-191; b) A. K. Geim, *Science* **2009**, *324*, 1530-1534.

propiedades.²⁰¹ Estos defectos pueden aparecer durante el crecimiento y formación del mismo, o bien, se pueden introducir deliberadamente, por ejemplo, mediante irradiación o diversos tratamientos químicos. Puesto que el grafeno puede ser utilizado en numerosas aplicaciones, como en la fabricación de dispositivos electrónicos, sensores, baterías..., es fundamental conocer y entender cómo dichos defectos estructurales influyen en sus propiedades y encontrar, si fuera posible, nuevas funciones y aplicaciones. Actualmente, existe un número creciente tanto de estudios teóricos²⁰² como experimentales²⁰³ sobre el tema.

Como se ha mencionado anteriormente, estas imperfecciones en la red hexagonal del grafeno van a influir notablemente en sus propiedades electrónicas,²⁰⁴ magnéticas,²⁰⁵ térmicas²⁰⁶ y mecánicas.²⁰⁷ Aún así, el grafeno sigue presentando unas propiedades únicas; es un material de dos dimensiones que puede soportar defectos estructurales mucho mayores que otro tipo material. Esto se debe parcialmente a las diferentes hibridaciones posibles de un carbono que conducen a la formación de diferentes estructuras estables (carbino, grafito y diamante). Además, un factor importante es que los átomos de carbono con hibridación sp^2 se acoplan entre ellos formando distintos polígonos (no sólo hexágonos) que dan lugar a diversas estructuras. Los anillos no hexagonales pueden inducir curvatura en la lámina²⁰⁸ o bien, dejarla plana cuando el acoplamiento de los polígonos satisface ciertas reglas de simetría. Esta

²⁰¹ a) O. Lehtinen, N. Vats, G. Algara-Siller, P. Knyrim, U. Kaiser, *Nano Lett.* **2015**, *15*, 235-241; b) F. Banhart, J. Kotakoski, A. V. Krasheninnikov, *ACS Nano* **2011**, *5*, 26-41; c) S. T. Skowron, I. V. Lebedeva, A. M. Popov, E. Bichoutskaia, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3143-3176.

²⁰² a) S. H. M. Jafri, K. Carva, E. Widenkvist, T. Blom, B. Sanyal, J. Fransson, O. Eriksson, U. Jansson, H. Grennberg, O. Karis, R. A. Quinlan, B. C. Holloway, K. Leifer, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2010**, *43*, 045404; b) L. Li, S. Reich, J. Robertson, *J. Phys. Rev. B* **2005**, *72*, 184109; c) A. Lherbier, X. Blasé, Y.-M. Niquet, N. Triozon, S. Roche, *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *101*, 036808.

²⁰³ a) G.-D. Lee, E. Yoon, K. He, A. W. Robertson, J. H. Warner, *Nanoscale* **2014**, *6*, 14836-14844; b) X. Wang, S. M. Tabakman, H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8152-8153.

²⁰⁴ a) A. Lherbier, S. M.-M. Dubois, X. Declerck, S. Roche, Y.-M. Niquet, J. C. Charlier, *Phys. Rev. Lett.* **2011**, *106*, 046803; b) K. Ulman, S. Narasimhan, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2014**, *89*, 245429.

²⁰⁵ a) P. O. Lehtinen, A. S. Foster, Y. Ma, A. V. Krasheninnikov, R. M. Nieminen, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 187202; b) R. Singh, P. Kroll, *J. Phys.: Condens. Matter* **2009**, *21*, 196002.

²⁰⁶ a) Z. G. Fthenakis, Z. Zhu, D. Tománek, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2014**, *89*, 125421; b) D. Yang, F. Ma, Y. Sun, T. Hu, K. Xu, *Appl. Surf. Sci.* **2012**, *258*, 9926-9931.

²⁰⁷ a) L. Xu, N. Wei, Y. Zheng, *Nanotechnology* **2013**, *24*, 505703; b) R. Ansari, S. Ajori, B. Motevalli, *Superlattices Microstruct.* **2012**, *51*, 274-289.

²⁰⁸ L. Zoppi, L. Martin-Samos, K. K. Baldrige, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3310-3320.

característica no se observa en otros materiales cristalinos, como por ejemplo en semiconductores de silicio.

Diversos estudios microscópicos muestran la existencia de defectos estructurales propios del grafeno o que han sido introducidos físicamente. Se ha utilizado la microscopía electrónica de transmisión (TEM, *Transmission Electron Microscopy*)²⁰⁹ y la microscopía de efecto túnel (STM, *Scanning Tunneling Microscopy*),²¹⁰ entre otras, para obtener imágenes de dichos defectos estructurales con resolución atómica.

1.1.1 Tipos de defectos estructurales

El alto poder de resolución de los sistemas AC-TEM (por sus siglas en inglés, *Aberration Corrected-Transmission Electron Microscopy*) permite la obtención de imágenes de los defectos atómicos de una lámina de grafeno. Entender el comportamiento de estas estructuras es crucial para el desarrollo de la electrónica basada en grafeno, de la misma forma que los defectos presentes en los semiconductores de silicio juegan un papel importante en los dispositivos existentes.²¹¹

Es conocido que los defectos no siempre se mantienen de forma estacionaria y sus posibles migraciones pueden tener una influencia importante sobre las propiedades del cristal defectuoso. En el grafeno, cada defecto presenta cierta movilidad de forma paralela al plano de éste. Esta movilidad puede ser extremadamente baja, como por ejemplo, en el caso de las vacantes extendidas, o muy elevada, como en el caso de un átomo adsorbido sobre la lámina de grafeno. Generalmente, la migración de un átomo está controlada por la barrera de activación, que depende del tipo de defecto y, por tanto, aumenta de manera exponencial con la temperatura.

- Defectos puntuales (de dimensión 0): los defectos puntuales son prácticamente de dimensión cero, y se componen de estructuras tales como las vacantes atómicas y las rotaciones de Stones-Wales.

²⁰⁹ a) A. Hashimoto, K. Suenaga, A. Gloter, K. Urita, S. Iijima, *Nature* **2004**, *430*, 870-873; b) J. C. Meyer, C. Kisielowski, R. Erni, M. D. Rossell, M. F. Crommie, A. Zettl, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 3582-3586; c) A. W. Robertson, J. H. Warner, *Nanoscale* **2013**, *5*, 4079-4093.

²¹⁰ a) M. M. Ugeda, I. Brihuega, F. Guinea, J. M. Gómez-Rodríguez, *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *104*, 096804; b) L. Tapasztó, G. Dobrik, P. Nemes-Incze, G. Vertesy, P. Lambin, L. P. Biró, *Phys. Rev. B* **2008**, *78*, 233407.

²¹¹ P. M. Fahey, P. B. Griffin, J. D. Plummer, *Rev. Mod. Phys.* **1989**, *61*, 289-384.

- **Defecto de Stone-Wales (SW):** la red hexagonal regular que constituye el grafeno se puede ver afectada por la rotación de 90° de uno de los enlaces C – C, en la que cuatro anillos hexagonales se transforman en dos pentágonos y dos heptágonos, como se muestra en la figura 19.²¹² Este defecto de Stone-Wales (SW) da lugar a dos núcleos de dislocación (el par de anillos de 5 miembros y el par de anillos de 7) situados uno al lado del otro. Se calcula que esta transformación presenta una energía de rotación de enlace de, aproximadamente, 9-10 eV, significativamente superior que las contribuciones térmicas a temperatura ambiente, lo cual descarta que se den transiciones espontáneas.²¹³ Sin embargo, bajo el efecto de irradiación electrónica es posible aportar energía suficiente para generar tal rotación, como se puede observar por AC-TEM de bajo voltaje (Figura 20d). La energía necesaria para volver a constituir una red regular hexagonal de grafeno, una vez formado el defecto, es de 5 eV, valor lo suficientemente alto para que el defecto permanezca estable a temperatura ambiente.

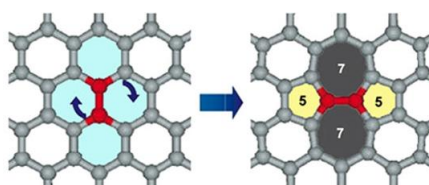


Figura 19

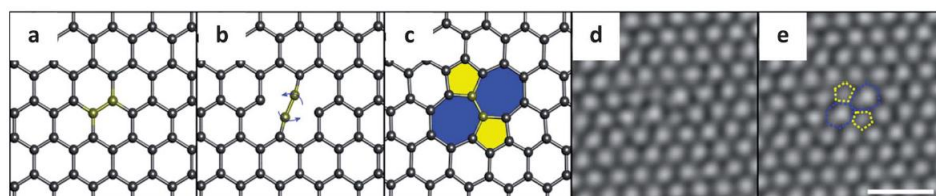


Figura 20. (a-c) Modelos atómicos de la formación del defecto de Stone-Wales; d) imagen AC-TEM de un defecto de Stone-Wales; e) versión anotada de d). Escala de la imagen AC-TEM 1nm.

- **Vacantes individuales:** la expulsión de un átomo de carbono de la lámina de grafeno da lugar a una vacante, lo que conlleva que el grafeno, en la posición de dicha vacante, presente tres átomos de carbono "externos" con un radical arílico cada uno (figura 21a y 21b). Para minimizar la energía el defecto puede llevar a cabo una distorsión tipo Jahn-Teller, con la consecuente reconstrucción de un enlace entre dos de los átomos de carbono externos para dar lugar a la formación de un anillo de 5 miembros y uno de 9 miembros (figura 21c). En las

²¹² A. J. Stone, D. J. Wales, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, 128, 501-503.

²¹³ L. Li, S. Reich, J. Robertson, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2005**, 72, 184109.

figuras 21c y 21d se presentan un modelo atómico y una imagen de AC-TEM de color falso y suavizado, respectivamente.

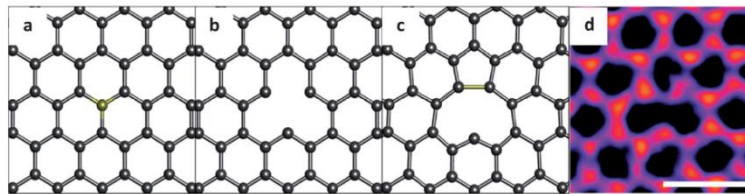


Figura 21. a) Modelo atómico de una lámina de grafeno libre de defectos; b) extracción de un átomo de carbono de una lámina de grafeno (monovacante); c) formación del anillo de 5 y de 9 miembros; d) imagen AC-TEM de resolución atómica de una monovacante reconstruida. Escala de la imagen AC-TEM es de 0.5 nm.

- **Vacantes múltiples:** las vacantes dobles (DV) se pueden crear bien, mediante la coalescencia de de dos vacantes individuales o bien, mediante la eliminación de dos átomos vecinos. La figura 22 muestra las tres posibles configuraciones de una vacante doble en el grafeno. En la figura 22a se aprecia la imagen AC-TEM de una vacante doble reconstruida, junto con su modelo atómico (Figura 22d). La estructura mostrada es el resultado de dos enlaces reconstruidos tras la expulsión de un par de átomos, lo que da lugar a una secuencia de anillos de 5, 8 y 5 miembros, conocida como vacante (5,8,5). Mediante un flujo de electrones, este caso puede evolucionar a configuraciones con defectos más complejas.²¹⁴ Fijándose en la figura 22d, una rotación de Stone-Wales en el enlace de color rojo da lugar a una estructura (555-777), como se muestra en la imagen AC-TEM (Figura 22b) y en el modelo atómico (Figura 22e). Esta estructura (555-777) se ha calculado como la más energéticamente favorable de los tres tipos de divacantes, con un estado metaestable (5-7-7-5) también propuesto como intermedio de transición entre las reconfiguraciones de los defectos.²¹⁵ Una posterior evolución de la vacante doble tipo (555-777), debido a una segunda rotación de Stone-Wales (señalada en la figura 22f), da lugar a la estructura (5555-6-7777), mostrada en las figuras 22c y 22g.

²¹⁴ Y. Kim, J. Ihm, E. Yoon, G.-D. Lee, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2011**, *84*, 075445.

²¹⁵ G.-D. Lee, C. Wang, E. Yoon, N.-H. Hwang, D.-Y. Kim, K. Ho, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *95*, 205501.

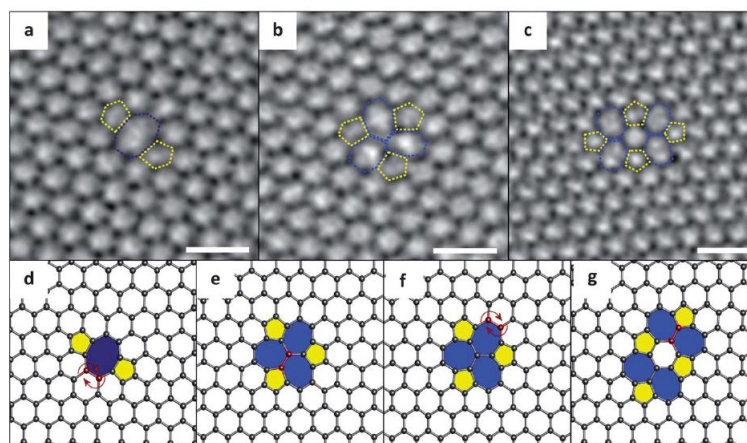


Figura 22. Imágenes AC-TEM de a) una (5-8-5) DV; b) una (555-777) DV; c) una (5555-6-7777) DV; d) modelo atómico de una (5-8-5) DV; e) modelo atómico de una (555-777) DV; f) igual que e) pero indicando en rojo una rotación de SW; g) Modelo atómico de una (5555-6-7777) DV.

La eliminación de más de dos átomos puede conducir a configuraciones de defectos más complejas (vacantes múltiples). Es posible conseguir la formación de una vacante de mayor tamaño en el grafeno, como, por ejemplo, una vacante triple, mediante bombardeo iónico o irradiación de electrones.²¹⁶ Por el contrario, no se ha observado la formación de vacantes constituidas por la eliminación de más de tres átomos consecutivos, como ocurre en las vacantes cuádruples.

Sin embargo, lo que sí es posible es construir vacantes de mayor tamaño a partir del ensamblaje de vacantes dobles mediante irradiación de electrones. A menudo, se pueden observar estas estructuras después de exponer una muestra de grafeno durante un periodo prolongado en el TEM. Las expulsiones posteriores de átomos se producen con mayor probabilidad alrededor de divacantes ya existentes.

- **Átomos adsorbidos, sustituciones y átomos intersticiales:** la incorporación de átomos dopantes en el grafeno permite la manipulación de sus propiedades, por ejemplo, la incorporación de ciertos metales de transición podría permitir el desarrollo de dispositivos espintrónicos. Normalmente, los átomos adsorbidos ocupan una de las tres posiciones geométricas en la lámina de grafeno, tal y como se ilustra en la figura 23.

²¹⁶ a) H. Wang, Q. Wang, Y. Cheng, K. Li, Y. Yao, Q. Zhang, C. Dong, P. Wang, U. Schwingenschlögl, W. Yang, X. X. Zhang, *Nano Lett.* **2012**, *12*, 141-144; b) J. A. Rodríguez-Manzo, F. Banhart, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 2285-2289.

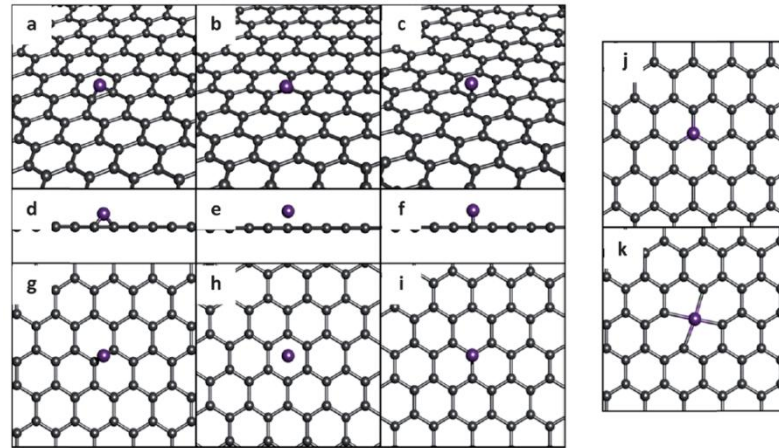


Figura 23

Por otra parte, los átomos adsorbidos también se pueden incorporar directamente a la estructura del grafeno reemplazando un átomo de carbono en una sustitución (Figura 23j). Las posiciones intersticiales en el grafeno se encuentran limitadas al plano de la estructura gráfitica; el intersticio común cristalográfico, donde un átomo externo se sitúa entre dos planos cristalográficos, es intrínsecamente imposible en el grafeno puesto que presenta una única lámina. De manera que un átomo intersticial en el grafeno toma el papel de un átomo externo ocupando un defecto tipo vacante doble o triple (Figura 23k).

- Defectos de una dimensión:

- **Defectos de tipo dislocación:** En general, estos defectos lineales se encuentran entre los límites que separan dos dominios de la lámina de grafeno con distintas orientaciones. Las dislocaciones en el grafeno están constituidas por parejas de pentágonos y heptágonos (denominados disclinaciones, Figura 24a), que son los defectos elementales estructurales del grafeno. En concreto, hay que indicar que para el caso de las disclinaciones de tipo pentagonales, éstas presentan una cuña positiva (ángulo de cuña, $s=60^\circ$); mientras que las de tipo heptagonales presentan cuñas negativas de -60° , incluidos ambos tipo de disclinaciones en la red hexagonal que forma la lámina de grafeno.

Es importante resaltar que la dislocación basada en unidades pentagonales y heptagonales conserva el ambiente de coordinación de todos los átomos de carbono, por tanto, automáticamente da lugar a la formación de estructuras energéticamente favorables. Las dislocaciones vienen determinadas por el vector de Burgers, b , que se trata de un vector de translación de la lámina cristalina. Por ejemplo, una dislocación constituida por un pentágono fusionado con un heptágono presenta el vector de Burgers más pequeño ($b = (1,0)$) (Figura 24b).

- **Defectos de límite de grano:** Los defectos de límite de grano en el grafeno son equivalentes a cadenas monodimensionales formadas por dislocaciones alineadas (Figura 24c). En este caso, este tipo de defecto está relacionado con el ángulo de desorientación, Θ ($\Theta = \Theta_L + \Theta_R$ ($0^\circ < \Theta < 60^\circ$)), que está relacionado con la densidad de la dislocación y con sus vectores de Burgers mediante las denominadas ecuaciones de Frank.²¹⁷ Cuanto mayor sea la densidad de la dislocación (ρ , lo que es igual, cuanto menor sea la distancia entre dislocaciones vecinas) más grande será el ángulo de desorientación.

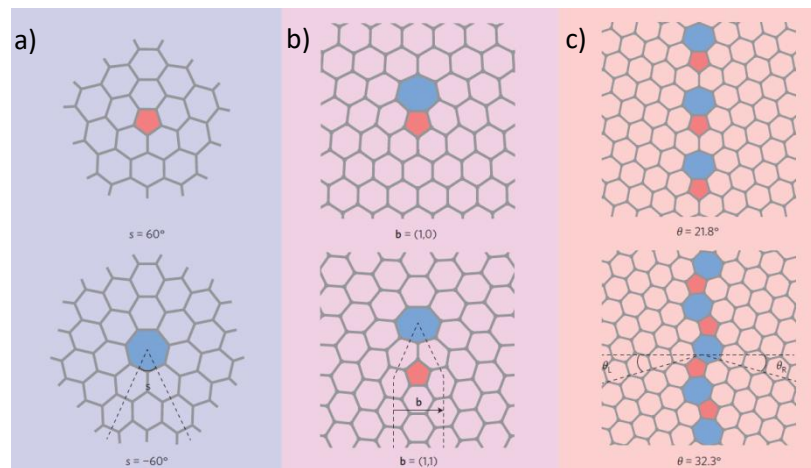


Figura 24

2. NANORIBBONS DE GRAFENO

Como se ha comentado anteriormente, una lámina bidimensional de grafeno es un material semiconductor con un bandgap de cero y una elevada conductividad.²¹⁸ Su excelente conductividad lo convierten en un material muy prometedor para posibles usos en nanoelectrónica; pero, al mismo tiempo, la ausencia de bandgap impide su uso en el ámbito de transistores de campo eléctrico a temperatura ambiente. Por ello, es fundamental el desarrollo de metodologías que permitan aumentar y controlar dicho bandgap. Esto es posible mediante la fabricación de nanoestructuras de grafeno de geometría confinada, como ocurre

²¹⁷ J. P. Hirth, J. Lothe, *Theory of Dislocations*, McGraw-Hill, 1968.

²¹⁸ K. S. Novoselov, A. G. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, M. I. Katsnelson, I. V. Grigorieva, S. V. Dubonos, A. A. Firsov, *Nature* 2005, 438, 197-200.

en las nanoribbons de grafeno.²¹⁹ Estas nanoribbons de grafeno se pueden comportar como semiconductores debido al efecto de sus bordes y al confinamiento cuántico de la función de onda electrónica en la dirección transversal. El bandgap de estas estructuras es inversamente proporcional a la anchura de las nanoribbons,^{219b} y se requiere una anchura por debajo de los 2 nm para conseguir un bandgap suficientemente amplio para operar a temperatura ambiente.²²⁰

Por consiguiente, la extensión en una dimensión de las moléculas de grafeno conduce a la obtención de nanografenos con forma de cinta, que se conocen con el nombre de *nanoribbons* de grafeno (GNRs, por sus siglas en inglés, *graphene nanoribbons*).^{195b,221} Se considera que los GNRs presentan una proporción longitud/anchura superior a 10, y se pueden distinguir dos tipos según la estructura de sus bordes: configuración *armchair* y configuración *zigzag* (Figura 25). El ancho de los GNRs *armchair* o *zigzag* se define mediante el número "N" como se puede apreciar en la figura 25. Conocer el ancho y la estructura del borde es fundamental puesto que de ellos dependen las propiedades electrónicas de la cinta de grafeno, incluyendo los *bandgaps* y la movilidad de las cargas, según revelan los estudios teóricos.²²²

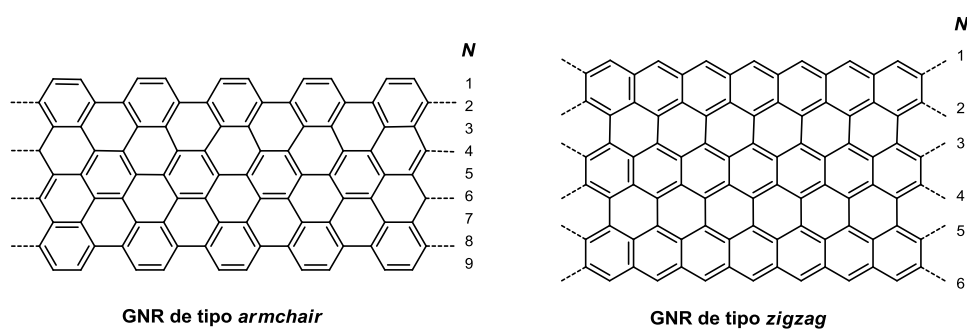


Figura 25

Los GNRs de borde tipo *armchair* presentan unas propiedades características propias de un semiconductor no magnético con bandgaps relativamente altos, los cuales aumentan

²¹⁹ a) K. Nakada, M. Fujita, G. Dresselhaus, M. S. Dresselhaus, *Phys. Rev. B*. **1996**, *54*, 17954-17961; b) L. Yang, C.-H. Park, Y.-W. Son, M. L. Cohen, S. G. Louie, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 186801.

²²⁰ V. Barone, O. Hod, G. E. Scuseria, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 2748-2754.

²²¹ A. Narita, X.-Y. Wang, X. Feng, K. Müllen, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6616-6643.

²²² O. V. Yazyev, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2319-2328.

conforme el ancho de la estructura (N) disminuye.²²² Además, se prevee que los GNRs *armchair* posean una elevada movilidad de carga, lo que abre un nuevo camino para encontrar nuevas aplicaciones en el campo de la lógica.²²³

Los GNRs de borde tipo *zigzag* presentan propiedades metálicas con un bandgap de cero, independientemente del ancho de la estructura, mostrando los estados de borde fuertemente localizados en los sitios *zigzag*.^{219a,224} Sin embargo, estudios recientes sugieren también la presencia de un bandgap finito y dependiente del ancho de la estructura.^{224a} A diferencia de los GNRs *armchair* que no tienen propiedades magnéticas, las propiedades magnéticas únicas que presentan los GNRs *zigzag* los convierte así en unos candidatos muy interesantes en el área de la espintrónica.^{224b}

Por tanto, las pequeñas diferencias en cuanto a la configuración en el ancho y borde de la estructura conducen a una amplia variedad en las propiedades de los GNRs, haciendo que sea fundamental el control de su estructura durante su síntesis para conseguir las propiedades (opto)electrónicas y magnéticas deseadas con precisión y reproducibilidad.

2.1 Métodos de síntesis de nanoribbons de grafeno

La exfoliación mecánica de grafito es sencilla y permite aislar láminas de grafeno de muy alta calidad estructural; sin embargo, este método presenta un rendimiento extremadamente bajo y no permite la obtención de grafeno de tamaño y características definidos y controlados. Por ello, en los últimos años se han desarrollado métodos de preparación alternativos a la exfoliación mecánica, los cuales se pueden clasificar en dos tipos de técnicas: técnicas "*top-down*" (o descendientes), cuando se obtienen las cintas de grafeno a partir de la exfoliación de grafito, y técnicas "*bottom-up*" (o ascendentes), obtención de grafeno a partir de moléculas orgánicas de menor tamaño que se utilizan como elementos constructores (Figura 26).²²⁵ A continuación, se describirán los principales métodos de obtención de las nanoribbons de grafeno.

²²³ X. Li, X. Wang, L. Zhang, S. Lee, H. Dai, *Science* **2008**, *319*, 1229-1232.

²²⁴ a) J. Bai, Y. Huang, *Mater. Sci. Eng., R* **2010**, *70*, 341-353; b) O. Y. Yazyev, *Rep. Prog. Phys.* **2010**, *73*, 056501.

²²⁵ L. Dössel, L. Gherhel, X. Feng, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2540-2543.

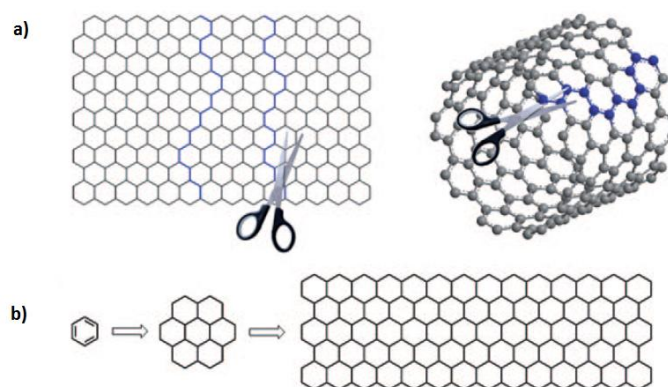


Figura 26. Esquema general de los métodos de fabricación de los GNRs a) métodos *top-down* y b) métodos *bottom-up*.

2.1.1 Métodos top-down

Estos métodos se basan fundamentalmente en el procesado (mecánico o químico) de grafito, aunque también, en menor medida, de otros materiales grafiticos, como los nanotubos de carbono. En general, se han desarrollado tres técnicas tipo *top-down* para la síntesis de los GNRs: 1) litografía, o corte o grabado de un precursor de grafeno o grafito para dar lugar a cintas más estrechas de grafeno; 2) extracción sonoquímica a partir de grafito; 3) apertura longitudinal de nanotubos de carbono para obtener las correspondientes nanoribbons de carbono.

a) Corte o grabado de grafeno para la producción de GNRs

En 2007, se obtuvo por primera vez las primeras nanoribbons con una anchura inferior a 50 nm a partir de una exfoliación mecánica del grafeno. Para ello se utilizó grabado con plasma de oxígeno y como máscara superficial un silsesquioxano de hidrógeno, que define nanoribbons con anchuras desde los 10 hasta los 100 nm y con longitudes de 1 a 2 μm .²²⁶ Aunque el proceso dio lugar a ratios de conductividad I_{on}/I_{off} superiores a 10^4 , el desarrollo de FETs basados en GNRs se vio afectado por una gran irregularidad como consecuencia de la falta de control sobre las estructuras de los bordes. Una mayor optimización de esta técnica, desarrollada en 2009, permitió la obtención de GNRs de anchuras controladas por debajo de

²²⁶ M. Y. Han, B. Özyilmaz, Y. Zhang, P. Kim, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 206805.

los 6 nm, utilizando para ello nanohilos sintetizados químicamente como máscaras de grabado.²²⁷ La figura 27 muestra el procedimiento de esta técnica.

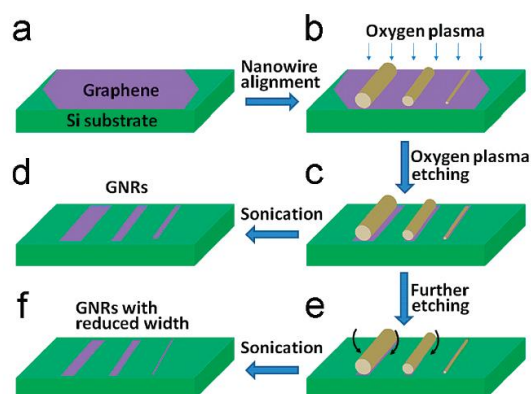


Figura 27

En primer lugar, las capas de grafeno extraídas mecánicamente se sitúan sobre una lámina de silicio (Figura 27a), y los nanohilos de silicio de diversos diámetros se alinean sobre las capas de grafeno para que actúen como máscaras protectoras durante el grabado (Figura 27b). Mediante la aplicación del plasma de oxígeno se elimina selectivamente la parte de grafeno que queda sin proteger y las nanoribbons de grafeno, que se encuentran debajo de los nanohilos protectores, permanecen inalteradas (Figura 27c). Si se vuelve a realizar un segundo grabado, se pueden obtener nanocintas más estrechas (Figura 27e). Una vez completado el proceso de grabado, se pueden extraer fácilmente los nanohilos de silicio mediante un breve proceso de sonicación, y dejando las nanoribbons de grafeno resultantes el sustrato de silicio (Figura 27f).

Los autores de este trabajo también presentan la fabricación de FETs con nanoribbons conectadas directamente a electrodos de grafeno. Las medidas eléctricas sobre un GNR de 8 nm de ancho muestran un comportamiento de transistor a temperatura ambiente con un ratio de corriente on/off de 160, lo cual indica un apreciable band gap como resultado de los efectos de confinamiento cuántico lateral.

b) Extracción mediante sonicación química

La primera estrategia para fabricar "quasi-GNRs" (que presentan anchuras inferiores a 10 nm) a partir directamente de material de grafito se llevó a cabo en 2008.²²⁸ En primer lugar,

²²⁷ J. Bai, X. Duan, Y. Huang, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 2083-2087.

se realizó una exfoliación de grafito comercial mediante un breve calentamiento a 1000°C en una mezcla al 3% de hidrógeno en argón. El grafito exfoliado resultante se dispersó en una disolución de 1,2-dicloroetano (DCE) en presencia del polímero poli(*m*-fenileno-vinileno-2,5-dioctoxi-*p*-fenileno) (PmPV) sonicando durante 30 mins hasta formar una suspensión homogénea. De esta manera se dispersa y se rompe dando lugar a láminas de grafeno de menor tamaño. A continuación, se centrifuga dicha suspensión para eliminar las piezas más grandes y agregados. El sobrenadante contiene la mayor parte de las nanoribbons de grafeno disueltas en el DCE con moléculas de PmPV adsorbidas.



Figura 28. Esquema del proceso de fabricación de una suspensión que contiene GNRs. a) Grafito expandible comercial; b) grafito exfoliado térmicamente; c) suspensión uniforme; d) sobrenadante tras el centrifugado; e) dibujo esquemático de un nanoribbon de grafeno con dos unidades adsorbidas de PmPV sobre su superficie.

En esta técnica, el proceso de sonicado se emplea como fuerza conductora mecánica para romper las láminas de grafeno y evitar que se puedan reagrupar. Los estudios de transporte electrónico, llevados a cabo en este trabajo, mostraron que todas las nanoribbons obtenidas, con una anchura inferior a 10 nm, eran semiconductores y tenían la capacidad de actuar como transistores de efecto de campo con unos ratios on/off de aproximadamente 10^7 a temperatura ambiente.

c) Apertura longitudinal de nanotubos de carbono

Esta tercera técnica *top-down* en lugar de utilizar grafito o grafeno como precursores emplea nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNTs, por sus siglas en inglés, *multiwalled carbon nanotubes*) con diámetros entre 40 y 80 nm.

²²⁸ X. X. Li, X. Wang, S. Lee, H. Dai, *Science* **2008**, *319*, 1229-1232.

Uno de los métodos, desarrollados por el grupo de investigación de James M. Tour, para desarrollar esta técnica consiste en el tratamiento de los nanotubos con ácido sulfúrico concentrado y permanganato potásico como agente oxidante a temperatura ambiente, seguido de un calentamiento a 55-70°C.²²⁹ Los nanotubos resultantes presentan una solubilidad bastante alta en agua y en disolventes polares orgánicos. La apertura de los nanotubos parece que ocurre siguiendo un corte lineal y longitudinal (Figura 29) o de forma espiral, dependiendo de la posición inicial del ataque y del ángulo quiral del nanotubo. Este proceso químico permite la apertura de los nanotubos de carbono en dirección longitudinal, dando lugar a la formación de cintas de grafeno de longitud superior a 4 μm , con anchuras entre 100 – 500 nm, y con un espesor que varía entre 1 y 30 capas de grafeno.

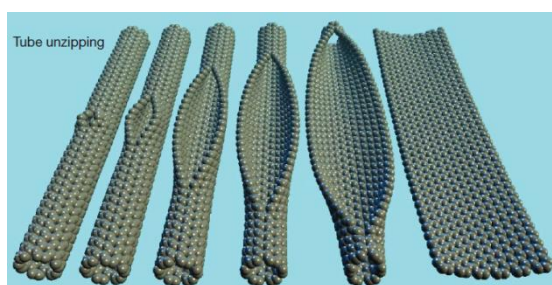


Figura 29

El mecanismo propuesto se basa en estudios previos sobre oxidación de alquenos utilizando permanganato en medio ácido. El primer paso consiste en la formación del éster de manganato, y, a continuación, una oxidación adicional hará posible la formación de la diona en el medio deshidratado (Figura 30). Mientras continúa el proceso, la tensión inducida por el efecto estérico de los intermedios oxigenados disminuye debido a que el espacio para los carbonilos va aumentando. Sin embargo, la tensión angular de enlace inducida por el crecimiento de la cavidad hará que aumente la reactividad de los alquenos restantes hasta la transformación final del nanotubo (Figura 30).

²²⁹ D. V. Kosynkin, A. L. Higginbotham, A. Sinitskii, J. R. Lomeda, A. Dimiev, B. K. Price, J. M. Tour, *Nature* **2009**, *458*, 872-876.

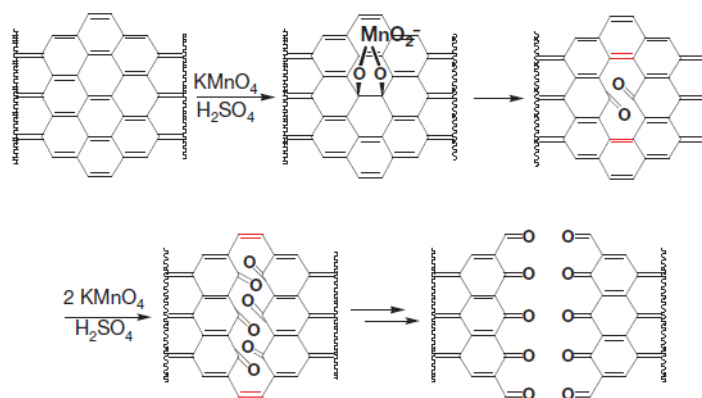


Figura 30

La optimización de este proceso, mediante el empleo de un ácido adicional y de carácter más débil (CF_3COOH o H_3PO_4), ha permitido la obtención de nanoribbons de un alto grado cristalino.²³⁰ En este estudio, se propone que la presencia del segundo ácido (por ejemplo del H_3PO_4) inhibe la creación de vacantes en los GNRs debido a que protege los dioles formados, evitando así que estos se sigan oxidando.

Sin embargo, la fuerte oxidación a la que se someten los nanotubos introduce, inevitablemente, grupos oxigenados y defectos estructurales en las nanoribbons resultantes. Se requiere, por tanto, llevar a cabo un proceso de reducción química o térmica para recuperar las propiedades eléctricas de los GNRs fabricados. Otra desventaja a tener en cuenta de estos tratamientos es que la anchura de las cintas de grafeno obtenidas es demasiado grande como para que se aumente su bandgap y se puedan emplear como semiconductores orgánicos.

Otro procedimiento alternativo presentado por Hongjie Dai para la apertura de los nanotubos de carbono consiste en el grabado con plasma de argón de los nanotubos parcialmente cubiertos por una película de polímero.²³¹ En este caso, los MWCNTs se recubren parcialmente por una película de polímero, poli(metilmacrilato) (PMMA), que actuará como máscara protectora durante el grabado (Figura 31b) y se sitúan sobre una superficie de silicio. Después de calentar el sistema, el conjunto formado por el polímero PMMA y los MWCNTs se retira de la superficie, se le da la vuelta y se expone a un plasma de argón durante tiempos variables (Figura 31c). Como consecuencia de la ausencia de recubrimiento con el PMMA, las paredes laterales superiores de los MWCNTs se graban más rápido y son eliminadas por acción

²³⁰ A. L. Higginbotham, D. V. Kosynkin, A. Sinitskii, Z. Sun, J. M. Tour, *ACS Nano*, **2010**, *4*, 2059-2069.

²³¹ L. Jiao, L. Zhang, X. Wang, G. Diankov, H. Dai, *Nature* **2009**, *458*, 872-876.

del plasma (Figura 31d-g). Se obtienen nanoribbons de grafeno con una, dos o bien, múltiples láminas, dependiendo del diámetro y del número de capas que presentaron los nanotubos de partida y del tiempo de exposición. Las cintas de grafeno obtenidas son más estrechas (10 – 20 nm) que aquellas obtenidas mediante los métodos en disolución vistos anteriormente. Además, en este estudio se demuestra la construcción de FEDs a partir de estos GNRs. Las nanoribbons más estrechas obtenidas (6 nm de ancho) presentan un ratio de conductividad I_{on}/I_{off} superior a 100.

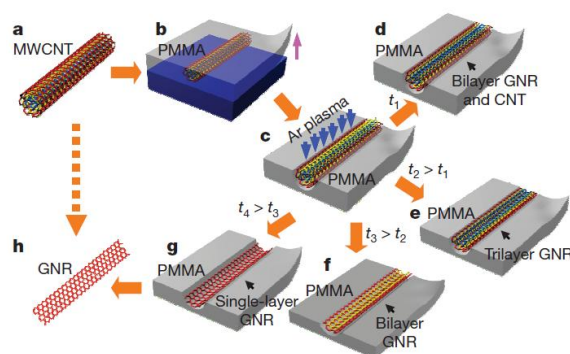


Figura 31

Por tanto, estos métodos *top-down* han permitido la fabricación de diversos GNRs con anchuras laterales superiores a 500 nm hasta por debajo de los 5 nm, y han demostrado satisfactoriamente las propiedades semiconductoras de los GNRs de anchura inferior a los 10 nm con una proporción on/off superior a 10^6 .²³² Sin embargo, estos métodos están bastante limitados por los bajos rendimientos y la falta de control en las estructuras resultantes, puesto que se obtienen mezclas de nanoribbons con anchuras diferentes y estructuras de bordes aleatorios, factores que afectan considerablemente a las propiedades electrónicas.²³³

2.1.2 Métodos bottom-up

Como se ha mencionado anteriormente, los métodos *top-down* utilizados en la síntesis del grafeno presentan una serie de inconvenientes, tales como la imposibilidad de controlar los tamaños resultantes y la obtención de bordes con estructuras irregulares. Por el contrario, los métodos sintéticos *bottom-up* desarrollados recientemente se han convertido en una herramienta indispensable para la obtención de nanoribbons de grafeno con estructuras

²³² X. Wang, Y. Ouyang, X. Li, H. Wang, J. Guo, H. Dai, *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 206803.

²³³ Z. F. Wang, Q. Li, H. Zheng, H. Ren, H. Su, Q. W. Shi, J. Chen, *Phys. Rev. B* **2007**, *75*, 113406.

controladas y definidas. Estos métodos se basan en la ciclodeshidrogenación y "planarización" de precursores tridimensionales, como los polifenilenos, mediante síntesis en disolución o síntesis asistida en superficie. Dichos polifenilenos se diseñan previamente y se sintetizan a partir de moléculas orgánicas de menor tamaño, dando lugar a nanoribbons de grafeno con diferentes tipos de borde y anchuras.

a) Síntesis en disolución de GNRs

Los primeros intentos sintéticos *bottom-up* para obtener GNRs se remontan al año 1970, cuando John K. Stille y su grupo de investigación presentaron la primera tentativa para sintetizar un polímero bidimensional totalmente conjugado que contenía anillos aromáticos con forma hexagonal y pentagonal.²³⁴ Sin embargo, este polímero era casi insoluble debido a las fuertes interacciones de apilamiento π - π , por lo que la estructura quedó caracterizada de manera no concluyente en aquel momento. El problema de la solubilidad fue resuelto en 1994 por A. Dieter Schlüter, quien introdujo cadenas alquílicas flexibles que envolvían los polímeros aromáticos (Figura 32).²³⁵ Gracias al aumento de solubilidad y a la mejora en el procedimiento sintético, la formación de un polímero aromático laminar pudo ser confirmada inequívocamente por análisis elemental, por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectroscopía de ultravioleta.

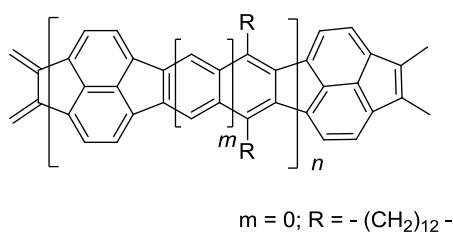


Figura 32

Durante estos últimos años, se han desarrollado numerosos estudios con el fin de obtener nanoribbons de grafeno de diversos tamaños y longitudes. Estos métodos se basan en la reacción de ciclodeshidrogenación oxidativa (la cual se explicará en detalle más adelante) de sistemas poliméricos, utilizando polifenilenos longitudinalmente extendidos como precursores.

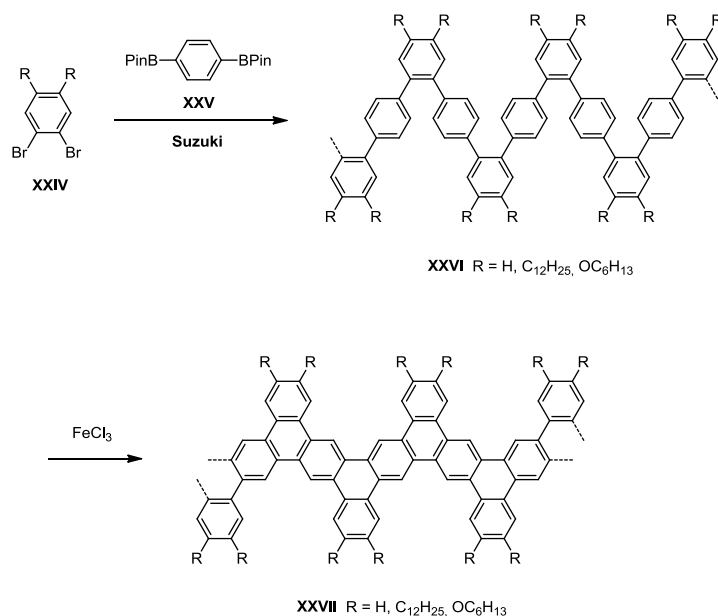
²³⁴ J. K. Stille, G. K. Noren, L. Green, *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.* **1970**, *8*, 2245-2254.

²³⁵ A. D. Schlüter, M. Löffler, V. Enkelmann, *Nature*, **1994**, *368*, 831-834.

A continuación veremos los métodos de síntesis más empleados para la obtención de dichos precursores:

a.1) Polimerización mediante reacción de Suzuki de tipo A_2B_2 :

En el año 2008, Klaus Müllen y su grupo de investigación obtuvieron una nanoribbon de grafeno tipo armchair de $N=9$ bien definida estructuralmente, utilizando por primera vez el método de polimerización mediante la reacción de Suzuki.²³⁶ Este nanografeno presentaba grandes cadenas laterales, lo que facilitaba su solubilidad en disolventes orgánicos, permitiendo así, su procesamiento en fase líquida y su visualización en una superficie gráfica mediante STM. Sin embargo, la longitud de la nanoribbon fue únicamente de unos 12 nm, aproximadamente, lo que les impulsó a desarrollar otros protocolos sintéticos para obtener GNRs de mayor longitud, concretamente, mediante el aumento del grado de polimerización durante la síntesis de los precursores. Una baja eficacia en la polimerización se considera resultado de un alto impedimento estérico entre los monómeros que van a llevar a cabo el acoplamiento y a la elevada rigidez de la estructura del poli(*p*-fenileno). De manera que idearon el uso de poli(*o*-fenileno-*p*-fenileno) **XXVI** más flexible como precursor de un GNR.²³⁷ El precursor **XXVI** fue sintetizado mediante una polimerización de Suzuki de tipo A_2B_2 en microondas del *o*-dibromobenceno **XXIV** y del éster benceno-1,4-diboronato **XXV** (Esquema 97).

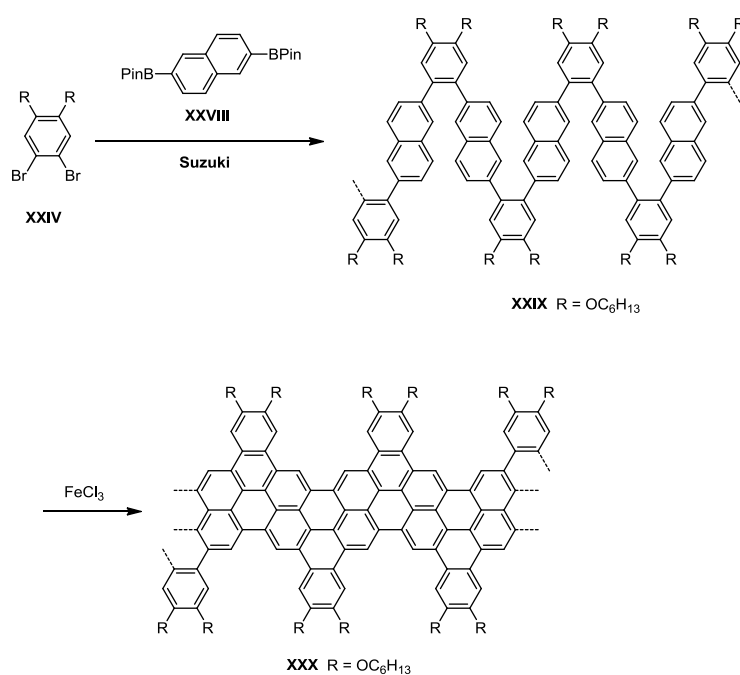


²³⁶ X. Y. Yang, X. Dou, A. Rouhanipour, L. J. Zhi, H. J. Rader, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4216-4217.

²³⁷ L. Dössel, L. Gherghel, X. Feng, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2540-2543.

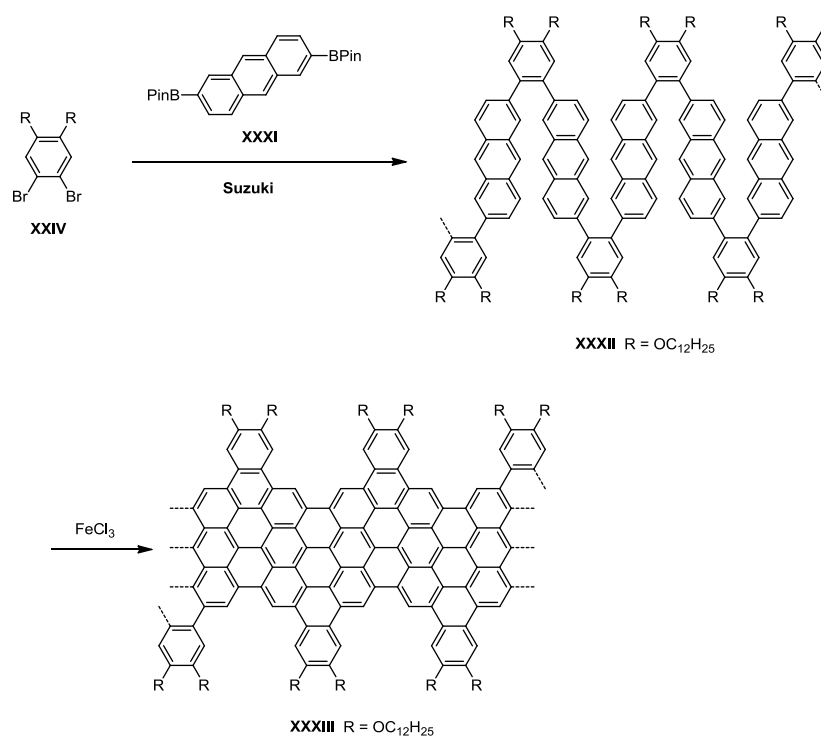
Esquema 97

En 2013, el grupo de investigación de Won Ho Jo extendió la síntesis del GNR **XXVII** utilizando el éster diboronato de naftaleno **XXVIII** y el éster diboronato de antraceno **XXXI** en lugar del éster diboronato de benceno **XXV** para obtener unos GNRs más anchos, **XXX** (Esquema 98) y **XXXIII** (Esquema 99), respectivamente.²³⁸ Además, se fabricaron dispositivos FET de película fina utilizando los GNRs **XXVII** ($R=OC_6H_{13}$), **XXX** y **XXXIII**, los cuales mostraron propiedades de transporte ambipolar. En concreto, el nanografeno **XXXIII** presentó los siguientes valores para un transporte tipo p y n , $3.25 \cdot 10^{-2}$ y $7.11 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$, respectivamente, resultado, posiblemente, de tener la conjugación π más extendida.



Esquema 98

²³⁸ K. T. Kim, J. W. Jung, W. H. Jo, *Carbon* **2013**, *63*, 202-209.



Esquema 99

Además de modificar la anchura y los bordes de la estructura, otro método muy prometedor para variar drásticamente las propiedades electrónicas de los GNRs consiste en el dopaje de las estructuras aromáticas con heteroátomos. De nuevo, Jo y su equipo prepararon GNRs que incluían átomos de nitrógeno utilizando una mezcla del dibromobenceno **XXIV** y 2,3-dibromo-5,6-bis-dodeciloxi-pirazina en una polimerización de Suzuki con el éster **XXVIII**.²³⁹ Para poder obtener los precursores con diferentes grados de dopaje con átomos de nitrógeno se utilizaron distintas mezclas cambiando la proporción entre la dibromopirazina y el dibromobenceno **XXIV**. Con respecto a la ciclodeshidrogenación, el análisis de RMN indicó una conversión del 100% para los GNRs **XXXIV** y **XXXV** (Figura 33). En particular, un mayor grado de dopaje con átomos de nitrógeno redujo las moviidades de los huecos tipo *n* mientras que las moviidades electrónicas se aumentaron. Este resultado puso de manifiesto que el comportamiento como transportadores de cargas de los GNRs se podía modificar desde un comportamiento ambipolar a uno de tipo *n* mediante dicho dopaje con átomos de nitrógeno. El GNR **XXXV**, con la mayor cantidad de átomos de nitrógeno, presentó la mayor movilidad electrónica, $1,02 \cdot 10^{-1} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$, un valor de dos órdenes más de magnitud que el del GNR no dopado **XXX**.

²³⁹ K. T. Kim, J. W. Lee, W. H. Jo, *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, 214, 2768-2773.

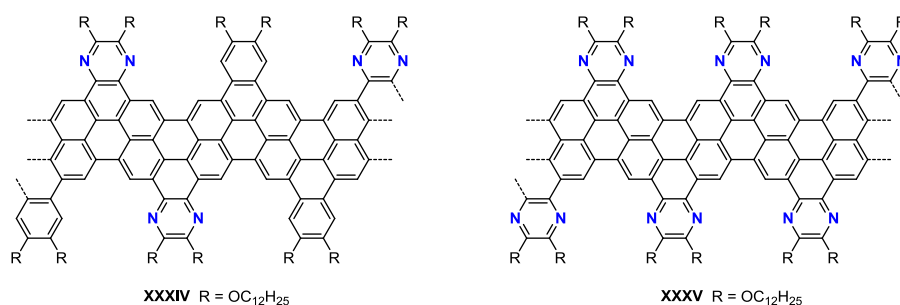
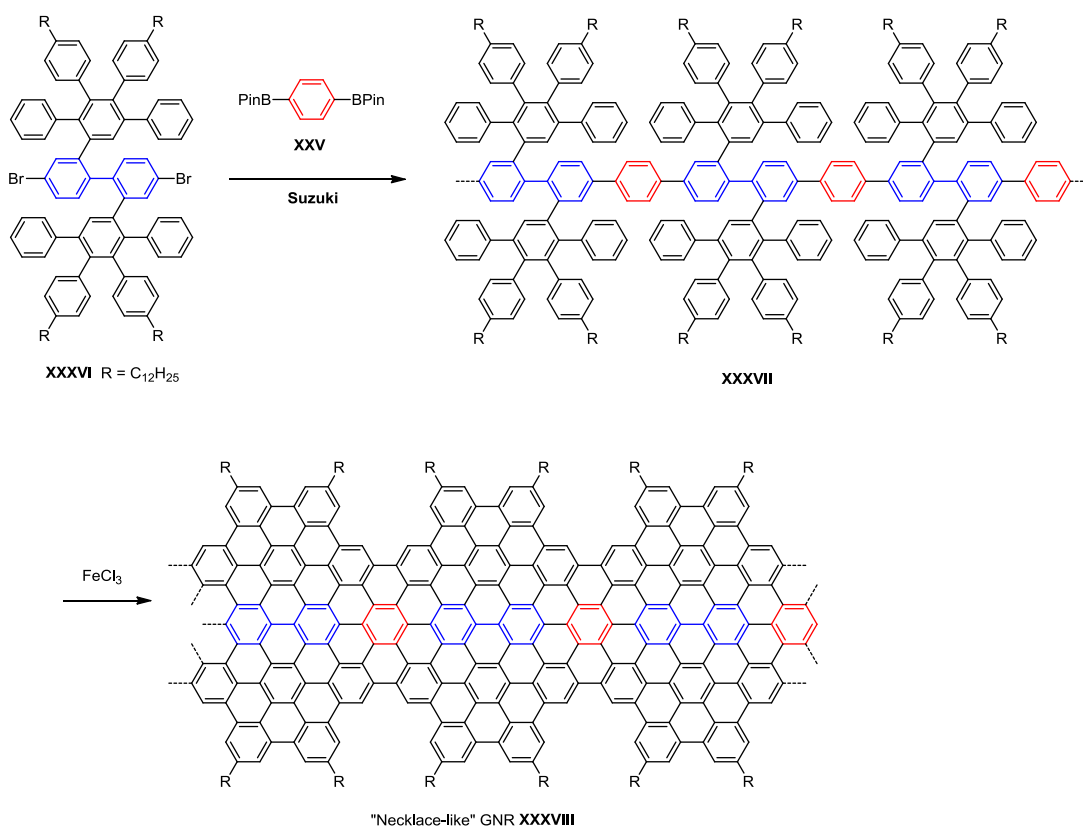


Figura 33

De nuevo, un estudio más reciente de Müllen y su grupo de investigación presentó la síntesis del GNR **XXXVIII** caracterizado por tener una estructura única de tipo "cóllar" mediante una polimerización de Suzuki de tipo A₂B₂ del precursor **XXXVI** y el éster **XXV** (Esquema 100).²⁴⁰ El GNR **XXXVIII** presentó una longitud de aproximadamente 13 nm, dando lugar a un bajo bandgap óptico, 1,4 eV, obtenido a partir del espectro de absorción de UV-Vis.



Esquema 100

²⁴⁰ M. G. Schwab, A. Narita, S. Osella, Y. Hu, A. Maghsoumi, A. Mavrinsky, W. Pisula, C. Castiglioni, M. Tommasini, D. Beljonne, X. Feng, K. Müllen, *Chem. –Asian J.* **2015**, *10*, 2134-2138.

a.2) Polimerización de Yamamoto de tipo AA:

Aunque el desarrollo de la polimerización de Suzuki permitió la preparación de diversas estructuras de GNRs bien definidas, las dimensiones longitudinales de estos GNRs estaban limitadas. Esta restricción era posiblemente resultado de la ineficacia de las polimerizaciones de Suzuki en algunos casos y/o la necesidad de emplear dos monómeros de partida que puede causar problemas estequiométricos. Además, la polimerización de Suzuki presenta unas condiciones de reacción bifásicas heterogéneas, lo cual puede también suponer un efecto negativo. Por tanto, la polimerización de Yamamoto de tipo AA fue considerada más ventajosa ya que este método requiere un único monómero dihalogenado y queda libre de problemas estequiométricos. Además, el acoplamiento de Yamamoto es muy eficaz en sistemas estéricamente impedidos.²⁴¹

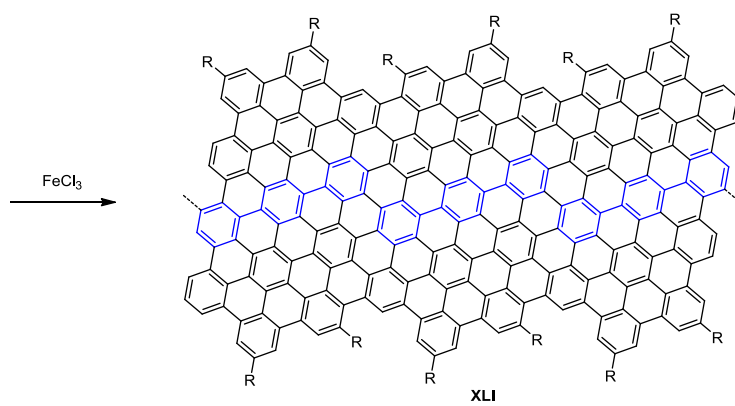
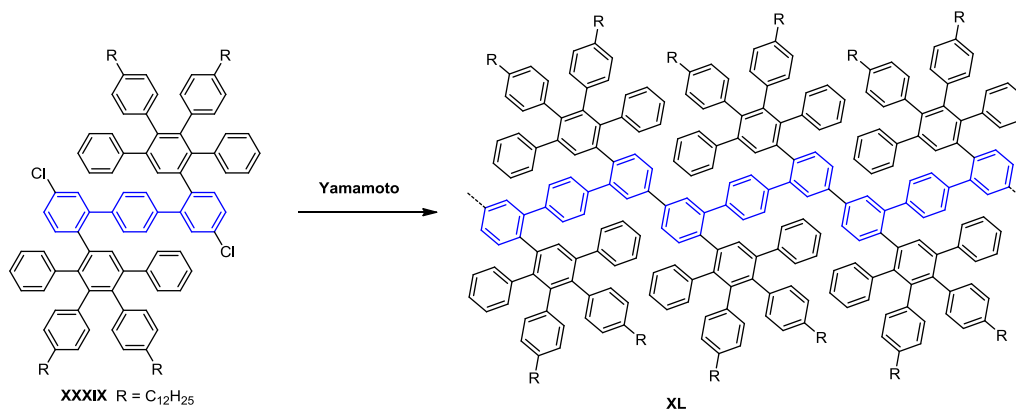
En el año 2012, Klaus Müllen sintetizó el GNR extendido lateralmente **XLI** mediante una polimerización de Yamamoto de monómero diclorado **XXXIX** (Esquema 101).²⁴² En este caso, se consiguió una gran eficacia con esta polimerización, y se estimó que el GNR **XLI** tenía un ancho de 1,54 – 1,98 nm, presentando un bandgap significativamente más bajo de aproximadamente 1,1 eV. A continuación, llevaron a cabo la síntesis de un GNR **XLIV** con una anchura aún más grande, estimada en 2,1 nm, correspondiente a un GNR de tipo *armchair* con $N=18$, utilizando el monómero **XLII** (Esquema 102).²⁴³ Mientras que a partir del monómero **XXXIX**, con una estructura de *p*-terfenil dicloro, se obtuvo el GNR **XLI** con la misma anchura que su precursor **XXXIX**, el empleo del monómero **XLII**, con una estructura *o*-parafenil dicloro, dio lugar a la obtención del GNR **XLIV** que presenta el doble de anchura que el monómero de partida. El bandgap óptico observado para el GNR **XLIV** fue aproximadamente de 1,6 eV. Además, estas nanoribbons de grafeno relativamente grandes se sublimaron e integraron en dispositivos FET mediante una deposición de transporte en fase vapor, mostrando una proporción on/off mejor que la de aquellos procedentes de una fase líquida.²⁴⁴

²⁴¹ J. Lee, H.-J. Cho, B.-J. Jung, N. S. Cho, H.-K. Shim, *Macromolecules* **2004**, *37*, 8523-8529.

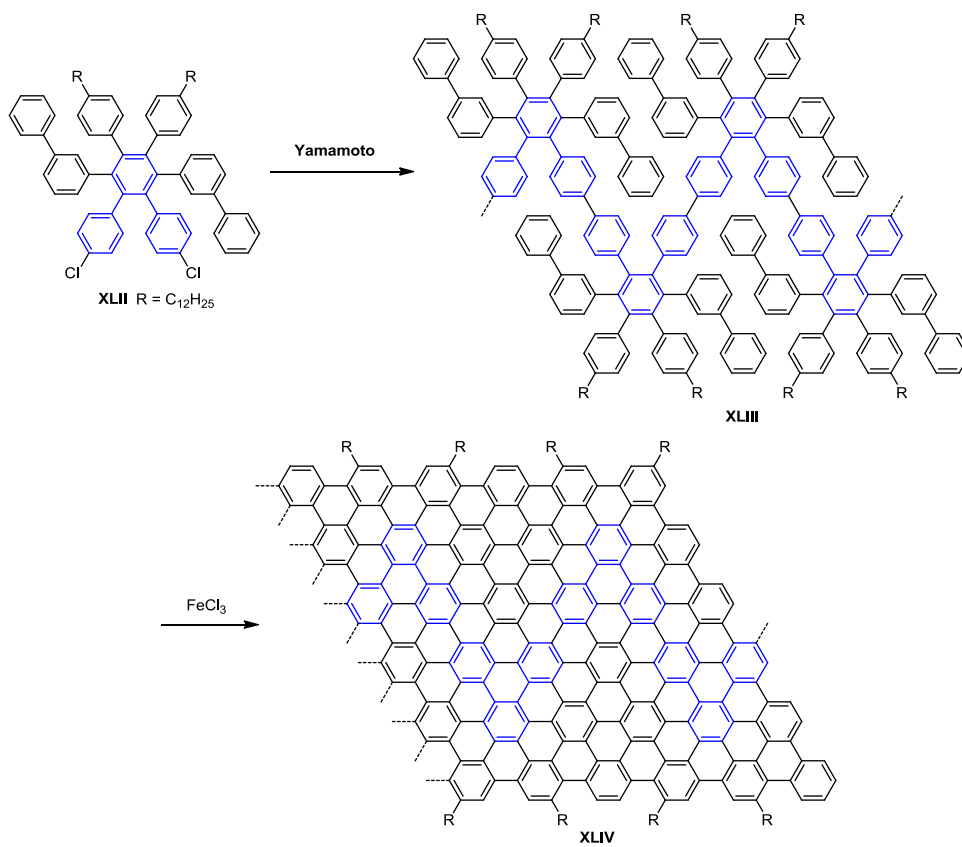
²⁴² M. G. Schwab, A. Narita, Y. Hernandez, T. Balandina, K. S. Mali, S. De Feyter, X. Feng, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18169-18172.

²⁴³ M. El Gemayel, A. Narita, L. F. Dössel, R. S. Sundaram, A. Kiersnowski, W. Pisula, M. R. Hansen, A. C. Ferrari, E. Orgiu, X. Feng, K. Müllen, P. Samori, *Nanoscale*, **2014**, *6*, 6301-6314.

²⁴⁴ A. N. Abbas, B. Liu, A. Narita, L. F. Dössel, B. Yang, W. Zhang, J. Tang, K. L. Wang, H. J. Räder, X. Feng, K. Müllen, C. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4453-4459.

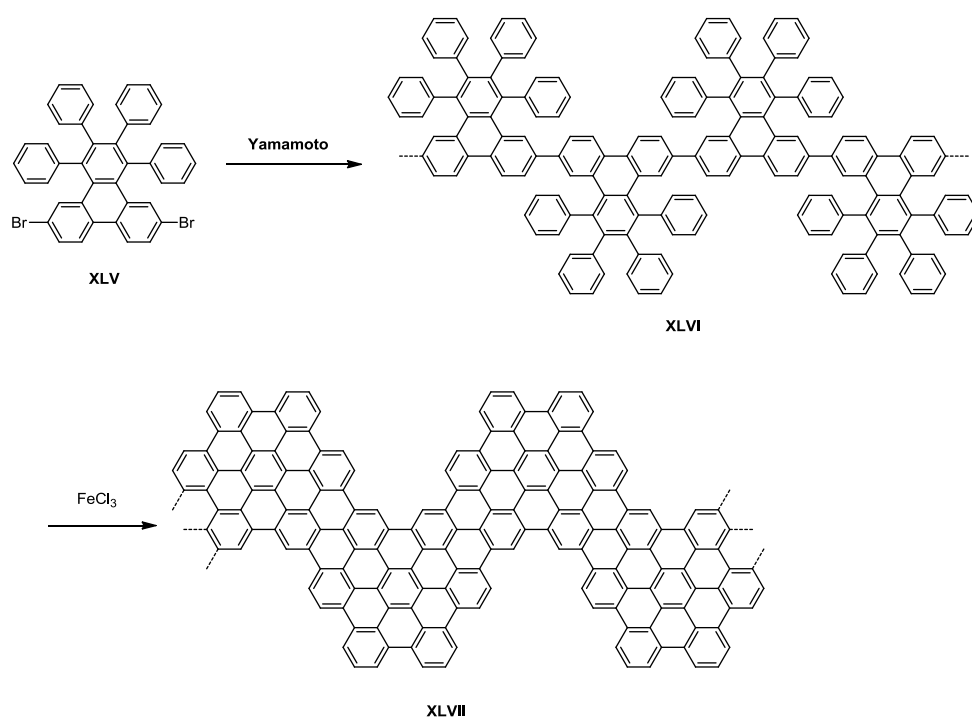


Esquema 101



Esquema 102

En 2014, Alexander Sinitskii y su equipo presentaron una síntesis a gran escala y una caracterización completa del GRN **XLVII** ("chevron-type") mediante una polimerización de Yamamoto del monómero **XLV** y su posterior ciclodeshidrogenación (Esquema 103).²⁴⁵ La estructura del GNR **XLVII** quedó totalmente caracterizada mediante el uso de microscopía STM bajo condiciones de vacío UHV (por sus siglas en inglés, Ultra High Vacuum), observándose claramente la planarización del precursor **XLVI** de estructura tridimensional en el GNR **XLVII** de estructura plana. Mediante medidas de absorción en UV se estimó también el valor del bandgap óptico, de aproximadamente 1.6 eV.



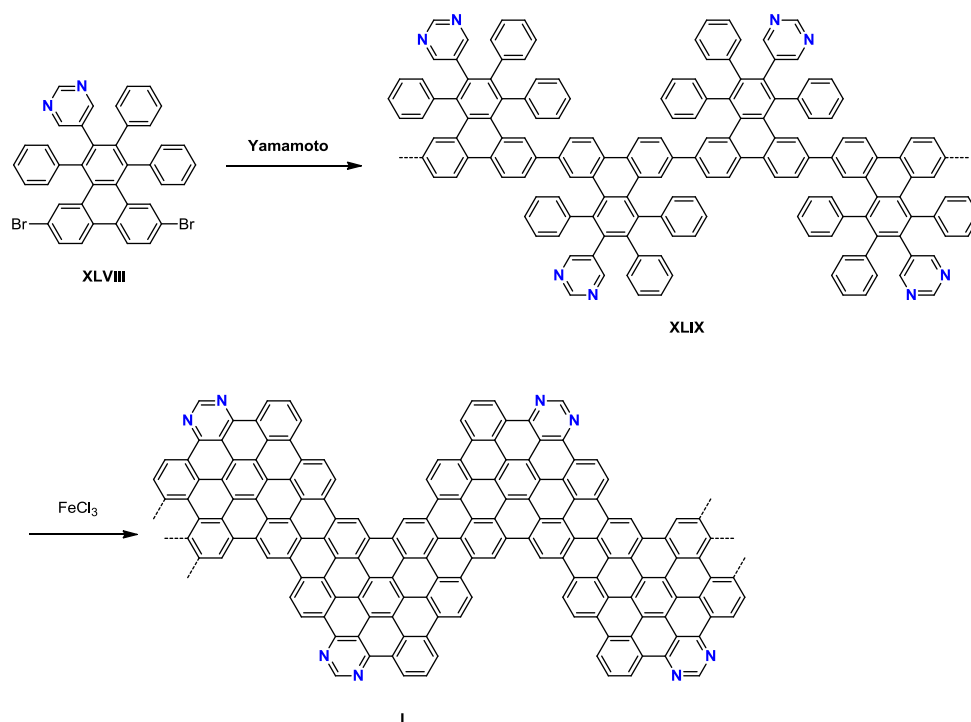
Esquema 103

También, usando la misma estrategia sintética, Sinitskii y su grupo llevaron a cabo una síntesis en disolución del GNR **L** dopado con átomos de nitrógeno, partiendo del monómero **XLVIII** (Esquema 104).²⁴⁶ El análisis por STM reveló una estructura definida del GNR **L** similar a la del GNR **XLVII**, y las medidas de espectroscopía fotoelectrónica de rayos X confirmaron el

²⁴⁵ T. H. Vo, M. Shekhirev, D. A. Kunkel, M. D. Morton, E. Berglund, L. Kong, P. M. Wilson, P. A. Dowben, A. Enders, A. Sinitskii, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3189.

²⁴⁶ T. H. Vo, M. Shekhirev, D. A. Kunkel, F. Orange, M. J. F. Guinel, A. Enders, A. Sinitskii, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4172-4174.

éxito del dopaje con nitrógeno. El bandgap óptico del GNR **L** se estimó a partir de su espectro de absorción en UV-Vis y fue de 1,6 eV, mismo valor obtenido para su análogo no dopado, GNR **XLVII**.



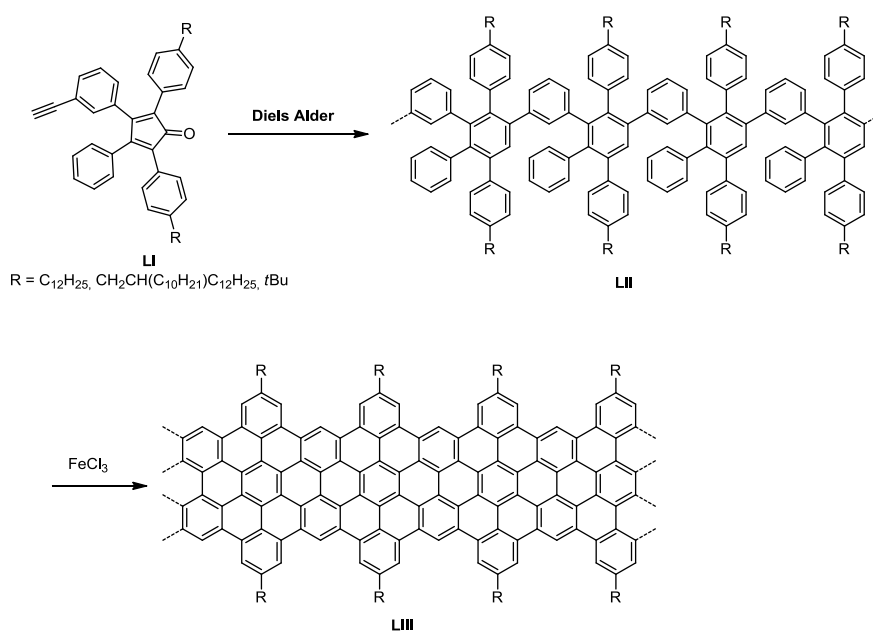
Esquema 104

a.3) Polimerización de Diels-Alder de tipo AB:

Como hemos visto hasta ahora, el empleo de las polimerizaciones de Yamamoto o de Suzuki ha permitido la síntesis *bottom-up* de GNRs de estructuras bien definidas con diferentes anchuras y distintos tipos de bordes, llegando a alcanzar una longitud superior a 100 nm, como en el caso del GNR **XLVII** (Esquema 103).

Sin embargo, dichas reacciones de acoplamiento catalizadas por metales están, generalmente, limitadas por el uso de catalizadores caros y de pesos moleculares relativamente bajos, en la mayoría de los casos dando lugar a GNRs más cortas, de menos de 50 nm. En cambio, las reacciones de Diels-Alder no requieren ni catalizadores ni aditivos, lo cual supone una gran ventaja para las síntesis a gran escala.

En 2014, el grupo de investigación de Müllen presentó por primera vez la síntesis del GNR **LIII** mediante una polimerización de Diels-Alder (Esquema 105).²⁴⁷ El GNR **LIII** presentaba una estructura de borde tipo "cove" y una extensión longitudinal sin precedentes por encima de 600 nm. En esta estrategia, el monómero de partida **LI** se diseñó de manera que todas las estructuras isómeras del precursor resultante **LII** dieran lugar a una única estructura, el GNR **LIII**, con una anchura estimada de 0,69 – 1,13 nm. Además, la formación de enlaces C – C en posiciones indeseadas durante la ciclodeshidrogenación de **LII** estaba impedida por repulsiones estéricas entre los anillos de benceno y las cadenas laterales, asegurando así una estructura uniforme para el GNR **LIII** resultante. El espectro de absorción en UV-Vis del GNR **LIII** reveló un amplio bandgap óptico de 1,9 eV, resultado que estaba en concordancia con las predicciones teóricas.²⁴⁸



Esquema 105

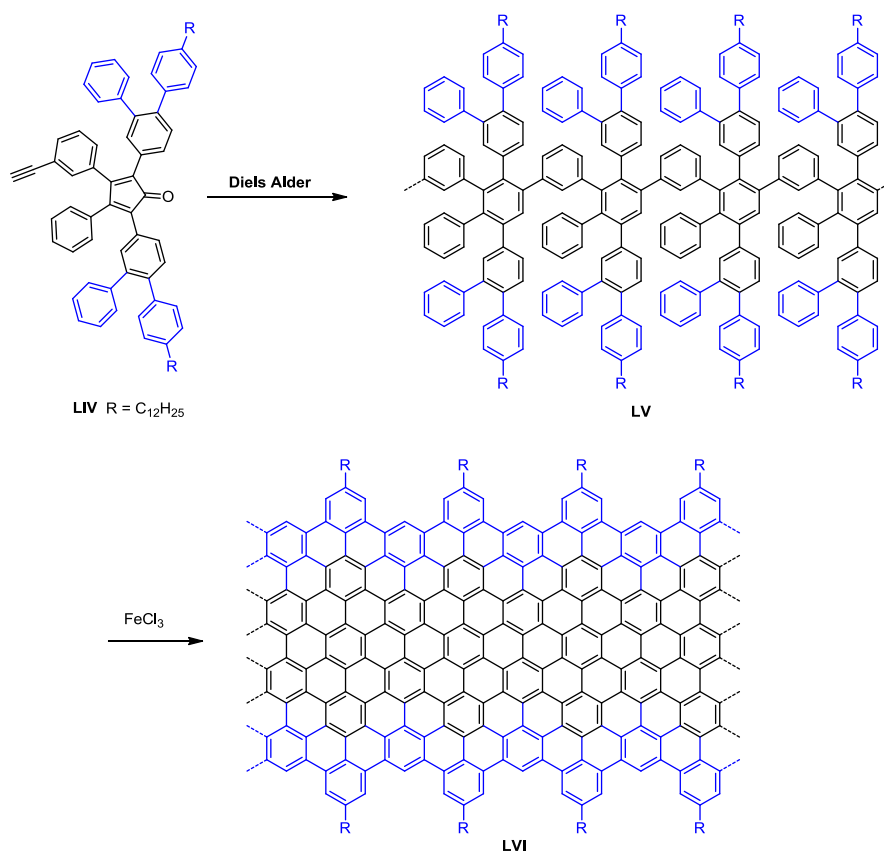
También en el año 2014 consiguieron la extensión del GNR **LIII** partiendo del monómero **LIV** con cuatro anillos bencénicos adicionales (Esquema 106).²⁴⁹ El GNR **LVI** resultante presentó una banda ancha de absorción en la región del infrarrojo cercano con un

²⁴⁷ A. Narita, X. Feng, Y. Hernandez, S. A. Jensen, M. Bonn, H. Yang, I. A. Verzhbitskiy, C. Casiraghi, M. R. Hansen, A. H. R. Kock, G. Fytas, O. Ivasenko, B. Li, K. S. Mali, T. Balandina, S. Mahesh, S. De Feyter, K. Müllen, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 126-132.

²⁴⁸ C. E. P. Villegas, P. B. Mendonça, A. R. Rocha, *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6579.

²⁴⁹ A. Narita, I. A. Verzhbitskiy, W. Frederickx, K. S. Mali, S. A. Jensen, M. R. Hansen, M. Bonn, S. De Feyter, C. Casiraghi, X. Feng, K. Müllen, *ACS Nano* **2014**, *8*, 11622-11630.

bandgap óptico bajo, de aproximadamente 1,2 eV, el cual está en concordancia con los cálculos teóricos DFT. Las medidas de fotoconductividad demostraron movilidades intrínsecas excelentes para el GNR **LVI**, similares a las obtenidas en el GNR **LIII** más estrecho.



Esquema 106

b) Síntesis en superficie de nanografenos

Mediante los métodos de síntesis por disolución, mencionados anteriormente, se obtiene una gran variedad de nanoribbons de grafeno bien definidos químicamente y de diversas estructuras, que han contribuido a comprender totalmente su comportamiento físico²⁵⁰ y al desarrollo nanoelectrónico basado en dichos nanografenos.²⁵¹ Sin embargo, la solubilidad y, por tanto, la procesabilidad de estas nanoribbons disminuye notablemente conforme aumenta su tamaño, debido al incremento de las interacciones por apilamiento π - π

²⁵⁰ S. A. Jensen, R. Ulbricht, A. Narita, X. Feng, K. Müllen, T. Hertel, D. Turchinovich, M. Bonn, *Nano Lett.* **2013**, *13*, 5925-5930.

²⁵¹ a) A. N. Abbas, G. Liu, A. Narita, M. Orosco, X. Feng, K. Müllen, C. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *136*, 7555-7558;
b) M. El Gemayel, A. Narita, L. F. Dössel, R. S. Sundaram, A. Kiersnowski, W. Pisula, M. R. Hansen, A. C. Ferrari, E. Orgiu, X. Feng, K. Müllen, P. Samori, *Nanoscale* **2014**, *6*, 6301-6314.

de este tipo de nanografenos planos. El fuerte apilamiento π - π también incrementa la temperatura de sublimación por encima de la temperatura de descomposición térmica, lo que hace que sea imposible la deposición de estas estructuras sobre sustratos o dispositivos por evaporación térmica. Una forma de evitar este problema consiste en obtener los GNRs directamente mediante síntesis de superficie. Este método, además, permite observar *in situ* y con claridad las estructuras precisas de los nanografenos resultantes, utilizando para ello microscopía de STM de alta resolución.

De manera que una de las estrategias *bottom-up* más prometedoras consiste en el desarrollo de nuevas metodologías basadas en síntesis de superficie para la obtención de compuesto moleculares cíclicos.²⁵² Siguiendo esta metodología las moléculas o las redes orgánicas ya se encuentran ensambladas en una superficie, ya sea por fusión o creación a partir de sus precursores mediante el establecimiento de enlaces covalentes, como si se tratara de un "*puzzle molecular*".

La química de superficies presenta una serie de ventajas:

- Las estructuras formadas presentan una elevada estabilidad, dando lugar a conformaciones inalterables, y, por consiguiente, sus propiedades estructurales permanecen invariables en el tiempo con una degradación térmica baja.
- Una característica relevante del ensamblaje covalente es que presenta un eficiente transporte electrónico a través de los enlaces formados, lo que hace que las redes orgánicas obtenidas sean apropiadas para aplicaciones moleculares.
- Estos mecanismos podrían dar origen a la formación de especies moleculares imposibles de obtener hasta ahora de otra forma.

El uso de superficies cristalinas para el control atómico en ambientes de ultra vacío (UHV, por sus siglas en inglés, *ultra high vacuum*) hace posible explorar mecanismos de reacción fundamentales, y además presenta algunas diferencias más favorables que el resto de metodologías. En primer lugar, la geometría 2D de la superficie conduce las moléculas direccionalmente hacia reacciones cinéticamente mejoradas, las cuales serían difíciles de obtener en sistemas 3D. Los posibles procesos de oxidación al igual que las interferencias con disolventes o reactivos se reducen considerablemente en un ambiente de UHV. Además, las propiedades catalíticas que presentan las superficies de soporte inducen muchas de las

²⁵² J. Méndez, M. F. López, J. A. Martín-Gago, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4578-4590.

reacciones químicas que dan lugar como producto a nuevas superestructuras unidas covalentemente, utilizando moléculas de partida sencillas.

Sin embargo, también hay que tener en cuenta que este tipo de técnica presenta una serie de obstáculos para su aplicación directa. Por ejemplo, es difícil obtener estructuras ampliamente extendidas debido a la rigidez estructural de estos sistemas. Los enlaces covalentes son irreversibles y, por tanto, una vez formados permanecen estables. Esto podría ser un inconveniente para muchas aplicaciones en las que se requiera configuraciones más flexibles o que se puedan amoldar a diferentes morfologías. Además, otra dificultad se encuentra en cómo retirar la superficie metálica que actúa como soporte, con el objetivo de separar las propiedades electrónicas de la estructura creada de las de dicho soporte.

Hasta ahora, la ciencia de superficie ha desarrollado numerosas técnicas experimentales que permiten descubrir la estructura atómica con una precisión de centésimas de un Å y reproducir con exactitud algunas características electrónicas utilizando cálculos mecanocuánticos. Estas técnicas de superficie tan sensibles permiten investigar los mecanismos de reacción a escala nanoscópica y en algunos casos incluso estudiar los procesos en tiempo real, debido a su habilidad para trabajar a diferentes temperaturas y ambientes. Entre estas técnicas, la microscopía de efecto túnel (STM, por sus siglas en inglés, *scanning tunnelling microscopy*) se ha establecido como una técnica para explorar con fiabilidad los ensamblajes moleculares. Sin embargo, la microscopía de STM no siempre proporciona información química. Aunque las imágenes STM de las nuevas moléculas o redes creadas se resuelvan adecuadamente, estas imágenes no prueban que una reacción haya tenido lugar de manera inequívoca. Esto se debe a que es necesario que las imágenes STM se combinen con otras técnicas espectroscópicas complementarias u otros métodos teóricos. Las técnicas espectroscópicas tales como la espectroscopía de fotoemisión de rayos X (XPS), la espectroscopía de infrarrojo (IRS), la espectroscopía de fotoemisión en ultra violeta (UPS) y la espectroscopía de absorción de rayos X cercano (NEXAFS) pueden ser utilizadas para determinar las interacciones químicas moleculares de unión o las transformaciones de precursores moleculares. Los actuales cálculos *ab initio* basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés, *density functional theory*) pueden ser considerados como experimentos "reales" vía simulación computacional, lo que ayuda a comprender las bases de los mecanismos de reacción.

Un posible mecanismo para producir redes moleculares unidas covalentemente o nuevas especies moleculares se describe esquemáticamente en la figura 34. Tal y como se

puede observar, el objetivo de la síntesis en superficie es la formación de ensamblajes moleculares a través de interacciones o transformaciones moleculares a partir de moléculas sencillas, estas dos formas constituyen las principales rutas de síntesis. La primera de ellas conduce a redes poliméricas de dimensiones variables, mientras que la segunda transforma los precursores moleculares en otros grupos moleculares distintos.

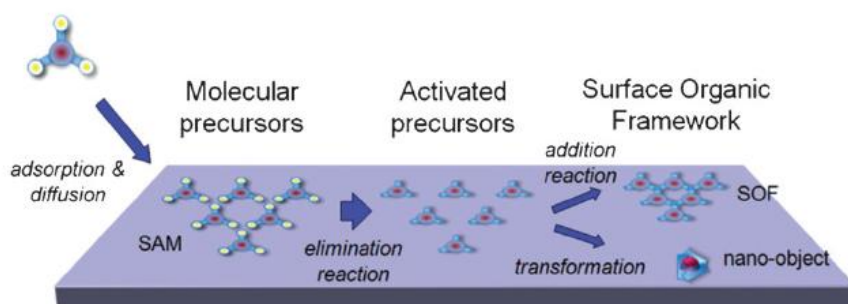


Figura 34

El primer paso de esta metodología es sintetizar los precursores moleculares deseados. De manera que, normalmente, dichos precursores (representados en la figura 34 por esferas rojas) se sintetizan con un conector molecular en los extremos (representado en la figura 34 por pequeñas esferas amarillas). Estos conectores o grupos terminales saturan la terminación de la molécula y suelen ser grupos amino, haluros, metilos o simplemente átomos de hidrógeno.

El siguiente paso consiste en la deposición a vacío de los precursores moleculares sobre la superficie cristalina de un metal noble, como por ejemplo Au(111) o Ag(111), lo cual, en ocasiones, puede ser un procedimiento complejo. Esta dificultad se debe a que la deposición sobre la superficie supone problemas relacionados con la descomposición, fragmentación o polimerización de dichas moléculas de partida. Se recomienda el uso de análisis termogravimétricos (TGA) a vacío para conseguir controlar los procesos durante la etapa de evaporación. Durante los últimos años, la deposición por spray se ha convertido en un importante método de preparación para obtener películas orgánicas delgadas a partir de disoluciones muy diluidas de materiales funcionales orgánicos. Este procedimiento permite depositar sobre superficies, en principio, cualquier tipo de material orgánico reduciendo la posibilidad de fragmentación o descomposición.

A continuación, generalmente, se necesita aplicar algún tipo de energía para eliminar el conector (Figura 34), puesto que la ruptura de los enlaces entre el conector y la molécula es

fundamental para promover el inicio de las siguientes reacciones. Normalmente, se necesita aplicar una energía de tipo térmico, pero dicho aporte energético suele disminuir debido a las propiedades catalíticas de la superficie metálica. La acción catalítica de la superficie es fundamental en numerosas reacciones, ya que, por ejemplo, hay reacciones que en superficies gráficas o en superficies de baja efectividad catalítica, como las de Au, no tienen lugar; y, sin embargo, sí que ocurren en otro tipo de superficies más reactivas.²⁵³ Es importante tener en cuenta también que los enlaces formados por átomos de Br o I son más débiles que aquellos formados con átomos de H, de manera que los haluros son más adecuados como conectores para activar las reacciones tras la ruptura de dicho enlace. Además, otras formas de proporcionar energía al sistema son, por ejemplo, la inyección de electrones mediante la punta del STM o mediante irradiación UV, puesto que dichas técnicas pueden dirigir las transformaciones activando las moléculas adsorbidas sobre la superficie.

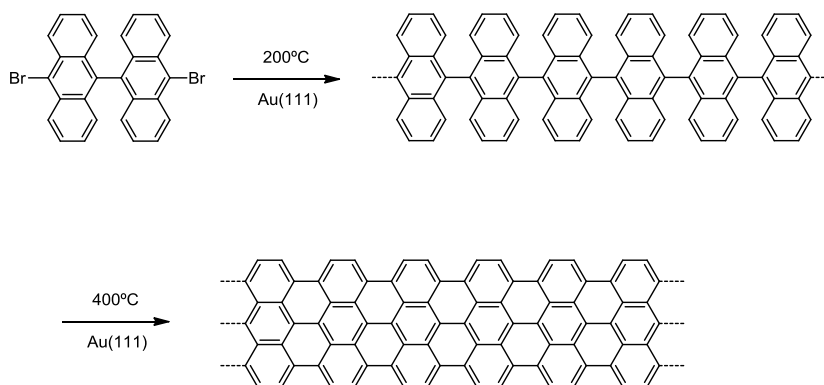
Las reacciones químicas implicadas en esta metodología dan lugar a la formación de enlaces C – C, y las más destacadas son las siguientes: ciclodeshidrogenación (análoga a la reacción de Scholl), deshidrogenación de polímeros, dimerización radicalaria, acoplamiento haluro arílico-alquino (análogo al acoplamiento de Sonogashira). Entre estas reacciones, la ciclodeshidrogenación (acoplamiento oxidativo intramolecular C – C) y la deshidrogenación de oligómeros o de polímeros (acoplamiento oxidativo intermolecular C – C) son las de mayor interés sintético.

Basándose en esta metodología, Müllen y su grupo de investigación sintetizaron una serie de nanografenos, a partir de polifenilenos más simples, demostrando así la capacidad de esta nueva técnica como método *bottom-up* de obtención de GNRs.²⁵⁴ En estos estudios se presenta una vía sintética que permite la fabricación precisa y el control atómico de nanografenos de diferentes tamaños y anchuras, mediante el empleo de acoplamiento en superficie de precursores moleculares de menor tamaño para dar lugar a polifenilenos lineales, seguido de su posterior ciclodeshidrogenación. Para visualizar las reacciones químicas y entender el mecanismo catalítico, emplean imágenes de STM interpretadas mediante cálculos de DFT. De esta forma las moléculas adsorbidas en la superficie de Cu(111) o de Au(111) se pueden distinguir inequívocamente al igual que su posterior transformación en nanografenos

²⁵³ R. Gutzler, H. Walch, G. Eder, S. Kloft, W. M. Heckl, M. Lackinger, *Chem. Commun.* **2009**, 4456-4458.

²⁵⁴ a) J. Cai, P. Ruffieux, R. Jaafar, M. Bieri, T. Braun, S. Blankenburg, M. Muoth, A. P. Seitsonen, M. Saleh, X. Feng, K. Müllen, R. Fasel, *Nature* **2010**, *466*, 470-473; b) M. Treier, C. A. Pignedoli, T. Laino, R. Rieger, K. Müllen, D. Passerone, R. Fasel, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 61-67.

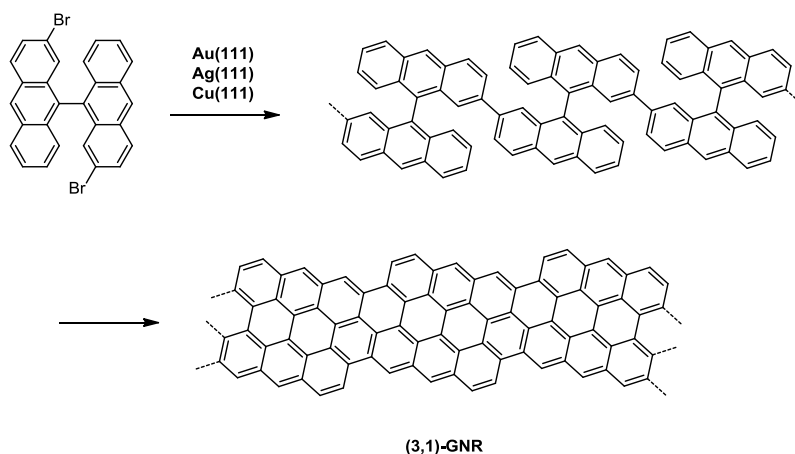
tras el proceso de templado (Esquema 107). Además, son capaces de visualizar las numerosas etapas intermedias como si fueran fotografías instantáneas mostrando que la transformación de los polifenilenos tiene lugar mediante una cascada de reacciones consecutivas de deshidrogenación.



Esquema 107

Ante la necesidad de obtener nanoribbons de grafeno con nuevas estructuras, se ha aprovechado esta metodología para sintetizar con precisión atómica GNRs que presenten un borde quirral en su estructura. En concreto, el grupo de investigación de Diego Peña ha obtenido un (3,1)-GNR quirral sintetizado en superficie que no depende del sustrato metálico empleado.²⁵⁵ De manera que ha sido posible obtenerlo en superficies de Au(111), Ag(111) y Cu(111), demostrando las ventajas adicionales del uso de este monómero en el crecimiento de GRNs de manera precisa y selectiva (Esquema 108). También hay que destacar el aumento significativo en la longitud de la estructura resultante y la baja temperatura del proceso requerida para su formación. Además, la etapa de crecimiento ha sido seguida en detalle mediante la combinación de diversas técnicas espectroscópicas, la microscopía de STM y cálculos de DFT.

²⁵⁵ D. G. de Oteyza, A. García-Lekue, M. Vilas-Varela, N. Merino-Díez, E. Carbonell-Sanroma, M. Corso, G. Vasseur, C. Rogero, E. Guitián, J. I. Pascual, J. E. Ortega, Y. Wakayama, D. Peña, *ACS Nano* **2016**, *10*, 9000-9008.



Esquema 108

3. HIDROCARBUROS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS

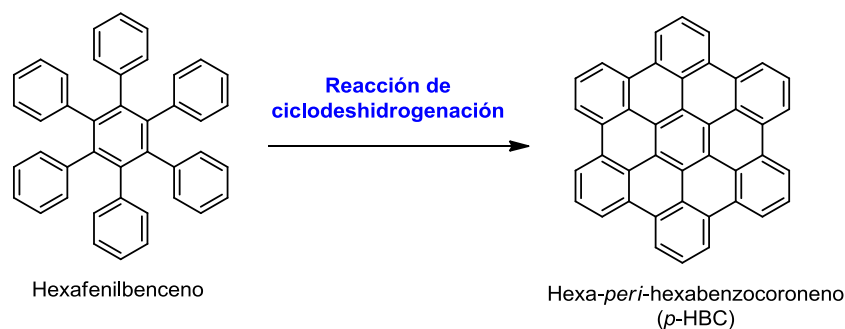
Roland Scholl²⁵⁶ y Erich Clar²⁵⁷ fueron los pioneros en llevar a cabo la síntesis química de hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs, por sus siglas en inglés, *polycyclic aromatic hydrocarbons*) y contribuyeron en su desarrollo durante el siglo XX.^{221,258} En particular, después de que la síntesis del hexa-*peri*-hexabenzocoroneno (*p*-HBC) se estableciera con eficacia mediante la ciclodeshidrogenación intramolecular oxidativa del hexafenilbenceno (Esquema 109), una amplia variedad de PAHs (de tamaños entre 1 y 5 nm) se obtuvieron mediante el diseño controlado de oligofenilenos como precursores. En la última década, los PAHs han atraído un interés sintético y una atención interdisciplinaria como moléculas de grafeno bien definidas estructuralmente por su gran potencial en aplicaciones futuras, como puede ser en nanoelectrónica y optoelectrónica, como cristales líquidos.²⁵⁹

²⁵⁶ a) R. Scholl, C. Seer, R. Weitzenböck, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 2202-2209; b) R. Scholl, C. Seer, *Liebigs. Ann. Chem.* **1912**, 394, 111-177.

²⁵⁷ a) E. Clar, D. G. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2667-2672; b) E. Clar, W. Schmidt, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2673-2680.

²⁵⁸ J. Wu, W. Pisula, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 718-747.

²⁵⁹ a) M. Ball, Y. Zhong, Y. Wu, C. Schenck, F. Ng, M. Steigerwald, S. Xiao, C. Nuckolls, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 267-276; b) W. Pisula, X. L. Feng, K. Müllen, *Chem. Mater.* **2011**, 23, 554-567.



Esquema 109

Además, las propiedades de los hidrocarburos policíclicos aromáticos dependen considerablemente del tamaño, la forma y la simetría de estos sistemas policíclicos y de su funcionalización lateral. Por tanto, un gran desafío para la química actual es desarrollar métodos de síntesis que permitan diseñar y controlar estos extensos sistemas aromáticos policíclicos.

3.1 Estructura geométrica y electrónica de los hidrocarburos policíclicos aromáticos

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos están constituidos por átomos de carbono con hibridación sp^2 que forman anillos de seis miembros. Dos anillos vecinos comparten dos átomos de carbono de tal manera que se forma un sistema conjugado y totalmente plano. Se puede considerar el benceno como el PAH más pequeño, seguido del naftaleno, con un anillo más. Cuantos más anillos se encuentren fusionados, más posibles isómeros existirán.

Un hidrocarburo policíclico aromático presenta la mayor estabilización cuando sus bordes tienen una estructura tipo *armchair*; en cambio, una periferia tipo *zigzag* implica una estabilización por resonancia más reducida y por consiguiente, presenta un bandgap más bajo y una mayor reactividad (Figura 35).²⁶⁰ Por ejemplo, los acenos de mayor tamaño con una periferia exclusivamente de tipo *zigzag* son muy inestables y no se pueden manipular al aire sin que se oxiden a quinonas. Se pueden distinguir tres tipos de estructuras en los bordes: la "bahía" (*bay region*), la "cala" (*cove region*) y el "fiordo" (*fjord region*), figura 35. La región tipo "bahía" es parte de una periferia de tipo *armchair*. Mientras que las regiones de tipo "cala" y "fiordo" son estructuras que se caracterizan por destruir la planaridad en los PAHs puesto que

²⁶⁰ R. Rieger, K. Müllen, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 315-325.

los enlaces con los hidrógenos interfieren estéricamente. Los helicenos constituyen un ejemplo extremo de regiones de tipo "fiordo" en las que la interferencia es tan fuerte que se presentan enantiómeros a temperatura ambiente.²⁶¹

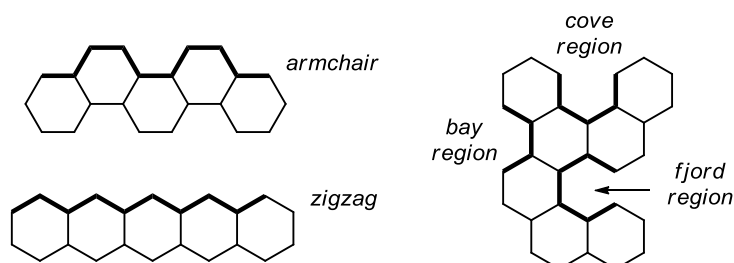


Figura 35

E. Clar desarrolló un sistema fácil para estimar la estabilidad de un hidrocarburo policíclico aromático, conocido como la regla del sexteto de Clar.²⁶² Cuando se dibuja la estructura de los PAHs, los electrones π se pueden agrupar en sextetos en un anillo. En ocasiones, se puede dibujar un círculo en el anillo para indicar este sexteto electrónico, como se aprecia en la figura 36. Por ejemplo, en el tetraceno sólo se puede asignar un sexteto a uno de los anillos, el resto de los 12 electrones π permanecen sin agrupar. Según la regla del sexteto de Clar, los sextetos electrónicos poseen una fuerte estabilización aromática; en cambio, aquellos enlaces que no se puedan incluir en un sexteto están menos estabilizados y son más susceptibles a sufrir una reacción química. Por ejemplo, en el trifenileno, un isómero del tetraceno, todos los 18 electrones se pueden agrupar en sextetos y ser asignados en cada anillo. Como consecuencia, se obtiene una estabilización del sistema muy alta; de hecho, el trifenileno es muy estable incluso bajo drásticas condiciones.

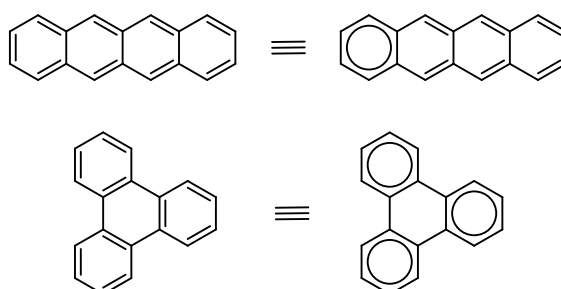


Figura 36

²⁶¹ S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vogtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491-1509.

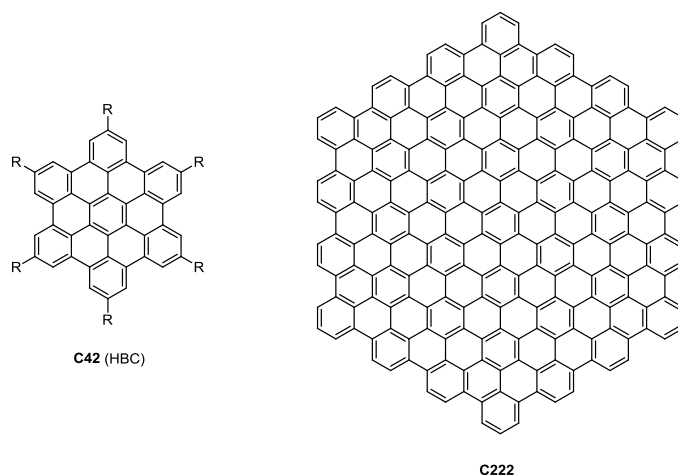
²⁶² E. Clar, *The Aromatic Sextet*, Wiley, London, **1972**.

Esta regla de Clar es bastante efectiva para estimar la estabilización de un hidrocarburo aromático de manera cualitativa. Se han presentado diversos estudios de cálculos mecánico-cuánticos para explicar la regla del sexteto en detalle y establecer predicciones cuantitativas.²⁶³

3.2 Métodos convencionales para la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos presentan un gran interés sintético, no sólo porque se empleen como modelos con sistemas π electrónicos, sino que también se utilizan como precursores para la fabricación de dispositivos electrónicos y optoelectrónicos, en los cuales las estructuras gráficas representan un medio importante para el transporte de electrones.

La síntesis de grafenos de tipo *bottom-up*, vista con anterioridad, se inició a partir de los versátiles protocolos existentes para la obtención de los PAHs. Según la definición dada, las moléculas de grafeno tienen un tamaño de entre 1 y 5 nm y se pueden considerar los nanografenos más pequeños. Hasta ahora, la molécula de nanografeno más grande sintetizada está constituida por 222 átomos de carbono (C222) con un diámetro de 3.2 nm,²⁶⁴ mientras que una de las más pequeñas y que más se investiga, el hexa-*peri*-hexabenzocoroneno (HBC, C42), tiene un tamaño de aproximadamente 1.4 nm (Figura 37).



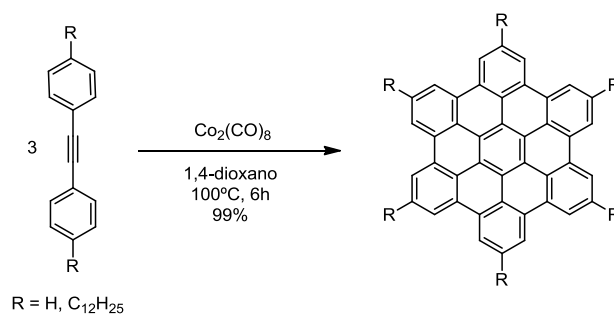
²⁶³ a) Z. B. Maksic, D. Baric, T. Müller, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10135-10147; b) A. Misra, D. J. Klein, T. Morikawa, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1151-1158.

²⁶⁴ C. D. Simpson, J. D. Brand, A. J. Berresheim, L. Przybilla, H. J. Räder, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *6*, 1424-1429.

Figura 37

El protocolo sintético para la obtención de las moléculas de grafeno de mayor tamaño está constituido, principalmente por dos etapas: en primer lugar, la síntesis de los precursores oligofenilenos, solubles y no planos, y, posteriormente, una ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular que da lugar a los hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Hasta la fecha, existen dos rutas sintéticas que han demostrado ser las principales para sintetizar dichos precursores. Una forma elegante y fácil de acceso se trata de la reacción de ciclotrimerización, catalizada por cobalto (octacarbonildicobalto), a partir de los difenilacetilenos apropiados para dar lugar a PAHs de simetría hexagonal (Esquema 110).²⁶⁵ Las condiciones de reacción utilizadas para la ciclotrimerización toleran tanto sustituyentes halogenados como alquilo, por lo que esta reacción resulta ser una ruta versátil y además, ofrece la posibilidad de introducir sustituyentes que otorguen solubilidad a los PAHs resultantes (extremadamente insolubles si no tuvieran dichos sustituyentes).

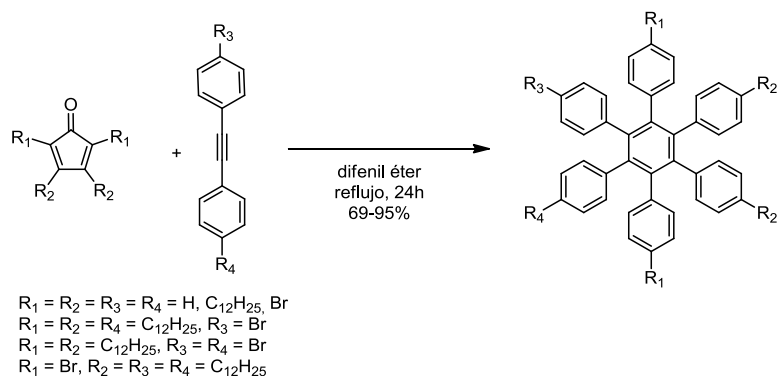


Esquema 110

Un procedimiento más general hacia los hexafenilbencenos es la reacción de cicloadición de Diels-Alder entre tetraarilciclopentanodienonas y difenilacetilenos (Esquema 111).²⁶⁶ Este método requiere más esfuerzos sintéticos pero abre nuevas posibilidades de funcionalización. Este procedimiento ha permitido sintetizar HBCs asimétricos con diferentes grupos funcionales.

²⁶⁵ a) K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8; b) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915.

²⁶⁶ W. Dilthey, G. Hurtig, *Chem. Ber.* **1934**, *67*, 495-496.



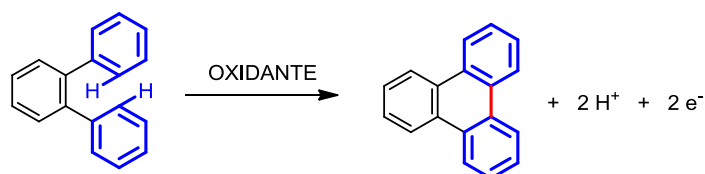
Esquema 111

De manera que ambas rutas sintéticas, reacción de ciclotrimerización y reacción de Diels Alder, permiten la obtención de oligofenilenos como precursores, los cuales se caracterizan y procesan con facilidad.

3.2.1 Ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular. Reacción de Scholl

La etapa final de la síntesis de los hidrocarburos policíclicos aromáticos se trata de la ciclodeshidrogenación oxidativa, también conocida como reacción de Scholl, de los adecuados oligofenilenos.

La reacción de Scholl²⁶⁷ es una de las reacciones de formación de enlace carbono-carbono más antiguas y ha sido utilizado ampliamente para la ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular de una gran variedad de hidrocarburos polibencenoides. En su forma más simplificada, la reacción de Scholl puede representarse como la formación del enlace C – C mediante una oxidación intramolecular entre dos anillos bencénicos (Esquema 112).



Esquema 112

²⁶⁷ a) R. Scholl, J. Mansfeld, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1734-1746; b) P. Kovacic, M. B. Jones, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 357-379.

La reacción de Scholl puede llevarse a cabo utilizando una amplia variedad de oxidantes tales como FeCl_3 ,^{221,268} CuCl_2 o $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y AlCl_3 ,²⁶⁹ $\text{Ti}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$ en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ o $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$,²⁷⁰ $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en MeCN ,^{270a,271} $(\text{Et}_3\text{O}^+\text{SbCl}_6^-)$,²⁷² SbCl_5 ,²⁷³ MoCl_5 ,²⁷⁴ etc. Además, también se puede llevar a cabo mediante oxidación electroquímica.²⁷⁵

Tras numerosos estudios, hoy en día sigue existiendo un intenso debate sobre el mecanismo que presenta la reacción de Scholl. G. Baddeley fue el primero en proponer que el mecanismo implica la formación de un complejo σ entre el ácido de Lewis y el compuesto aromático, seguido de la formación de un catión arenio, un ataque electrófilo y finalmente una deshidrogenación.²⁷⁶ Esta hipótesis fue reformulada más adelante por C. D. Nenitzescu y A. T. Balaban.²⁷⁷ Por otra parte, J. Kenner fue el primero en proponer un mecanismo catión radicalario para la reacción de Scholl.²⁷⁸ Esta teoría fue también apoyada con posterioridad por J. J. Rooney y R. C. Pink²⁷⁹, y más tarde por G. A. Clover.²⁸⁰

²⁶⁸ a) A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744; b) N. Boden, R. J. Bushby, G. Headdock, O. R. Lozman, A. Wood, *Liq. Cryst.* **2001**, *28*, 139-144.

²⁶⁹ a) C. D. Simpson, G. Mattersteig, K. Martin, L. Gherghel, R. E. Bauer, H. J. Räder, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3139-3147; b) C. Kübel, K. Eckhardt, V. Enkelmann, G. Wegner, K. Müllen, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 879-886.

²⁷⁰ a) A. McKillop, A. G. Turrell, D. W. Young, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504-6512; b) L. F. Silva, V. M. T. Carneiro, *Synthesis* **2010**, *7*, 1059-1074.

²⁷¹ a) J. B. Aylward, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1268-1270.

²⁷² a) R. Rathore, A. S. Kumar, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5847-5856; b) T. Mori, J. Shinkuma, M. Sato, H. Saito, T. Wada, Y. Inoue, *Enantiomer* **2002**, *7*, 115-118.

²⁷³ a) J.-S. Yang, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5321-5322; b) S. Yamaguchi, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12087-12088.

²⁷⁴ a) B. Kramer, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3549-3554; b) S. R. Waldvogel, E. Aits, C. Holst, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **2002**, 1278-1279; c) P. Kovacic, R. M. Lange, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 968-972; d) S. R. Waldvogel, *Synlett.* **2002**, 622-624.

²⁷⁵ a) A. Ronlan, O. Hammerich, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7132-7138; b) A. Ronlan, V. D. Parker, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1014-1016; c) R. Rathore, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7479-7490.

²⁷⁶ G. Baddeley, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1935**, 303-309.

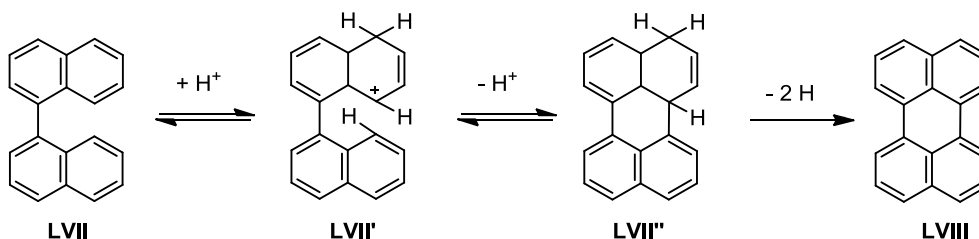
²⁷⁷ C. D. Nenitzescu, A. T. Balaban, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2109-2116.

²⁷⁸ J. Kenner, *J. Soc. Chem. Ind.* **1933**, *42*, 470.

²⁷⁹ J. J. Rooney, R. C. Pink, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 142-143.

²⁸⁰ G. A. Clover, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2519-2526.

En primer lugar, veremos el mecanismo catión arenio en el que se protona un compuesto aromático (LVII), y el complejo σ electrófilo (LVII') reacciona con otro centro aromático para generar un nuevo enlace C – C. La desprotonación da lugar al intermedio (LVII''), y la posterior deshidrogenación restaura la aromaticidad del compuesto, obteniéndose así el producto condensado LVIII (Esquema 113).



Esquema 113

Numerosos estudios experimentales respaldan este mecanismo. Por ejemplo, el aislamiento de un análogo al intermedio dihidrogenado (LVII'') fue descrito por E. Clar en 1930.²⁸¹ Diversos grupos de investigación han propuesto que los ácidos de Brønsted están implicados como catalizadores en la reacción de Scholl. Presumiblemente, trazas de HCl o agua aceleran la reacción mediante la formación del complejo $H[AlCl_3OH]$ obtenido a partir del $AlCl_3$ y HCl.²⁸² Además presentan trabajos en los que la deshidrogenación de ciertos compuestos aromáticos puede ocurrir no sólo en presencia de $AlCl_3$ o de otro ácido de Lewis similar, sino también en medios de tipo HF anhidro²⁸³ (ácido no oxidante), condiciones en las que no se puede formar un catión radical. Sin embargo, el intermedio catión arenio, clave en este tipo de mecanismo, sí que se podría obtener en presencia de cualquier tipo de ácido, de Lewis o Brønsted.

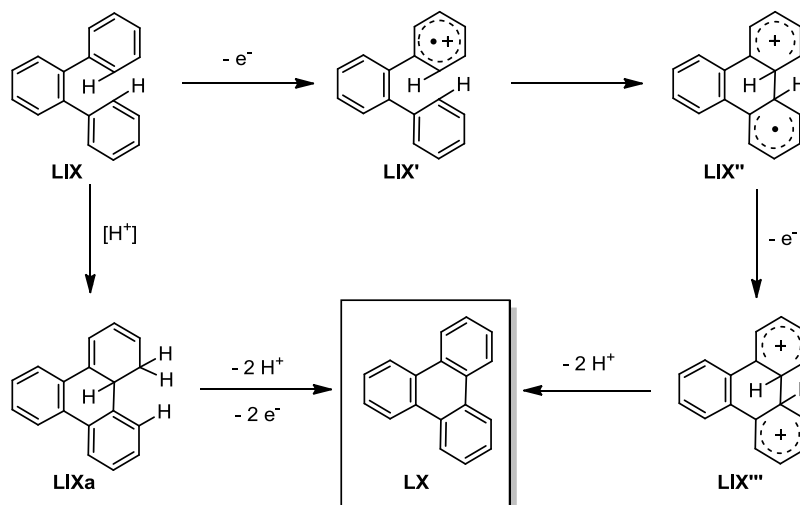
El segundo mecanismo defendido por Kenner, Rooney y Clover implica la formación de cationes radicales (formados mediante la oxidación de un electrón, Esquema 114). En primer lugar, se genera un catión radicalario (LIX') a partir del compuesto aromático de partida mediante la oxidación de un electrón. A continuación, se lleva a cabo la reacción de formación de un nuevo enlace C – C con otro grupo aromático (LIX''). Por último, la posterior

²⁸¹ E. Clar, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 112-120.

²⁸² a) G. Baddeley, *J. Chem. Soc.* **1950**, 994-997; b) G. Baddeley, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1935**, 303-309.

²⁸³ J. H. Simons, R. E. McArthur, *J. Ind. Eng. Chem.* **1947**, 39, 364-367.

deshidrogenación con la correspondiente pérdida de dos átomos de hidrógeno da lugar al producto final **LX**.



Esquema 114. Mecanismo catión radicalario (**LIX**→**LIX'**→**LIX''**→**LX**) y mecanismo catión arenio (**LIX**→**LIXa**→**LX**) de la reacción de Scholl.

La división ante estos dos posibles mecanismos, durante los últimos años, ha llevado a una intensa discusión, principalmente, entre los grupos de investigación de Benjamin T. King y Rajendra Rathore. La diferencia entre estos dos mecanismos no es nada trivial, puesto que el factor clave de esta diferencia reside en el hecho de que la mayoría de los ácidos de Lewis utilizados en la reacción de Scholl son también, al mismo tiempo, agentes oxidantes débiles o fuertes. De manera que el problema recae fundamentalmente en el uso del FeCl_3 , que es el oxidante que se utiliza más comúnmente, ya que es tanto ácido de Lewis como un oxidante capaz de catalizar o mediar una gran variedad de reacciones. Por esta razón, experimentos con FeCl_3 o MoCl_5 no pueden dar una respuesta directa sobre el mecanismo de reacción implicado.

B. T. King y colaboradores han publicado una serie de estudios, teóricos y experimentales, en los que defienden el mecanismo catión arenio.²⁸⁴ Estudios computacionales llevan a la conclusión de que el camino mecanístico que implica la presencia de un catión arenio está favorecido termodinámicamente, tanto en condiciones de vacío como solvatadas, ya que los estados de transición tienen una energía menor que aquellos encontrados para el mecanismo radicalario. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para

²⁸⁴ a) P. Rempala, J. Kroulík, B. T. King, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15002-15003; b) B. T. King, J. Kroulík, C. R. Robertson, P. Rempala, C. L. Hilton, J. D. Korinek, L. M. Gortari, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2279-2288; c) P. Rempala, J. Kroulík, B. T. King, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5067-5081.

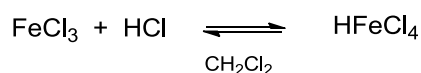
llevar a cabo estos cálculos las interacciones de los reactivos con el sustrato orgánico de partida no fueron tenidas en cuenta, lo cual podría dar lugar a variaciones considerables en las energías calculadas. Métodos computacionales más avanzados podrían esclarecer algo más la comprensión de este proceso.

Por otra parte, R. Rathore y colaboradores han llevado a cabo un estudio detallado de la reacción de Scholl de compuestos aromáticos electrodonores en presencia de diversos oxidantes en medio ácido, centrándose, principalmente, en la combinación DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona)/MeSO₃H.²⁸⁵ Previamente, este mismo sistema había sido empleado por estos autores para sintetizar un gran número de trifenilenos y hexa-peri-hexabenzocorenenos bajo condiciones suaves de reacción.²⁸⁶ En estos trabajos presentan una serie de evidencias relevantes que sugieren que para muchos *o*-terfenilos, tales como el compuesto **LIX**, la reacción procede mediante intermedios de tipo catión radicalario, tales como **LIX'** y **LIX''** (Esquema 114):

- a) La necesidad de tener que utilizar agentes oxidantes fuertes, tales como el cloruro de hierro (FeCl₃), para la reacción de Scholl, es incompatible con el mecanismo ión arenio. Puesto que el papel del oxidante en el mecanismo catión arenio es el de restaurar la aromaticidad en los intermedios dihidrogenados (**LIXa**, Esquema 114), y esto se puede conseguir fácilmente utilizando oxidantes débiles, como por ejemplo el yodo o el oxígeno.
- b) Los precursores electrodonores empleados en la reacción de Scholl que tienen unos potenciales de oxidación inferiores a 1.7 V (respecto SCE, *saturated calomel electrode*) pueden ser oxidados fácilmente a los correspondientes cationes radicalarios empleando DDQ/H⁺ o FeCl₃ como oxidantes. En cambio, los precursores electrodeficientes, con potenciales de oxidación superiores a 1.7 V (respecto ECS), permanecen inalterados ante estas condiciones.
- c) Se ha observado que en la reacción de Scholl se puede conseguir una conversión total si se emplea FeCl₃ y se burbujea nitrógeno o argón en la mezcla de reacción para eliminar el ácido clorhídrico gaseoso que se forma durante el proceso (Esquema 115). Este hecho contradice la hipótesis de King y colaboradores^{284b} en la que establecen que la reacción de Scholl se ve acelerada debido a la producción de 2 equivalentes de ácido por cada enlace formado C – C.

²⁸⁵ L. Zhai, R. Shukla, S. H. Wadumethrige, R. Rathore, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4748-4760.

²⁸⁶ L. Zhai, R. Shukla, R. Rathore, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3474-3477.

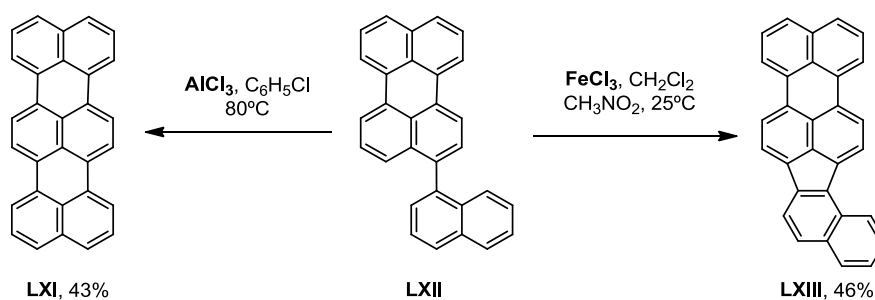


Esquema 115

En este caso, también hay que tener en cuenta que estos estudios de Rathore y colaboradores no incluyen compuestos con potenciales de oxidación más bajos ni sistemas aromáticos de mayor tamaño.

Además un factor que sigue contribuyendo a esta controversia entre ambos mecanismos es que los iones arenios y los cationes radicalarios puedan coexistir e incluso intercambiarse bajo las condiciones de reacción de la ciclodeshidrogenación oxidativa.

Un estudio interesante fue llevado a cabo por K. Müllen y colaboradores, en el que mostraban que el 3-(1-naftil)perilene (**LXII**) experimenta acoplamiento oxidativo para dar lugar a los compuestos **LXI** o **LXIII** dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 116).²⁸⁷ El compuesto **LXII** en presencia de FeCl_3 en diclorometano forma **LXIII** en un 46% de rendimiento, mientras que la reacción análoga con AlCl_3 en clorobenceno da lugar al compuesto **LXI** con un 43% de rendimiento. Estos resultados ponen de manifiesto que la ciclodeshidrogenación de hidrocarburos aromáticos en presencia de ácido de Lewis oxidantes o no oxidantes, generalmente, transcurre por mecanismos diferentes.



Esquema 116

- **Factores de control de la reacción de Scholl:**

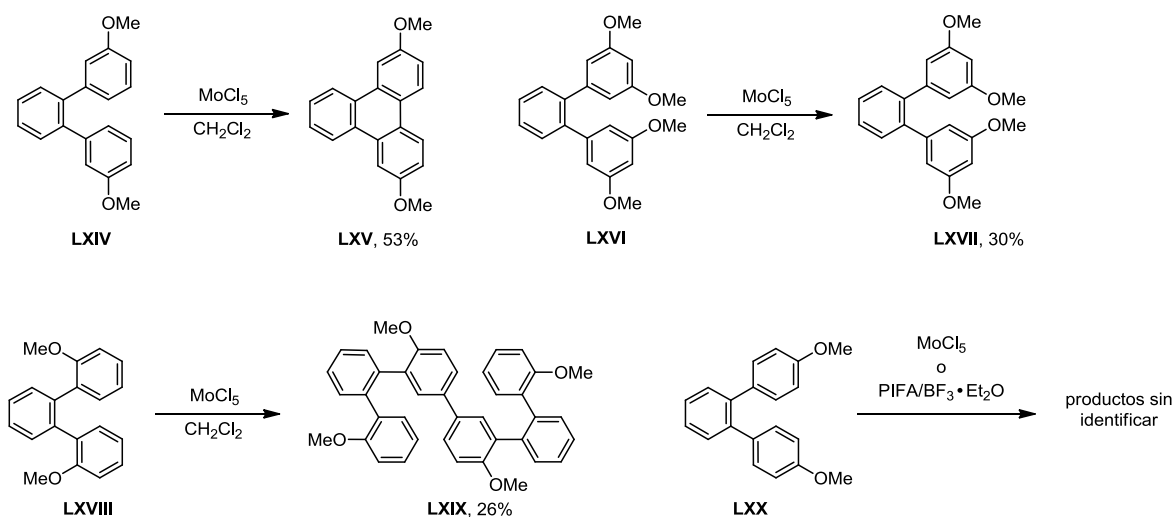
En muchas ocasiones la reacción de Scholl da lugar en cierto modo a resultados impredecibles. King y colaboradores llevaron a cabo un estudio para establecer una serie de factores a tener en cuenta a la hora de aplicar la reacción de Scholl.^{284b} Llevaron a cabo un

²⁸⁷ Y. Avlasevich, C. Kohl, K. Müllen, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 1053-1057.

estudio sistemático de la ciclación de terfenilos con distintos sustituyentes con el fin de poder predecir el resultado final según el efecto de dicho sustituyente en el sustrato de partida.

Tras este estudio, pudieron observar que para oligofenilenos no sustituidos de pequeño tamaño (por ejemplo, *o*-terfenilo), la reacción de Scholl en la mayoría de los casos no tiene lugar o si ocurre se da con un rendimiento muy bajo ($\approx 20\%$), como consecuencia de la oligomerización de los productos. La incorporación de los grupos de bloqueo adecuados puede evitar dicha oligomerización y dirigir la reacción, como ocurre en las sustituciones electrófilas aromáticas.

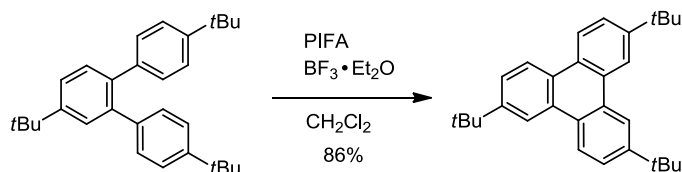
Los grupos activantes y *orto,para*-dirigentes (que sean compatibles con las condiciones oxidantes ácidas), como por ejemplo los grupos metoxilo, podrán dirigir la formación del nuevo enlace C – C, dándose dos posibles situaciones: dirigirán en posición *para*- con respecto a los grupos metoxilo (**LXIV**, Esquema 117), o en posiciones *para*- con respecto a uno de los metoxilo y *orto*- con respecto al otro (**LXVI**, Esquema 117). No encontraron ninguna evidencia para la posible formación de enlaces en posición *orto*- con respecto a los 2 grupos metoxilo (**LXVIII**, Esquema 117) y no se forma ningún enlace en la posición *meta*- con respecto a los grupos metoxilo (**LXX**, Esquema 117). De manera que en sustratos con sustituyentes localizados en las posiciones adecuadas, la ciclación intramolecular compite eficazmente con la oligomerización.



Esquema 117

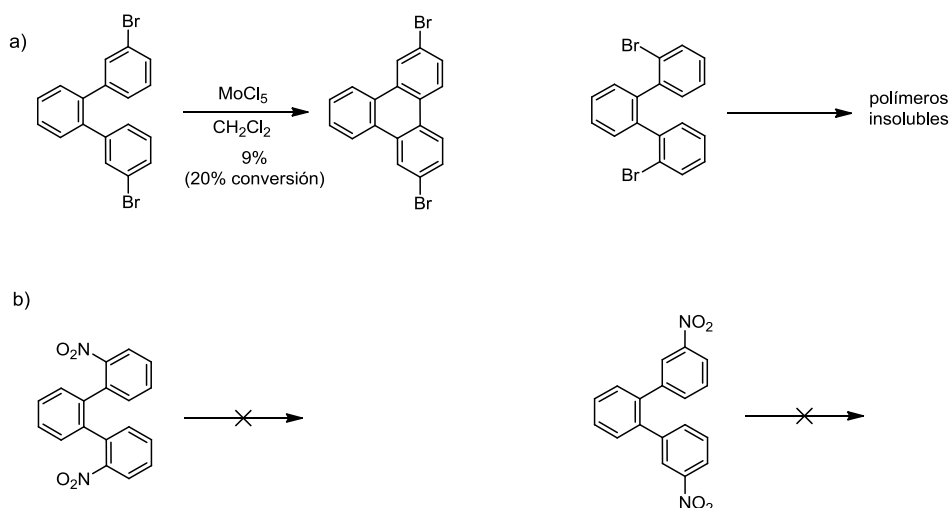
Otro grupo sustituyente que evita la oligomerización es el grupo *t*-butilo. En este caso, el carácter *orto,para*-dirigente de los grupos *t*-butilo en la formación del nuevo enlace es

prácticamente despreciable, puesto que en la reacción de Scholl actúan como *meta*-dirigentes (Esquema 118).



Esquema 118

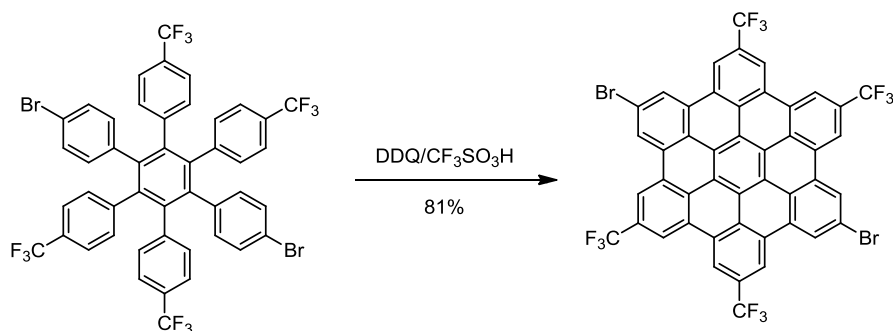
También se estudió la influencia de los grupos desactivantes del anillo aromático. Los átomos de bromo, que son grupos desactivantes débiles, actúan de manera similar a los grupos metoxilo, puesto que en la reacción de Scholl también orientan en *orto* y *para* (Esquema 119a). Mientras que los grupos nitro, fuertes desactivantes y *meta*-dirigentes, inhiben la reacción (Esquema 119b).



Esquema 119

Sin embargo, recientemente, David J. Jones y colaboradores han demostrado que incluso arenos electrodeficientes pueden acoplar utilizando un sistema que consiste en un oxidante y un super ácido.²⁸⁸ El hexafenilbenceno del siguiente esquema 120, que tiene como sustituyentes los grupos electroattractores Br, F y CF₃, puede ciclarse mediante el uso de la combinación DDQ/CF₃SO₃H para dar lugar al hexa-*peri*-benzocoroneno correspondiente con un buen rendimiento.

²⁸⁸ D. J. Jones, B. Purushothaman, S. Ji, A. B. Holmes, W. W. H. Wong, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8066-8068.



Esquema 120

- **Reacoplamiento en la reacción de Scholl:**

Hay que destacar el alto potencial de la reacción de Scholl demostrado a través de las numerosas síntesis que han dado lugar a la obtención de nanoribbons de grafeno de muy diversos tamaños (incluso superando los 600 nm de anchura), además de la obtención de hidrocarburos policíclicos aromáticos con anillos de siete u ocho miembros, como ya veremos más adelante. La gran versatilidad y utilidad de la reacción de Scholl surgen de su capacidad para formar múltiples enlaces arilo-arilo entre vértices C-H sin funcionalizar. Sin embargo, en ocasiones, presenta algunos inconvenientes debido a la migración de grupos alquilo o arilo o por reacoplamiento de la propia estructura,²⁸⁹ lo que da lugar a productos inesperados y, en ocasiones, no identificados.

La migración de grupos alquilo bajo condiciones de Friedel-Crafts²⁹⁰ y reacoplamiento estructurales que conducen a la obtención de PAHs planos a partir de oligofenilenos no planos²⁹¹ se conocen desde mucho tiempo atrás, al igual que las isomerizaciones degeneradas²⁹² del bifenilo bajo condiciones de ácido de Lewis. Sin embargo, la primera observación de una transposición de los sustituyentes durante el proceso de ciclodeshidrogenación fue presentada por Müllen en 2007.²⁹³ En este estudio se obtiene de manera inesperada un dimetoxi-hexa-*peri*-benzocoroneno (*meta*-dimetoxi HBC) en lugar del

²⁸⁹ a) J. L. Ormsby, T. D. Black, C. L. Hilton, Bharat, B. T. King, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11370-11378; b) S. L. Skraba-Joiner, E. C. McLaughlin, A. Ajaz, R. Thammatam, R. P. Johnson, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9578-9583.

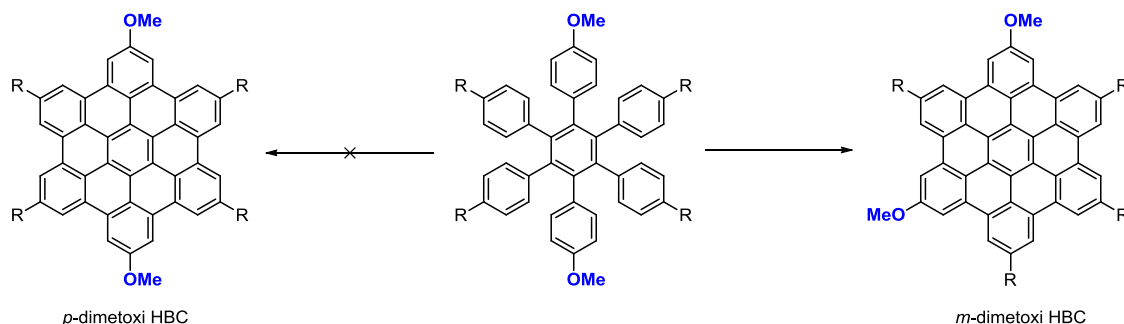
²⁹⁰ A. T. Balaban, C. D. Nenitzescu, *Friedel-Crafts and Related Reaction*; G. A. Olah, Ed.; Wiley & Sons: New York, **1964**, Vol. 2, pp 979-1047.

²⁹¹ M. Müller, V. S. Iyer, C. Kübel, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1607-1610.

²⁹² A. Necula, A. Racoveanuschiketanz, M. D. Gheorghiu, L. T. Scott, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3448-3451.

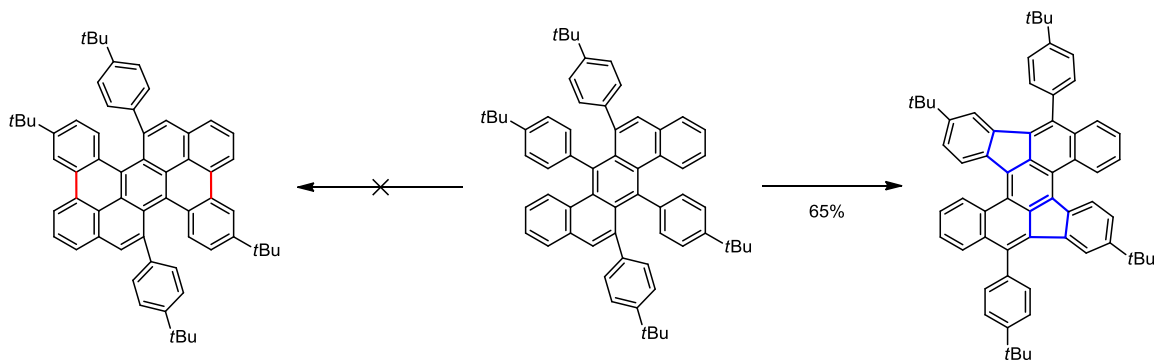
²⁹³ X. Dou, X. Yang, G. J. Bodwell, M. Wagner, V. Enkelmann, K. Müllen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2485-2488.

esperado *para*-dimetoxi HBC, tras llevar a cabo la reacción intramolecular de Scholl (Esquema 121).



Esquema 121

Otro ejemplo en el que tras llevar a cabo la reacción de Scholl se forma de manera inesperada anillos de cinco miembros como consecuencia de una alta selectividad en la migración 1,2 de grupos arilo, ha sido también desarrollado por Müllen y colaboradores muy recientemente (Esquema 122).²⁹⁴ Los resultados teóricos obtenidos en este estudio sugieren que la formación del análogo al bistetraceno con anillos de cinco miembros está controlado cinéticamente, mientras que el producto esperado de seis miembros está termodinámicamente más favorecido. Estos resultados experimentales y teóricos pueden aportar nuevas percepciones para el aún controvertido mecanismo de la reacción de Scholl.

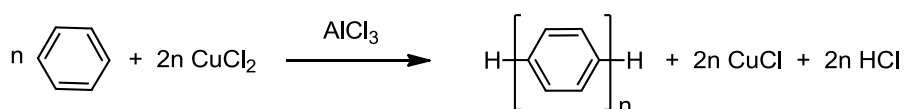


Esquema 122

- **Aplicación de la reacción de Scholl a la síntesis de nanografenos:**

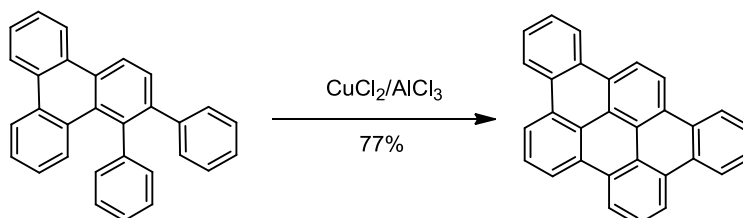
²⁹⁴ J. Liu, A. Narita, S. Osella, W. Zhang, D. Schollmeyer, D. Beljonne, X. Feng, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2602-2608.

Las primeras reacciones de Scholl se remontan al año 1910 cuando R. Scholl y C. Seer emplearon AlCl_3 fundido bajo atmósfera de oxígeno como oxidante para fusionar biarilos, como por ejemplo el 1,1'-binaftilo, para dar lugar a compuesto aromáticos *peri*-condensados.²⁹⁵ En 1942, Allen y Pingert llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se calentaba *orto*-terfenilos en presencia de AlCl_3 fundido para dar lugar al trifenileno como producto final.²⁹⁶ En 1960, Kovacic se aprovechó de la eficacia del AlCl_3 , como catalizador, y del CuCl_2 , como oxidante, para facilitar la formación de enlaces arilo-arilo y así polimerizar benceno y sus derivados bajo condiciones de reacción suaves (Esquema 123).²⁹⁷ Estas condiciones de reacción de polimerización sirvieron como base para establecer la ciclodeshidrogenación intramolecular selectiva de oligofenilenos para la síntesis de una gran variedad de hidrocarburos policíclicos aromáticos.



Esquema 123

El uso de las condiciones suaves de oxidación catalizadas por un ácido de Lewis permitieron que el difeniltrifenileno diera lugar al tribenzo[*b,n,pqr*] a temperatura ambiente, evitando la ciclodeshidrogenación parcial o la dimerización (Esquema 124).²⁹⁸



Esquema 124

La introducción de cadenas laterales solubilizantes en hidrocarburos aromáticos extendidos permite la caracterización por espectroscopía de RMN y su procesamiento con

²⁹⁵ R. Scholl, C. Seer, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 330-341.

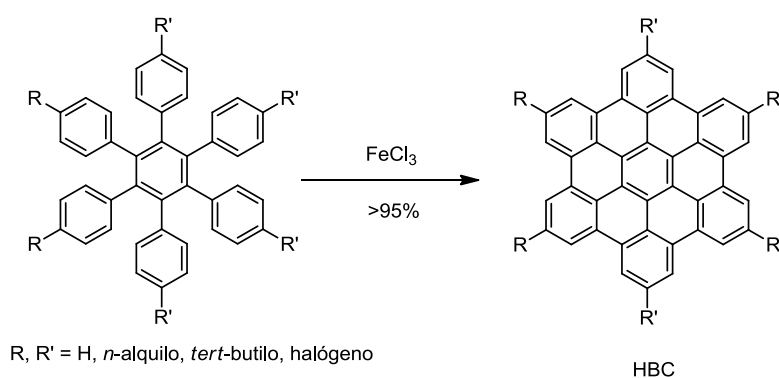
²⁹⁶ C. F. H. Allen, F. P. Pingert, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1356-1371.

²⁹⁷ P. Kovacic, M. B. Jones, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 357-379.

²⁹⁸ M. Müller, H. Mauermann-Düll, M. Wagner, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1583-1586.

disolventes orgánicos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los ácidos de Lewis, además de favorecer la ciclodeshidrogenación oxidativa de oligofenilenos, también pueden promover la alquilación reversible de Friedel-Crafts. De manera que si se utiliza AlCl_3 como catalizador el sistema aromático puede verse afectado por desalquilaciones o migraciones de las cadenas alquílicas laterales. Por tanto, es necesario llevar a cabo una optimización de las condiciones de ciclación más apropiadas para conseguir rendimientos satisfactorios. Mediante la sustitución de AlCl_3 por otro ácido de Lewis más débil, como el FeCl_3 , se puede conseguir una retención del patrón de sustitución.²⁹⁹

Siguiendo estos conceptos se abrió la puerta para la síntesis de una gran variedad de derivados con sustituyentes halogenados o alquilados del hexa-*peri*-hexabenzocoroneno (HBC) a partir del hexafenilbenceno funcionalizado (Esquema 125). Los compuestos aromáticos resultantes con sustituyentes *n*-alquilo constituyen lo que se conoce como cristales líquidos (mesofase) que están orientados y empaquetados en columnas en forma de disco.³⁰⁰



Esquema 125

La gran versatilidad de la reacción de ciclodeshidrogenación oxidativa de oligofenilenos como método sintético para la preparación de hidrocarburos totalmente bencénicos de mayor tamaño queda reflejada en la multitud de compuestos aromáticos obtenidos de diversas topologías, inaccesibles de otra manera. Un resumen de este tipo de arenos se muestra en la figura 38.²⁹⁹

²⁹⁹ V. S. Iyer, M. Wehmeier, J. D. Brand, M. A. Keegstra, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1604-1607.

³⁰⁰ a) P. Herwig, C. W. Kayser, K. Müllen, H. W. Spiess, *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 510-513; b) S. Ito, M. Wehmeier, J. D. Brand, C. Kübel, R. Epsch, J. P. Rabe, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4327-4342.

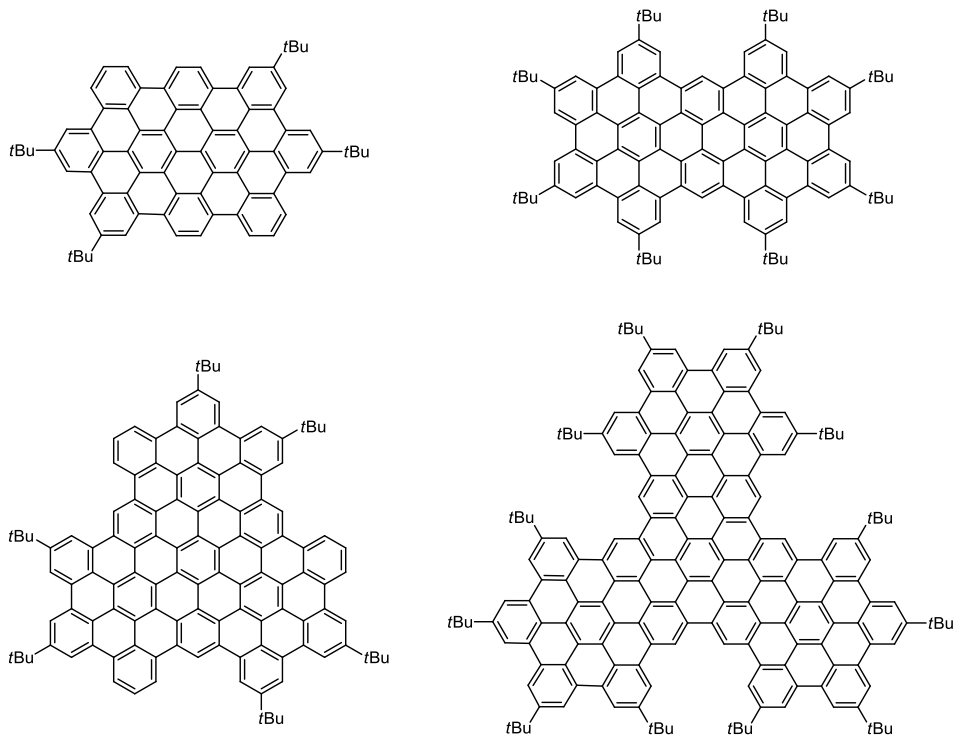
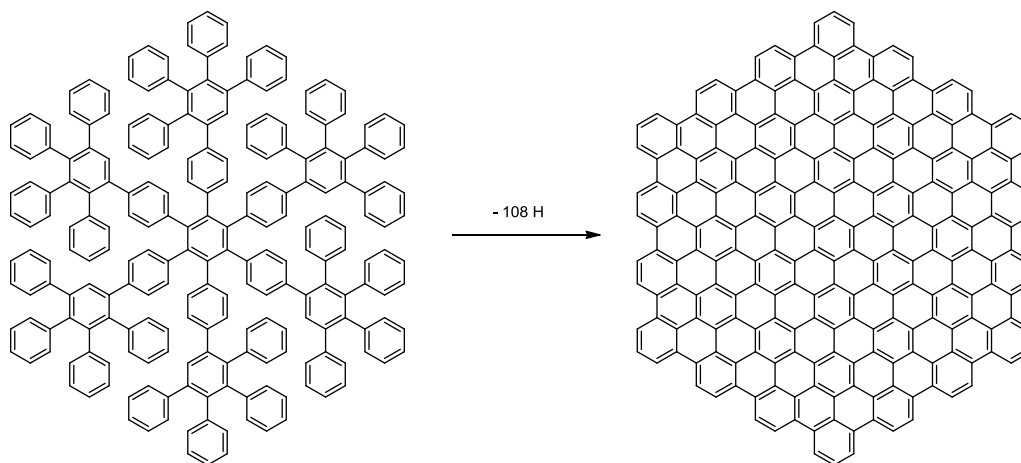


Figura 38

El hidrocarburo policíclico aromático más grande sintetizado hasta la fecha mediante reacciones de ciclodeshidrogenación y aplicando estas últimas condiciones de reacción, consiste en una molécula constituida por 222 átomos de carbono (Esquema 126).²⁶⁴ Lo más destacable de esta síntesis es que se han formado 54 nuevos enlaces en un único paso.



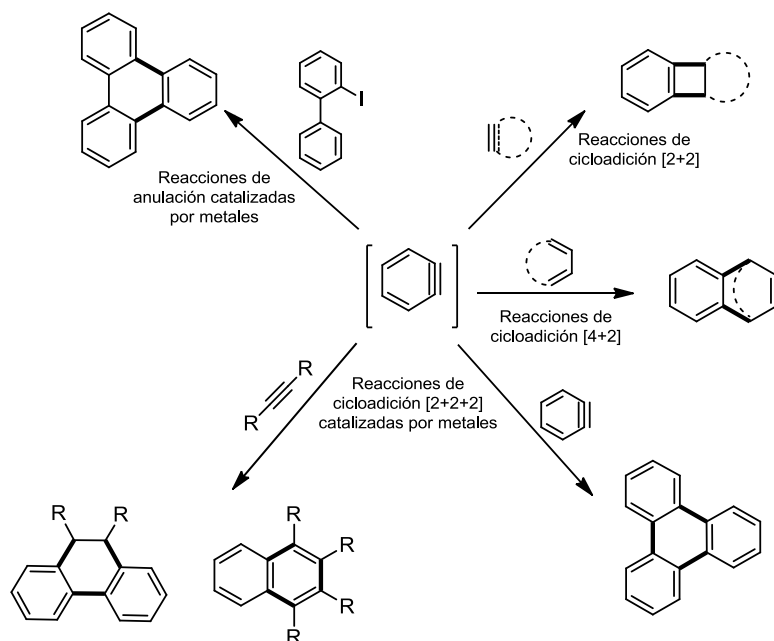
Esquema 126

3.3 Métodos no convencionales para la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos

Durante las dos últimas décadas, se han desarrollado métodos sintéticos escalables y con altos rendimientos para la fabricación de moléculas de grafeno. Como ya se ha explicado en el apartado anterior, estos métodos se basan generalmente en la ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular, reacción de Scholl, de oligofenilenos diseñados previamente como precursores. Sin embargo, el alcance de estas metodologías se ve limitado en ocasiones debido a una serie de factores, como pueden ser los siguientes: que tengan lugar reacciones de ciclodeshidrogenación incompletas, cloraciones y transposiciones estructurales imprevistas durante la reacción de Scholl. De manera que esto ha llevado al desarrollo de nuevos métodos no convencionales que permiten obtener moléculas de grafeno con las propiedades (opto)-electrónicas deseadas.

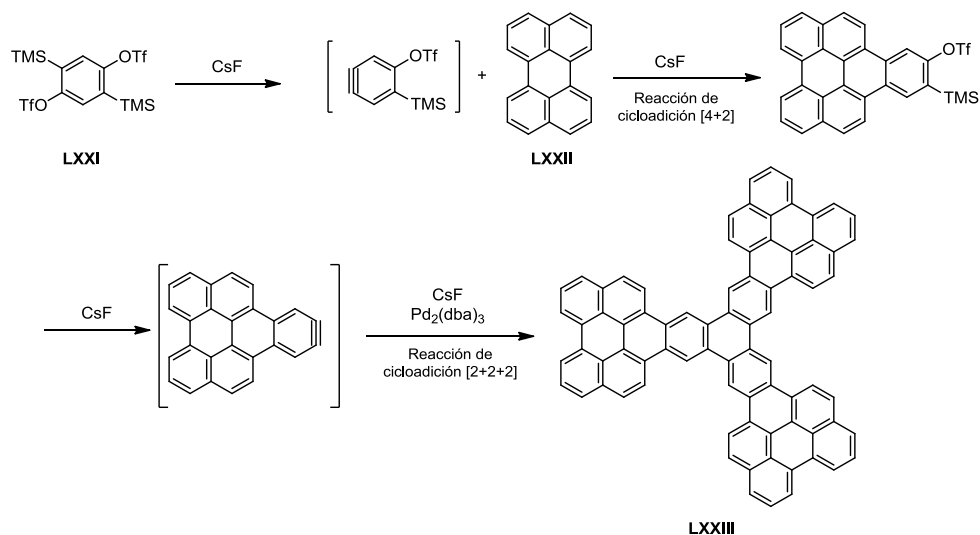
Entre las diversas herramientas sintéticas para la obtención de los PAHs, la química de arinos juega un papel importante, como se verá más adelante. En particular, las reacciones de cicloadición [4+2] o [2+2+2] de arinos permiten la incorporación de anillos aromáticos mediante la formación de dos o más enlaces carbono-carbono en un único paso. Por consiguiente existen diversas estrategias sintéticas basadas en la química de arinos que dan lugar a un aumento significativo en la complejidad de las estructuras (Esquema 127) y constituyen un campo de aplicación muy interesante para la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos extendidos.³⁰¹

³⁰¹ D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981-6013.



Esquema 127

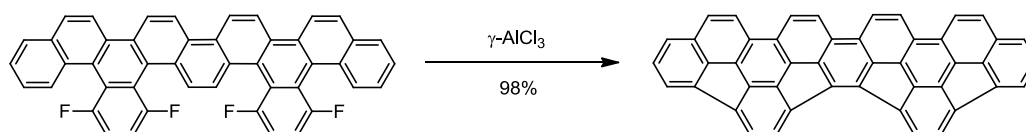
Hay que destacar que esta metodología no se limita a la ciclotrimerización de arinos monocíclicos, sino que su alto potencial se pone de manifiesto, por ejemplo, en la síntesis del compuesto **LXXIII** de simetría C_3 , partiendo del precursor **LXXI** y del perileno **LXXII** (Esquema 128).³⁰²



Esquema 128

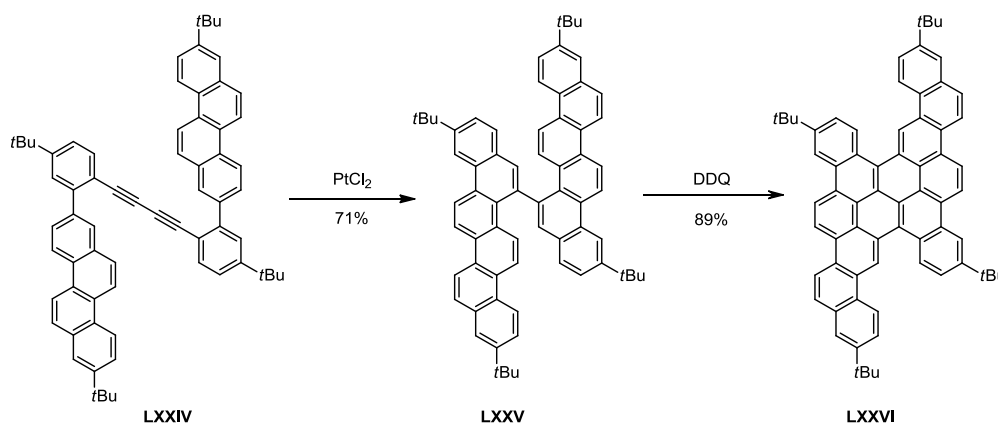
³⁰² B. Schuler, S. Collazos, L. Gross, G. Meyer, D. Pérez, E. Guitián, D. Peña, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9004-9006.

Además de las cicloadiciones [2+2+2] catalizadas por paladio, otras reacciones catalizadas por metales se han utilizado de manera eficaz para la construcción de moléculas de grafeno. Por ejemplo, la reacción de arilación C – H catalizada por paladio se ha utilizado ampliamente para la preparación de PAHs no planos que incorporan anillos de cinco miembros.³⁰³ En particular, Amsharov y colaboradores han desarrollado una reacción de arilación C-H de fluoroarenos mediante activación C-F, permitiendo así el uso poco convencional de los enlaces C-F para el acoplamiento intramolecular arilo-arilo y dando lugar al correspondiente hidrocarburo policíclico aromático (Esquema 129).³⁰⁴



Esquema 129

También se han desarrollado protocolos sintéticos basados en reacciones de cicloaromatización electrófila, catalizadas por paladio, platino o rutenio, de biarilos *orto*-alquilados para formar estructuras tipo fenantreno. Como se representa en la conversión del precursor **LXXIV** para dar [6]fenantreno **LXXV**, lo que permite la síntesis de la molécula de grafeno **LXXVI** mediante la posterior ciclodeshidrogenación (Esquema 130).³⁰³



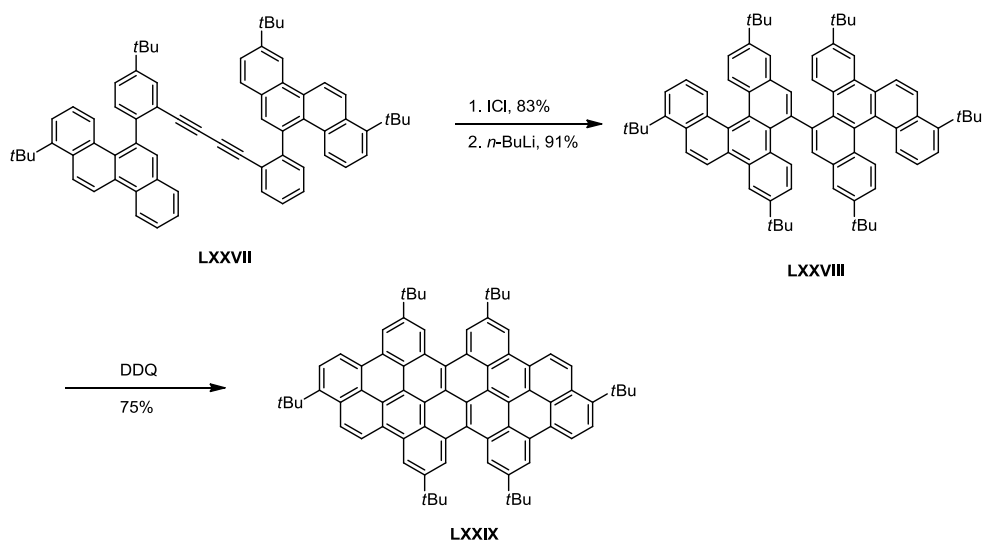
Esquema 130

En particular, la cicloaromatización mediada por ICl de biarilos *orto*-alquilados puede servir como método alternativo libre de metales para la obtención de fenacenos halogenados,

³⁰³ T. Jin, J. Zhao, N. Asao, Y. Yamamoto, *Chem.- Eur. J.* **2014**, *20*, 3554-3576.

³⁰⁴ K. Y. Amsharov, M. A. Kabdulov, M. Jansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4594-4597.

que a su vez pueden utilizarse directamente para su posterior acoplamiento o bien, deshalogenarlos mediante un simple tratamiento con *n*-butillitio.³⁰⁵ De esta manera el empleo de ICl permite la transformación del compuesto **LXXVII** en el [4]fenanceno **LXXVIII**, seguido de una ciclodeshidrogenación para dar lugar al nanografeno **LXXIX** (Esquema 131).³⁰⁵



Esquema 131

4. DEFECTOS ESTRUCTURALES DE ANILLOS DE SIETE Y OCHO MIEMBROS

Los nanografenos, en principio, al ser estructuras de grafeno limitadas en dos dimensiones, están constituidos por anillos de 6 miembros. Sin embargo, como ya se ha mencionado con anterioridad, estudios de microscopía han revelado que el grafeno también contiene anillos de otros tamaños, incluyendo de 5, de 7 y de 8 miembros, como defectos estructurales. Estos defectos aparecen, particularmente, en los límites de grano de las láminas de grafeno que se han obtenido mediante deposición química de vapor (CVD, por sus siglas en inglés *Chemical Vapour Deposition*).³⁰⁶ Por tanto, los hidrocarburos policíclicos aromáticos π -extendidos que contienen anillos que no son de 6 miembros permiten realizar modelos para el estudio de grafenos "defectuosos" y también, pueden encontrar aplicaciones en el campo de la (opto)-electrónica.

³⁰⁵ T.-A. Chen, R.-S. Liu, *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 8023-8027.

³⁰⁶ a) P. Y. Huang, C. S. Ruiz-Vargas, A. M. van der Zande, W. S. Whitney, M. P. Levendorf, J. W. Kevek, S. Garg, J. S. Alden, C. J. Hustedt, Y. Zhu, J. Park, P. L. McEuen, D. A. Muller, *Nature* **2011**, *469*, 389-393; b) K. Kim, Z. Lee, W. Regan, C. Kisielowski, M. F. Crommie, A. Zettl, *ACS Nano* **2011**, *5*, 2142-2146.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos con anillos de 5 miembros han sido ampliamente investigados y sintetizados como fragmentos de fulerenos y sus derivados, siguiendo los trabajos pioneros realizados por Lawrence Scott y su grupo de investigación.³⁰⁷ Sin embargo, existen escasos ejemplos de moléculas de grafeno que contengan anillos de 7 y 8 miembros.

4.1 Defectos estructurales de anillos de siete miembros

Durante los últimos años ha ido aumentando el interés en una nueva clase de arenos policíclicos y son aquellos que presentan un anillo de siete miembros. El interés que han despertado estos productos se debe principalmente a dos factores, por sus propiedades electrónicas y por su geometría molecular. El heptágono presente en estos compuestos es el responsable de sus relevantes características ya que es capaz de estabilizar los agujeros creados en los semiconductores orgánicos tipo *p* mediante la formación del catión aromático cicloheptatrienil y dar origen a una estructura π con forma de "silla de montar" con curvatura negativa.³⁰⁸

Los alótropos del carbono trivalente (sp^2), que tanto han fascinado a la comunidad científica durante las últimas décadas debido a sus estructuras únicas y a sus extraordinarias propiedades eléctricas, térmicas, químicas y mecánicas, se pueden clasificar según la curvatura gaussiana de su superficie. Así, los fulerenos, que están constituidos por un conjunto de pentágonos y hexágonos, forman una superficie con curvatura gaussiana positiva. Los nanotubos de carbono y el grafeno, constituidos únicamente por hexágonos, presentan una superficie con curvatura gaussiana cero. Por otra parte, los nanomateriales de carbono de superficie de Gauss negativa pueden obtenerse incluyendo heptágonos o polígonos de mayor tamaño en la red hexagonal. Hasta la fecha, los ejemplos de nanomateriales de carbono de curvatura negativa incluyen nanotubos de carbono de estructura toroidal y los schwarzites (estructuras tridimensionales periódicas de átomos de carbono sp^2 con superficies gaussianas negativas estudiadas a nivel matemático), por lo que a nivel sintético son prácticamente estructuras desconocidas. De manera que los arenos policíclicos que presentan algún heptágono en sus estructuras pueden servir como fragmentos modelo y posibles precursores sintéticos para la obtención de materiales de carbono de curvatura negativa.

³⁰⁷ a) L. T. Scott, M. M. Boorum, B. J. McMahon, S. Hagen, J. Mack, J. Blank, H. Wegner, A. de Meijere, *Science* **2002**, 295, 1500-1503; b) L. T. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4994-5007.

³⁰⁸ Q. Miao, *Chem. Rec.* **2015**, 15, 1156-1159.

El primer miembro de los arenos policíclicos constituidos por un heptágono de curvatura negativa es el [7]circuleno, que fue sintetizado por primera vez por Koji Yamamoto y Masao Nakazaki en 1983,³⁰⁹ Este estudio fue seguido de la síntesis del [7.7]circuleno en 1991, que incorpora dos anillos de 7 miembros.³¹⁰ Aún así, hoy en día, siguen existiendo muy pocos estudios experimentales que presenten moléculas de grafeno que incluyan anillos de 7 miembros en su estructura.

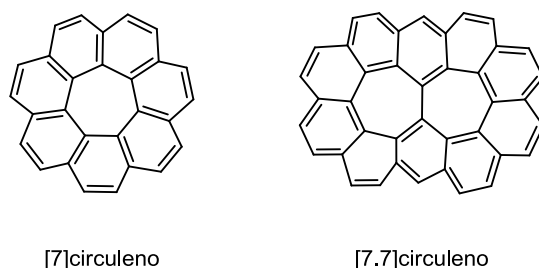


Figura 39

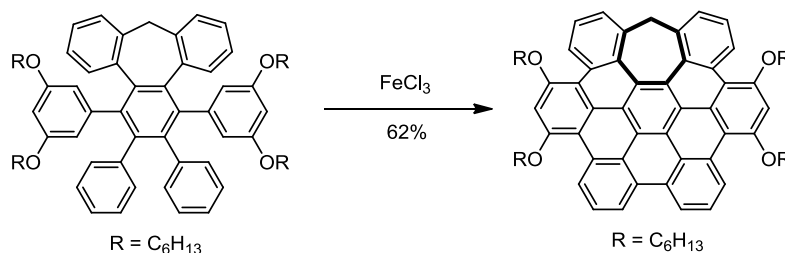
En el año 2012, Qian Miao y su grupo de investigación presentaron una molécula curva de grafeno con un anillo de 7 miembros incluido en su estructura (Esquema 132), el cual es π -isoelectrónico con respecto al *p*-HBC (C42, Figura 37).³¹¹ Esta síntesis consistía en llevar a cabo una ciclodeshidrogenación oxidativa del precursor, basado en el hexafenilbenceno, el cual se preparó mediante una cicloadición Diels-Alder de un derivado de la tetrafenilciclopentadienona y un arino generado *in situ* a partir del 10-bromo-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno. La introducción de los grupos alcoxi en *orto* y *para* a las posiciones de reacción fue fundamental para conseguir la completa ciclodeshidrogenación del producto;^{284b} de otra manera, se obtenía una mezcla de productos imposible de separar. Tal y como confirma el análisis por rayos X, el producto final presenta una estructura policíclica con forma de "silla de montar", cuya estructura está ligeramente menos curvada que la del [7]circuleno, previamente sintetizado por Yamamoto, desde el punto de vista de la curvatura de Gauss, pero sorprendentemente mucho más rígida que el [7]circuleno. Los dos protones, químicamente diferentes, que constituyen el puente metileno del heptágono del compuesto resultante presentan un par de señales doblete, bien definidas, sin movimiento o

³⁰⁹ K. Yamamoto, T. Harada, M. Nakazaki, T. Naka, Y. Kai, S. Harada, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7171-7172.

³¹⁰ K. Yamamoto, Y. Saitho, D. Iwaki, T. Ooka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1173-1174.

³¹¹ J. Luo, X. Xu, R. Mao, Q. Miao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13796-13803.

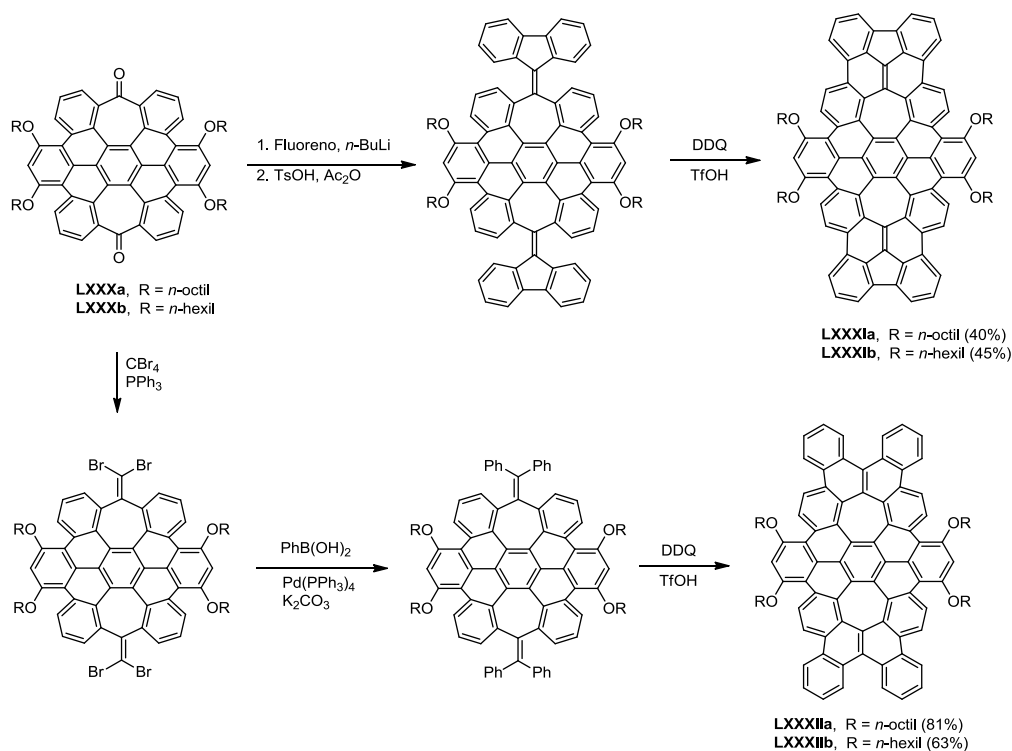
ensanchamiento desde temperatura ambiente a 150°C, este hecho sugiere que la estructura final es rígida con una elevada energía de activación para la intraconversión.



Esquema 132

En un estudio posterior, en 2015, y durante la realización de esta Tesis Doctoral, el mismo grupo sintetizó dos nuevos derivados arenos policíclicos de tipo "silla de montar", C₇₀H₂₆ (**LXXXIa,b**) y C₇₀H₃₀ (**LXXXIIa,b**), que incluían dos heptágonos ocluidos en su estructura (Esquema 133).³¹² Los compuestos **LXXXIa** y **LXXXIb** se obtuvieron mediante la adición nucleófila de los aniones fluoreno a los grupos carbonilos de los compuestos **LXXXa** y **LXXXb**, respectivamente, seguida de una reacción de deshidratación y una ciclodeshidrogenación. Mientras que los compuestos **LXXXIIa** y **LXXXIIb** se obtuvieron tras llevar a cabo una reacción de Corey-Fuchs, seguida de un acoplamiento Suzuki y una reacción de ciclodeshidrogenación. Como revela el análisis por cristalografía de rayos X, la estructura policíclica de **LXXXIb** tiene una forma de "silla de montar", mientras que **LXXXIIb** está incluso más distorsionado debido a la existencia de dos [4]helicenos que forman parte de su estructura. La aromaticidad local y la no planaridad de los anillos individuales en el esqueleto π que constituye la "silla de montar" de **LXXXIb** y **LXXXIIb** fueron analizadas sobre la base de sus estructuras cristalográficas, y se comprobó que, en general, eran consistentes con la regla de Clar. Las disoluciones de color naranja correspondientes a los compuestos **LXXXIa** y **LXXXIb** exhibieron una fluorescencia muy débil y las disoluciones, también naranjas, de **LXXXIIa** y **LXXXIIb** aparecieron prácticamente no fluorescentes, posiblemente debido a la flexibilidad conformacional de dichas estructuras. Dicha interconversión consume la energía del estado excitado dando como resultado una disminución en la conversión interna de radiación. Tras un estudio preliminar de las propiedades semiconductoras, se determinó que las películas policristalinas de **LXXXIb** se comportaban como semiconductores de tipo *p* en transistores de capa fina con movilidades de 1.3·10⁻⁵ cm²V⁻¹s⁻¹, mientras que la película amorfa de **LXXXIIb** se comportó como aislante.

³¹² K. Y. Cheung, X. Xu, Q. Miao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3910-3914.



Esquema 133

Hay que destacar que la introducción de heptágonos en los arenos policíclicos puede servir como base para la obtención de semiconductores orgánicos con interesantes propiedades como consecuencia de la naturaleza no plana del carbociclo heptagonal. Por ejemplo, el 1,2-di(9H-dibenzocicloheptatrien-9-ilideno)etileno, sintetizado por el grupo de Miao³¹³ y que contiene dos carbociclos de siete miembros (Figura 40), no sólo tiene carácter de semiconductor de tipo *p* sino que también presenta un comportamiento vapocrómico en el estado sólido en presencia de sus dos isómeros conformacionales.

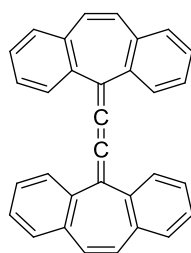
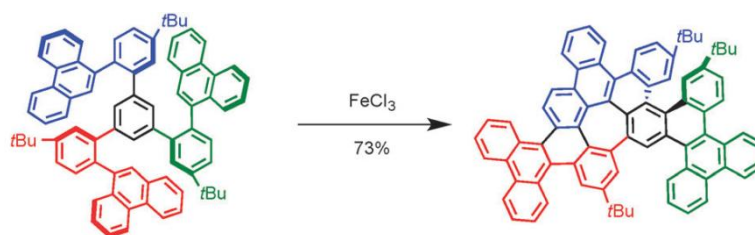


Figura 40

³¹³ H. Xia, D. Liu, K. Song, Q. Miao, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2402-2406.

En 2013, Durola y colaboradores llevaron a cabo una ciclodeshidrogenación oxidativa de un precursor, que se encuentra estéricamente impedido, y se obtuvo un producto final inesperado, cuya estructura se confirmó por cristalografía de rayos X (Esquema 134).³¹⁴ Aunque no se obtuvo el esperado producto de simetría C_3 debido a las transposiciones durante la reacción de Scholl, el compuesto final es uno de los escasos ejemplos que presentan anillos de siete miembros en su estructura. Además, este resultado proporciona una mayor comprensión acerca de las transposiciones o migraciones de los grupos arilo que tienen lugar durante la reacción de Scholl, que aún se conocen de manera imprecisa.



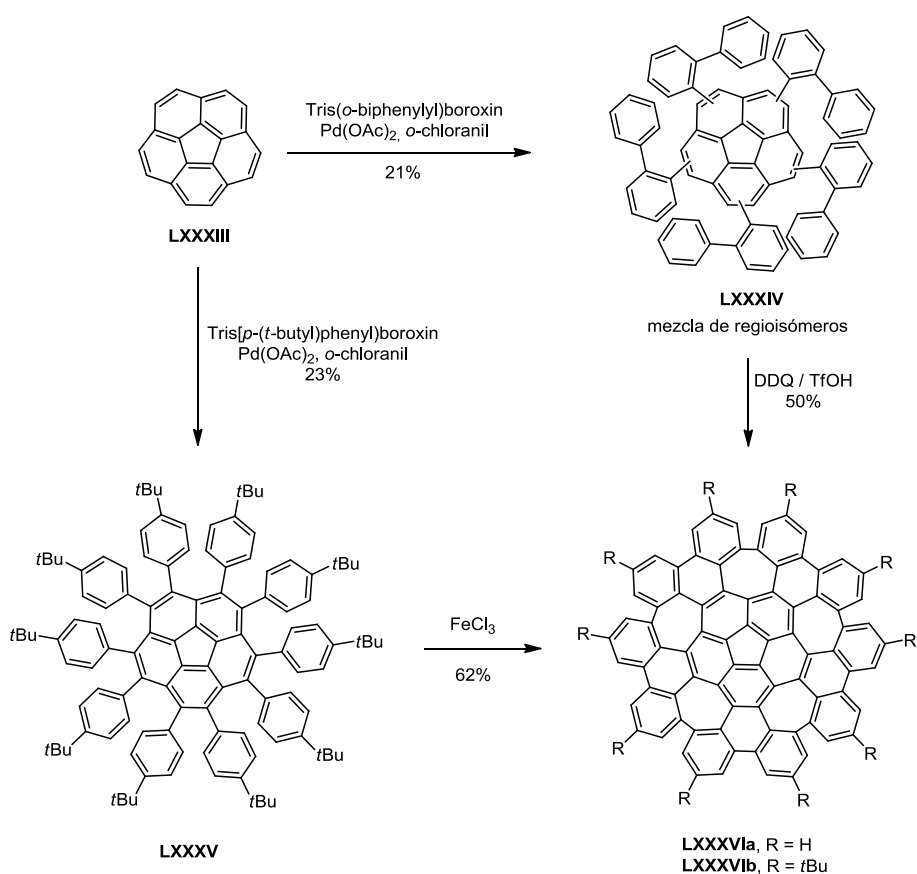
Esquema 134

Por último, en el año 2013, Lawrence Scott y Kenichiro Itami consiguieron un importante avance, sintetizando una molécula de grafeno altamente distorsionada **LXXXVI** (C80) con cinco anillos de siete miembros y uno de cinco como anillo central (Esquema 135).³¹⁵ Los compuestos **LXXXIV** y **LXXXV** fueron obtenidos a partir del coranuleno **LXXXIII** mediante una arilación C-H directa catalizada por paladio con derivados arilboroxanos, utilizando *o*-cloranil como oxidante. Notablemente, la ciclodeshidrogenación intramolecular de los precursores **LXXXIV** y **LXXXV** dio lugar a la molécula de grafeno altamente distorsionada **LXXXVI** con buenos rendimientos, superando así el alto impedimento estérico que supone la formación de cinco anillos distorsionados de siete miembros. En la expansión desde el coranuleno inicial **LXXXIII** hasta el producto final **LXXXVIa**, esta excepcional síntesis cuadruplica el número de átomos de carbono en la estructura conjugada y aumenta el número de anillos desde 6 hasta 26 en sólo dos etapas. Los cinco heptágonos y el pentágono que constituyen la red gráfica de este producto son los responsables de su elevada distorsión, como reveló el análisis por cristalografía de rayos X de **LXXXVIa**. Además, la presencia de cinco regiones de tipo hexa[7]circuleno con quiralidad *P* o *M* alrededor del anillo de siete miembros, hace que el

³¹⁴ A. Pradhan, P. Dechambenoit, H. Bock, F. Durola, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2266-2274.

³¹⁵ a) K. Kawasumi, Q. Zhang, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 739-744; b) K. Kato, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1635-1639.

compuesto **LXXXVla** se presente como un par de enantiómeros con configuraciones *PMPMP* y *MPMPM* en cristales. Aunque, sin embargo, **LXXXVla** y **LXXXVib** son conformacionalmente flexibles y racemizan rápidamente en disolución como se indica mediante un análisis por ^1H RMN. La presencia de los anillos no hexagonales no sólo causa la distorsión de la estructura sino que también modifica sus propiedades electrónicas y ópticas. Comparando este tipo de compuestos con uno totalmente libre de defectos, se comprobó que estos compuestos distorsionados presentan un *bandgap* más amplio, una fluorescencia más alta y se oxidan y se reducen más fácilmente. En concreto, por ejemplo, el compuesto **LXXXVib**, se puede oxidar y reducir fácilmente, mostrando dos curvas de oxidación reversibles y tres curvas de reducción reversibles en su voltamograma cíclico.



Esquema 135

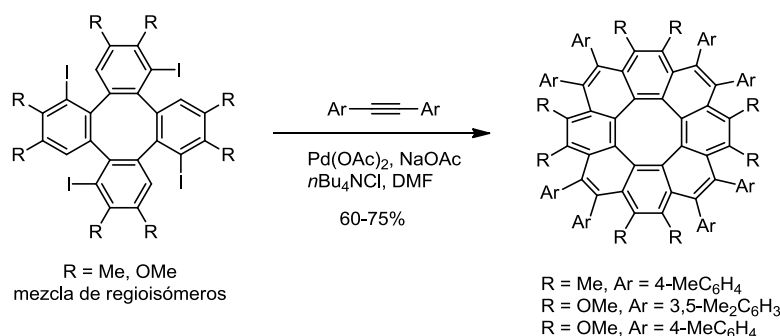
Como se ha visto con estos últimos resultados, es posible utilizar la reacción de clodeshidrogenación oxidativa para sintetizar también estructuras no planas y distorsionadas de moléculas de grafeno. Además, es importante resaltar que la construcción *bottom-up* de nuevos nanomateriales carbonados supone nuevos desafíos para la química sintética, y los

arenos policíclicos de curvatura negativa, que incluyen anillos de siete miembros en su estructura, son objetivos muy interesantes de la síntesis orgánica.

4.2 Defectos estructurales de anillos de ocho miembros

Mientras que el [7]circuleno se sintetizó en 1983, hasta muy recientemente no se había podido conseguir el [8]circuleno, probablemente debido a una alta tensión de anillo y una estructura potencialmente antiaromática e inestable.³¹⁶ El primer intento de síntesis se presentó en el año 1976 por parte de Olof Wennerström y su grupo de investigación, pero la fotociclación del [2,2](3,6)fenantrenofanediene en el último paso no dio lugar al [8]circuleno, posiblemente debido al alto impedimento estérico.³¹⁷

En 2013, Yao-Ting Wu y colaboradores presentaron la primera síntesis del *peri*-sustituido [8]circuleno mediante reacciones de anelación catalizadas por paladio a partir del derivado del tetrafenileno con diariletinos (Esquema 136).³¹⁸ Su caracterización mediante RMN y el análisis por cristalografía de rayos X reveló de forma inequívoca su estructura distorsionada con forma de "silla de montar".



Esquema 136

Más tarde, ese mismo año, Youichi Sakamoto y Toshiyasu Suzuki presentaron la síntesis del tetrabenzo[8]circuleno **LXXXVIII** mediante una ciclodeshidrogenación oxidativa (Esquema 137).³¹⁹ El precursor **LXXXVIIa** fue sometido a una reacción de ciclodeshidrogenación con Cu(OTf)₂ y AlCl₃, dando lugar al tetrabenzo[8]circuleno **LXXXVIIIa** con un rendimiento del

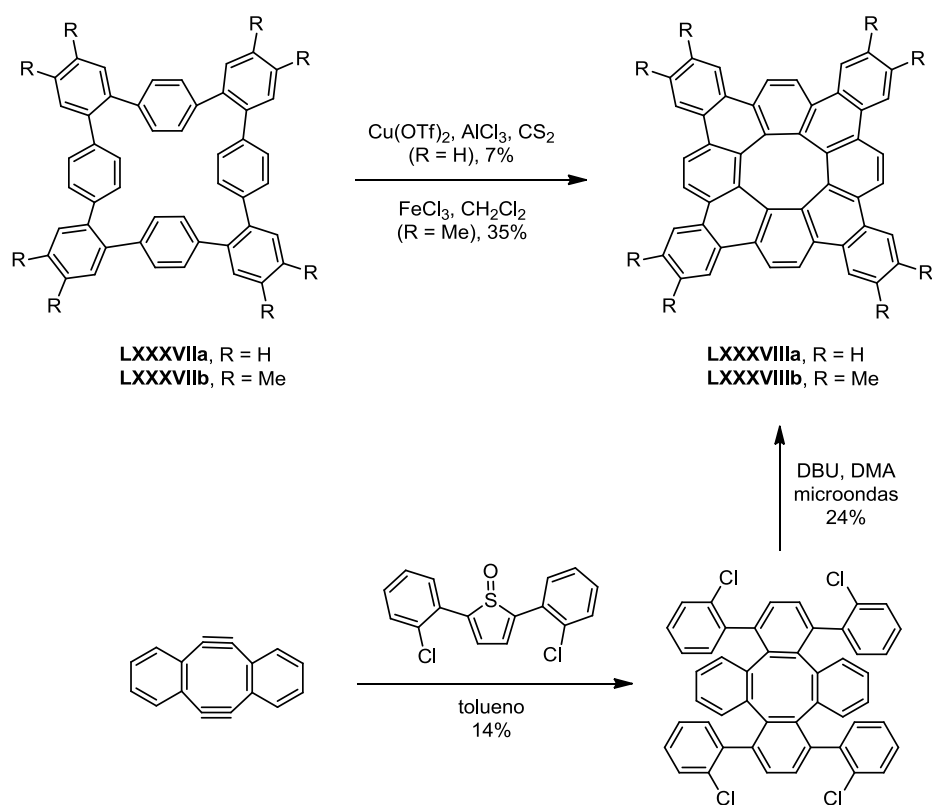
³¹⁶ R. Salcedo, L. E. Sansores, A. Picazo, L. Sansón, *TEOCHEM* **2004**, *678*, 211-215.

³¹⁷ B. Thulin, O. Wennerström, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1976**, *30*, 369-371.

³¹⁸ C.-N. Feng, M.-Y. Kuo, Y.-T. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7791-7794.

³¹⁹ Y. Sakamoto, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14074-14077.

7%. Una de las posibles razones por las que el rendimiento fue tan bajo es la formación de un dímero como subproducto durante el acoplamiento intermolecular. A continuación, se sintetizó el precursor **LXXXVIIb** con ocho grupos metilo. La ciclodeshidrogenación oxidativa de dicho precursor **LXXXVIIb** con FeCl₃ dio lugar al octametil-tetrabenzo[8]circuleno con un aumento del rendimiento (35%). El análisis por cristalografía de rayos X del compuesto final mostró una estructura de silla de montar con dos conformeros de simetría S₄, derivados de una estructura de simetría D_{2d}. Todo esto fue demostrado y apoyado por cálculos de la teoría del funcional de la densidad (DFT).



Esquema 137

Casi al mismo tiempo, Adam C. Whalley y su equipo desarrollaron otra ruta sintética para obtener el tetrabenzo[8]circuleno **LXXXVIIIa** basada en una secuencia de cicloadiciones Diels-Alder y una reacción de arilación C-H catalizada por paladio (Esquema 137).³²⁰

³²⁰ R. W. Miller, A. K. Duncan, S. T. Schneebeli, D. L. Gray, A. C. Whalley, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3705-3711.

5. COMPUESTOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS CONTORSIONADOS

Los compuestos aromáticos contorsionados se denominan así debido a la tensión estérica que presentan en su periferia, lo que da lugar a estructuras no planas, es decir, estructuras contorsionadas. Este tipo de compuestos constituye una clase de materiales muy prometedora para el desarrollo de dispositivos orgánicos.

En el ámbito de los materiales funcionales es fundamental el control del acoplamiento molecular de los compuestos aromáticos.³²¹ Una característica muy relevante de los compuestos aromáticos contorsionados es la perturbación que sufren las propiedades de su sistema π , como consecuencia de su estructura distorsionada. Desde este punto de vista, los compuestos aromáticos planos y los no planos presentan un gran contraste con respecto a sus propiedades (Figura 41).³²² Por una parte, los sistemas aromáticos planos, tales como los acenos, los fenacenos o los rilenos, tienden a mostrar un fuerte apilamiento $\pi - \pi$ puesto que las superficies π planas pueden solapar fácilmente unas con otras.³²³ Sin embargo, el apilamiento molecular de estos PAHs es difícil de controlar de manera precisa y se encuentra limitado a dos tipos de estructuras: estructura lamelar, en la que predominan las interacciones $\pi - \pi$, y estructura "herringbone", en la que predominan las interacciones CH - π . Por otra parte, los sistemas aromáticos no planos, tales como los $[n]$ circulenos (donde $n \neq 6$) o los helicenos, poseen superficies π curvas o distorsionadas. Aunque estos sistemas no planos muestran una gran variedad de apilamientos moleculares con respecto a las moléculas planas, en ocasiones, el sistema electrónico π curvo perturba dicho apilamiento, el cual es indispensable para que se puedan utilizar las interacciones electrónicas moleculares en los autoensamblajes o en los materiales semiconductores.³²⁴ En el caso de los $[n]$ circulenos es necesario que se apilen de manera unidimensional para que encajen sus curvaturas completamente, y así, de esta manera, poder conseguir un solapamiento $\pi - \pi$. En cuanto a los helicenos, generalmente, sólo se observa un apilamiento $\pi - \pi$ de manera parcial. Por tanto, es

³²¹ a) T. Amaya, S. Seki, T. Moriuchi, K. Nakamoto, T. Nakata, H. Sakane, A. Saeki, S. Tagawa, T. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 408-409; b) M. Gsänger, J. H. Oh, M. Könnemann, H. W. Höffken, A.-M. Krause, Z. Bao, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 740-743.

³²² T. Fujikawa, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7763-7768.

³²³ a) J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028-5048; b) L. Zhang, Y. Cao, N. S. Colella, Y. Liang, J.-L. Brédas, K. N. Houk, A. L. Briseno, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 500-509.

³²⁴ a) J.-L. Brédas, D. Beljonne, V. Coropceanu, J. Cornil, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4971-5004; b) A. Saeki, Y. Koizumi, T. Aida, S. Seki, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1193-1202.

importante estudiar empaquetamientos moleculares distintos a los convencionales, que mantengan el apilamiento $\pi - \pi$, con el objetivo de determinar las características, aún por descubrir, de los sistemas aromáticos contorsionados en su estado cristalino.

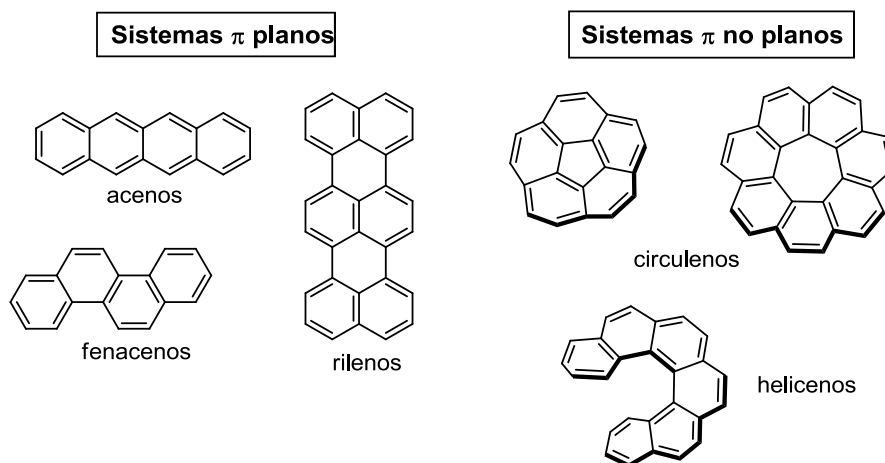


Figura 41

Los helicenos, como ya se mencionado con anterioridad, pertenecen a esta clase de sistemas aromáticos contorsionados, cuya estructura no plana en forma de tornillo está formada por anillos aromáticos fusionados en *orto*.³²⁵ La estructura helicoidal característica de los helicenos se debe al impedimento estérico entre los anillos aromáticos terminales; los helicenos pueden enrollarse en direcciones opuestas y presentan un eje de simetría C_2 , el cual es perpendicular al eje helicoidal (Figura 42a). Esto da lugar a una molécula quiral a pesar de la ausencia de carbonos asimétricos y de centros quirales. Siguiendo la regla propuesta por Cahn, Ingold y Prelog en 1966, una hélice que sigue un sentido antihorario se designa como "minus" (M), mientras que una hélice que sigue el sentido horario se denomina como "plus" (P) (Figura 42b).³²⁶ Además, de acuerdo con los resultados de espectroscopía de ORD (dispersión óptica rotatoria) y de CD (dicroísmo circular), existe una relación general entre las configuraciones absolutas y la quiralidad: los (P)-helicenos son dextrógiros, mientras que los (M)-helicenos son levógiros.³²⁷ Conforme aumenta el número de anillos fusionados, el heliceno asciende en espiral a lo largo del eje helicoidal hasta formar una estructura cilíndrica con una distancia de

³²⁵ a) Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535; b) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006; c) M. Gingras, G. Félix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007-1050; d) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095.

³²⁶ R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

³²⁷ M. B. Groen, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2968-74.

separación constante entre las hélices (tanto entre las hélices internas como entre las externas) (Figura 42a).

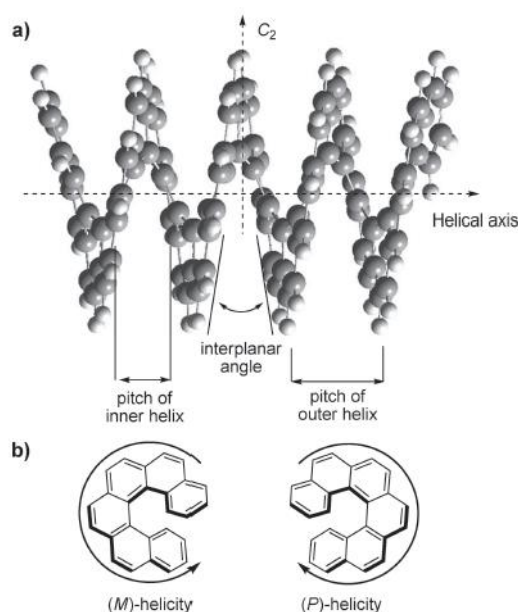


Figura 42

La estructura no plana característica de los helicenos surge porque las conexiones entre los anillos se encuentran contorsionadas. Los ángulos interplanares de los dos anillos terminales dependen de las longitudes de los helicenos y de los sustituyentes presentes. Por ejemplo, los ángulos interplanares de los carbohelicenos, que se muestran en la figura 43, aumentan conforme se incrementan las longitudes de los helicenos desde el [4]heliceno (26.7°) hasta el [6]heliceno (58.5°), pero disminuyen con longitudes más grandes, como en el caso del [11]heliceno, en el que el ángulo entre los anillos A y H es sólo de 4.0° .³²⁸ Además, si los últimos anillos están unidos por una cadena alquílica corta, como en el compuesto **XCII** de la figura 43, el ángulo también tiende a reducirse. De acuerdo con los ángulos interplanares, si se comparan los compuestos **LXXXIX** con **XC** y **XCI** se pone de manifiesto que el alcance del impedimento estérico es el siguiente: $\text{Me} > \text{MeO} > \text{H}$.³²⁹

³²⁸ W. H. Laarhoven, W. J. Prinsen, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63-130

³²⁹ a) M. K. Lakshman, P. L. Kole, S. Chaturvedi, J. H. Saugier, H. J. C. Yeh, J. P. Glusker, H. L. Carrell, A. K. Katz, C. E. Afshar, W. M. Dashwood, G. Kenniston, W. M. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12629-12636; b) R. Pathak, K. Vandayar, W. A. L. van Otterlo, J. P. Michael, M. A. Fernandes, C. B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3504-3509.

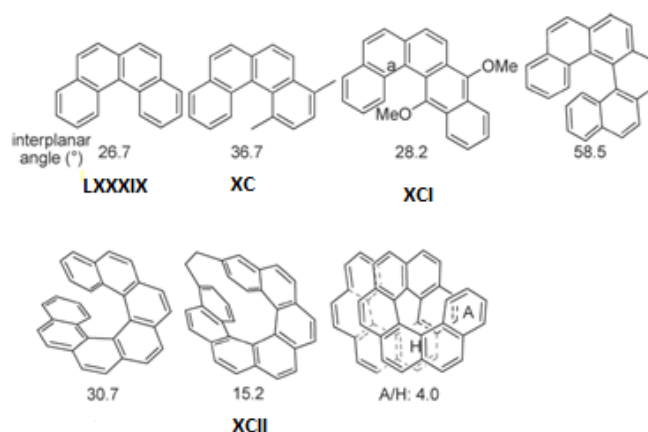


Figura 43

Como resultado de la tensión torsional, las longitudes de los enlaces C – C en la estructura son diferentes y presentan características intermedias entre un enlace simple y un enlace doble. Comparándolo con las longitudes de enlace del benceno (1.39 Å), la longitud media del enlace C – C en la hélice interna es de, aproximadamente, 1.43 Å, mientras que la longitud media para los enlaces de la periferia es más corta, de aproximadamente 1.36 Å.³²⁸ Además, también se ha detectado que existe una pequeña pérdida de aromaticidad, y que los dos anillos terminales del heliceno son los más aromáticos.³³⁰

En comparación con los sistemas aromáticos policíclicos planos, la estructura helicoidal de los helicenos les otorga intensas propiedades quiro-ópticas, como por ejemplo una amplia rotación óptica. Estas características de los helicenos han sido aprovechadas en muy diversos campos, como en catálisis asimétrica, en máquinas moleculares, en reconocimiento molecular y como cristales líquidos.^{325,331}

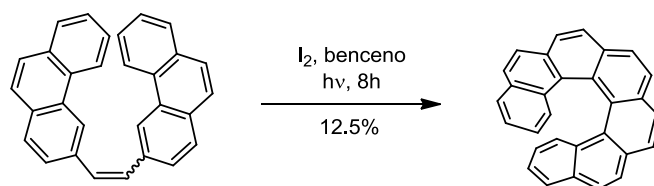
La primera síntesis fotoinducida del [7]heliceno (Esquema 138) se llevó a cabo por Martin y colaboradores en 1967.³³² Desde entonces, la fotociclación se ha convertido en uno de los métodos más importantes para la síntesis de muchos helicenos homólogos (desde el [5]heliceno hasta el [14]heliceno) y de sus derivados, puesto que los precursores de tipo

³³⁰ D. J. Wolstenholme, C. F. Matta, T. S. Cameront, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8803-8813.

³³¹ T. Verbiest, S. V. Elshocht, M. Kauranen, L. Hellemans, J. Snauwaert, C. Nuckolls, T. J. Katz, A. Persoons, *Science* **1998**, *282*, 913-915.

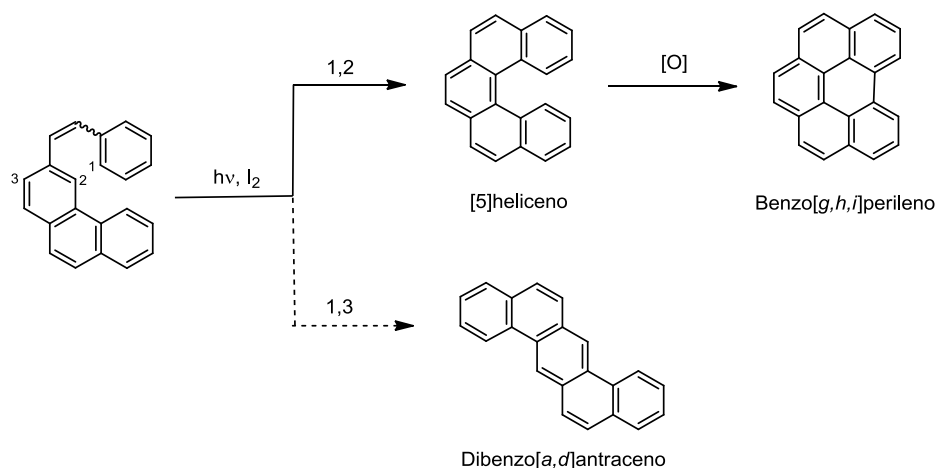
³³² M. Flammang, J. Nasielsk, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 743-744.

estilbeno se preparan fácilmente mediante una olefinación de Wittig y los helicenos se obtienen por lo general en pocas etapas.³³³



Esquema 138

Es necesario tener en cuenta dos aspectos de este proceso: a) la fotociclación puede tener lugar, por ejemplo, tanto en la posición 2- como en la 3- del precursor, lo que da lugar a la formación de isómeros, que en ocasiones pueden ser difíciles de separar (Esquema 139); b) el HI que se genera tras la reacción de ciclación puede reaccionar con el doble enlace.³³⁴



Esquema 139

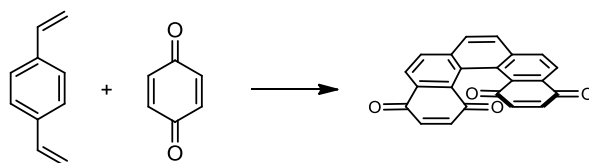
También se han investigado diversos métodos diferentes a los fotoquímicos. Entre ellos, la cicloadición de Diels-Alder es uno de los más destacados en la síntesis de anillos hexagonales funcionalizados y de compuestos policíclicos, y, hoy en día, se ha convertido en uno de los más importantes en la química de helicenos. Un gran avance en la preparación de helicenos a gran escala tuvo lugar con el trabajo pionero de Katz y Liu en 1990,³³⁵ que condujo

³³³ R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 649-660.

³³⁴ F. B. Mallory, C. W. Mallory, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 526-532.

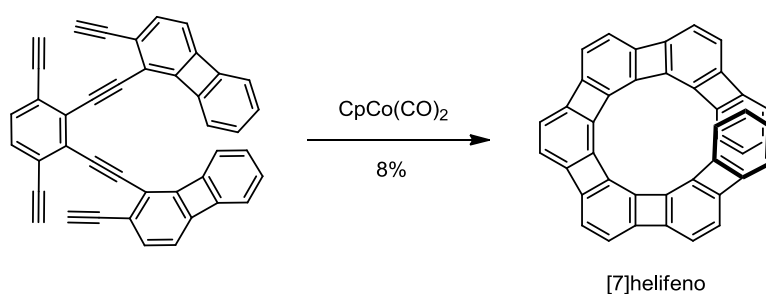
³³⁵ L. Liu, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983-3986.

a la producción de una mezcla racémica de helicenos de tipo bisquinonas siguiendo una estrategia Diels-Alder (Esquema 140).



Esquema 140

Además, existen numerosas rutas para la síntesis de helicenos que implican el uso de metales de transición para realizar reacciones de acoplamiento o cicloadiciones. Por ejemplo, una demostración sorprendente de la capacidad de los metales de transición para construir estructuras helicoidales es la síntesis total de $[n]$ fenilenos de tipo angular presentada por Vollhardt y colaboradores.³³⁶ En este trabajo describen la síntesis del primer fenileno helicoidal (constituido por la alternancia de n unidades de benceno fusionadas con $n-1$ anillos de ciclobutadieno), el [7]helifeno, mediante una doble cicloisomerización del intermedio hexaíno catalizada por cobalto, con un rendimiento del 8% (Esquema 141).

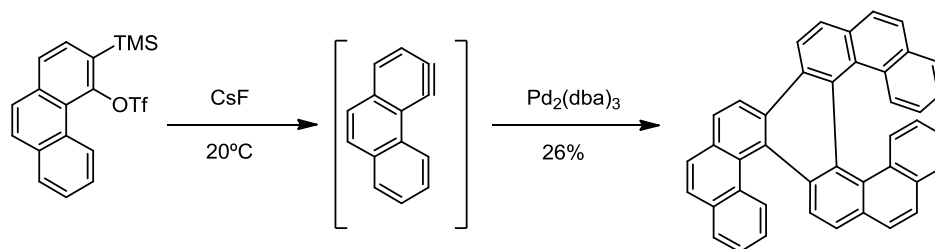


Esquema 141

Por otra parte, también se ha desarrollado por parte del grupo de investigación de D. Peña una nueva ciclotrimerización de arinos catalizada por paladio para la síntesis del primer doble heliceno, constituido por un pentaheliceno y un heptaheliceno con dos anillos en común (Esquema 142).³³⁷

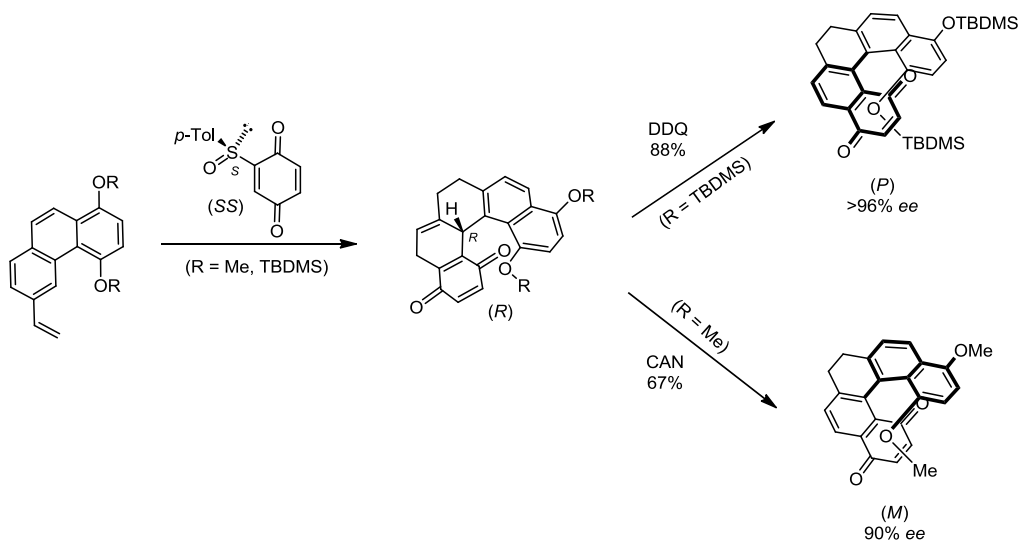
³³⁶ S. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223-3227.

³³⁷ D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863-1866.



Esquema 142

Un gran desafío en la química de helicenos es la síntesis eficaz de enantiómeros con una alta enantioselectividad. La mayoría de las estrategias asimétricas descritas se han basado en la resolución de los derivados racémicos. Y, aunque existen diversas síntesis enantio- o diastereoselectivas, sólo se ha conseguido inducir asimetría de manera moderada, excepto en unos pocos casos. Con el fin de extender el rango de las aplicaciones de los helicenos funcionalizados, aún existe una necesidad para desarrollar estrategias generales y eficaces, que permitan una enantioselectividad versátil para obtener ambos helímeros, *M* y *P*. En este contexto, se puede encontrar la primera síntesis enantioselectiva desarrollada por Carreño y colaboradores (Esquema 143).³³⁸ En este trabajo se obtienen nuevas dihidroquinonas helicoidales mediante la cicloadición del enantiopuro (+)-(SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona, en condiciones de reacción suaves y consiguiendo una excelente enantioselectividad.



Esquema 143

³³⁸ M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929-7930.

Además de estos sistemas simples de compuestos conjugados π helicoidales, también los helicenos que presentan multihelicidad y un sistema π extendido han ganado mucha atención durante los últimos años (Figura 44).^{311,339}

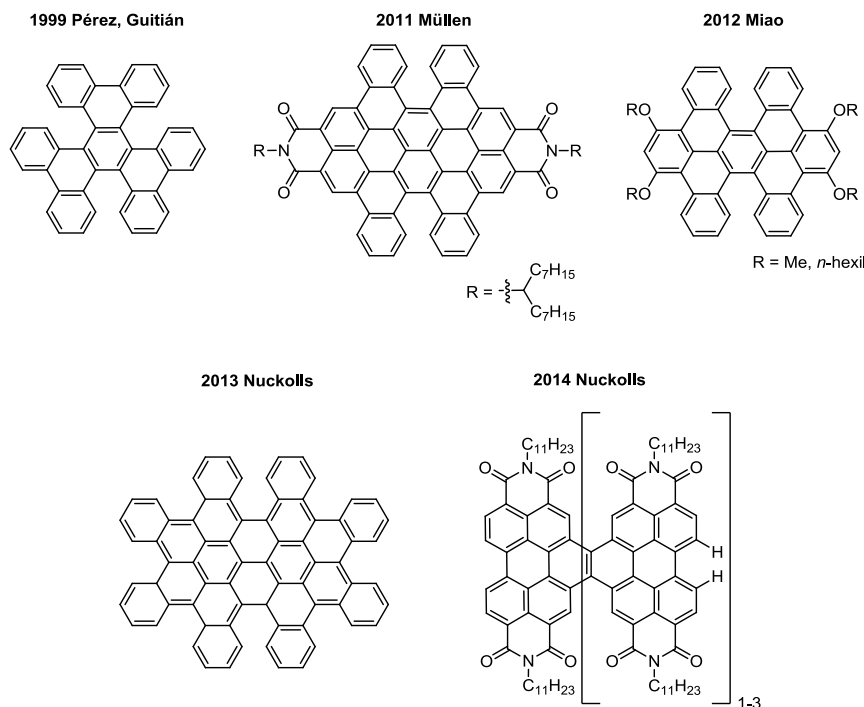


Figura 44

La multihelicidad y la extensión de sistemas conjugados causan cambios significativos en la estructura electrónica. Estas dos características, multihelicidad y extensión π , definen la forma tridimensional molecular y el apilamiento molecular de un estado cristalino, y amplían la aplicabilidad de los helicenos al área de la ingeniería de cristales, de la organización supramolecular y de sensores quiro-ópticos. Este tipo de sistemas son importantes no sólo por las propiedades anteriormente mencionadas, sino también por su reactividad característica, por su actividad redox, por sus propiedades fotofísicas, y su alta solubilidad en comparación con los sistemas planos.³²⁵

Un estudio muy relevante que pone de manifiesto estas características es el desarrollado por Itami y colaboradores, en el que presentan un doble heliceno π -extendido, con el que pueden explorar un área nueva que incorpora tantos aspectos de los sistemas π

³³⁹ a) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555-1557; b) C. L. Eversloh, Z. Liu, B. Müller, M. Stangl, C. Li, K. Müllen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5528-31; c) S. Xiao, S. J. Kang, Y. Wu, S. Ahn, J. B. Kim, Y.-L. Loo, T. Siegrist, M. L. Steigerwald, H. Li, C. Nuckolls, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2018-2023; d) Y. Zhong, B. Kumar, S. Oh, M. T. Trinh, Y. Wu, K. Elbert, P. Li, X. Zhu, S. Xiao, F. Ng, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8122-8130.

planos como de los sistemas π no planos (Figura 45).³²² Mediante cristalografía de rayos X pudieron comprobar la elevada distorsión que sufría el sistema conjugado π del compuesto final racémico. La estructura tridimensional y contorsionada de apilamiento laminar sugería la existencia de unas interacciones electrónicas en tres dimensiones, en lugar del apilamiento en una o dos dimensiones típico de los sistemas π planos.

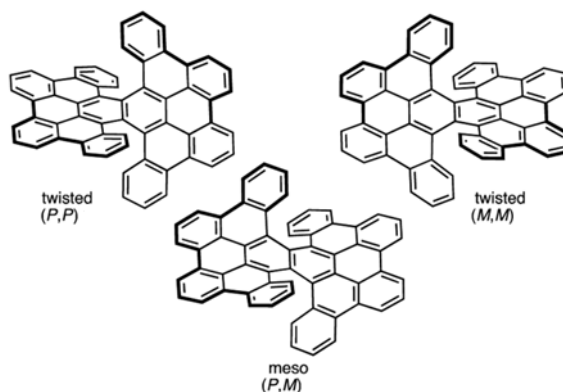


Figura 45

En 2016, Itami y su grupo de investigación van más allá y presentan un heliceno cuádruple sin precedentes.³⁴⁰ Este nuevo sistema π distorsionado presenta subestructuras de ditia[6]heliceno y de [5]heliceno alrededor de un centro de naftaleno, lo que genera 4 sistemas π helicoidales contorsionados (Figura 46).

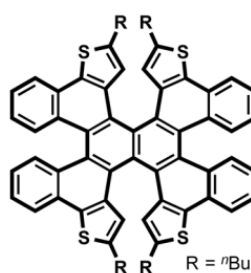


Figura 46

Otro estudio relevante es el desarrollado por Müllen y colaboradores, en el cual presentan la síntesis del primer ejemplo de un heliceno doble estructurado en capas: un extremadamente tensionado [7]heteroheliceno doble cuyos anillos aromáticos son todos de seis miembros (Figura 47). El análisis por cristalografía de rayos X muestra un solapamiento

³⁴⁰ T. Fujikawa, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3587-3595.

significativo entre los anillos aromáticos terminales, lo que da lugar a la mayor barrera de energía de isomerización (45.1 kcal/mol) estudiada hasta la fecha en el caso de helicenos dobles, y por tanto, presenta un estabilidad quiral excelente.

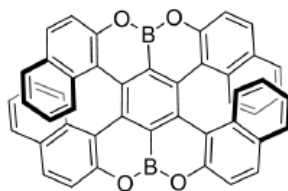


Figura 47

Por otra parte, también hay que tener en cuenta otra clase de compuestos aromáticos contorsionados muy relevantes que son aquellos que presentan estructuras de tipo "cintas".^{259a} La contorsión que presenta este tipo de estructuras es la causa de que estos compuestos se enrollen formando cintas helicoidales.

Un ejemplo destacado de este tipo de compuestos es el presentado por Nuckolls y colaboradores. En este estudio describen el procedimiento sintético para fusionar subunidades de perilendiimida (PDI) con un puente de etileno, dando lugar así a la formación de un dímero, de un trímero y de un tetrámero (Figura 48).^{339d} La estructura electrónica y física de esta serie de oligómeros se debe a la inusual fusión que presenta el esqueleto de la cinta. La congestión estérica que introduce la fusión entre las distintas unidades de PDIs hace que la cinta se distorsione significativamente formando estructuras helicoidales. Además estos compuestos son buenos electroceptores y pueden actuar como semiconductores de tipo *n* en transistores de campo eléctrico. De manera que teniendo en cuenta las propiedades ópticas, electrónicas y de transporte de carga que presentan estos oligómeros, se pueden considerar como prometedores candidatos para aplicaciones fotovoltaicas y como OLEDs (diodos orgánicos de emisión de luz).³⁴¹

³⁴¹ Q. Yan, Y. Zhou, Y.-Q. Zheng, J. Pei, D. Zhao, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4389-4394.

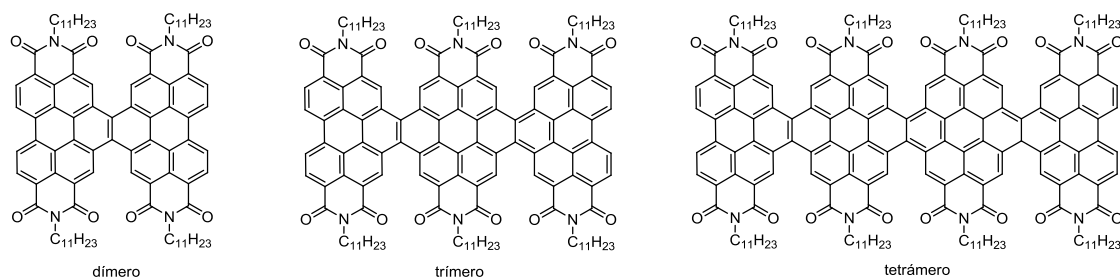
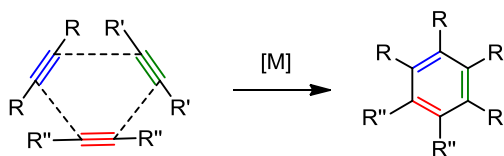


Figura 48

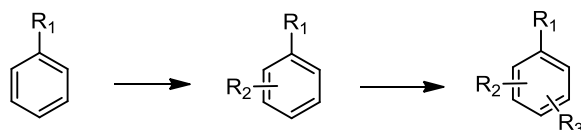
6. REACCIONES DE CICLOTROMERIZACIÓN [2+2+2] DE ALQUINOS

Las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy eficaz en la síntesis de arenos sustituidos en un proceso de una única etapa (Esquema 144).³⁴²



Esquema 144

Dichos bencenos polisustituidos son compuestos de gran interés sintético y ampliamente utilizados tanto a nivel industrial como a nivel de laboratorio. La formación regioselectiva de estos compuestos aromáticos se ha conseguido principalmente mediante la introducción, paso a paso, de los sustituyentes utilizando reacciones de sustitución electrófila, como la reacción de Friedel-Crafts (Esquema 145). Aunque este método es útil, la elevada regioselectividad y rendimiento requeridos sólo se pueden obtener eligiendo cuidadosamente los reactivos y la ruta sintética. Además, normalmente es necesario llevar a cabo una serie de reacciones de protección y desprotección de los sustituyentes, lo que conlleva un aumento del número de etapas de la síntesis.



³⁴² a) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 539-556; b) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2916.

Esquema 145

Por otra parte, otro método sintético destinado a la funcionalización de los arenos es la ciclometalación, estudiada ampliamente desde 1960.³⁴³ En particular, durante las dos últimas décadas, la activación C – H dirigida ha despertado un gran interés sintético y se han descrito estudios muy relevantes sobre la funcionalización en *orto* de arenos.³⁴⁴ Aunque de manera más limitada, también se han desarrollado estrategias para la funcionalización de arenos en *meta*³⁴⁵ y *para*.³⁴⁶ Sin embargo, a pesar de todos los avances conseguidos en la activación C – H, aún presenta algunas limitaciones en cuanto a eficacia y viabilidad.³⁴⁷

Tras el descubrimiento de Bertholet de la reacción de ciclotrimerización térmica del acetileno para obtener benceno en 1866,³⁴⁸ la investigación en este ámbito permaneció paralizada casi durante un siglo. A pesar de que la reacción es altamente exotérmica ($\Delta H = -594$ kJ/mol), requería elevadas temperaturas debido a su gran energía de activación, y, además, presentaba diversos inconvenientes, como los bajos rendimientos de reacción y la formación de numerosos subproductos.

En 1948, Walter Reppe y col. descubrieron que la ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos podía ser catalizada por metales de transición.³⁴⁹ Este descubrimiento abrió el camino para el desarrollo de una nueva metodología alternativa para sintetizar bencenos polisustituídos (Esquema 146). Desde entonces, el alcance de esta reacción se ha extendido considerablemente, siendo aplicable para la síntesis de piridinas, piridonas, indolicidinas y otras moléculas cíclicas polisustituídas.

³⁴³ a) J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545; b) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272-3273.

³⁴⁴ a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

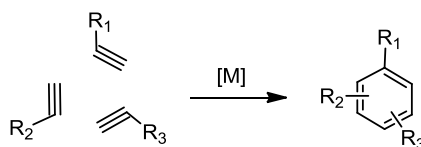
³⁴⁵ a) D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518-522; b) R. Tang, G. Li, J.-Q. Yu, *Nature* **2014**, *507*, 215-220; c) P. Wang, M. E. Farmer, X. Huo, P. Jain, P. X. Shen, M. Ishoey, J. E. Bradner, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9269-9276.

³⁴⁶ a) H. Xu, M. Shang, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3830-3833; b) T. Patra, S. Bag, R. Kancharla, A. Mondal, A. Dey, S. Pimparkar, S. Agasti, A. Modak, D. Maiti, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 7751-7755.

³⁴⁷ X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.

³⁴⁸ P. E. M. Bertholet, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, *63*, 515-519.

³⁴⁹ W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.



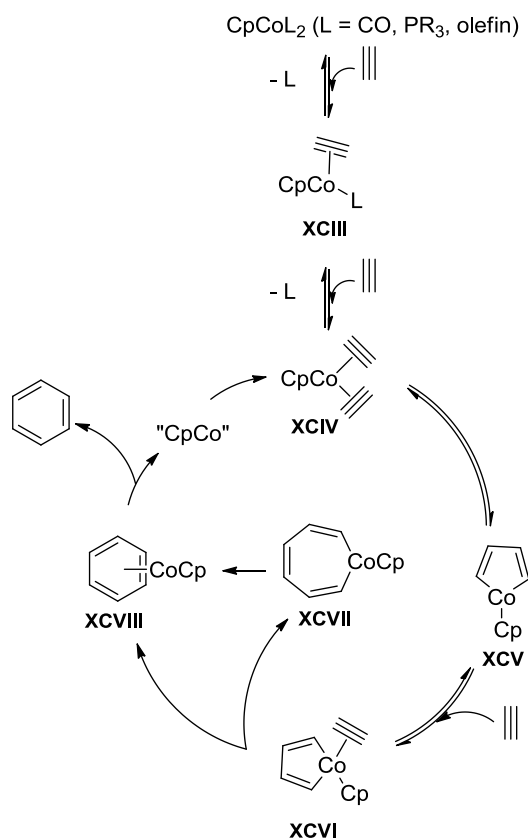
Esquema 146

Probablemente el aspecto más importante de esta reacción de ciclotrimerización [2+2+2] catalizada por metales de transición es a la vez su mayor debilidad. La capacidad de generar una gran cantidad de estructuras diversas y complejas en una única reacción viene acompañada por la posibilidad de formar un gran número de isómeros. Afortunadamente, a lo largo de los años se han desarrollado numerosos avances para superar estos problemas, haciendo que esta metodología sea una alternativa interesante a la funcionalización de compuestos aromáticos mediante reacciones de sustitución electrófila o nucleófila aromática.

6.1 Mecanismo de la reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos

Los mecanismos de reacción para los sistemas catalíticos de los metales de transición más utilizados (cobalto, rodio, rutenio, níquel, zirconio) presentan características comunes y, aunque han sido múltiples los estudios computacionales y experimentales que se han llevado a cabo, aún no han sido totalmente determinados. En el esquema 147 siguiente se muestra un esquema del ciclo catalítico.³⁵⁰

³⁵⁰ J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787-3801.



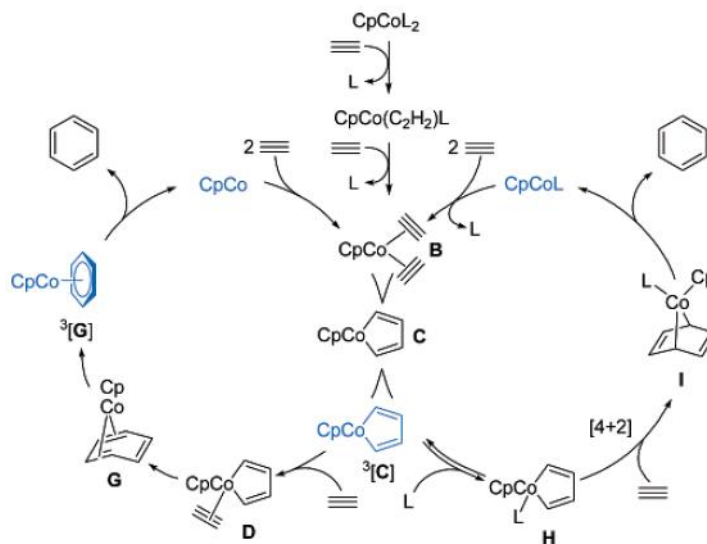
Esquema 147

De manera general se acepta que en la primera etapa de la reacción de ciclotrimerización se sustituyen, de manera secuencial, dos ligandos auxiliares, que forman parte del catalizador (por ejemplo, CO, C₂H₄, cod o una fosfina), por dos alquinos dando lugar a los complejos **XCVIII** y **XCIV** (Esquema 147). Tras el acoplamiento oxidativo inducido por el metal entre los dos ligandos alquinos se forma un metalaciclo, en este caso el ciclopentadieno de cobalto **XCV**, el cual se coordina a un tercer alquino para obtener el intermedio de reacción **XCVI**, que se transforma en el complejo de η⁴-benceno **XCVIII**. En principio, esta última etapa podría implicar una cicloadición directa o una inserción del alquino coordinado en uno de los enlaces σ Co – C para formar el cicloheptatrieno de cobalto **XCVII**, el cual, posteriormente, llevará a cabo una eliminación reductora para dar lugar a **XCVIII**. Finalmente, la descomplejación del areno y la coordinación de dos moléculas de alquino regeneraría el complejo **XCIV**, completándose así el ciclo catalítico.

Hay que destacar que en 2007, Vollhardt y colaboradores presentaron un estudio que esclarece el transcurso de la reacción.³⁵¹ En este artículo se describen dos posibles

³⁵¹ N. Agenet, V. Gandon, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871.

mecanismos para la ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos sustituidos utilizando CpCoL_2 , donde L puede ser un ligando de tipo PR_3 , CO o THF, o bien, un ligando de tipo enlace múltiple carbono-carbono (alquino, alqueno, areno) (Esquema 148).



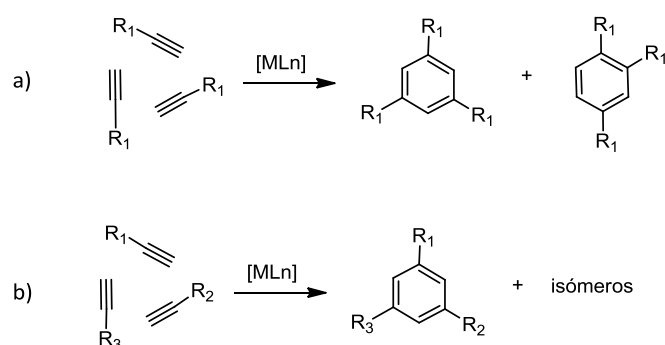
Esquema 148. Mecanismos propuestos para la ciclotrimerización de etinos catalizada por cobalto (las especies triplete están dibujadas en azul).

En ambos mecanismos el complejo (**B**) experimenta un acoplamiento oxidativo hacia el ciclopentadieno de cobalto (**C**), el cual, espontáneamente, se relaja a triplete en el estado fundamental ($^3[\text{C}]$). La captura de estas especies para dar el complejo **H** de 18 electrones es más rápida con ligandos del tipo PPh_3 que con los presentan enlaces múltiples C – C. Por eso, para reacciones en disolventes σ donores fuertes o que empleen catalizadores como $\text{CpCo}(\text{PR}_3)_2$ o $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, las especies tipo **H** son un intermedio bastante probable. Posteriormente, los alquinos, potenciales dienófilos, se adicionan al intermedio **H** mediante una cicloadición intermolecular [4+2] para obtener el cobaltanorborneno **I**. Un cambio en el estado de spin tiene como resultado la formación de un areno y de CpCoL .

Por otra parte, en ausencia de donores σ fuertes y de alquinos deficientes en electrones tiene lugar el otro ciclo catalítico. En este mecanismo alternativo $^3[\text{C}]$ reacciona con el alquino para dar **D**, el cual, a continuación, se transforma en el complejo $\text{CpCo}(\eta^4\text{-areno})$ (**G**) mediante una cicloadición intramolecular [4+2] asistida por la presencia del metal. De nuevo, un cambio de spin transforma **G** en un complejo $^3[\text{G}]$ tipo sandwich de 20 electrones, cuya disociación permite la liberación del areno y del CpCo .

6.2 Regioselectividad de las reacciones de ciclotrimerización de alquinos

Tras el descubrimiento de las reacciones de ciclotrimerización catalizadas por metales de transición, la síntesis de arenos sustituidos estaba, inicialmente, limitada a la utilización de un único alquino. En estas reacciones se pueden formar dos tipos de isómeros, concretamente el 1,3,5-isómero y el 1,2,4-isómero (Esquema 149a). Diversos intentos para preparar bencenos sustituidos con más de dos alquinos diferentes se vieron afectados por la formación de mezclas de isómeros (Esquema 149b). La obtención de un producto totalmente selectivo es problemática puesto que es difícil controlar tanto la quimioselectividad en la formación inicial del metalaciclo como la posterior regioselectividad en la adición o en la inserción del tercer alquino. Se ha demostrado con éxito que el uso de cantidades estequiométricas de los complejos de metales de transición soluciona el problema de la formación de diversos metalaciclos adicionando el tercer alquino en último lugar. En este contexto, Takahashi ha conseguido un gran avance en la ciclotrimerización selectiva utilizando tres alquinos diferentes. Sus estudios implican el empleo de un ciclopentadieno de zirconio, el cual se puede preparar de manera selectiva a partir de dos alquinos, y un tercer alquino en presencia de complejos de Cu y Ni.³⁵²

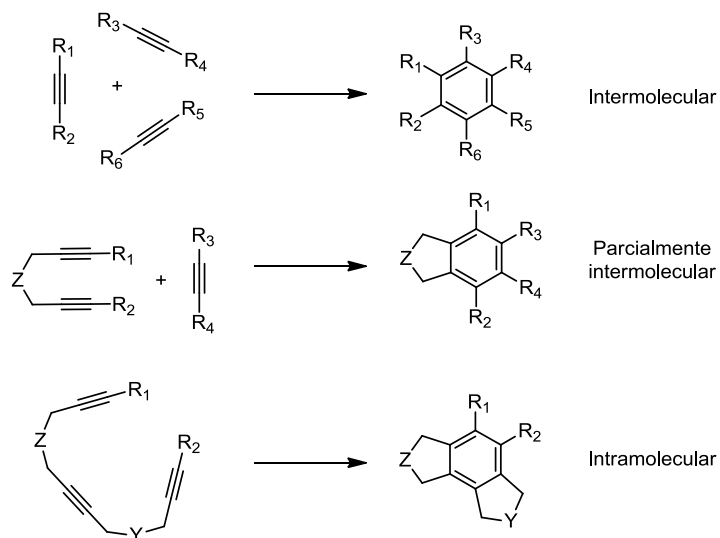


Esquema 149

Actualmente, la manera más común y fácil para conseguir un control total sobre el producto final deseado es mediante el desarrollo de reacciones parcialmente intermoleculares o bien, con reacciones totalmente intramoleculares (Esquema 150). A menudo, en este tipo de sistemas es posible la obtención de un único isómero como resultado de la elevada tensión estructural que presentaría un isómero alternativo. Además, con frecuencia, la unión de dos

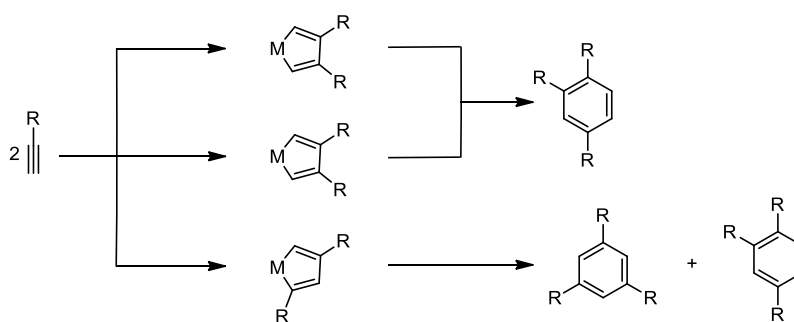
³⁵² a) T. Takahashi, Z. Xi, A. Yamazaki, Y. Liu, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672-1680; b) T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11093-11100.

alquinos en una reacción parcialmente intermolecular reduce a uno el número posible de metalacíclicos intermedios.



Esquema 150

Como ya se ha mencionado anteriormente, la ciclotrimerización intermolecular de alquinos presenta la formación de dos isómeros (1,2,4- y 1,3,5-). El 1,3,5-isómero podría considerarse el de menos impedimento estérico, pero, normalmente, es el isómero que se obtiene en menor proporción. El motivo se encuentra en los posibles metalacíclicos formados durante el proceso (Esquema 151). Se pueden obtener tres posibles metalacíclicos, pero sólo uno de ellos da lugar al 1,3,5-isómero, mientras que dichos tres intermedios pueden dar lugar a la formación del 1,2,4-isómero.



Esquema 151

6.3 Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos catalizadas por cobalto

Como se ha mencionado anteriormente, se han utilizado numerosos tipos de catalizadores para llevar a cabo la síntesis del benceno mediante la reacción de ciclotrimerización. Estos catalizadores son metales o compuestos metálicos de Ti (Grupo 4), V, Nb y Ta (Grupo 5), Cr y W (Grupo 6), Fe y Ru (Grupo 8), Co y Rh (Grupo 9), y Ni y Pd (Grupo 10).³⁵³ Pero a pesar de esta gran variedad de metales de transición, el número de catalizadores realmente práctico es reducido. Entre ellos, hay que destacar los catalizadores de cobalto como los más ampliamente utilizados para llevar a cabo una ciclotrimerización de alquinos.

En concreto, el cobalto se ha establecido como el catalizador ideal para las reacciones de cicloadición [2+2+2],³⁵⁴ la reacción de Nicholas³⁵⁵ y la reacción de Pauson-Khand.³⁵⁶ Sin embargo, ha sido durante los últimos 20 años cuando la utilidad de este metal se ha extendido significativamente con el desarrollo de nuevas reacciones de adición, acoplamientos reductores, carbociclaciones, reacciones de acoplamiento cruzado y reacciones de activación C – H. La elevada afinidad de los complejos de cobalto hacia los enlaces π , tales como enlaces C – C dobles o triples, donde se incluyen alquenos, alquinos, alenos, arinos, y sistemas C – N, es la base para el desarrollo de una amplia variedad de reacciones de cicloadición. Como se muestra en el caso de la siguiente figura 49, los compuestos organocobalto forman un enlace mutuo tipo puente entre los dos enlaces π del acetileno y el enlace cobalto-cobalto del complejo hexacarbonildicobalto.³⁵⁷

³⁵³ a) C. W. Bird, *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*, Press/Academic Press, London **1997**; b) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92; c) D. B. Grotjahn, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon Press, Oxford, **1995**; d) A. J. Pearson, *Metallo-Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**.

³⁵⁴ G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430-3444.

³⁵⁵ a) K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214; b) B. J. Teobald, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170.

³⁵⁶ a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 975-977; b) R. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328-2336.

³⁵⁷ W. G. Sly, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 18-20.

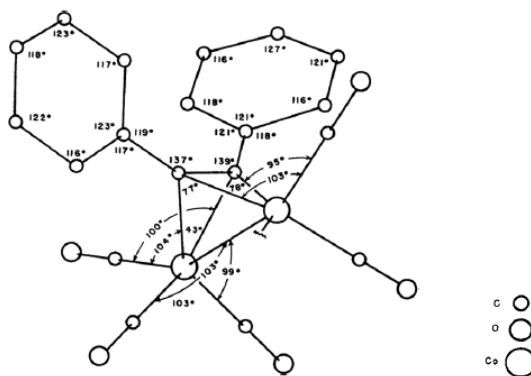
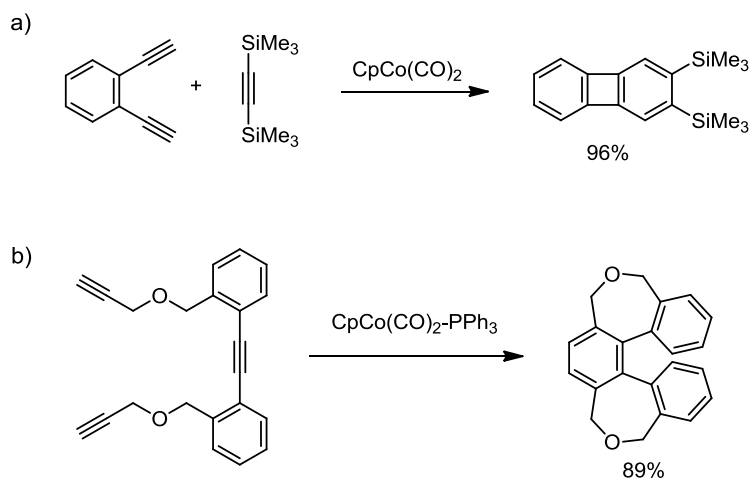


Figura 49

Algunos ejemplos de ciclotrimerizaciones, catalizadas por cobalto, de tipo parcial o totalmente intramolecular, son la combinación de 1,2-dietinilbenceno con bis(trimetilsilil)etino (BTMSE) para dar bis(trimetilsilil)[2]fenileno (Esquema 152a),³⁵⁸ y la síntesis de helicenos mediante la ciclotrimerización de triínos con $\text{CpCo}(\text{CO})_2\text{-PPh}_3$ como catalizador (Esquema 152b).³⁵⁹

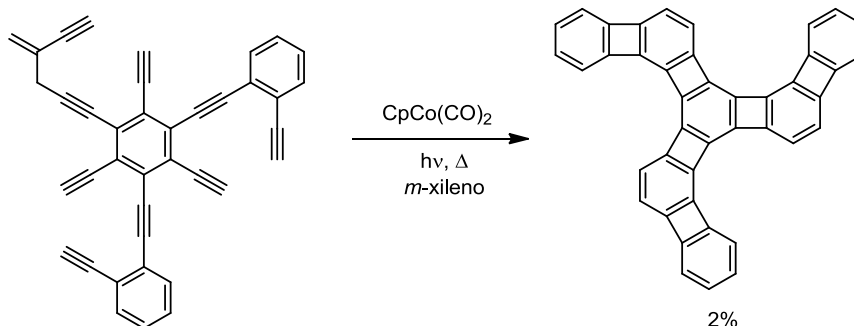


Esquema 152

³⁵⁸ K. P. C. Vollhardt, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 153-156.

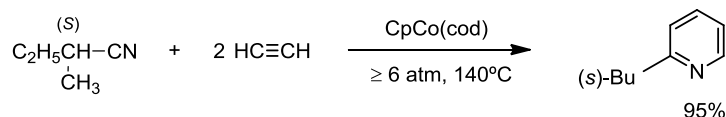
³⁵⁹ I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993-1996.

La síntesis total de un fenileno con simetría C_{3h} se ha conseguido mediante una triple cicloisomerización catalizada por cobalto, aunque con un rendimiento muy bajo,³⁶⁰ como se observa en el siguiente esquema 153:



Esquema 153

Si se emplean derivados de nitrilo en lugar de alquinos, la reacción de ciclotrimerización da lugar a compuestos heterocíclicos, como pueden ser compuestos derivados de la piridina. Por ejemplo, el (+)-(*S*)-2-metilbutanonitrilo reacciona con acetileno a 140°C en presencia de CpCo(cod) para formar la (+)-(*S*)-2-sec-butilpiridina con un alto rendimiento (Esquema 154).³⁶¹



Esquema 154

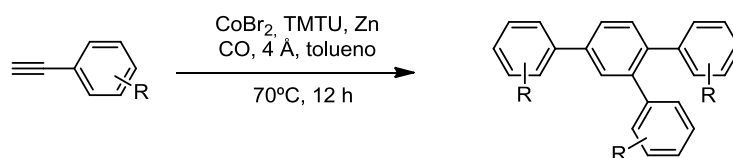
Hay que tener en cuenta que la construcción regioselectiva de arenos polisustituídos mediante una ciclación de alquinos terminales es difícil debido a la dificultad que presenta el control de dicha regioselectividad durante la formación inicial del metalacilo y la posterior inserción regioselectiva del tercer alquino. Generalmente, esta reacción tendrá como resultado la formación indeseada de una mezcla de regioisómeros sustituidos en posiciones 1,3,5- y en 1,2,4-. Para solventar este problema se han desarrollado diversos métodos. Entre ellos se puede destacar un estudio realizado por Yang y colaboradores en el que presentan un nuevo complejo de cobalto derivado de $CoBr_2$ /tetrametilurea (TMTU)/Zn (Esquema 155).³⁶²

³⁶⁰ D. Bruns, H. Miura, K. P. C. Vollhardt, A. Stanger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 549-552.

³⁶¹ D. Tatone, R. Nacco, C. Botteghi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2987-2990.

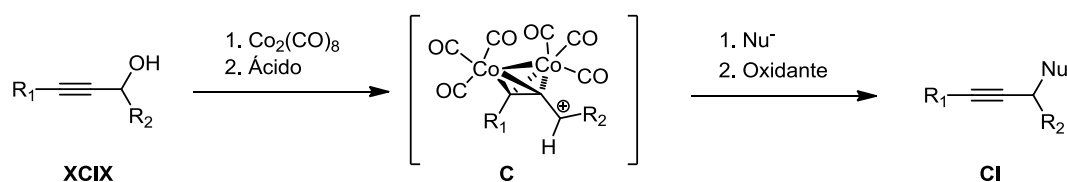
³⁶² L. Xu, R. Yu, Y. Wang, J. Cheng, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5744-5750.

Este complejo es capaz de catalizar la reacción de ciclotrimerización de manera altamente regioselectiva de arilalquinos terminales para la formación de diversas estructuras 1,2,4-trisustituidas con buenos rendimientos.



Esquema 155

Resulta interesante destacar el uso del complejo de hexacarbonil dicobalto ($\text{Co}_2(\text{CO})_6$) como catalizador con el fin de estabilizar cationes propargílicos, fenómeno de gran interés en química organometálica,³⁶³ y conocido como la reacción de Nicholas.³⁵⁵ Esta reacción supone una herramienta sintética muy versátil para la síntesis orgánica. Básicamente implica el ataque de un nucleófilo al complejo constituido por $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ y un catión propargílico **C**. Este complejo carbocatiónico **C** es generado previamente por la acción de un ácido prótico o de Lewis (principalmente ácido trifluorometanosulfónico, $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$, y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) sobre el correspondiente complejo constituido por un alcohol propargílico **XCIX** y el $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, y formado por metalación de **XCIX** (Esquema 156).³⁶⁴ Esta reacción tolera una gran variedad de nucleófilos π , como compuestos aromáticos ricos en electrones, alquenos simples, alil silanos, alil estannanos, enol éteres y silil cetona acetales, y de donores hidruros.³⁶⁵



Esquema 156

Durante los últimos años, la reacción de Nicholas se ha convertido en una herramienta clave para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo en la síntesis de numerosos productos naturales. En la siguiente figura 50 se encuentran diversas estructuras

³⁶³ B. J. Teobald, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170.

³⁶⁴ D. D. Díaz, J. M. Betancort, V. S. Martín, *Synlett*. **2007**, *3*, 0343-0359.

³⁶⁵ O. Kuhn, D. Rau, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 900-907.

de productos naturales, en las que se destaca el enlace estratégico formado mediante la reacción de Nicholas. En concreto: *deformylflustabromine* (CII),³⁶⁶ (-)-*allocalchicine* (CIII),³⁶⁷ *velloziolide* (CIV),³⁶⁸ *teurilene* (CV),³⁶⁹ (±)-*microstegiol* (CVI),³⁷⁰ (-)-*isolaure-pinnacin* (CVII) y (+)-*rogoioloxepane A* (CVIII),³⁷¹ (+)-*cis*/(-)-*trans-lauthisan* (CIX) y (+)-*cis*/(-)-*trans-obtusan* (CX),³⁷² (+)-*laurencin* (CXI).³⁷³

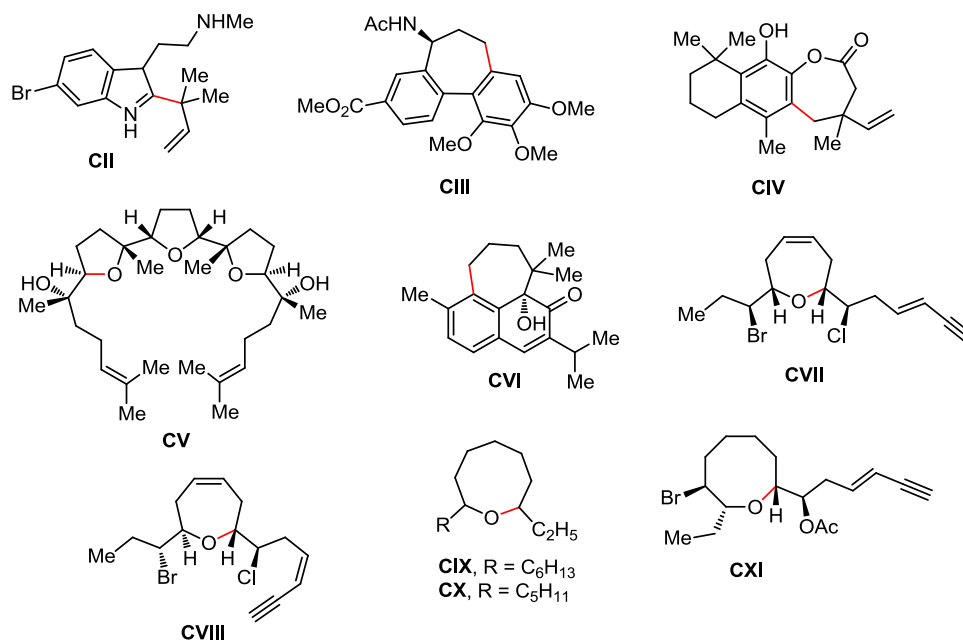


Figura 50

Además, la reacción de Nicholas permite la formación de heterociclos de diversos tamaños basada en el ataque nucleofílico de un heteroátomo sobre el carbocatión

³⁶⁶ H. Isaji, A. Nakazaki, M. Isobe, T. Nishikawa, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1079-1081.

³⁶⁷ S. Djurdjevic, F. Yang, J. R. Green, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8241-8251.

³⁶⁸ J. R. Green, A. A. Tjeng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7411-7416.

³⁶⁹ J. Rodríguez-López, F. P. Crisóstomo, N. Ortega, M. López-Rodríguez, V. S. Martín, T. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3659-3662.

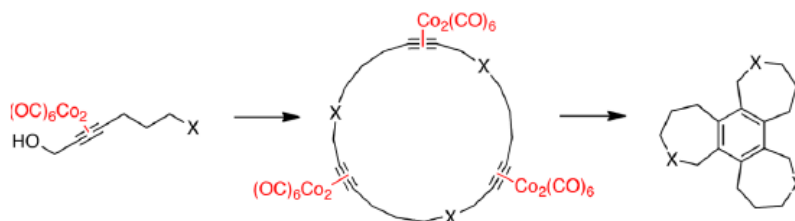
³⁷⁰ R. A. Taj, J. R. Green, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8258-8270.

³⁷¹ J. Rodríguez-López, N. Ortega, V. S. Martín, T. Martín, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3685-3688.

³⁷² N. Ortega, T. Martín, V. S. Martín, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 554-563.

³⁷³ N. Ortega, V. S. Martín, T. Martín, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6660-6672.

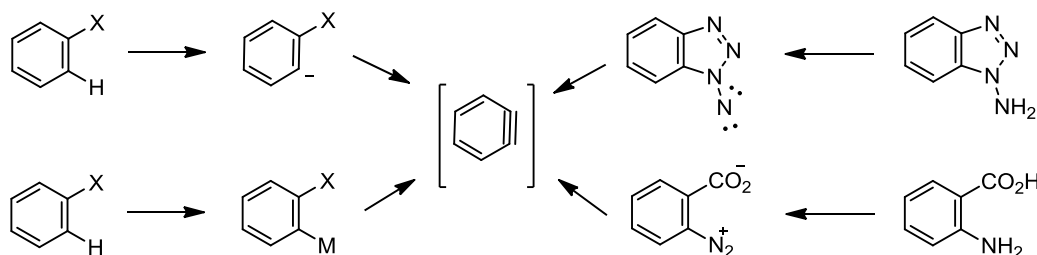
estabilizado.³⁷⁴ Por ejemplo, recientemente, T. Martín y colaboradores desarrollan una metodología basada en dicha reacción de Nicholas para sintetizar macrociclos triacetilénicos en un único paso, que conducirán a la obtención de nuevas estructuras tetracíclicas (Esquema 157).³⁷⁵



Esquema 157

6.4 Reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio

Los arinos son también especies muy relevantes que participan en cicloadiciones [2+2+2]. Se generan cuando dos sustituyentes en *orto* de un anillo aromático se pierden dando lugar a la formación de un triple enlace con cierto carácter diradical (Esquema 158).³⁷⁶



Esquema 158

En disolución, el bencino y sus derivados son intermedios muy tensionados de vida corta y de baja estabilidad, siendo reactivos incluso a temperaturas bajas. Intervienen principalmente, en tres tipos de reacciones: reacciones pericíclicas, adiciones nucleófilas (hay que destacar la gran variedad de nucleófilos con los que reaccionan los arinos), y reacciones

³⁷⁴ a) J. N. Hernández, M. A. Ramírez, M. L. Rodríguez, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349–2352; b) F. R. P. Crisóstomo, R. Carrillo, L. G. León, T. Martín, J. M. Padrón, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2339–2345; c) F. R. P. Crisóstomo, T. Martín, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 565–568.

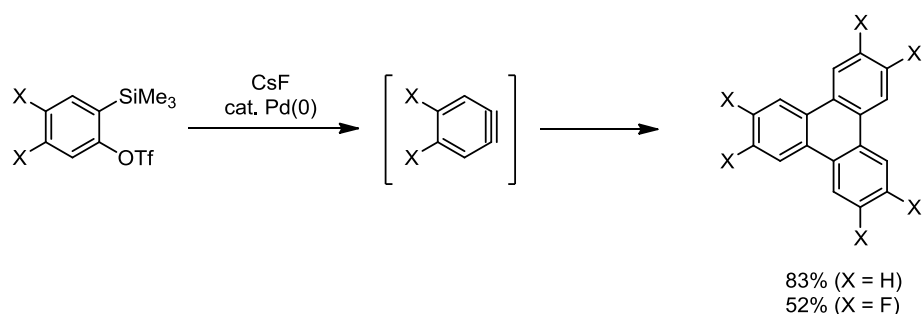
³⁷⁵ R. Carrillo, T. Martín, M. López-Rodríguez, F. P. Crisóstomo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 552–555.

³⁷⁶ a) H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701-730; b) H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502-528.

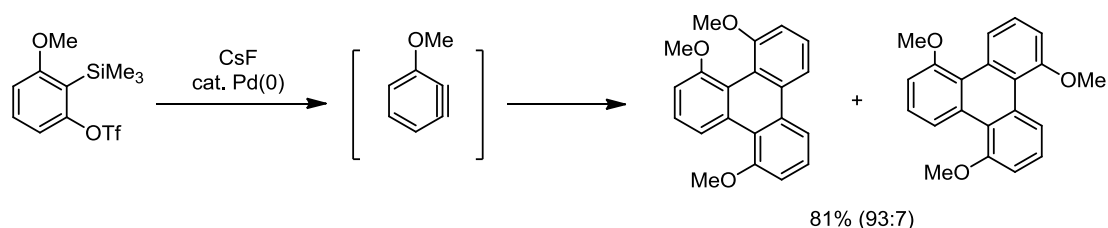
catalizadas por metales de transición. En concreto, este último tipo se ha estudiado más recientemente y, en particular, aquellas reacciones de ciclotrimerización de arinos catalizadas por paladio.

Existen pocos estudios que describan la ciclotrimerización de alquinos catalizada por complejos de Pd(0), y además, están limitados a alquinos electrodeficientes.³⁷⁷ En cambio, en el caso de la ciclotrimerización de arinos, los catalizadores de Pd(0) son los más utilizados y eficaces.³⁷⁸

En 1998, D. Peña y colaboradores presentaron la ciclotrimerización de bencino catalizada por complejos de Pd(0) de manera eficiente (Esquema 159).^{378a} Ésta fue la primera vez que se utilizó un arino como sustrato en una reacción catalizada por un metal de transición. Estas condiciones también se aplicaron a arinos con sustituyentes electrodonores o electroaceptores para estudiar el alcance y compatibilidad de la reacción, obteniéndose con éxito en ambos casos el correspondiente trifenileno. Además, también observaron una alta regioselectividad en la reacción con 3-metoxibencino (Esquema 160).



Esquema 159



³⁷⁷ a) L. D. Brown, K. Itoh, H. Suzuki, K. Hirai, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8232-8238; b) Y. Yamamoto, A. Nagata, H. Nagata, Y. Ando, Y. Arikawa, K. Tatsumi, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2469-2483.

³⁷⁸ a) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659-2661; b) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827-5858; c) E. Guitián, D. Pérez, D. Peña, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 109-146; d) E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 173-175.

Esquema 160

Por tanto, gracias al desarrollo y optimización de estas condiciones de reacción, la ciclotrimerización de arinos catalizada por paladio se ha podido extender a la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos, tales como el hexabenzotriphenileno (**CXII**),^{339a} el hexabenzotrinaftileno (**CXIII**)³⁷⁹ y el hexabenzotriantriceno (**CXIV**)³⁸⁰ (Figura 51).

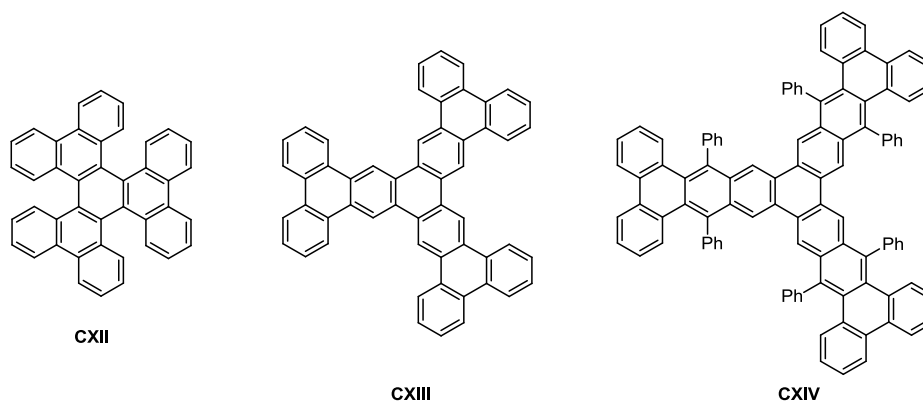
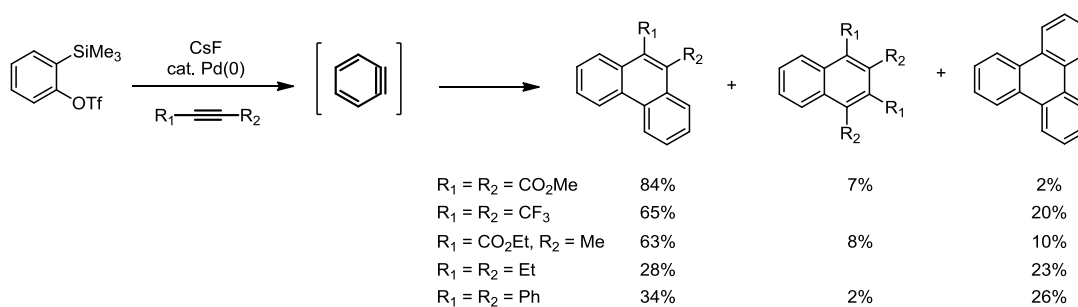


Figura 51

Hay que destacar que también han sido objeto de estudio las ciclotrimerizaciones de arinos con alquinos.^{378b,d,381} Por ejemplo, la reacción del bencino con los correspondientes alquinos dan lugar a derivados del fenantreno como productos mayoritarios (Esquema 161).^{378b}



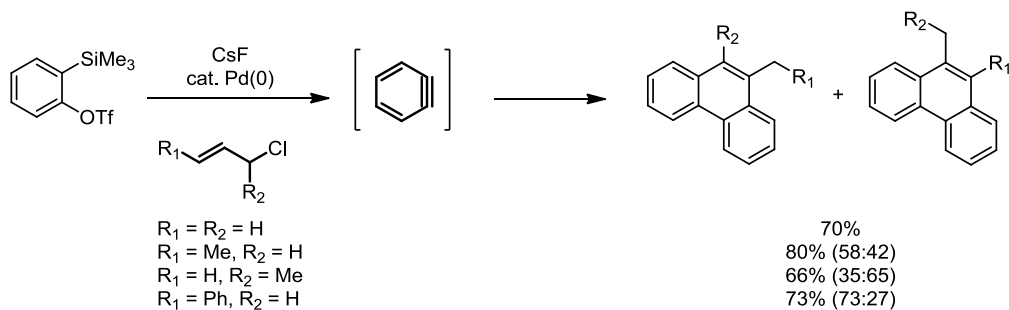
Esquema 161

³⁷⁹ C. Romero, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5677-5684.

³⁸⁰ J. M. Alonso, A. E. Díaz-Álvarez, A. Criado, D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 173-177.

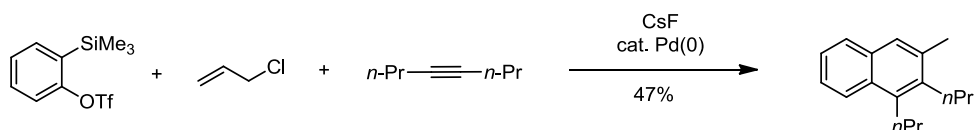
³⁸¹ K. V. Radhakrishnan, E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7533-7535.

Además, la reacción del bencino con las especies de alil-paladio procedentes del correspondiente alqueno permite también la obtención de una mezcla de derivados de fenantreno (Esquema 162).^{378d}



Esquema 162

Por último, Yamamoto y colaboradores también han desarrollado la reacción de ciclotrimerización de bencino-alqueno-alquino de manera controlada (Esquema 163).^{378d}



Esquema 163

BLOQUE B

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

La estructura perfecta de grafeno (red de anillos hexagonales) presenta unas propiedades electrónicas y mecánicas únicas. Sin embargo, el hecho de que sea un semiconductor con un bandgap de cero lo convierte en un material inadecuado para muchas aplicaciones electrónicas y optoelectrónicas. Müllen y colaboradores, entre otros, demostraron experimentalmente que se pueden crear bandgaps finitos creando, y en su caso modificando, los bordes de una lámina de grafeno.³⁸² Diversos estudios teóricos y experimentales también han sugerido que los defectos topológicos del grafeno pueden actuar como agentes dopantes creando distorsiones de la geometría plana del sistema, modificando, por tanto, sus propiedades físicas.³⁸³ Aunque en principio estos defectos estructurales pueden suponer una limitación para algunas aplicaciones, conocer su influencia en las propiedades del grafeno es imprescindible. Además, la presencia controlada de estos defectos podría modificar de forma predecible las propiedades eléctricas del grafeno, dando lugar a nuevas funciones o aplicaciones.

Existe un número creciente de estudios teóricos y experimentales sobre la influencia de los defectos en las estructuras de los grafenos,³⁸⁴ y el proceso de formación de los mismos.³⁸⁵ Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, los estudios experimentales de nanografenos con anillos de siete miembros son muy limitados.

Por tanto, se planteó como uno de los principales objetivos de esta Tesis Doctoral diseñar una nueva ruta sintética que nos permita la obtención de nanografenos distorsionados con defectos de siete miembros en una red hexagonal estratégicamente funcionalizada para la expansión de su estructura (Esquema 164). Las etapas principales que constituyen esta ruta sintética son las siguientes: reacción de ciclotrimerización intermolecular catalizada por cobalto(0) seguida de las subsiguientes reacciones de ciclodeshidrogenación. Además, los compuestos resultantes están estratégicamente funcionalizados para extender su estructura y conseguir moléculas de mayor tamaño, aplicando para ello la reacción de acoplamiento tipo Kumada-Tamao-Corriu catalizada por níquel(0). Finalmente, también se propuso realizar un

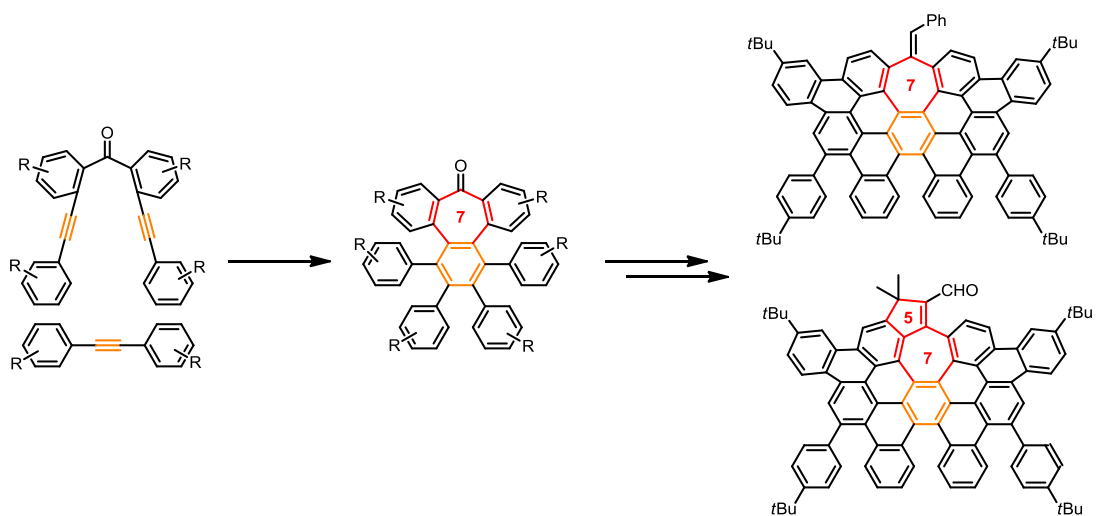
³⁸² A. Narita, I. A. Verzhbitskiy, W. Frederickx, K. S. Mali, S. A. Jensen, M. R. Hansen, M. Bonn, S. D. Feyter, C. Casiraghi, X. Feng, K. Müllen, *ACS Nano* **2014**, *8*, 11622-11630.

³⁸³ L. Zoppi, L. Martin-Samos, K. K. Baldrige, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3310-3320.

³⁸⁴ S. H. M. Jafri, K. Carva, E. Widenkvist, T. Blom, B. Sanyal, J. Fransson, O. Eriksson, U. Jansson, H. Grennberg, O. Karis, R. A. Quinlan, B. C. Holloway, K. Leifer, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2010**, *43*, 045404.

³⁸⁵ G.-D. Lee, E. Yoon, K. He, A. W. Robertson, J. H. Warner, *Nanoscale* **2014**, *6*, 14836-14844.

estudio de las propiedades físicas de los compuestos resultantes que nos ayude a entender la influencia de los defectos estructurales en las propiedades de los nanografenos.



Esquema 164

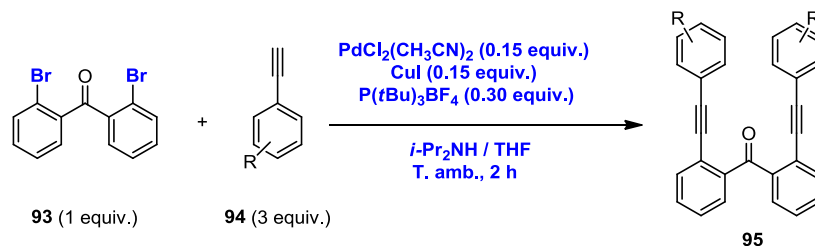
BLOQUE B

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA

Todos los precursores dialquinílicos se prepararon siguiendo el procedimiento estándar de la reacción de Sonogashira (Esquema 165), mediante el acoplamiento de la 2,2'-dibromobenzofenona³⁸⁶ y el correspondiente derivado del fenilacetileno (Tabla 12) y aplicando las condiciones de reacción correspondientes a los bromuros arílicos.

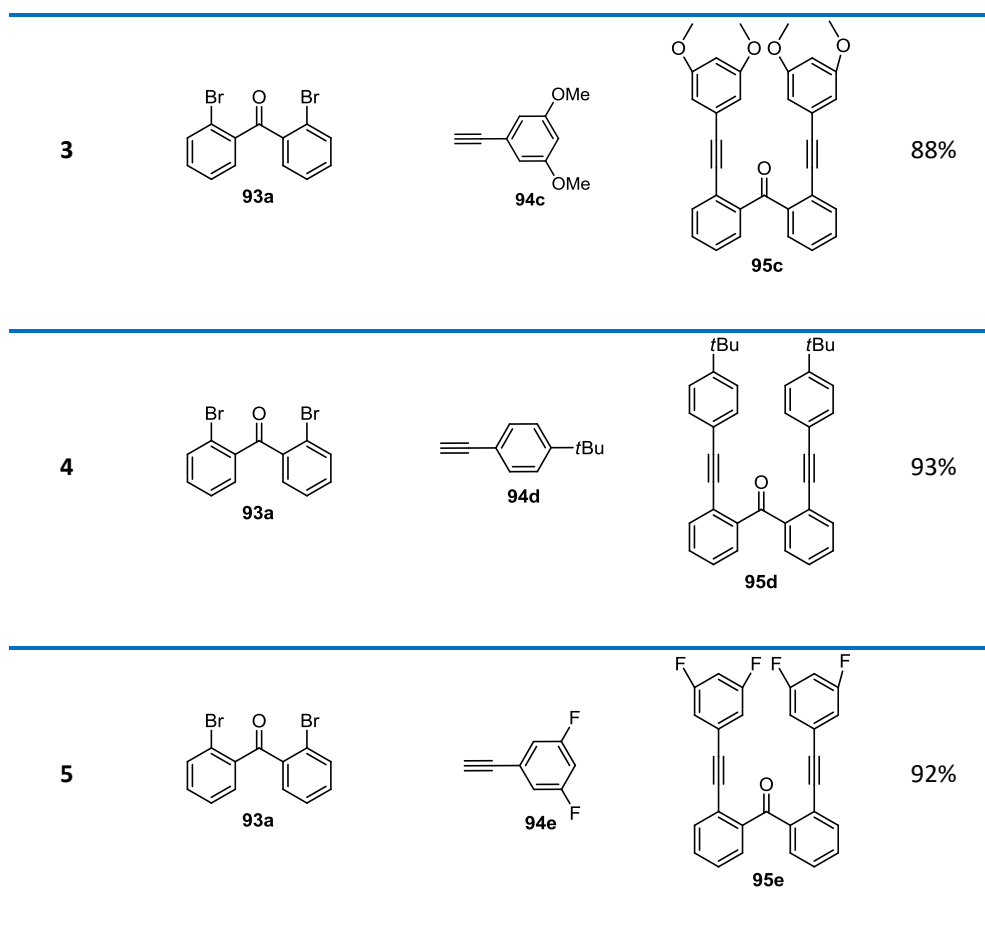


Esquema 165

Tabla 12

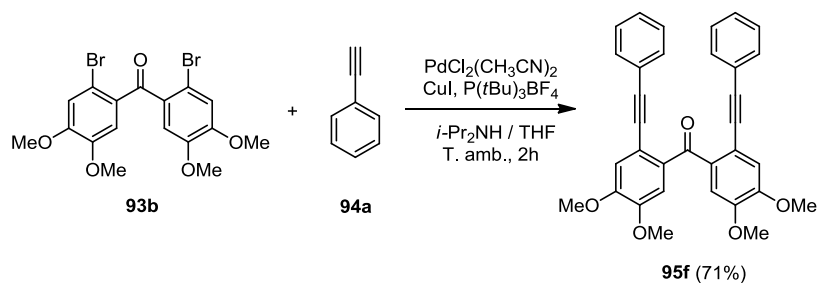
Entrada	Sustrato de partida A	Sustrato de partida B	Producto final	Rend.(%)
1				97%
2				83%

³⁸⁶ T. K. Wood, E. Piers, B. A. Keay, M. Parvez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4009-4012.



Todos estos dialquinos se obtuvieron con excelentes rendimientos y además, es posible sintetizarlos a escala de gramos.

Por otra parte, el compuesto **95f** se preparó a partir del acoplamiento de Sonogashira de la bis(4,5-dimetoxi-2-(feniletinil)fenil)metanona (**93b**) (sintetizada siguiendo el procedimiento descrito)³⁸⁷ y el fenilacetileno (**94a**) (Esquema 166).

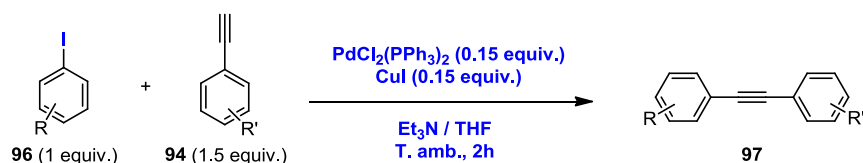


Esquema 166

³⁸⁷ D. Shi, J. Li, B. Jiang, S. Guo, H. Su, T. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2827-2832.

Para llevar a cabo la posterior etapa de ciclotrimerización de alquinos, procedemos a sintetizar el segundo tipo requerido de precursores.

En primer lugar, se obtuvieron los siguientes compuestos llevando a cabo un acoplamiento de Sonogashira (Tabla 13), pero en este caso bajo las condiciones de reacción correspondientes para los yoduros arílicos (Esquema 167).

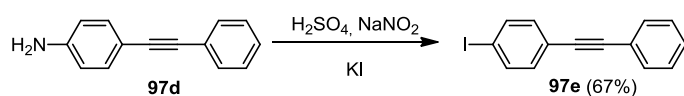


Esquema 167

Tabla 13

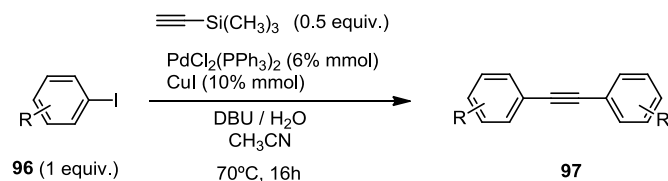
Entrada	Sustrato de partida A	Sustrato de partida B	Producto final	Rend.(%)
1				97%
2				98%
3				98%
4				91%

El compuesto **97d** fue sometido posteriormente a una reacción de Sandmeyer para obtener el yodo-derivado deseado **97e** (Esquema 168).



Esquema 168

Finalmente, sintetizamos los últimos precursores aplicando las condiciones de reacción descritas por Brisbois y colaboradores.³⁸⁸ En este trabajo se presenta una modificación de la reacción de acoplamiento de Sonogashira que permite la obtención de bisariletinilenos simétricos en una única etapa mediante la desprotección *in situ* de los intermedios formados del trimetilsililacetileno. Para ello, se emplea una amidina como base, la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), en presencia del trimetilsililacetileno y de un catalizador de Pd(0) y CuI (Esquema 169). Los resultados se recogen en la siguiente tabla 14.



Esquema 169

Tabla 14

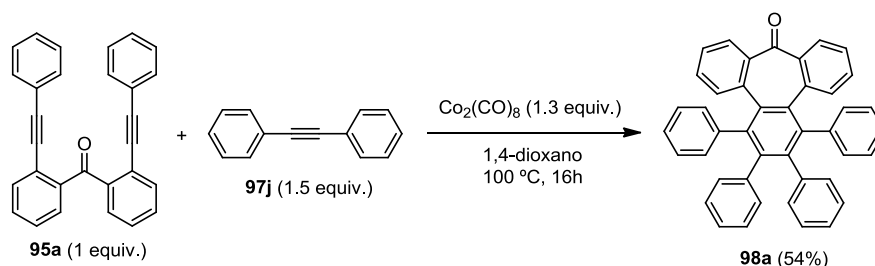
Entrada	Sustrato de partida	Producto final	Rend.(%)
1	 96a	 97f	86%
2	 96e	 97g	90%
3	 96f	 97h	82%
4	 96g	 97i	80%

³⁸⁸ M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. J. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Greico, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199-3202.

2. REACCIONES DE CICLOTRIMERIZACIÓN [2+2+2] DE ALQUINOS

La reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos catalizada por cobalto se ha utilizado ampliamente para la construcción de precursores aromáticos.³⁸⁹ La gran afinidad de los complejos de cobalto hacia los enlaces π , incluyendo alquenos, alquinos, alenos, arinos, y cianuros, es la base para la gran variedad de reacciones de cicloadición descritas.³⁹⁰

Afortunadamente, tras un proceso de optimización de la reacción de ciclotrimerización, el complejo de octacarbonil dicobalto ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$)³⁹¹ fue capaz de llevar a cabo la transformación de **95a** a **98a** en presencia de difenilacetileno (**97j**) con un rendimiento del 54% (Esquema 170). La reacción aunque presenta un rendimiento moderado puede llevarse a cabo fácilmente a escala de 1-2 gramos. Además, se encontró que era clave la incubación del dialquino (**95**) con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ durante 30 minutos antes de añadir el tercer alquino (**97**).



Esquema 170

Una vez confirmada nuestra hipótesis de partida, nos planteamos estudiar el alcance de esta reacción utilizando sustratos con distintos grupos funcionales y diferentes sustituciones. Los resultados se recogen en la siguiente tabla 15:

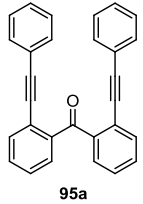
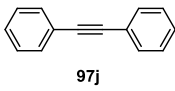
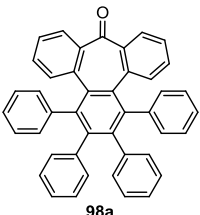
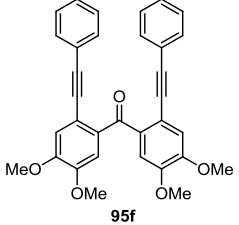
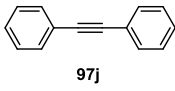
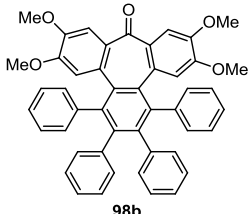
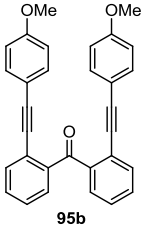
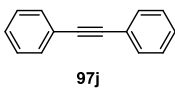
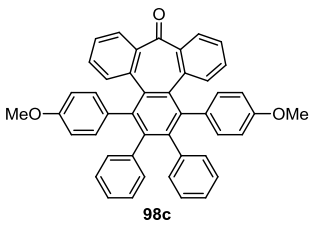
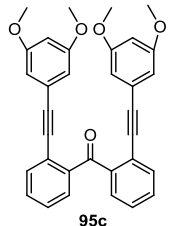
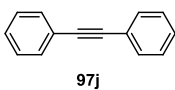
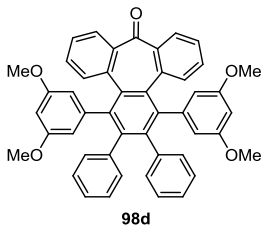
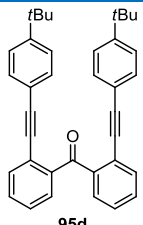
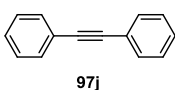
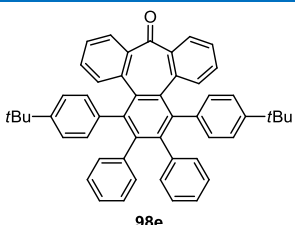
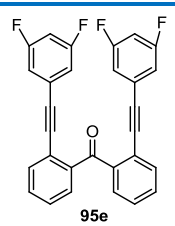
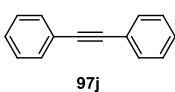
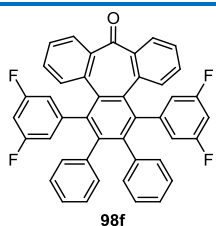
Tabla 15

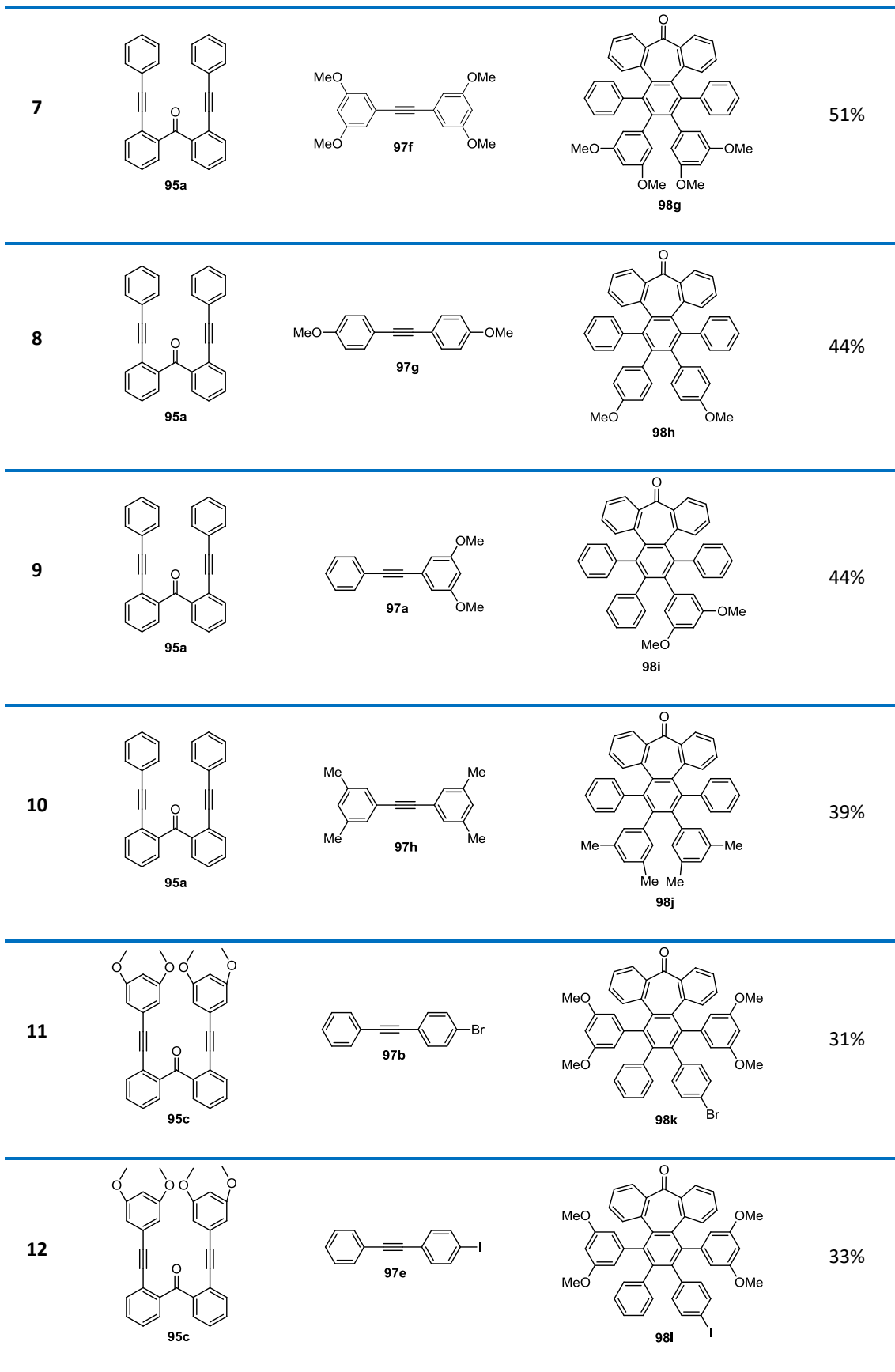
Entr.	Sustrato de partida	Sustrato de partida	Producto final	Rend.(%)
-------	---------------------	---------------------	----------------	----------

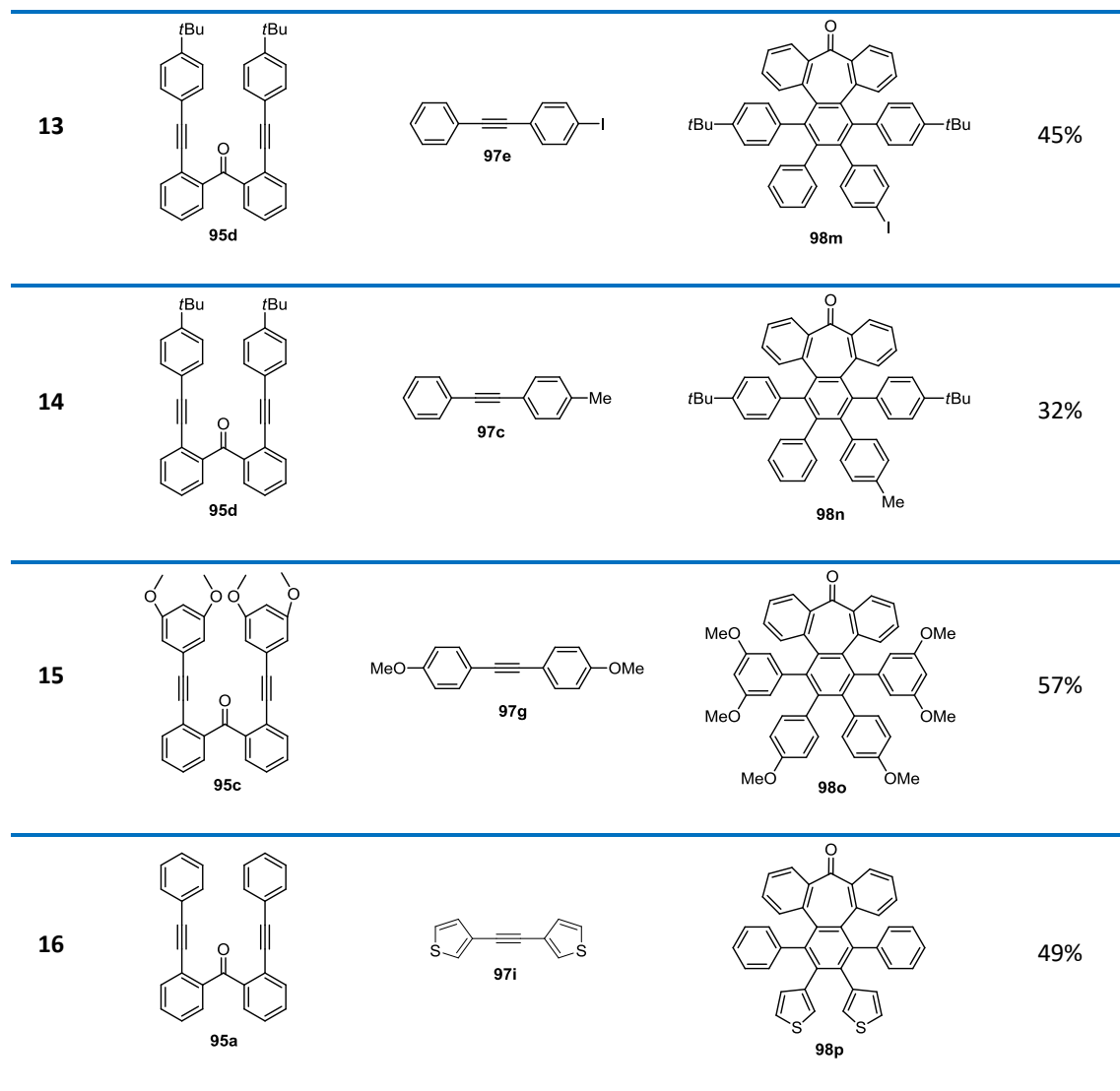
³⁸⁹ a) M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265-268; b) A. Mueller, K. Y. Amsharov, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6155-6164.

³⁹⁰ P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1194–1206.

³⁹¹ S. H. Wadumethrige, R. Rathore, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5139-5142.

1	 <p>95a</p>	 <p>97j</p>	 <p>98a</p>	54%
2	 <p>95f</p>	 <p>97j</p>	 <p>98b</p>	51%
3	 <p>95b</p>	 <p>97j</p>	 <p>98c</p>	42%
4	 <p>95c</p>	 <p>97j</p>	 <p>98d</p>	61%
5	 <p>95d</p>	 <p>97j</p>	 <p>98e</p>	44%
6	 <p>95e</p>	 <p>97j</p>	 <p>98f</p>	34%

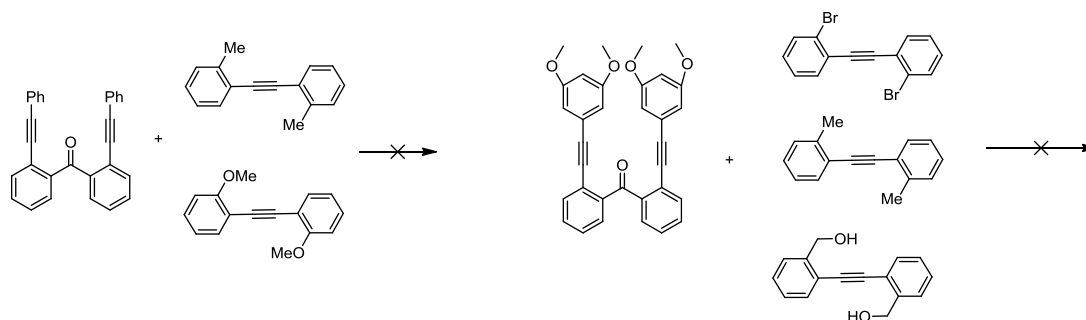




Así pues, aplicando esta metodología se ha podido obtener una gran variedad de productos ciclotrimerizados **98a-98p**, y ha permitido la formación directa del anillo de siete miembros, constituyéndose así el esqueleto aromático requerido para la obtención del nanografeno.

Esta reacción es compatible con la presencia de halógenos (entradas 6, 11-13), éteres (entradas 2-4, 7-9, 11-12, 15), cetonas (entradas 1-16) y tiofenos (entrada 16). Si se presta atención al diíno, se puede apreciar que esta estrategia tolera sustitución tanto en la benzofenona (entrada 2), como en los fenilos, los cuales pueden presentar sustitución en las posiciones 3,5 (entradas 4 y 6) o en la posición 4 (entradas 3 y 5). En el caso del alquino, también se admite sustitución en *meta* (entradas 7, 9-10) o en *para* (entradas 8, 11-12, 14). Sin embargo, en el caso de derivados del difenilacetileno monosustituidos en *orto*, no se

obtuvieron resultados satisfactorios, posiblemente debido a un mayor impedimento estérico (Esquema 171).



Esquema 171

Es de destacar que esta reacción tolera, por tanto, sustitución en ambos sustratos de partida, como es el caso de los compuestos **98k**, **98l**, **98m**, **98n** y **98o**, que presentan sustitución tanto en el diño como en el alquino.

Siendo este proceso clave en la secuencia sintética y teniendo en cuenta la práctica inexistencia de ciclotrimerizaciones de alquinos que conduzcan a ciclos de siete miembros se exploraron diferentes condiciones de reacción. El uso de complejos descritos como el catalizador de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh})_3$) o $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ en distintas condiciones de reacción,³⁹² no dieron resultados satisfactorios.

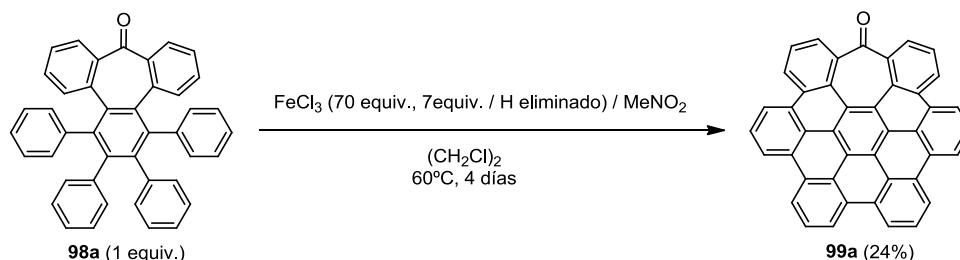
3. REACCIONES DE CICLODESHIDROGENACIÓN OXIDATIVA INTRAMOLECULAR (REACCIÓN DE SCHOLL)

Como vimos anteriormente, la reacción de Scholl es una de las reacciones más antiguas de formación de enlace C – C y se ha utilizado ampliamente para la ciclodeshidrogenación oxidativa intramolecular de una gran variedad de hidrocarburos poliaromáticos.

Los productos obtenidos tras la reacción de ciclotrimerización pueden actuar como precursores aromáticos para la obtención de nanografenos. Así pues, se inició el estudio de la reacción de ciclodeshidrogenación utilizando el FeCl_3 que actúa tanto de agente oxidante

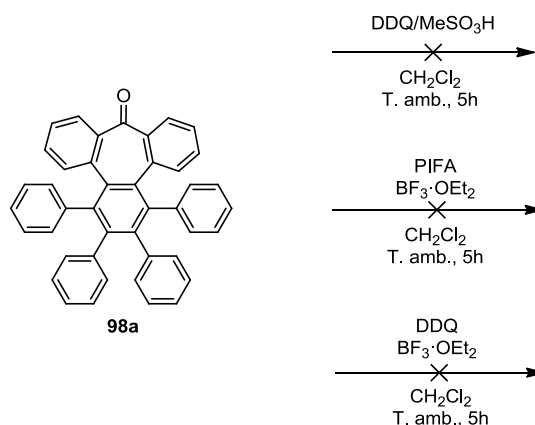
³⁹² a) K. Yoshida, I. Morimoto, K. Mitsudo, H. Tanaka, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5800-5807; b) K. Murayama, Y. Sawada, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6202-6210.

como de ácido de Lewis.^{247,393} Como sustrato modelo se empleó el compuesto **98a**. Tras 4 días de reacción, se completó la ciclodeshidrogenación del producto, dando lugar al compuesto **99a** con un rendimiento de sólo el 24% (Esquema 172).



Esquema 172

Debido al bajo rendimiento de la reacción, decidimos aplicar otras condiciones de reacción.^{286,394,395} Sin embargo, con ninguna de ellas obtuvimos el resultado esperado (Esquema 173). Este hecho es probablemente debido a la ausencia de la suficiente densidad electrónica en los anillos aromáticos como consecuencia de la falta de un grupo activante y la presencia del grupo carbonilo.



Esquema 173

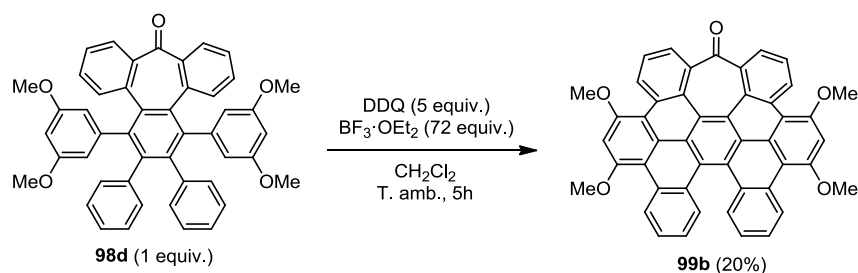
Por ello, nos planteamos repetir los ensayos utilizando como sustrato de partida el compuesto **98d**, que presenta dos grupos metoxilo en una posición que favorece el proceso de ciclodeshidrogenación.^{284b} En este caso, se utilizó FeCl_3 como agente oxidante, pero no se

³⁹³ A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744.

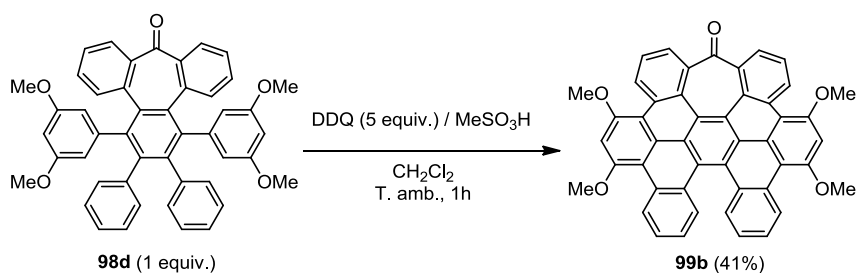
³⁹⁴ L. Xu, R. Yu, Y. Wang, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5744-5750.

³⁹⁵ S. Sun, J. Yang, F. Li, Z. Lv, W. Li, H. Lou, L. Liu, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 6899-6902.

obtuvo el producto esperado sino una mezcla de productos que no pudimos identificar (posiblemente mezcla de productos parcialmente ciclados). En cambio, al aplicar las condiciones de reacción descritas por Sun (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ)/BF₃·OEt₂),³⁹⁵ sí que se formó el producto deseado **99b**, aunque con un rendimiento insatisfactorio (20%):



Dado que el uso de DDQ como oxidante había dado lugar al producto final optamos por utilizar las condiciones descritas por Rathore,²⁸⁶ el sistema DDQ/H⁺, para llevar a cabo de nuevo la reacción de ciclodeshidrogenación. Por tanto, se empleó la DDQ, como agente oxidante, en medio ácido (MeSO₃H) (Esquema 175). Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo con éxito la ciclodeshidrogenación del compuesto **98d**, en un proceso más limpio que el anterior.



En la siguiente figura 52 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de protones de los compuestos **98d** y **99b**. Es interesante observar el desplazamiento de las señales a campo bajo en el compuesto **99b** tras llevarse a cabo la ciclodeshidrogenación del compuesto **98d**.

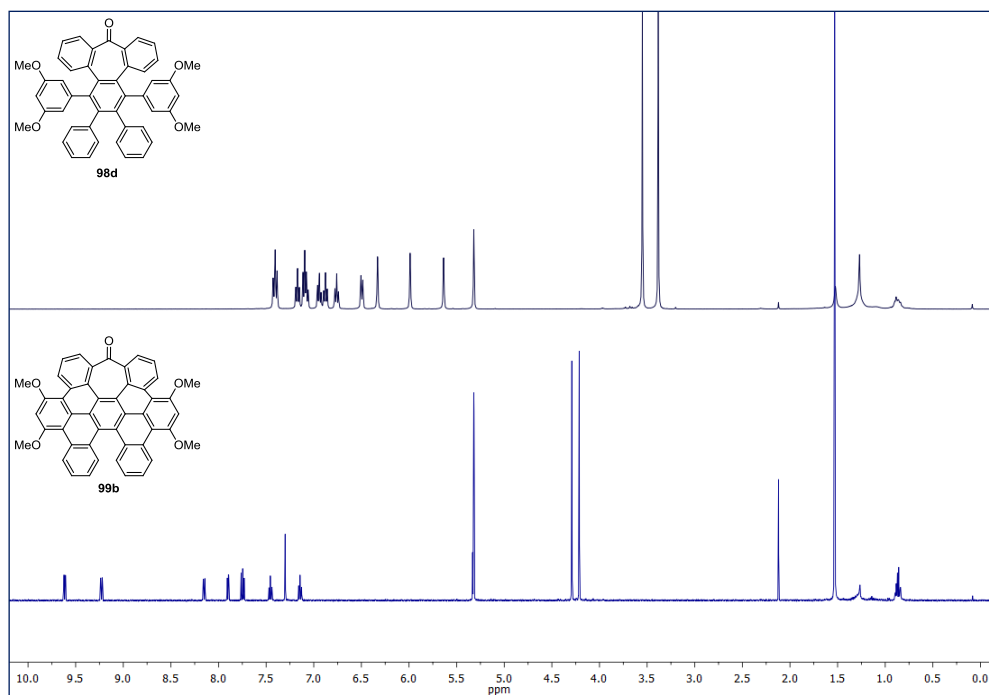


Figura 52. Espectro de ^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz) de **98d** (arriba) y espectro de ^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz) de **99b** (abajo) con trazas de acetona a 2.12 ppm.

A continuación se procedió a optimizar las condiciones de reacción, especialmente el tiempo y la temperatura, para evitar procesos de polimerización. Los resultados se muestran en las tablas 16 y 17:

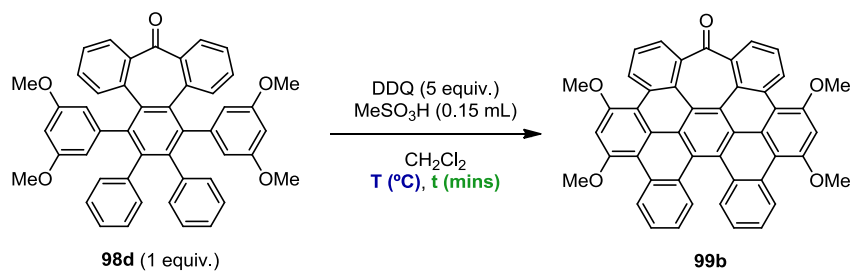


Tabla 16

Entrada	Tiempo (T=25°C)	98d:99b (Rend.(%))
1	30 mins	0:100 (40%)
2	10 mins	0:100 (48%)
3	1 min	50:50

Tabla 17

Entrada	Temperatura (t=10 mins)	98d:99b (Rend.(%))
1	25°C	0:100 (48%)
2	0°C	100:8
3	-30°C	100:0

Como se puede observar en la tabla 16, para tiempos mayores de reacción disminuía el rendimiento (entrada 1), mientras que si se reducía el tiempo de reacción a un minuto aún se podía recuperar producto de partida inalterado (entrada 3). Con respecto a la temperatura, se puede apreciar en la tabla 17 que conforme se reduce la temperatura de reacción la conversión de la misma va disminuyendo también (entrada 2), e incluso llegando a recuperarse el sustrato de partida totalmente inalterado (entrada 3). Finalmente, las mejores condiciones de reacción fueron las siguientes: tiempo de reacción 10 minutos a temperatura ambiente. Aunque el rendimiento es modesto hay que tener en cuenta la formación de cuatro enlaces C – C en un sistema distorsionado.

Tras estos estudios iniciales decidimos, a continuación, ensayar estas condiciones de reacción empleando otros sustratos de partida con grupos metoxilo en su estructura.

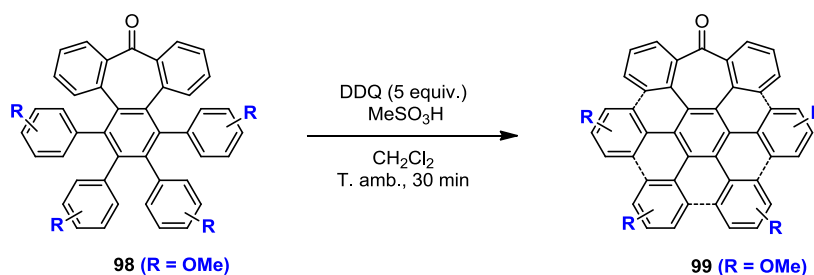
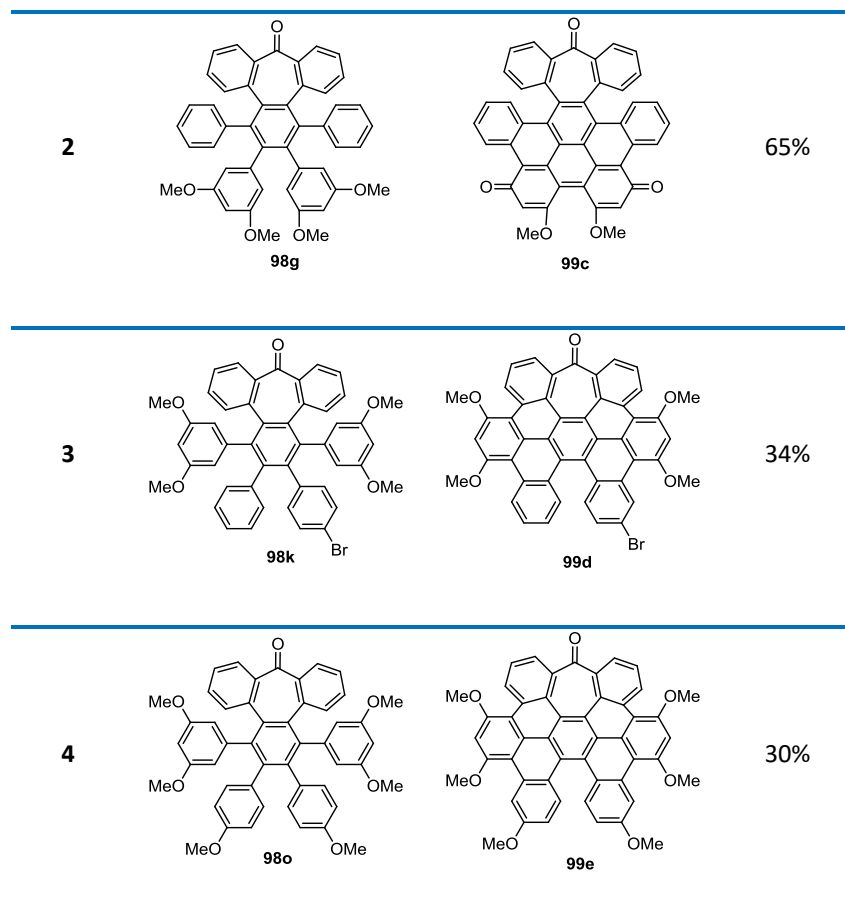


Tabla 18

Entrada	Precursor	Producto final	Rend. (%)
1	<p style="text-align: center;">98d</p>	<p style="text-align: center;">99b</p>	48%



Los resultados mostraron la enorme influencia de la colocación de los grupos metoxilo en el proceso de cierre. Esto solo ocurre en las posiciones *orto*, *para* del sistema del dimetoxibenceno, por lo que es posible controlar la regioselectividad en el acoplamiento oxidativo aromático,^{284b} tal y como se puede observar en los productos de la tabla 18 (entradas 1 y 2).

En el caso de los compuestos **98k** y **98o** los rendimientos fueron inferiores, aunque hay que mencionar que en estos casos no se intentó un proceso de optimización de las condiciones de reacción como en el caso de **98d**.

Por otra parte, en el compuesto **99c** (entrada 2, Tabla 18), durante la reacción de ciclodeshidrogenación se produjo una reacción de desmetilación en medio ácido seguida de una oxidación de la hidroquinona resultante por acción de la DDQ.^{289a}

Desde el punto de vista estructural, los compuestos resultantes, **99b-99e**, son interesantes porque mantienen el ciclo de siete miembros tras el proceso de cierre incorporando además un [5]heliceno en distintas posiciones de su estructura aromática. Como

consecuencia, estos nanografenos están distorsionados no sólo por la presencia del anillo de siete miembros sino también por la de dicho heliceno, lo cual ha sido poco estudiado. El resultado más evidente es su solubilidad en disolventes poco polares como CH_2Cl_2 o éter. El grado de distorsión ha sido confirmado por cristalografía de rayos X de los compuestos **99b** y **99c** (Figura 53).

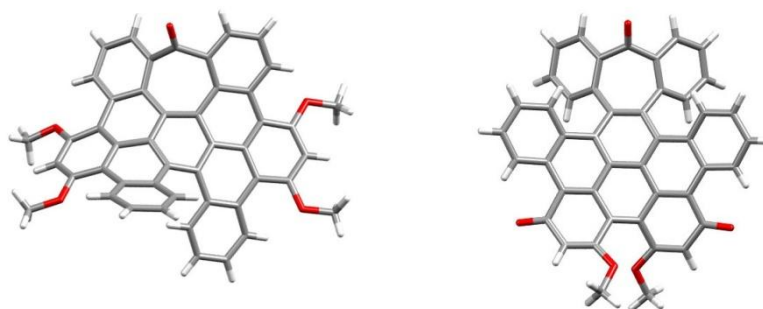


Figura 53. Estructuras por difracción de rayos X de los compuestos **99b** (izquierda) y **99c** (derecha).

Se puede apreciar el empaquetamiento cristalino así como la estructura de tipo silla de montar del compuesto **99b** en la siguiente figura:

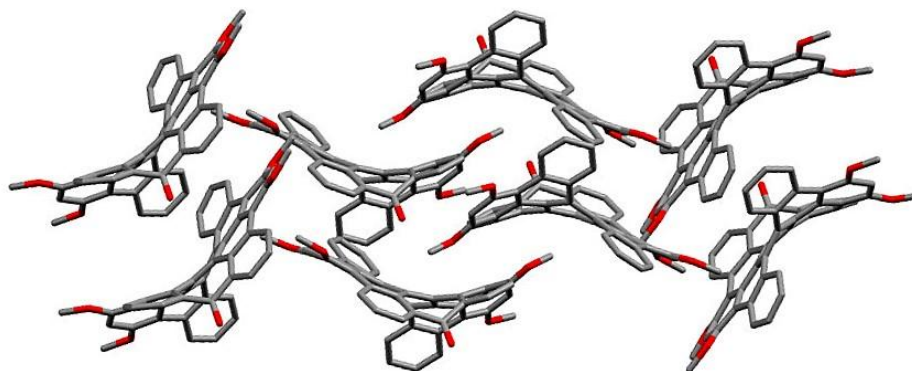


Figura 54. (Por claridad se han eliminado los hidrógenos)

Cuando se aplicaron estas condiciones de reacción ($\text{DDQ}/\text{MeSO}_3\text{H}$) a sustratos de partida con grupos *t*-butilo en lugar de metoxilo como activantes, se comprobó que los productos de partida se recuperaban inalterados. Al ser el grupo *t*-butilo menos activante que el grupo metoxilo, se planteó el empleo de un ácido más fuerte, como el ácido trifluorometanosulfónico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$).²⁸⁶

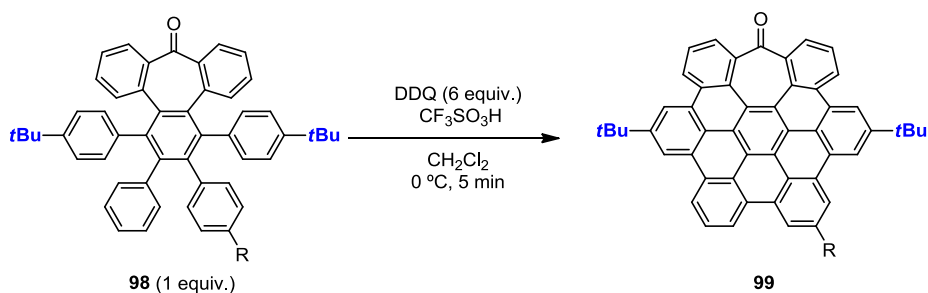


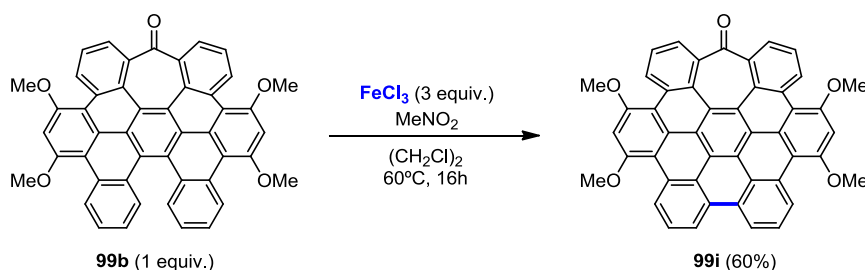
Tabla 19

Entrada	Precursor	Producto de ciclación	Rend. (%)
1	<p style="text-align: center;">98e</p>	<p style="text-align: center;">99f</p>	59%
2	<p style="text-align: center;">98m</p>	<p style="text-align: center;">99g</p>	87%
3	<p style="text-align: center;">98n</p>	<p style="text-align: center;">99h</p>	50%

Afortunadamente, la combinación DDQ/ $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ permitió la ciclodeshidrogenación completa de los compuestos **99f-99h** (entradas 1-3, Tabla 19), obtenidos con buenos rendimientos y dando lugar a la formación de cinco nuevos enlaces carbono-carbono. En este caso el proceso de polimerización es aparentemente más lento. Las condiciones óptimas de reacción fueron 0°C y 5 minutos. Es de destacar que el anillo de siete miembros se mantiene durante el proceso.

Estos nanografenos distorsionados, **99f-99h**, se pueden considerar compuestos análogos a los coronenos, pero incluyendo un anillo de siete miembros en la estructura hexagonal que rodea al anillo aromático central.

Finalmente es interesante mencionar que es posible conseguir la ciclodeshidrogenación total del compuesto **99b**, mediante el tratamiento posterior con FeCl_3 en MeNO_2/DCE (60°C , 16h) que genera la formación del último enlace carbono-carbono (Esquema 176).



Esquema 176

En este caso se pudo obtener la estructura mediante cristalografía de rayos X del compuesto **99i**. En ella se puede observar claramente la distorsión de la estructura, así como el empaquetamiento cristalino debido a las interacciones $\pi - \pi$ entre las moléculas (Figura 55). La distancia que existe entre dos caras π curvadas es de 3.8 \AA , típica de apilamientos de sistemas aromáticos. Esta disposición ordenada es interesante para la conducción en estado sólido como se comentará en el apartado de cálculos teóricos.

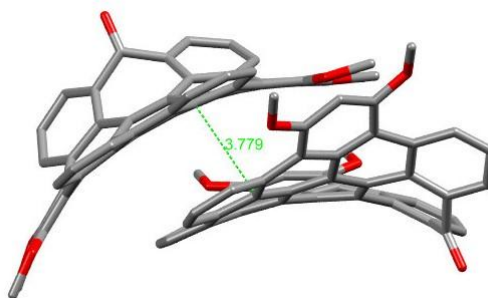


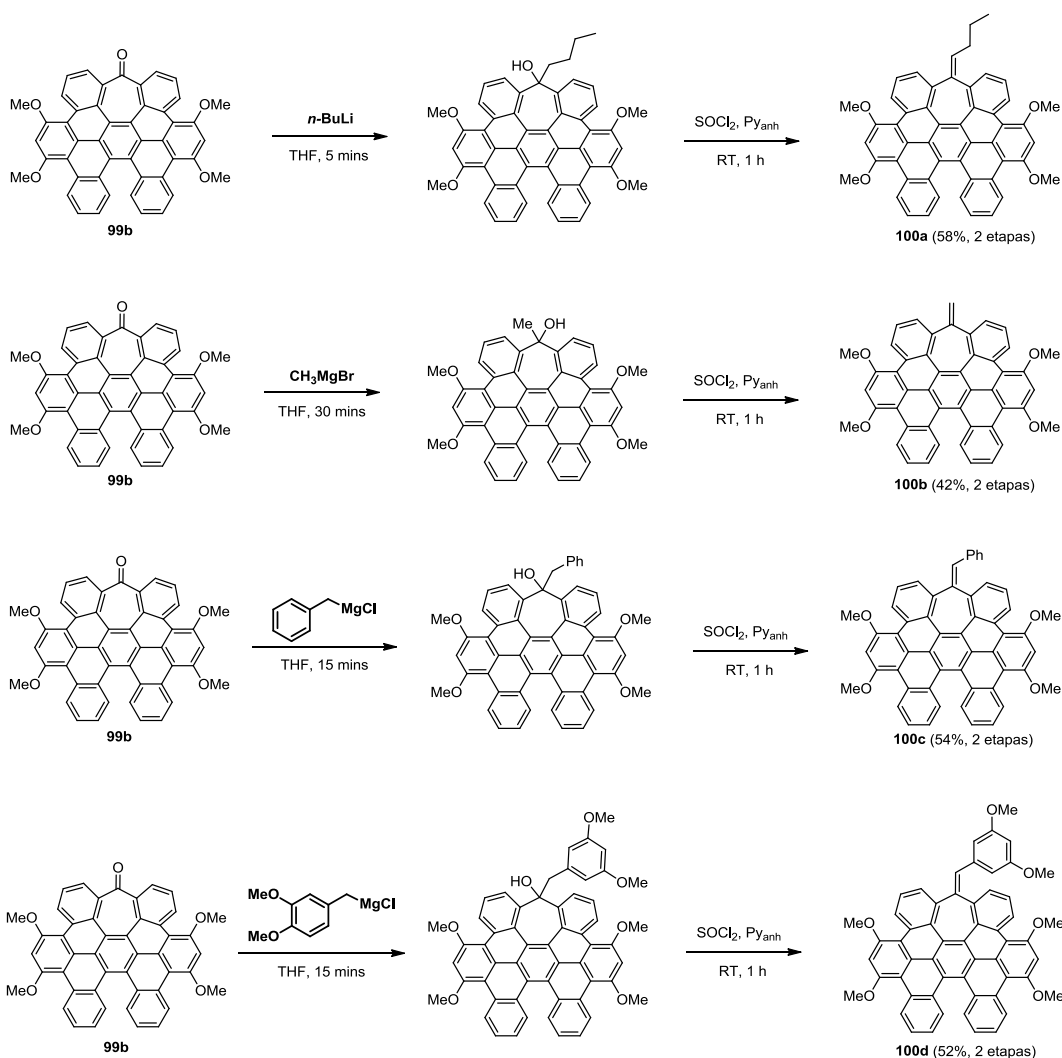
Figura 55

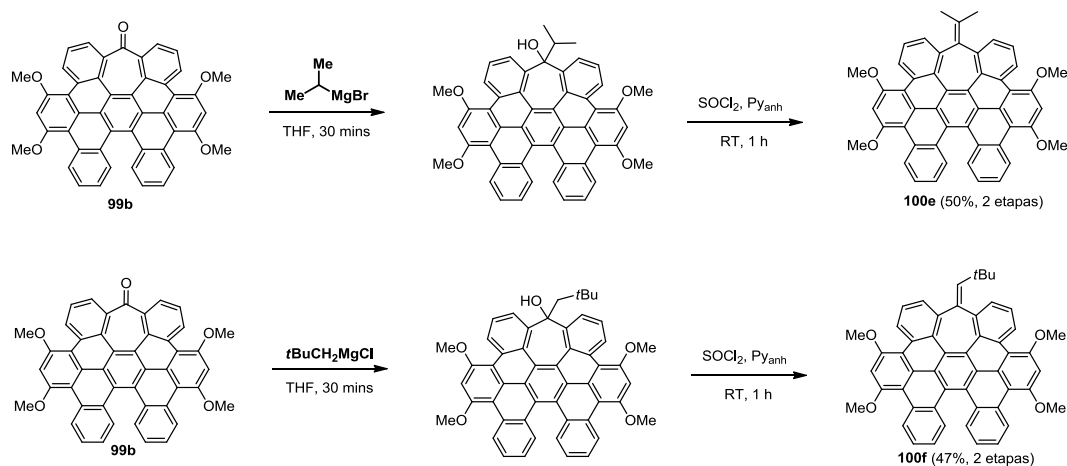
Es de destacar que todos estos compuestos descritos en este apartado son solubles en disolventes orgánicos, debido a la distorsión de su estructura como consecuencia del anillo de siete miembros y favorecido también por la presencia del grupo carbonilo y de los grupos metoxilo o *t*-butilo, lo que ha permitido una caracterización espectroscópica completa.

4. REACCIONES SOBRE EL GRUPO CARBONILO

Los nanografenos obtenidos están diseñados estratégicamente para poder extender sus estructuras utilizando el grupo carbonilo mediante diferentes tipos de reacciones. En cualquier caso hay que tener en cuenta la baja reactividad de este grupo carbonilo debido a su alta conjugación.

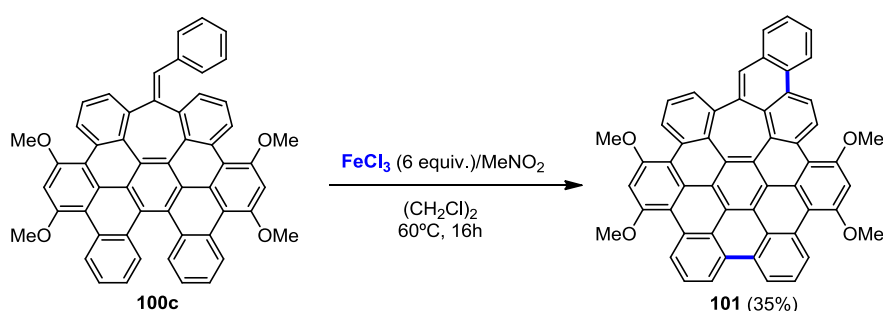
En primer lugar se ensayaron diferentes tipos de reactivos organometálicos y de Grignard. A continuación, se muestran los resultados obtenidos utilizando como sustrato modelo el compuesto **99b** (Esquema 177). El alcohol terciario así obtenido se sometió a una reacción de deshidratación posterior para generar el correspondiente alqueno.





Esquema 177

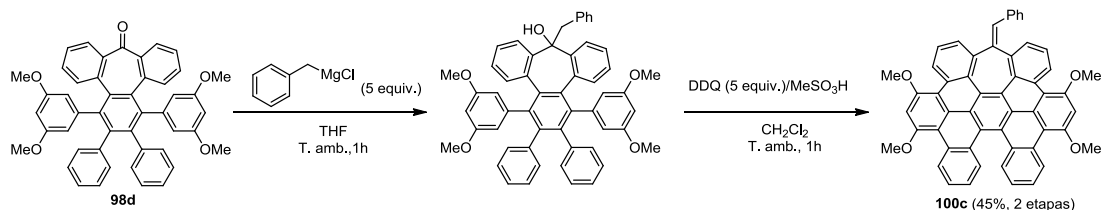
La idea original era introducir una función que nos permitiera ocultar el anillo de siete miembros dentro de una red hexagonal. Desafortunadamente, durante el transcurso de esta Tesis Doctoral, Q. Miao presentó una estructura muy similar mediante la adición nucleofílica de aniones fluoreno a grupos carbonilos con la intención de expandir la estructura, lo que tras un proceso de ciclodeshidrogenación, da lugar a que el anillo de siete miembros se encuentre totalmente rodeado por anillos hexagonales.³¹² Dado este hecho decidimos situar el anillo de siete miembros en el borde de la estructura, puesto que no existen tampoco muchos estudios experimentales con estas características. Para ello, una vez obtenido el compuesto **100c** procedimos a realizar la reacción de ciclodeshidrogenación mediada por FeCl_3 con el fin de obtener el producto final totalmente ciclado (Esquema 178). Como se puede observar, el defecto de siete miembros se encuentra situado en el borde de la estructura del compuesto aromático.



Esquema 178

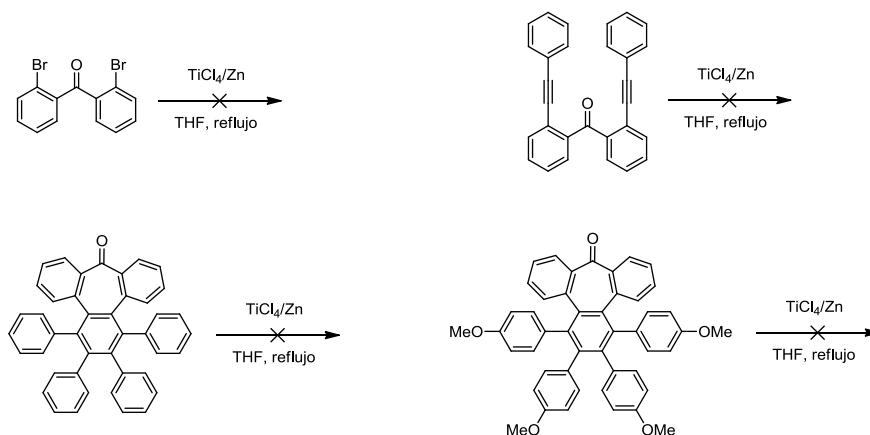
Un caso interesante es la adición del cloruro de bencilmagnesio al producto **98d**, puesto que una vez que se ha producido la adición del nucleófilo, se pueden llevar a cabo la

reacción de deshidratación y la de ciclodeshidrogenación en un único paso, con la consiguiente formación de cuatro nuevos enlaces carbono-carbono:



Esquema 179

Nos planteamos también expandir la estructura a estructuras diméricas mediante la reacción de McMurry, lo que nos podría permitir la formación de un producto final con dos anillos de siete miembros. Aunque la reacción de dimerización tuvo lugar con la benzofenona, las condiciones de reacción fallaron en el proceso de dimerización de las estructuras deseadas a todos los niveles de la síntesis. Sin embargo, tras aplicar las condiciones de reacción descritas por Hanna (TiCl_4 (1.5 equiv.) y Zn (3 equiv.)),³⁹⁶ no conseguimos resultados satisfactorios (Esquema 180).

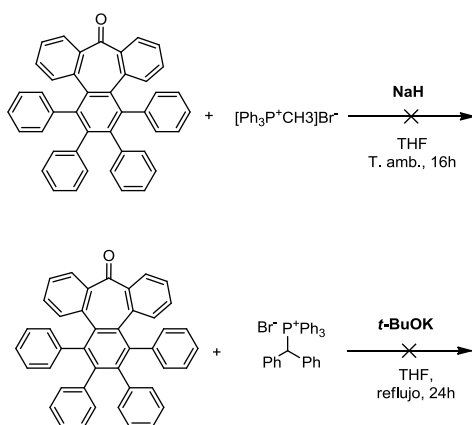


Esquema 180

Dado que el rendimiento global del proceso de adición/eliminación era moderado, se planteó la reacción de Wittig. Las primeras condiciones de reacción utilizadas implicaban el uso de NaH o *t*-BuOK,³⁹⁷ como bases, con diversas sales de fosfonio, pero no se obtuvieron buenos resultados (Esquema 181).

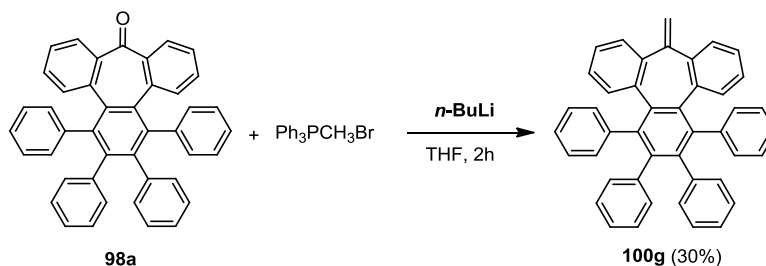
³⁹⁶ T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chemistry Letters* **1973**, 1041-1044.

³⁹⁷ B. S. Park, S. W. Lee, I. T. Kim, J. S. Tae, S. H. Lee, *Heteroatom Chemistry* **2012**, 23, 66-73.



Esquema 181

Solamente el uso de *n*-BuLi como base dio lugar al proceso de metilación del compuesto **98a**, siendo infructuoso el empleo de otro tipo de sales de fosonio (Esquema 182).



Esquema 182

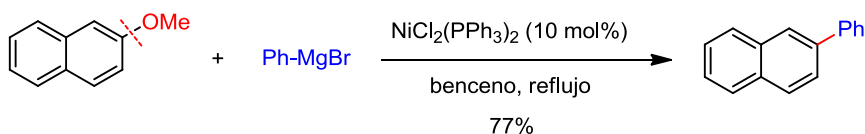
5. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CATALIZADAS POR Ni(0)

La presencia de los grupos metoxilo es clave tanto para mejorar la solubilidad de los productos como para controlar la reacción de ciclodeshidrogenación. En este punto nos planteamos si sería posible utilizarlos para extender la estructura de estas moléculas. Recientemente, se han desarrollado diversos estudios en los que se utilizan los aril alquil éteres como electrófilos en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales.³⁹⁸ En particular, se ha encontrado que el níquel es el mejor metal para inducir dicha ruptura del enlace C – O.^{398, 399}

³⁹⁸ a) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081-8097; b) M. Tobisu, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717-1726; c) B. Su, Z.-C. Cao, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886-896.

³⁹⁹ a) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246-2247; b) J. W. Dankwardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428-2432; c) B.-T. Guan, S.-K. Xiang, T. Wu, Z.-P. Sun, B.-Q. Wang, K.-

Desde los trabajos pioneros de Kumada y Tamao,⁴⁰⁰ y de los de Corriu y Masse,⁴⁰¹ las reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas por níquel de haluros arílicos con reactivos de Grignard continúan atrayendo gran interés como herramientas sintéticas para la formación de enlaces carbono-carbono. A pesar de que los reactivos de Grignard son sensibles al aire y a la humedad y presentan una tolerancia limitada con ciertos grupos funcionales comparados con los correspondientes reactivos de boro o de zinc, la reacción de Kumada-Tamao-Corriu (KTC) sigue siendo de gran utilidad. La popularidad de este método se puede atribuir, en parte, a la disponibilidad de un gran número de reactivos magnesianos de baja toxicidad y baratos. Además de estas ventajas prácticas, el alto carácter nucleófilo de los reactivos de Grignard permite el acoplamiento con compuestos poco convencionales que de otra manera serían demasiado inertes para reaccionar.⁴⁰² En 1979, Wenkert describió la reacción de acoplamiento catalizada por níquel de tipo Kumada-Tamao-Corriu de metoxiarenos con reactivos de Grignard (ArMgX), que implicaba la activación de un enlace inerte C(arilo) – OMe (Esquema 183).^{399a} Sin embargo, no fue hasta el 2004, cuando Dankwardt mejoró significativamente la actividad del níquel mediante el empleo de ligandos de alquilfosfinas, como la PCy₃ y la PⁱPr₃ para la reacción de acoplamiento cruzado de tipo KTC de anisoles con ArMgX.^{399b}



Esquema 183

Para poner en práctica esta metodología establecimos una colaboración con el Dr. Rubén Martín del Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ, Tarragona), destacado por sus estudios sobre el desarrollo de nuevos métodos catalíticos para la activación de especies inertes.

Así pues, aplicando las condiciones de reacción para el acoplamiento de tipo KTC, en

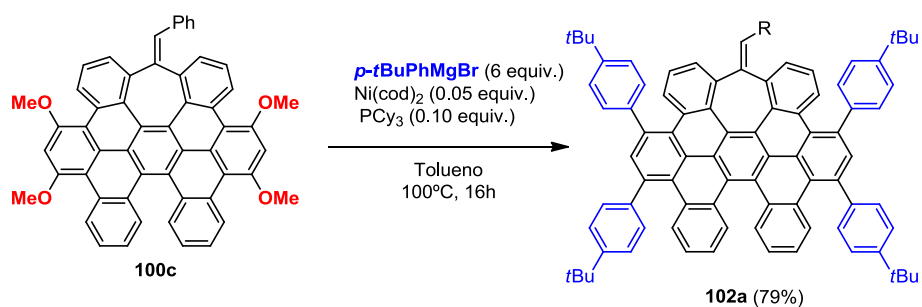
Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2008**, 1437-1439; d) J. Cornella, R. Martin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6298-6301; e) M. Tobisu, T. Takahira, N. Chatani, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352-4355.

⁴⁰⁰ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

⁴⁰¹ R. J. P. Corriu, J. P. J. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.

⁴⁰² a) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30; b) N. Yoshikai, S. Asako, T. Yamakawa, L. Ilies, E. Nakamura, *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 3059–3065.

presencia de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ y PCy_3 , y utilizando como reactivo de Grignard el *p*-*tert*-BuPhMgBr (1.5 equiv. por cada grupo OMe presente en la molécula), dio lugar al producto acoplado **102a** con un buen rendimiento del 79% (Esquema 184).



Esquema 184

A continuación, decidimos explorar la reacción de acoplamiento de otros sustratos con distintos reactivos de Grignard para comprobar el alcance de la reacción (Tabla 20).

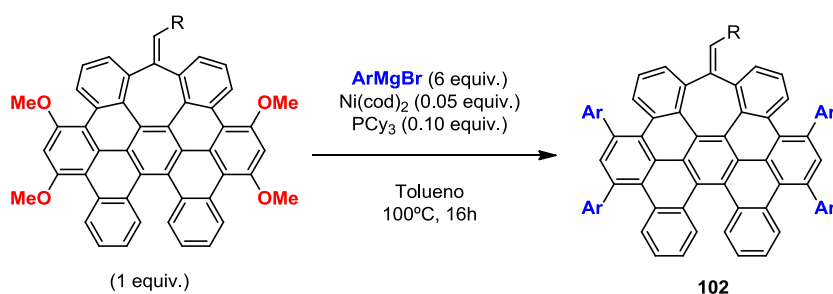
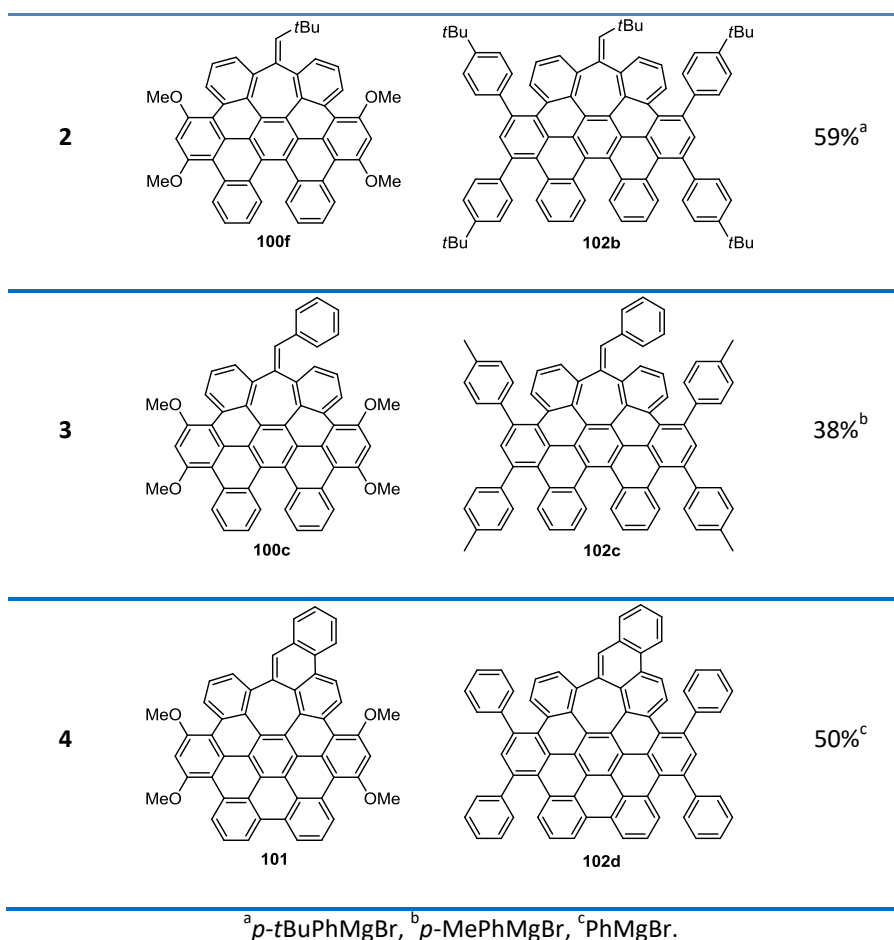


Tabla 20

Entrada	Precursor	Producto final	Rend. (%)
1	 100c	 102a	79% ^a



Como se puede observar, esta metodología permite que en una única etapa tengan lugar cuatro reacciones de acoplamiento (Tabla 20). Además, los productos resultantes han expandido su estructura con respecto a sus precursores y mantienen el anillo de siete miembros situado en el centro y en el borde de dicha estructura. Las nanoribbons funcionalizados en el borde con ciclos de siete miembros se han descrito como semiconductores orgánico tipo *p*.⁴⁰³ Estos compuestos expandidos son precursores potenciales de modelos de dichas nanoribbons.

Alternativamente la reacción de acoplamiento también se puede llevar a cabo con sustratos como **99j** (obtenido a partir de la reducción y metilación de **99b**), dando como resultado un quintuple acoplamiento con un organomagnesiano con una sustitución diferente en la periferia del compuesto (Tabla 21).

⁴⁰³ S. M.-M. Dubois, A. Lopez-Bezanilla, A. Cresti, F. Triozon, B. Biel, J.-C. Charlier, S. Roche, *ACS Nano* **2010**, *4*, 1971-1976.

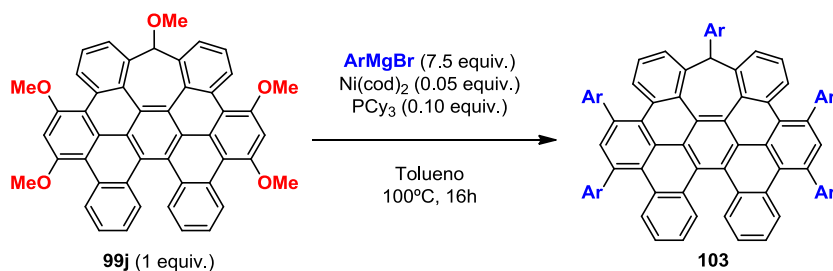


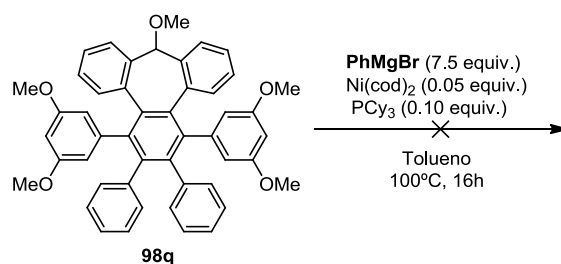
Tabla 21

Entrada	Precursor	Producto final	Rend. (%)
1	 99j	 103a	35% ^a
2	 99j	 103b	32% ^b

^a *p*-*t*BuPhMgBr, ^b *p*-MePhMgBr.

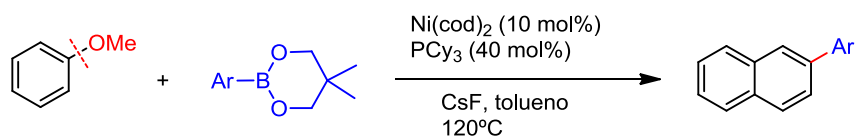
Además, también se planteó llevar a cabo la reacción de acoplamiento empleando como sustrato de partida el compuesto **98q** (obtenido a partir de la reducción y posterior metilación de **98d**). Sin embargo, tras aplicar las condiciones de reacción hasta ahora utilizadas, no se observó ningún producto de reacción (Esquema 185). Este resultado puede deberse al denominado "*naphthalene problem*". Es decir, los derivados del anisol presentan una reactividad mucho más baja comparados con los derivados del naftaleno o de sustratos aromáticos con mayor extensión π .^{398b} La diferencia de reactividad entre sistemas aromáticos se ve más pronunciada en los casos en los que se emplea níquel como catalizador. Una de las causas por las que la actividad catalítica del níquel se ve afectada por la naturaleza del sistema π de los sustratos puede estar relacionada con la importancia de la formación de los intermedios π -arenos de níquel (que en el caso de los arenos π extendidos será más fácil),

antes de que tenga lugar la activación del enlace.⁴⁰⁴



Esquema 185

Por otra parte, en el 2008 el Prof. Chatani y colaboradores desarrollaron una metodología basada en el uso de compuestos organoborados y del sistema $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{PCy}_3$ (Esquema 186).⁴⁰⁵ En comparación con las reacciones de acoplamiento que utilizan reactivos de Grignard, esta nueva metodología es compatible con numerosos electrófilos funcionalizados, incluyendo cetonas y ésteres.

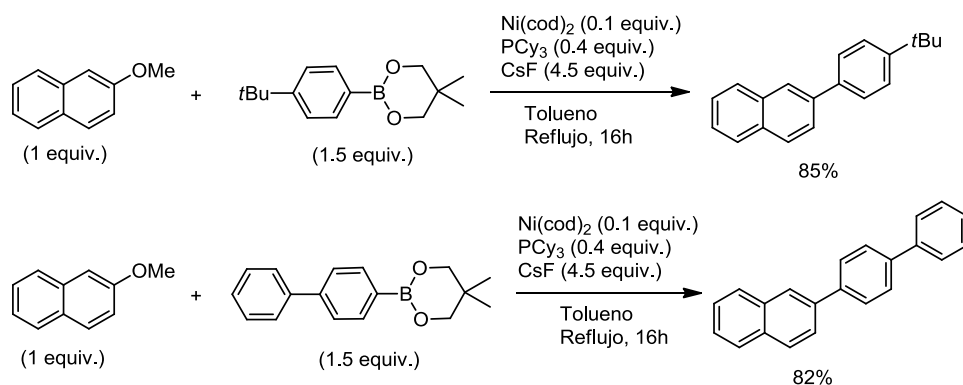


Esquema 186

Ante estas positivas perspectivas se ensayó la reacción modelo con 2-metoxinaftaleno como sustrato de control con las condiciones de reacción de Chatani,⁴⁰⁵ y se comprobó que la reacción de acoplamiento tenía lugar con éxito:

⁴⁰⁴ N. Yoshikai, H. Matsuda, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15258–15259; b) Z. J. Bryan, A. J. McNeil, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1620-1624; c) S. K. Sontag, J. A. Bilbrey, N. E. Huddleston, G. R. Sheppard, W. D. Allen, J. Locklin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1836–1841.

⁴⁰⁵ M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866-4869.



Esquema 187

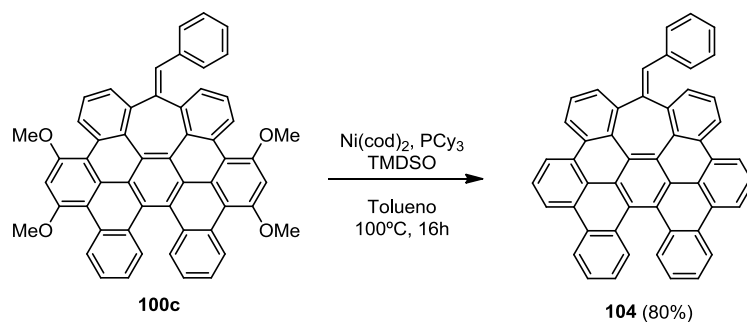
Sin embargo, cuando se aplicaron estas condiciones de reacción al compuesto **100c**, éste permaneció inalterado.

5.1 Reacción de hidrogenolisis catalizada por Ni(0)

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de los grupos metoxilo no sólo permite realizar la reacción de ciclodeshidrogenación de manera regioselectiva, sino que también permite la expansión lateral de la estructura mediante las reacciones de acoplamiento. A continuación, nos planteamos llevar a cabo una reacción de hidrogenolisis catalizada por níquel de los grupos metoxilo para obtener una estructura formada únicamente por átomos de carbono e hidrógeno. Para ello, nos basamos en el estudio desarrollado por R. Martín y colaboradores, en el que presentan la primera metodología catalítica para reemplazar un enlace C – O de los metil aril éteres por hidrógeno.⁴⁰⁶ Este método se caracteriza por su sencillez, amplio alcance y la disponibilidad de los sustratos empleados.

Por tanto, partiendo del compuesto **100c**, aplicamos las condiciones de reacción descritas: Ni(cod)₂ (5 mol%) como catalizador, PCy₃ (10 mol%) como ligando y tetrametildisiloxano (TMDSO, 6 equiv., 1.5 equiv. de TMDSO por cada grupo OMe) como fuente de hidruro (Esquema 188).⁴⁰⁶ De esta forma obtuvimos satisfactoriamente el compuesto **104** deseado, con un buen rendimiento del 80%.

⁴⁰⁶ P. Álvarez-Bercedo, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17352–17353.



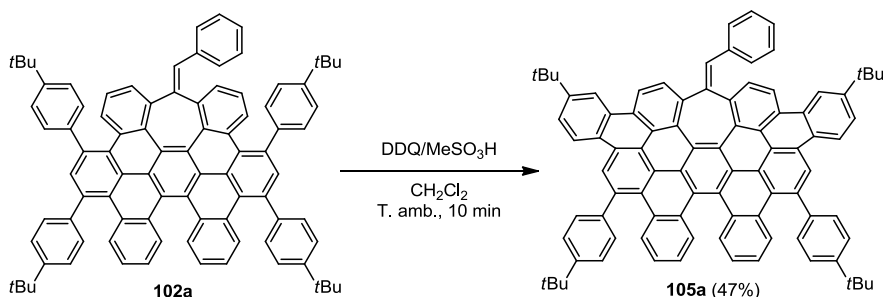
Esquema 188

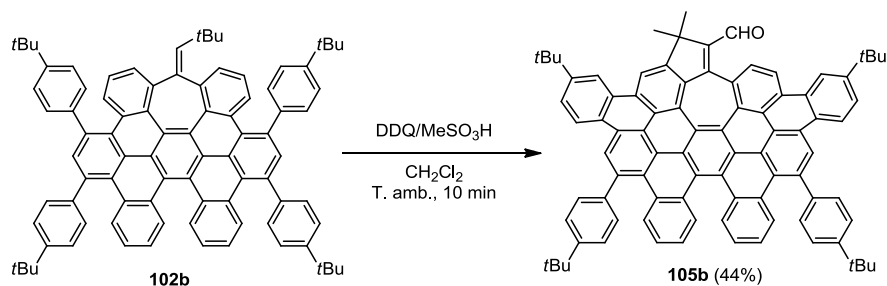
Es de destacar que la conectividad de esta estructura es imposible de obtener por ningún otro procedimiento, ya que la ausencia de grupos activantes/dirigentes en el sustrato de partida daría lugar en el mejor de los casos a mezclas de productos.

6. ETAPA FINAL DE CICLODESHIDROGENACIÓN OXIDATIVA INTRAMOLECULAR

Una vez obtenidos los compuestos **102a** y **102b** procedimos a completar el cierre de su estructura realizando de nuevo una oxidación deshidrogenativa mediante la combinación DDQ y MeSO₃H.

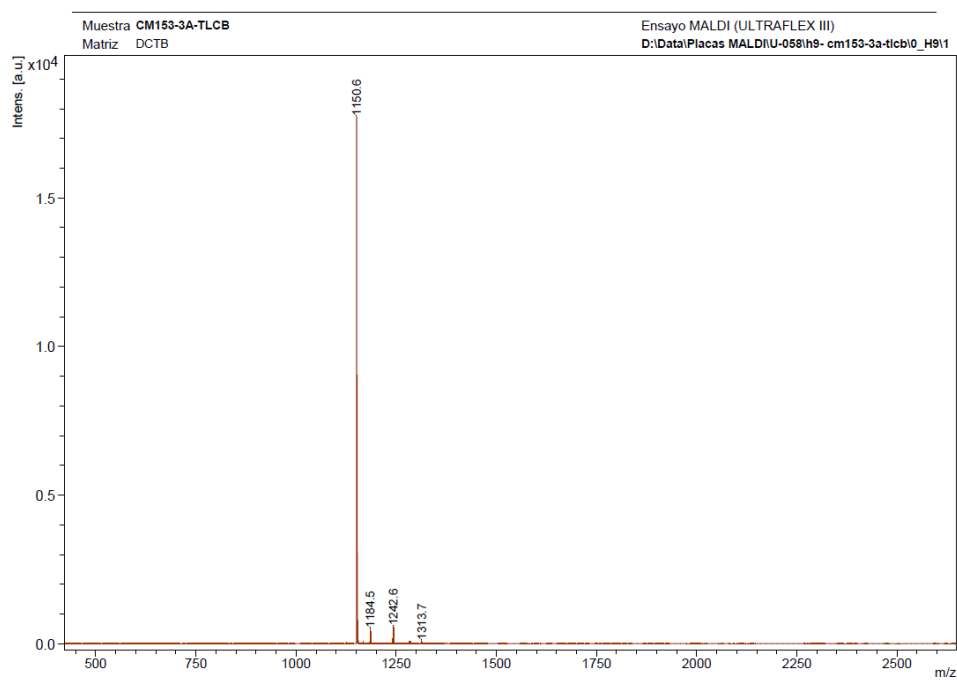
Tras diversos ensayos, los mejores resultados se obtuvieron con las siguientes condiciones de reacción: DDQ (3 equiv.) en CH₂Cl₂/MeSO₃H en proporción 40/1, durante 10 minutos y a temperatura ambiente. Pudimos comprobar que para tiempos de reacción largos o cuando se empleaba más cantidad de DDQ, obteníamos una mezcla de distintos productos que no pudimos aislar ni caracterizar adecuadamente, como consecuencia de reacciones parciales de ciclodeshidrogenación. De esta manera obtuvimos los nanografenos distorsionados **105a** y **105b**:





Esquema 189

En primer lugar, el compuesto **105a** se caracterizó mediante la técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF. Como se observa en la figura 56, existe un único pico dominante en el espectro de **105a** y el patrón de distribución isotópica del pico de masas de alta resolución concuerda adecuadamente con los modelos calculados (Figura 57).

Figure 56. Espectro de MS (MALDI, DCTB) de **105a** [M]⁺.

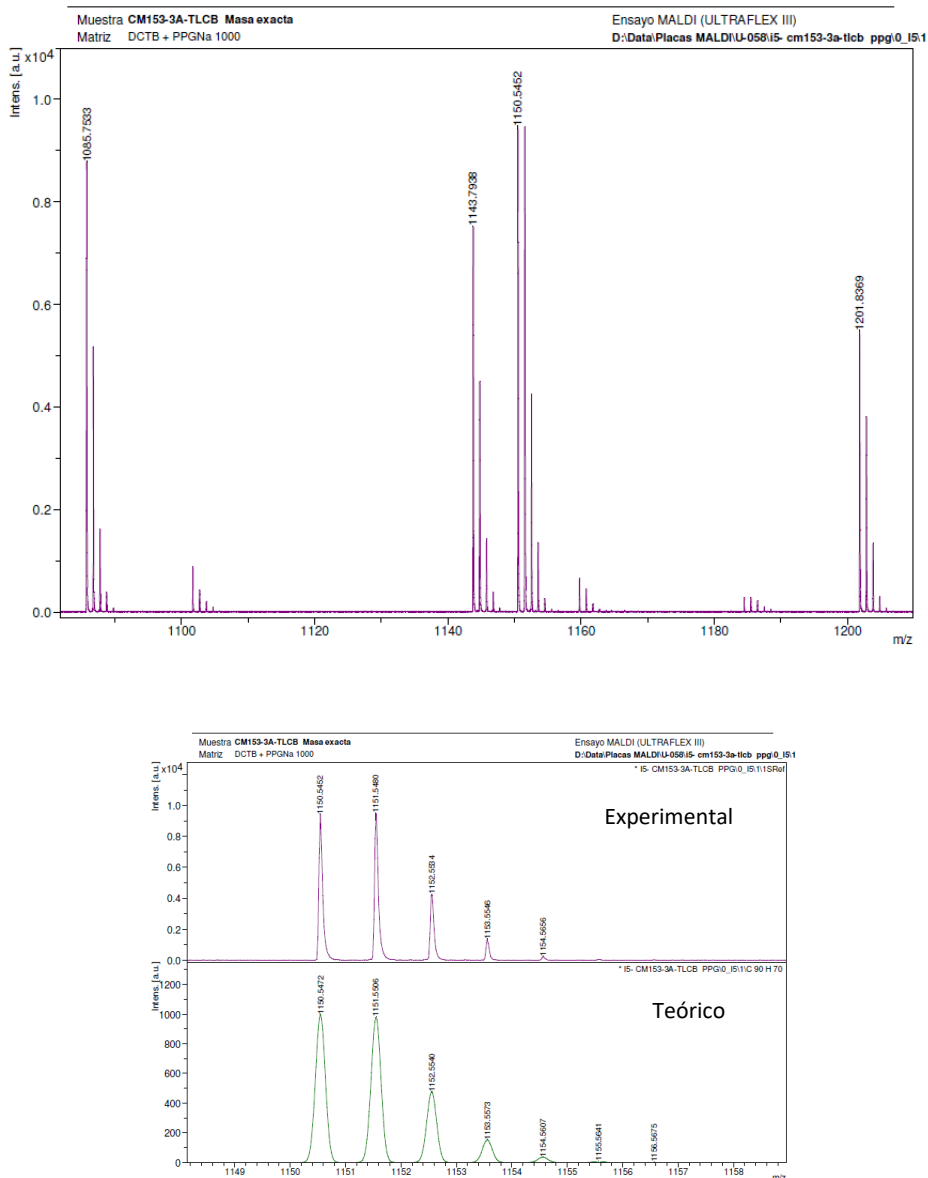


Figura 57. Espectro de HRMS (MALDI, DCTB) de **105a** $[M]^+$ y su distribución isotópica experimental vs teórica.

El espectro de protones (^1H -RMN) del compuesto **105a** mostraba señales muy amplias a temperatura ambiente. Este hecho no se debe a una baja solubilidad del producto, sino que es debido a que la rotación de los anillos aromáticos que quedan libres (coloreados en rojo) es lenta a temperatura ambiente, lo que hace que la resolución de las señales no sea buena. En cambio, cuando se realizaron las medidas a temperaturas crecientes las señales quedaron definidas y pudieron ser asignadas de manera inequívoca (Figura 58).

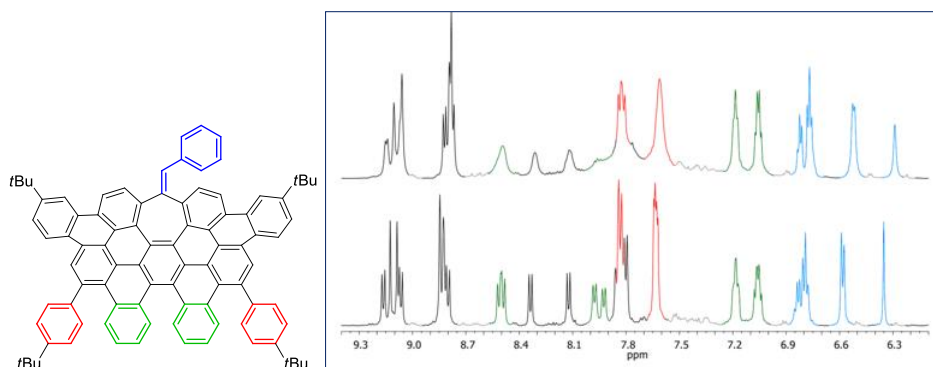


Figura 58. a) Estructura de la nanoribbon **105a** (izquierda); b) espectros parciales de ¹H-RMN (C₂D₂Cl₄, 500 MHz) de **105a** a 293K (arriba) y a 369K (abajo).

Por otra parte, tras la reacción de ciclodeshidrogenación del compuesto **102b**, no sólo se generaron dos anillos aromáticos nuevos, sino que se obtuvo una combinación de un anillo de siete miembros fusionado a uno de cinco (compuesto **105b**). El compuesto **105b** también se caracterizó por espectroscopía de ¹H-RMN (Figura 59) a temperaturas crecientes, y por MALDI-TOF (Figura 60):

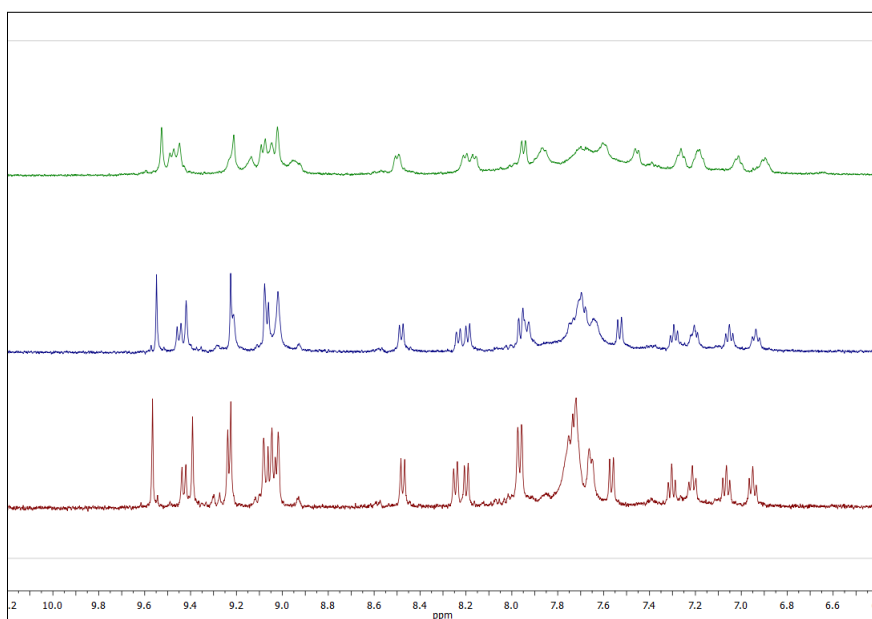
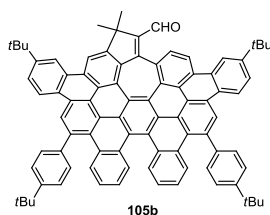


Figura 59. Espectros parciales de ¹H-RMN (DMSO-D₂, 500 MHz) de la nanoribbon **105b** a 293K (verde); 328K (azul); 348K (rojo).

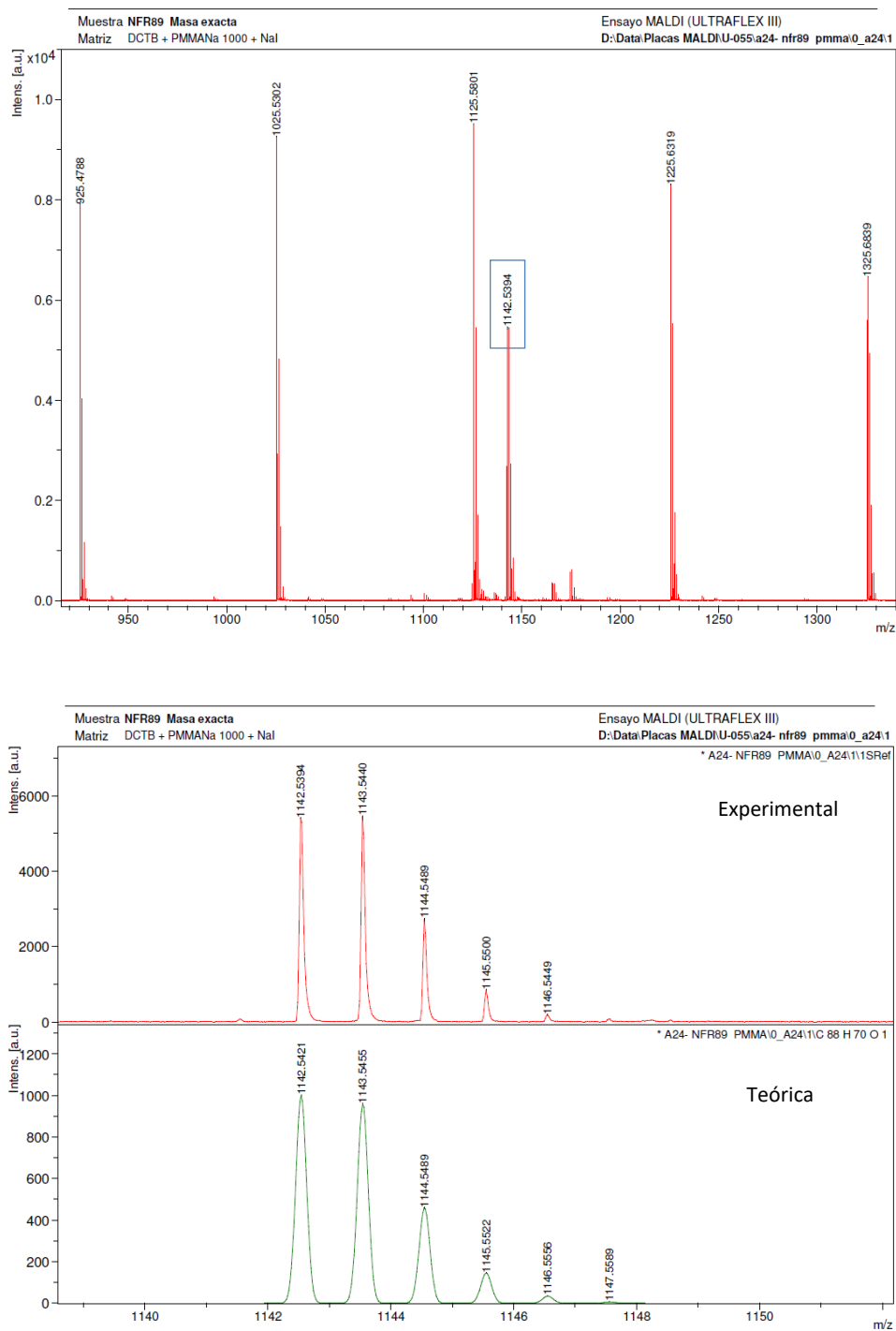


Figura 60. Espectro de HRMS (MALDI, DCTB) de **105b** [M]⁺ y su distribución isotópica experimental vs teórica.

En este caso, además, la estructura del compuesto **105b** pudo ser confirmada mediante cristalografía de rayos X:

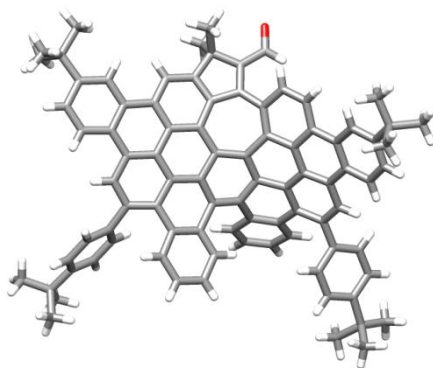


Figura 61

Esta estructura pone de manifiesto la distorsión que sufre la molécula como consecuencia de la presencia de los anillos de cinco y de siete miembros, y la conformación quiral y curvada a causa del [5]heliceno presente también en la estructura. En particular, el ángulo de torsión en la región del heliceno es de unos 37.1° . La gran distorsión que presenta este producto evita las interacciones $\pi - \pi$ entre moléculas, lo que favorece su solubilidad en disolventes orgánicos; pero, además dicha solubilidad también se ve mejorada por la presencia de los grupos *tert*-butilo. Todos estos factores hacen que esta molécula de 88 átomos de carbono, con una longitud de aproximadamente 15.5 \AA y una anchura de 9.7 \AA , sea altamente soluble incluso en hexano.

En la siguiente figura 62 se muestra el empaquetamiento cristalino de la nanoribbon **105b**, y se puede observar su estructura con forma de silla de montar como consecuencia de la presencia del anillo de siete miembros.

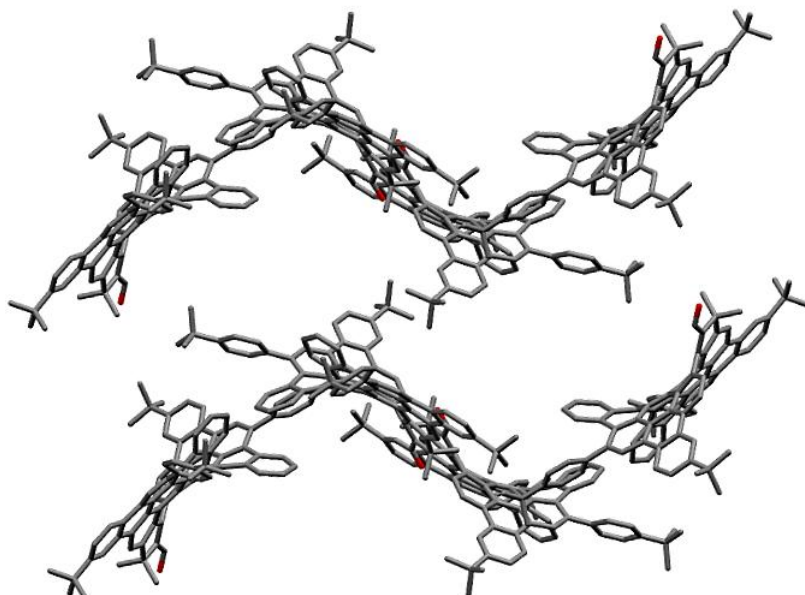


Figura 62. (Se han eliminado los hidrógenos por claridad).

Para racionalizar los datos obtenidos experimentalmente se recurrió a cálculos computacionales. El desarrollo de un estudio teórico detallado sobre las barreras de activación de las diferentes posiciones donde va a tener lugar una protonación/ciclación permitirá analizar el estudio de la regioselectividad observada durante el proceso de ciclodeshidrogenación de los compuestos **102a** y **102b**.

Así, de acuerdo con los resultados experimentales, el estudio de las estructuras a nivel DFT M06-2X/6-311+G(d,p) mostró que las especies carbocatónicas, formadas tras la protonación de los anillos aromáticos en **102a** y **102b**, experimentaban una fácil ciclación. En particular, las reacciones de ciclodeshidrogenación que dan lugar a los compuestos **105a** y **105b** presentan las energías de activación más bajas: $\Delta E^\ddagger=7.9$ kcal/mol y $\Delta G^\ddagger=10.1$ kcal/mol para el compuesto **102a**, y $\Delta E^\ddagger=7.9$ kcal/mol y $\Delta G^\ddagger=8.8$ kcal/mol en el caso del compuesto **102b** (Figura 63).

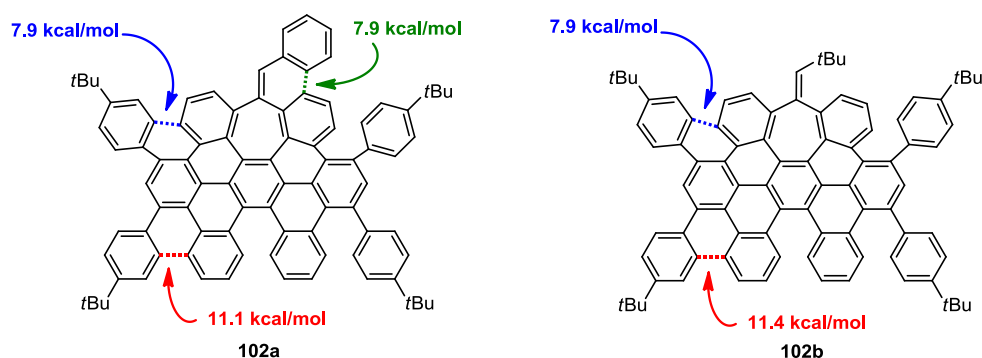
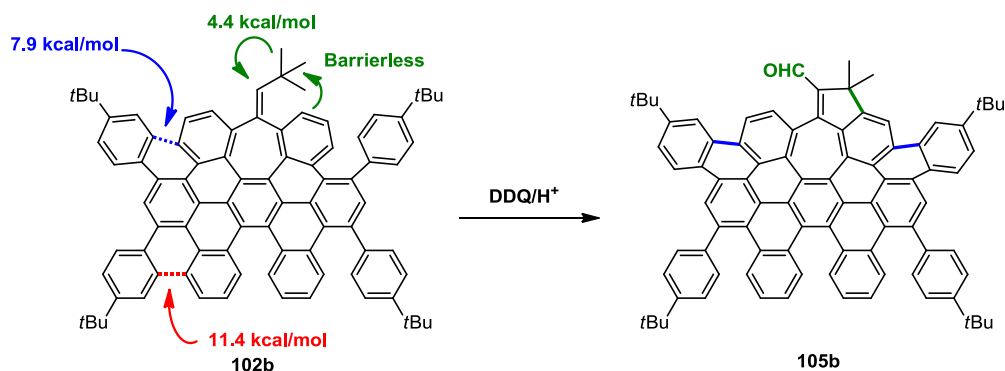


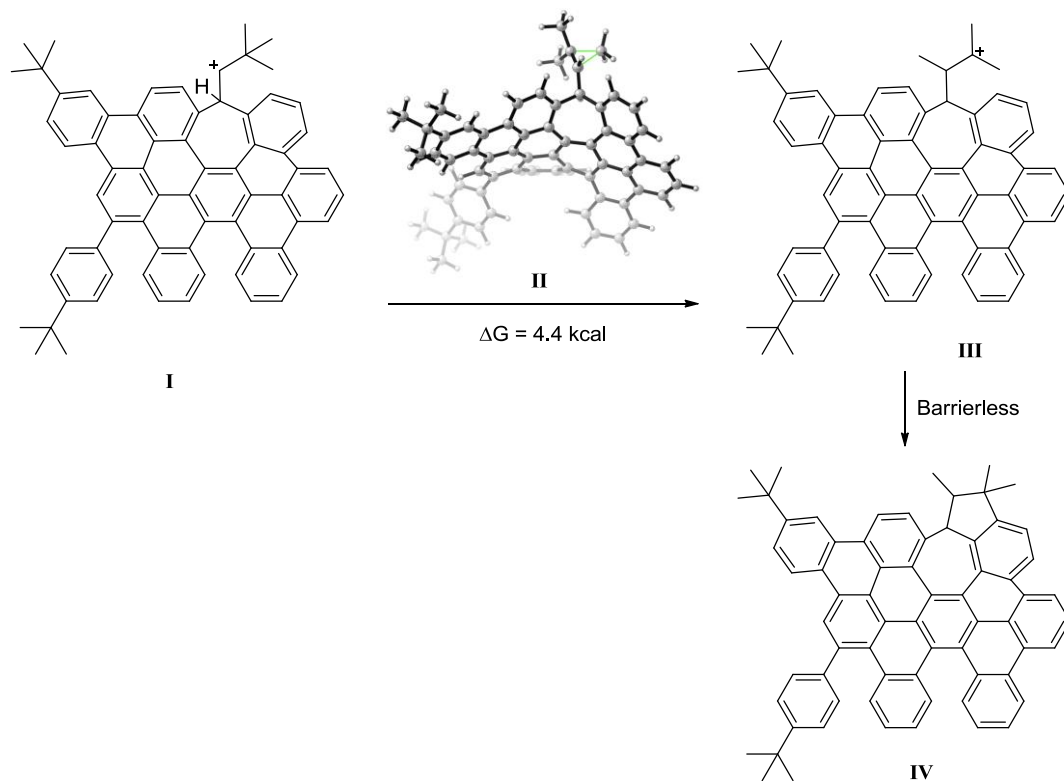
Figura 63

Los cálculos teóricos también respaldan que la formación del anillo de cinco miembros en el compuesto **105b** procede de la protonación del doble enlace exocíclico del compuesto **102b**, lo que impulsa una rápida migración de uno de los grupos metilo ($\Delta G^\ddagger=4.4$ kcal/mol) y a continuación, tiene lugar una sustitución electrófila aromática sin barreras energéticas (Esquema 190).



Esquema 190

Para entender mejor el mecanismo de formación del compuesto **105b**, en el siguiente esquema 191 se muestra la migración del grupo metilo desde el modelo simplificado I hasta III acompañado de una representación en 3D del estado de transición (II). Por último, la ciclación del carbocatión terciario (III) sin barrera energética da lugar a IV, modelo simplificado del producto final.



Esquema 191

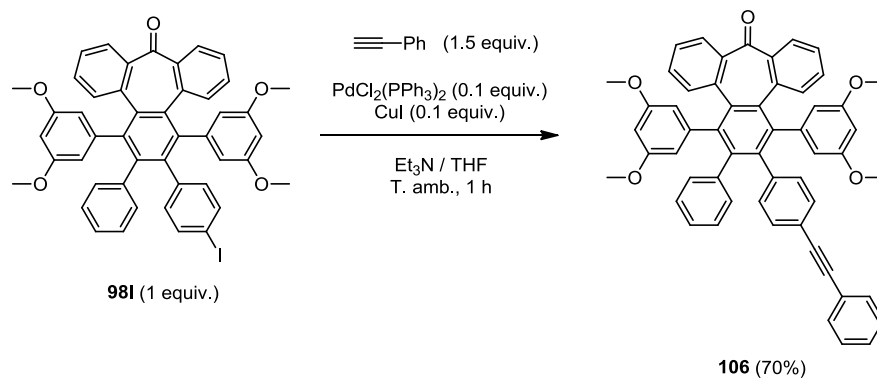
Finalmente, tiene lugar la deshidrogenación y oxidación del grupo alílico debido a la acción de la DDQ, lo que genera la formación del correspondiente aldehído conjugado (Esquema 190).⁴⁰⁷

7. EXPANSIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS NANOGRAFENOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE CICLOTRIMERIZACIÓN DE ALQUINOS

Nos planteamos expandir aún más la estructura de los nanografenos utilizando de nuevo la reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos.

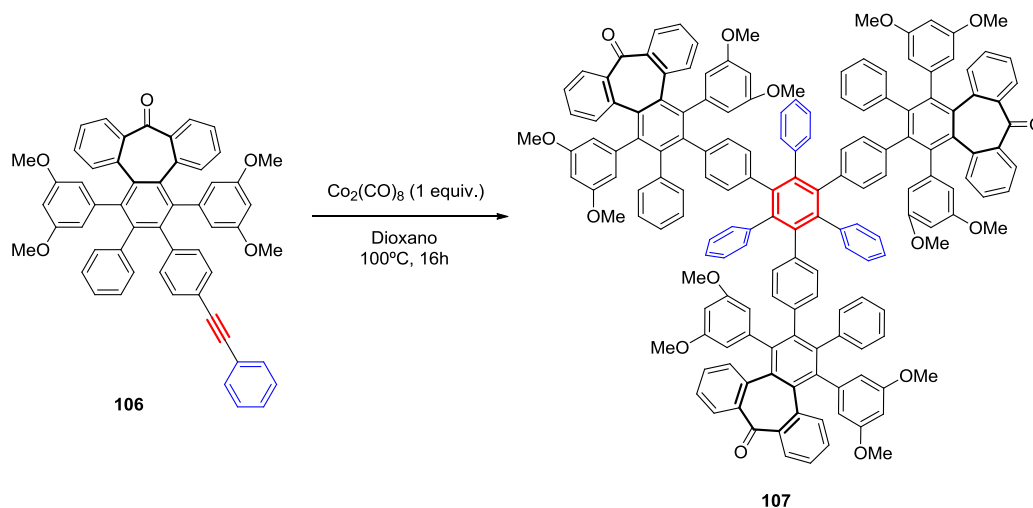
En primer lugar, aprovechando la funcionalización del compuesto **98I** se realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con el fenilacetileno dando lugar al compuesto **106** (Esquema 192).

⁴⁰⁷ H. Lee, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 749-751.



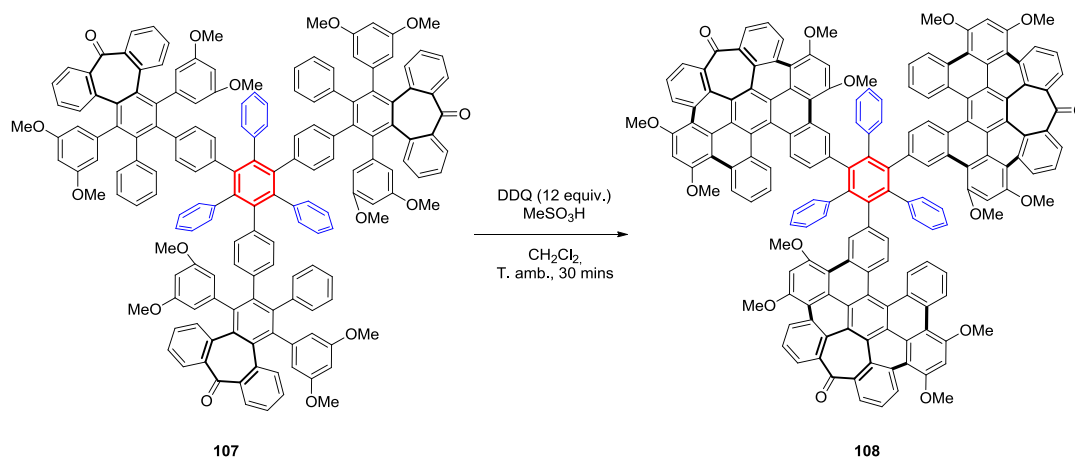
Esquema 192

A continuación, se decidió realizar una reacción de ciclotrimerización intramolecular del compuesto obtenido **106** dando lugar al compuesto ciclotrimerizado **107** (Esquema 193). Hay que mencionar que esta reacción está en proceso de optimización.



Esquema 193

Como paso final, se llevó a cabo una reacción de ciclodeshidrogenación mediante el sistema DDQ/ MeSO_3H , lo que dio lugar al compuesto deseado **108** (Esquema 194), cuyo espectro parcial de protones ($^1\text{H-RMN}$) se puede observar en la figura 64.



Esquema 194

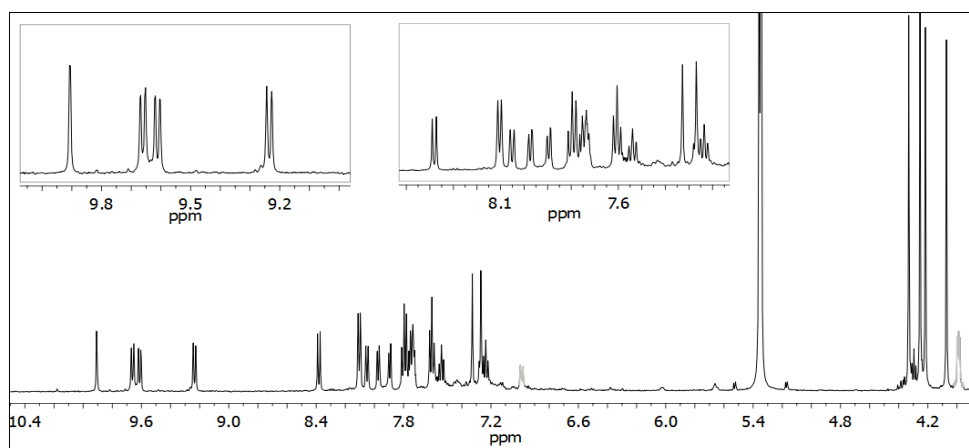


Figura 64. ^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz) del compuesto 108.

El producto final resulta muy interesante pues presenta tres anillos de siete miembros en su estructura. Además la presencia de los grupos carbonilo y metoxilo puede permitir una futura extensión de la estructura aplicando las metodologías comentadas con anterioridad. Una mejor funcionalización de la estructura permitirá cerrar dicha estructura tipo coroneno central dando lugar a una estructura propuesta como básica en la conexión de dos nanotubos.⁴⁰⁸

⁴⁰⁸ P. J. F. Harris, I. Suarez-Martinez, N. A. Marks, *Nanoscale* **2016**, *8*, 18849-18854.

8. ESTUDIOS ELECTROQUÍMICOS

Se realizaron estudios electroquímicos (principalmente voltametría cíclica (CV) y en algunos casos también voltametría de onda cuadrada (SWV)) para conocer las propiedades electrónicas y el comportamiento de algunos de los compuestos diseñados.

En primer lugar, se realizó el estudio electroquímico en el compuesto **99b** (Figura 65), el cual presenta dos oxidaciones completamente reversibles con unos potenciales de oxidación de +0.43 V y +0.625 V (vs Fc^+/Fc). Al realizar el barrido de potencial hacia valores de reducción, se encontró una onda completamente reversible a -1.92 V y una segunda onda que no se observa demasiado bien, a -2.22 V, posiblemente porque el potencial es muy negativo y está muy próximo al límite. El valor del gap electroquímico HOMO-LUMO, calculado como la diferencia entre el primer potencial de oxidación y reducción, es de 2.35 eV.

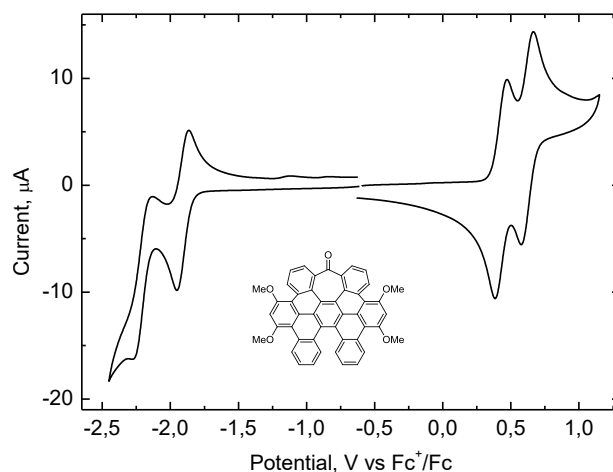


Figura 65. Voltamograma cíclico para la oxidación y reducción de una solución de **99b** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF_6 a 25°C sobre un electrodo de Pt. CV: $v=0.1\text{Vs}^{-1}$.

El compuesto **99i** presenta más complejidades mecánicas en el proceso de oxidación. Se observa una primera oxidación reversible a un potencial de +0.52 V. A este proceso le sigue otro proceso más complejo, pues aparecen varias componentes tanto en el barrido de ida como en el de vuelta. En este caso, no es posible obtener un único valor de potencial, es preferible dar al menos dos valores de las dos componentes principales: +0.79 V, +0.85 V. El proceso de reducción es más convencional. En esta ocasión se observan dos ondas de reducción, que debido a su carácter muy negativo no puede apreciarse bien si son completamente reversibles, a un potencial de -2.20 V y -2.31 V (Figura 66). El gap

electroquímico HOMO-LUMO en el compuesto **99i** es de 2.72 eV, significativamente mayor que el del compuesto **99b** (2.35 eV). En la figura 67 se muestra el voltamograma cíclico del compuesto **99i** junto con el del **99b** para comparar los comportamientos electroquímicos de ambos productos.

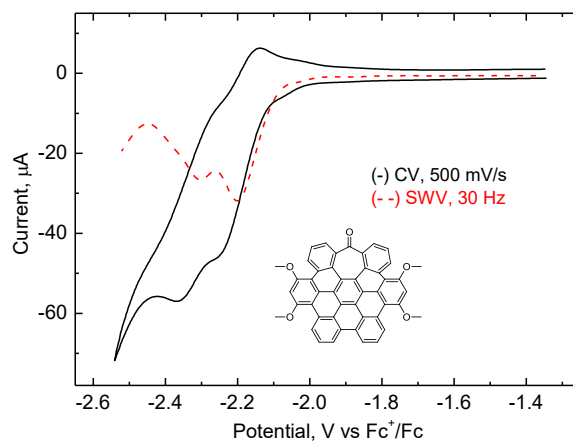


Figura 66. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la reducción de una solución de **99i** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt. CV: $v = 0.5 \text{Vs}^{-1}$. SWV: 30Hz.

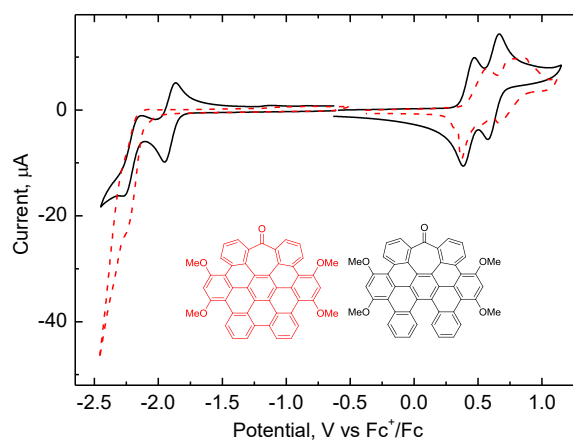


Figura 67. Voltamograma cíclico para la oxidación y reducción de una solución de **99i** en diclorometano (rojo) y una solución de **99b** en diclorometano (negro) conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt. CV: $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$.

Con respecto al compuesto **100f**, en el proceso de oxidación se pueden apreciar dos ondas, a -0.38 V y a +0.58 V, completamente reversibles. En el proceso de reducción se puede observar una onda reversible con un potencial de -2.26 V a 1 V/s, en cambio a 100 mV/s no se

aprecia bien su reversibilidad probablemente porque el potencial es muy negativo (Figura 68). El gap calculado para este compuesto es de 2.64 eV.

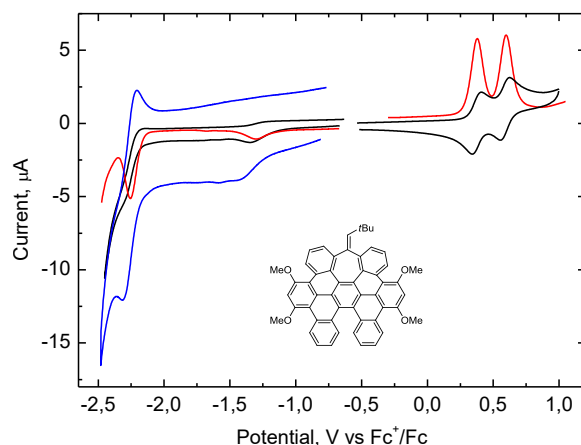


Figura 68. Voltamograma cíclico a $v=0.1 \text{ Vs}^{-1}$ (negro) y a $v=1 \text{ Vs}^{-1}$ (azul) y de onda cuadrada (rojo), SWV:15Hz, para la oxidación y reducción de una solución de **100f** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt.

El estudio electroquímico del compuesto **102b** reveló los siguientes resultados (Figura 69). El proceso de oxidación presentó dos ondas de potencial +0.635 V y +0.96 V. La primera onda es completamente reversible y la segunda también, aunque al ser más positiva y estar más cerca del sistema del disolvente se aprecia algo peor. Al realizar el barrido de potencial hacia valores de reducción, se encontró una onda completamente reversible a -2.16 V y una segunda onda que no se observa demasiado bien, a -2.38 V, posiblemente porque el potencial es muy negativo y está muy próximo al límite. Sin embargo, esta segunda onda es más clara cuando se realizó el barrido a una velocidad de 1 Vs^{-1} y además, en el diagrama de onda cuadrada (SWV) es completamente evidente. En este caso el gap electroquímico HOMO-LUMO es de 80 eV.

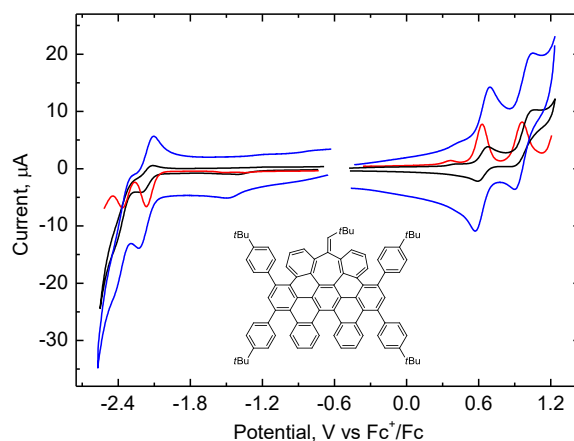


Figura 69. Voltamograma cíclico a $v=0.1 \text{ Vs}^{-1}$ (negro) y a $v=1 \text{ Vs}^{-1}$ (azul) y de onda cuadrada (rojo), SWV:15Hz, para la oxidación y reducción de una solución de **102b** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt.

Al realizar el estudio en el compuesto **105a** encontramos dos ondas de oxidación completamente reversibles a +0.64 V y +0.96 V (Figura 70). En el barrido de reducción también se observaron dos procesos totalmente reversibles, con unos potenciales de reducción de -2.02 V y -2.36 V. El gap electroquímico HOMO-LUMO presentó un valor de 2.66 eV.

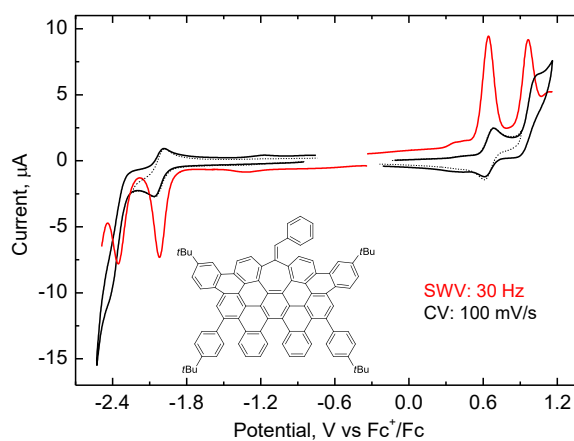


Figura 70. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y reducción de una solución de **105a** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt. CV: $v=0.1 \text{ Vs}^{-1}$ (negro). SWV: 30Hz (rojo).

Por último, el voltamograma cíclico correspondiente al compuesto **105b** revela también dos ondas de oxidación completamente reversibles, a +0.58 V y a +0.91 V, valores similares a los obtenidos para el compuesto **105a** (Figura 71). En cuanto a la reducción, se

observan dos ondas reversibles a -1.69 V y a -1.95 V, en este caso valores algo inferiores a los del compuesto **105a**. El compuesto **105b** presenta un gap HOMO-LUMO de 2.27 eV.

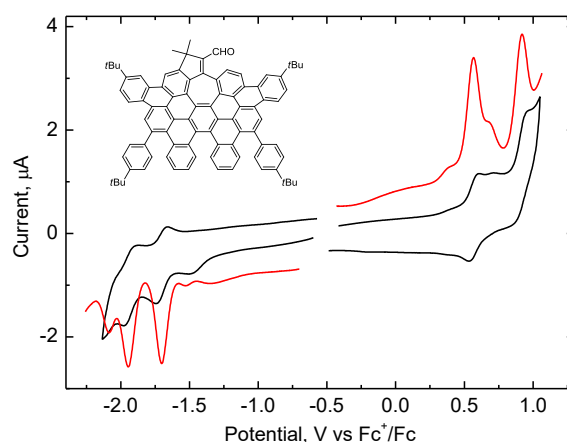


Figura 71. Voltamograma cíclico y de onda cuadrada para la oxidación y reducción de una solución de **105b** en diclorometano conteniendo 0.15M de TBAPF₆ a 25°C sobre un electrodo de Pt. CV: $v = 0.1\text{Vs}^{-1}$ (negro). SWV: 30Hz (rojo).

9. ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ÓPTICAS

La deformación inducida por los defectos de anillo influye marcadamente en las propiedades ópticas, como se observa en los espectros de absorción de ultravioleta-visible, así como los correspondientes espectros de fluorescencia.

A continuación se recogen los espectros de absorción de UV-Vis y fluorescencia de los nanografenos **105a** y **105b** (Figura 72). En el espectro de absorbancia, ambos compuestos muestran una fuerte banda de absorción a 385 nm. Las estructuras **105a** y **105b** presentan unos valores de gap ópticos de 2.48 eV y 2.16 eV, respectivamente, lo cual está de acuerdo con los gaps electroquímicos determinados previamente (2.66 eV y 2.27 eV, respectivamente). Estos valores de gap electroquímico y óptico sustentan nuestra hipótesis de que estos compuestos se puedan utilizar como semiconductores orgánicos.⁴⁰⁹ Ambos compuestos presentan un patrón de fluorescencia similar cuando se irradian con luz UV, presentando una intensa banda azul fluorescente en CH₂Cl₂ a 495 nm seguida por un hombro a 530 nm. Sus espectros de emisión presentan una progresión vibrónica lo que es un indicativo de

⁴⁰⁹ J. C. S. Costa, R. J. S. Taveira, C. F. R. A. C. Lima, A. Mendes, L. M. N. B. F. Santos, *Opt. Mater.* **2016**, *58*, 51-60.

fluoróforos aromáticos rígidos. En el caso del compuesto **105b**, muestra también una amplia banda de emisión a 590 nm que puede corresponder a la presencia del cromóforo aldehído conjugado. En cuanto a los rendimientos cuánticos (ϕ), ambos nanografenos presentan valores similares, 7.2% para **105a** y 7.5% para **105b**. También se han evaluado los tiempos de vida medios para estos compuestos, siendo $\tau_1=4.1$ ns y $\tau_2=14.5$ ns para el compuesto **105a**, y $\tau_1=3.7$ ns y $\tau_2=12.9$ ns para el compuesto **105b**. Los valores de τ_2 son significativamente más grandes que los que se relacionan con pigmentos fluorescentes, como pueden ser los perileno-bisimidas.⁴¹⁰

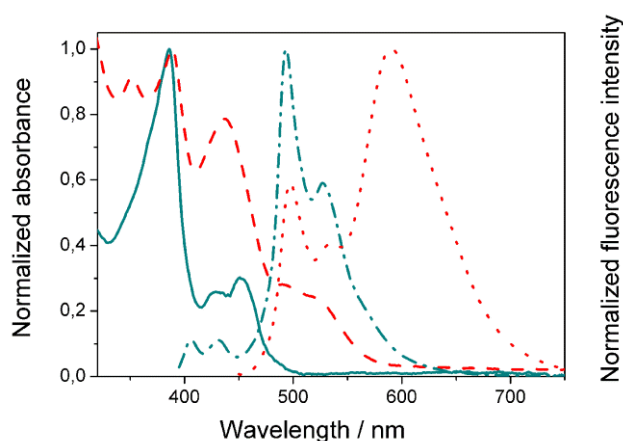


Figura 72. Espectros de absorbancia normalizada de los compuestos **105a** (—) y **105b** (---) en CH_2Cl_2 y los correspondientes espectros de fluorescencia normalizada excitados a 385 nm (- · -) para **105a** y 440 nm (···) para **105b**.

La espectroscopía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TRES, por sus siglas en inglés, *Time Resolved Emission Spectroscopy*) permite la deconvolución del espectro de emisión total recuperando los espectros de emisión de las especies asociadas para cada uno de los tiempos de vida (Figura 73). En ambos casos pudimos confirmar la presencia de dos especies principales de emisión. Para el compuesto **105a**, ambas especies se centran en una longitud de onda de 495 nm y mantienen sus fluoróforos aromáticos originales rígidos, debido a su progresión característica vibrónica. La especie con el tiempo de vida más corto ($\tau_1=4.1$ ns) es la que domina la emisión. Mientras que la especie correspondiente al tiempo de vida más largo ($\tau_2=14.5$ ns) podría derivar de pequeños cambios estructurales, posiblemente debido a la presencia del grupo fenilo "colgante" (Figura 58, marcado en azul). En el caso del compuesto

⁴¹⁰ F. Würthner, *Chem. Commun.* **2004**, 1564-1579.

105b, únicamente la especie correspondiente al tiempo de vida de más largo ($\tau_2=12.9$ ns) mantiene el fluoróforo rígido emitiendo a 495 nm, mientras que la especie con el tiempo de vida más corto ($\tau_1=3.7$ ns) es la responsable de la amplia banda de emisión a 590 nm.

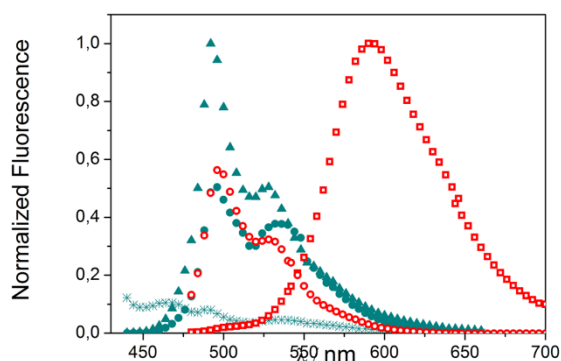


Figura 73. Deconvolución TRES de los compuestos **105a**: $\tau_1=4.1$ ns (\blacktriangle) y $\tau_2=14.5$ ns (\bullet), y **105b**: $\tau_1=3.7$ ns (\square) y $\tau_2=12.9$ ns (\circ).

También se evaluaron las propiedades ópticas de los compuestos **99b**, **99i** y **101**. En la figura 74 se muestran sus correspondientes espectros de absorción y fluorescencia en CH_2Cl_2 . Estos tres compuestos muestran bandas de absorción a longitudes de onda cercanas (460 nm, 470 nm y 440 nm, para **99b**, **99i** y **101**, respectivamente). En cuanto a los valores del gap óptico, es **99i** el que presenta un mayor valor, 2.11 eV, ya que **99b** tiene un gap de 1.76 eV y **101** de 1.94 eV. Con respecto al espectro de fluorescencia, **99b** presenta una única banda amplia de emisión a 575 nm, mientras que **101** muestra también una banda amplia a 530 nm y además, un hombro a 485 nm. En el caso de **99i**, este compuesto presenta una emisión más fuerte a 480 nm, a 515 nm muestra un pico más pequeño y un hombro a 545 nm. La eficiencia cuántica (ϕ) que presentan estos productos es la siguiente: para **99b** es del 29%, para **99i** es del 11% y para **101** es del 22%. Por último, se obtuvieron los tiempos de vida medios de estos productos, para **99b**: $\tau=5.37$ ns, para **99i**: $\tau_1=2.7$ ns y $\tau_2=5.5$ ns, y para **101**: $\tau_1=3.7$ ns y $\tau_2=5.2$ ns.

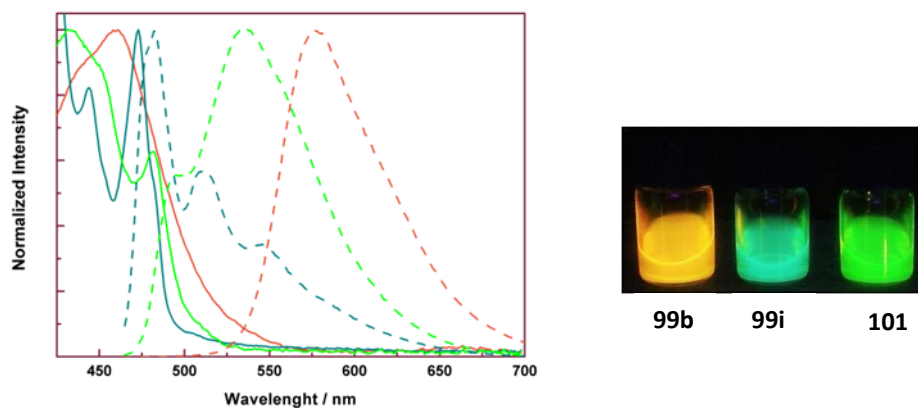


Figura 74. Espectros de absorción normalizada de los compuestos **99b** (—), **99i** (—) y **101** (—) en CH_2Cl_2 y los correspondientes espectros de fluorescencia normalizada de **99b** (---), **99i** (---) y **101** (---) en CH_2Cl_2 .

En la siguiente tabla 22 se resumen los resultados obtenidos de los compuestos evaluados:

Tabla 22

Compuestos	UV-vis	Gap óptico	Fluoresc.	Rend. Cuántico	Tiempo de vida medio
	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	(eV)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϕ (%)	τ (ns)
103a	385	2.48	495, 530	7.2	4.1, 14.5
103b	385	2.16	495, 530, 590	7.5	3.7, 12.9
97b	460	1.76	575	29	5.4
97i	470	2.11	480, 515, 545	11	2.7, 5.5
99	440	1.94	530	22	3.7, 5.2

10. ESTUDIOS TEÓRICOS

Cálculo de las propiedades electrónicas y de transporte del compuesto **99i**

Anteriormente se ha comentado que la presencia de las interacciones π entre moléculas de nanografenos distorsionados, como ocurre en el compuesto **99i**, podría respaldar

su posible aplicación como semiconductores orgánicos en estado sólido. En este contexto, para evaluar las propiedades electrónicas y de transporte de la estructura **99i** en estado relajado y apilado se realizó un estudio mediante cálculos teóricos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Inicialmente, se caracterizó el compuesto **99i** aislado (Figura 75) relajando las coordenadas atómicas mediante un proceso de la minimización de la energía total con variaciones inferiores a 0.02 eV/Å. Así, el bandgap calculado para la estructura **99i** aislada fue de 2.11 eV.

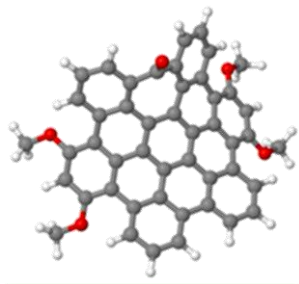


Figura 75

Una vez optimizada la geometría del compuesto **99i** aislado se desarrollaron los cálculos para evaluar las propiedades electrónicas y de transporte de la estructura **99i** apilada (Figura 76), aplicando los datos de empaquetamiento obtenidos en las medidas de cristalografía de rayos X y relajando las coordenadas atómicas utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente. En este caso, el bandgap calculado se redujo a 1.71 eV, lo que respalda el potencial de los nanografenos apilados **99i** como componentes activos para dispositivos nanoelectrónicos. En la figura 77 se muestran los resultados con respecto a la conductancia calculada (G), la densidad de estados (DOS) y la estructura de bandas (k) del nanografeno **99i** apilado.

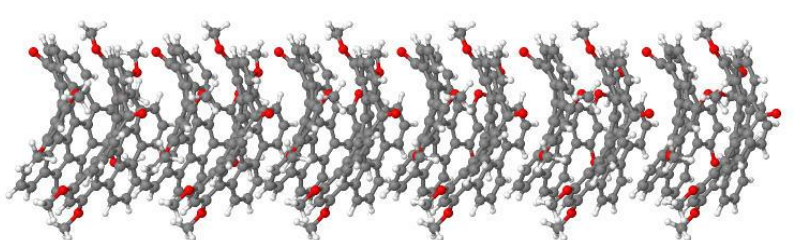


Figura 76

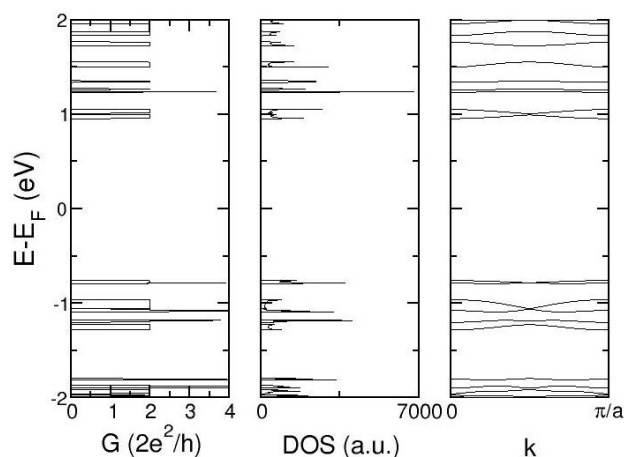
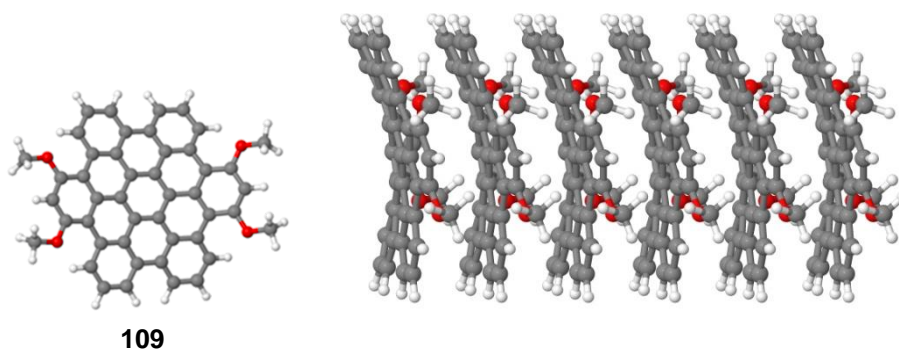


Figura 77

Con el objetivo de estudiar la influencia del defecto en las propiedades de transporte y electrónicas del compuesto **99i** se llevó a cabo un análisis similar del derivado coroneno **109** (Figura 78). Inmediatamente, se puede apreciar que esta molécula muestra una geometría más plana que en el caso anterior. Los bandgaps calculados para este compuesto como molécula aislada y en su forma apilada fueron 2.10 eV y 1.75 eV, respectivamente, lo que pone de manifiesto que la presencia del defecto no ha inducido una reducción significativa del bandgap.



109

Figura 78

También se calculó la conductancia (G), la densidad de estados (DOS) y la estructura de bandas (k) correspondientes al coroneno XX (Figura 79). En la figura 80 se muestra una comparación de los resultados de ambos empaquetamientos.

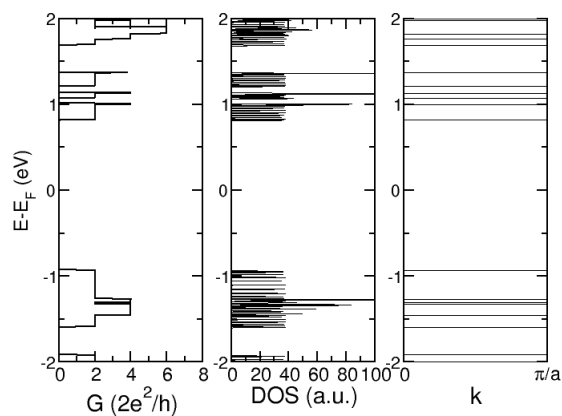
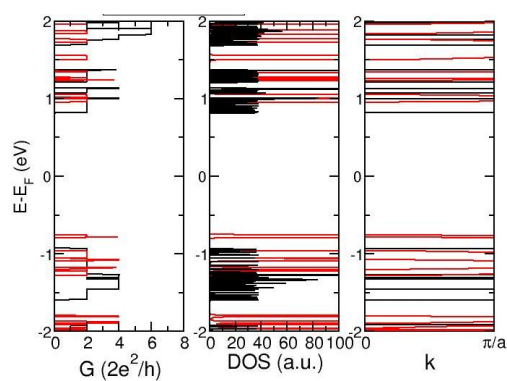


Figura 79

Figura 80. Coroneno **109** (negro), **99i** (rojo).

Por tanto, teniendo en cuenta la alta solubilidad del nanografeno **99i**, su empaquetamiento cristalino en estado sólido y el valor del bandgap calculado, se podría considerar un candidato prometedor para el futuro desarrollo de transistores de efecto de campo orgánicos (OFETs, por sus siglas en inglés, *Organic field-effect transistors*).

SECTION B

CHAPTER III

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- We have developed a new route to construct a variety of nanographenes including seven-membered ring partially surrounded by benzene rings. This route is based on cyclotrimerization reactions of alkynes mediated by cobalt(0) and cyclodehydrogenation reactions.
- The versatility of this method allows an easy introduction of functional groups, affording a selection of distorted nanographenes.
- These nanostructures are strategically functionalized to enlarge their network by combination of Ni-catalyzed cross-coupling and cyclodehydrogenation reactions.
- Optical (by absorption and fluorescence measurements) and electrochemical properties of these nanographenes have been studied. The optical and electrochemical band gaps obtained for the presented compounds are in the range (1.8 – 2.7 eV) of known organic semiconductors what may promote the future implementation of these distorted graphene molecules in electronic devices.

SECTION B

EXPERIMENTAL SECTION

General Information

Unless otherwise stated, all reagents and solvents (CH_2Cl_2 , EtOAc, hexane, Et_3N , *i*- Pr_2NH , MeOH) were purchased from commercial sources and used without further purification. Dry THF was freshly distilled over Na/benzophenone. Dry CH_2Cl_2 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, toluene and 1,4-dioxane were purchased from Sigma-Aldrich. Flash column chromatography was carried out using Silica gel 60 (230-400 mesh, Scharlab, Spain) as the stationary phase. Analytical TLC was performed on aluminium sheets coated with silica gel with fluorescent indicator UV₂₅₄ (Alugram SIL G/UV₂₅₄, Mackerey-Nagel, Germany) and observed under UV light (254 nm) and/or staining with Ce/Mo reagent or phosphomolybdic acid solution and subsequent heating. Preparative TLC was performed on Silica gel G preparative layer (20 x 20 cm, 1000 microns).

All ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Varian 300, 400, 500 or 600 MHz spectrometers, at a constant temperature of 298 K. Chemical shifts are reported in ppm and referenced to residual solvent. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Standard abbreviations indicating multiplicity were used as follows: m = multiplet, quint. = quintet, q = quartet, t = triplet, d = doublet, s = singlet, b = broad. Assignment of the ^{13}C NMR multiplicities was accomplished by DEPT techniques.

MALDI-TOF mass spectra were recorded on a Bruker Ultraflex III mass spectrometer. High resolution ESI-TOF mass spectrometry was carried out on a Waters Synapt G2 mass spectrometer.

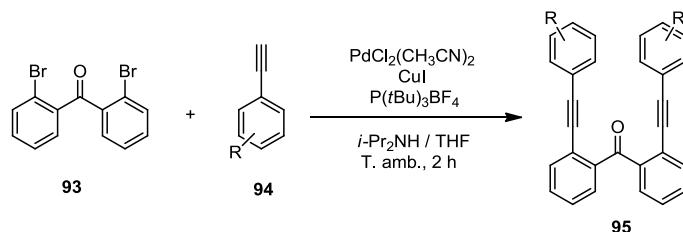
Absorption spectra were recorded on a Perkin-Elmer Lambda 650 UV/vis spectrophotometer with a temperature-controlled cell. Steady-state fluorescence emission spectra were performed on a JASCO FP-6500 spectrofluorometer equipped with a 450 W Xenon lamp for excitation with ETC-273T temperature controller.

Cyclic and Square Wave Voltammetry (CV and SWV, respectively) experiments were performed with a three electrode cell under N_2 atmosphere at 25°C. A Pt-mesh counterelectrode and an Ag-wire quasireference electrode were used. The working electrode was a glassy carbon disk. The solvent was CH_2Cl_2 containing 0.15 M tetrabutylammonium hexafluorophosphate (TBAF_6) as supporting electrolyte. Potential values are referred to the ferrocenium/ferrocene ($\text{FcCp}_2^+/\text{FcCp}_2^0$ (Fc = ferrocene) system, as Fc was added as an internal reference after each short series of measurements.

CHAPTER III: Distorted nanographenes incorporating topological defects

1. Sonogashira coupling reactions

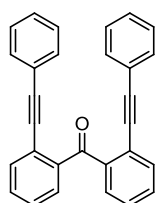
General procedure for Sonogashira coupling reactions using aryl bromides (GP-1):



A solution of the corresponding ethynyl benzene **94** (3 equiv.) dissolved in the minimum volume of THF was added to a degassed suspension of the 2,2'-dibromobenzophenone (1.47 mmol, 1 equiv.), PdCl₂(CH₃CN)₂ (0.15 equiv.), CuI (0.15 equiv.) and P(tBu)₃BF₄ (0.3 equiv.) in *i*-Pr₂NH (5 mL). The reaction was stirred at room temperature during 2 h, followed by TLC. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with aqueous NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ¹H-RMN, ¹³C-RMN and HRMS.

The following compounds were purchased from commercial sources and used without further purification: 2,2'-dibromobenzophenone (**93a**), phenylacetylene (**94a**), 1-ethynyl-4-methoxybenzene (**94b**), 3,5-dimethoxyphenyl acetylene (**94c**), 1-(*tert*-butyl)-4-ethynylbenzene (**94d**), 1-ethynyl-3,5-difluorobenzene (**94e**). The following compound was synthesized according to literature procedure: bis(4,5-dimethoxy-2-(phenylethynyl)phenyl)methanone (**93b**).³⁸⁷ Its spectroscopic data were identical to the reported compound.³⁸⁷

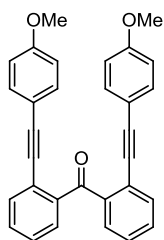
Compound 95a



Compound **95a** was prepared from phenylacetylene according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 2/8). **95a** was obtained as a dark solid; 97% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.76 (d, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.28 (bs, 10H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 197.0 (C), 141.2 (C), 133.4 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 122.8 (C), 122.7 (C), 95.5 (C), 87.8 (C). **HRMS** (EI): *m/z* calcd. for C₂₉H₁₈O [M]⁺: 382.1358; found: 382.1351.

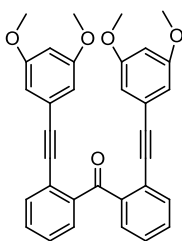
Compound 95b



Compound **95b** was prepared from 1-ethynyl-4-methoxybenzene according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 3/7). **95b** was obtained as a dark solid; 83% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 3.78 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 197.4 (C), 160.5 (C), 141.6 (C), 133.7 (CH), 133.6 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (CH), 123.5 (C), 115.3 (C), 114.3 (CH), 95.9 (C), 87.1 (C), 55.8 (CH₃). HRMS could not be obtained.

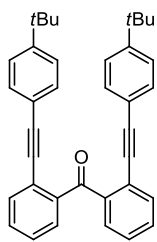
Compound 95c



Compound **95c** was prepared from 3,5-dimethoxyphenyl acetylene according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 3/7). **95c** was obtained as a dark solid; 88% yield.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 4H), 6.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 12H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 196.9 (C), 160.4 (C), 141.2 (C), 133.5 (CH), 131.3 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 124.1 (C), 122.6 (C), 109.4 (CH), 102.2 (CH), 95.5 (C), 87.3 (C), 55.5 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₃₃H₂₆NaO₅ [M+Na]⁺: 525.1672; found: 525.1673.

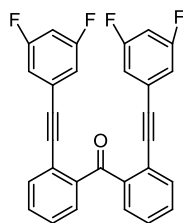
Compound 95d



Compound **95d** was prepared from 1-(*tert*-butyl)-4-ethynylbenzene according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 5/95). **95d** was obtained as a dark solid; 93% yield.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 7.69 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 1.30 (s, 18H). **¹³C NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 197.3 (C), 152.5 (C), 141.7 (C), 133.8 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 125.8 (CH), 123.3 (C), 120.2 (C), 96.0 (C), 87.7 (C), 35.3 (C), 31.4 (CH₃). **HRMS** (EI): *m/z* calcd. for C₃₇H₃₄O [M]⁺: 494.2610; found: 494.2607.

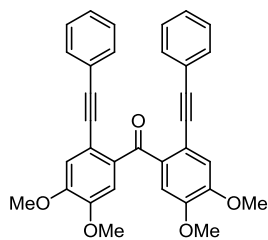
Compound 95e



Compound **95e** was prepared from 1-ethynyl-3,5-difluorobenzene according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 1/9). **95e** was obtained as a dark solid; 92% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 6.78 – 6.64 (m, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 196.5 (C), 163.6 (d, *J* = 13.3 Hz, C), 161.6 (d, *J* = 13.3 Hz, C), 141.4 (C), 133.6 (CH), 131.6 (CH), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 125.4 (t, *J* = 11.8 Hz, C), 121.9 (C), 114.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH), 114.6 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 104.8 (t, *J* = 25.4 Hz, CH), 93.1 (C), 89.4 (C). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₂₉H₁₄F₂NaO [M+Na]⁺: 477.0873; found: 477.0867.

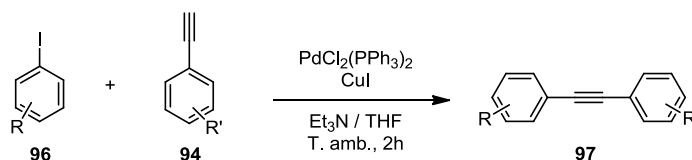
Compound 95f



Compound **95f** was prepared from phenylacetylene and bis(4,5-dimethoxy-2-(phenylethynyl)phenyl)methanone according to previously described GP-1. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 3/7). **95f** was obtained as a dark solid; 71% yield.

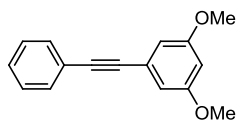
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27 (s, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 6H), 7.15 – 7.09 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.88 (s, 6H). High quality $^{13}\text{C-NMR}$ was not obtained. **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 525.1672; found: 525.1666.

General procedure for Sonogashira coupling reactions using aryl iodides (GP-2):



A solution of the corresponding ethynyl benzene **94** (3 equiv.) dissolved in the minimum volume of THF was added to a degassed suspension of the corresponding aryl iodide **96** (1 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.15 equiv.) and CuI (0.15 equiv.) in a mixture 3/1 of $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ (12 mL). The reaction was stirred for 2 h under argon atmosphere at room temperature. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with aqueous NH_4Cl and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ and HRMS.

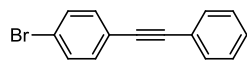
Compound 97a



Compound **97a** was prepared from phenylacetylene and 5-iodo-1,3-dimethoxybenzene according to previously described GP-2. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane:

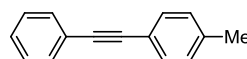
2/8). **97a** was obtained as a vitreous solid; 97% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.⁴¹¹

Compound 97b



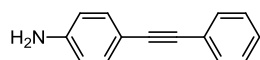
Compound **97b** was prepared from phenylacetylene and 1-bromo-4-iodobenzene according to previously described GP-2. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 2/8). **97b** was obtained as a vitreous solid; 98% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.³⁸⁸

Compound 97c



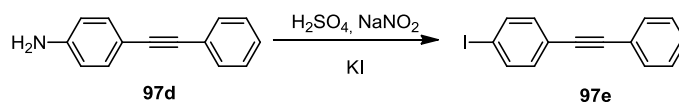
Compound **97c** was prepared from *p*-tolylacetylene and iodobenzene according to previously described GP-2. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 2/98). **97c** was obtained as a white solid; 98% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.⁴¹²

Compound 97d



Compound **97d** was prepared from phenylacetylene and 4-iodoaniline according to previously described GP-2. (Eluent mixtures: EtOAc/hexane: 2/8). **97d** was obtained as a dark solid; 91% yield. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.⁴¹³

Synthesis of compound 97e



The amine **97d** (947 mg, 4.901 mmol) was suspended in distilled water (8 mL), a solution of sulfuric acid 98% (0.8 mL) was added and the mixture was cooled to 0°C. Sodium nitrite (405 mg, 5.88 mmol) in water (1.5 mL) was added dropwise with stirring, keeping the temperature

⁴¹¹ S. Tartaggia, O. De Lucchi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1431-1438.

⁴¹² M. Planellas, Y. Moglie, F. Alonso, M. Yus, R. Pleixats, A. Shafir, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3001-3008.

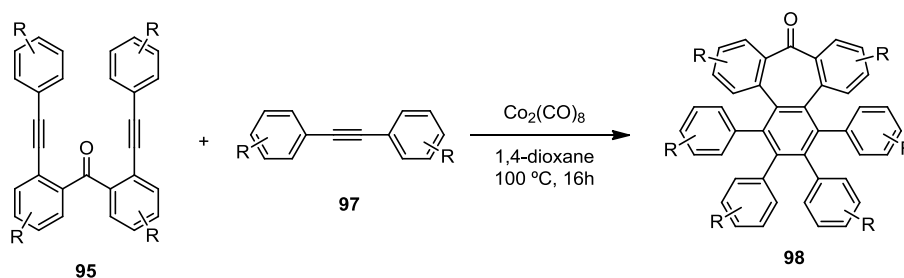
⁴¹³ A. Sagadevan, K. C. Hwang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3421-3427.

0–5°C, during 30 min. THF (4 mL) was added to the reaction mixture and then, a solution of potassium iodide (2.44 g, 14.70 mmol) in water (2 mL) was added slowly during 30 min. After 3 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated Na₂SO₃ solution and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/hexane: 1/9) to give **97e** (1 g, 67%) as a white solid that showed NMR spectra identical to reported data.⁴¹⁴

The following substituted diphenylacetylenes were synthesized according to literature procedure: 1,2-bis(3,5-dimethoxyphenyl)ethyne (**97f**),³⁸⁸ 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyne (**97g**),³⁸⁸ 1,2-bis(3,5-dimethylphenyl)ethyne (**97h**),³⁸⁸ 1,2-di(thiophen-2-yl)ethyne (**97i**).³⁸⁸ Their spectroscopic data were identical to the reported compounds: **97f**,⁴¹⁵ **97g**,³⁸⁸ **97h**,⁴¹⁶ and **97i**.³⁸⁸ The following compound was purchased from commercial source and used without further purification: diphenylacetylene (**97j**).

2. Cyclotrimerization reactions of alkynes

General procedure for cyclotrimerization reactions of alkynes (GP-3):



A degassed solution of the corresponding dialkyne **95** (0.19 mmol, 1 equiv.) in 1,4-dioxane (2 mL) was added to a degassed solution of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.3 equiv.) in 1,4-dioxane (6 mL) and the mixture was stirred at 100°C during 30 min. Then a degassed solution of the diphenylacetylene **97** (1.5 equiv.) in 1,4-dioxane (2 mL) was added dropwise during 30 min. The reaction was stirred 16 h under argon atmosphere at 100°C. The mixture was then cooled to room temperature, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was

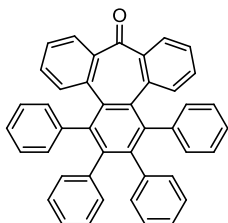
⁴¹⁴ J. M. Tour, a. M. Rawlett, M. Kozaki, Y. Yao, R. C. Jagessar, S. M. Dirk, D. W. Price, M. a. Reed, C. W. Zhou, J. Chen, W. Wang, I. Campbell, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5118-5134.

⁴¹⁵ S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85-88.

⁴¹⁶ Y. Ji, H. Khaizourane, A. N. Wein, X. Verdagner, A. Riera, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6058-6063.

adsorbed on silica gel and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ¹H-RMN, ¹³C-RMN and HRMS.

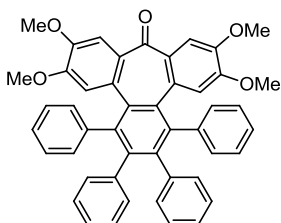
Compound 98a



Compound **98a** was prepared from compound **95a** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 3/7). **98a** was obtained as a white solid; 54% yield.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 4H), 6.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 200.5 (C), 146.2 (C), 142.9 (C), 141.5 (C), 140.8 (C), 140.3 (C), 135.5 (C), 134.9 (C), 133.3 (CH), 132.7 (CH), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.4 (CH). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₄₃H₂₈O [M]⁺: 560.2135; found: 560.2115.

Compound 98b

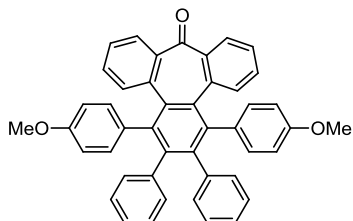


Compound **98b** was prepared from compound **95f** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **98b** was obtained as a white solid; 51% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 4H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.91 – 6.82 (m, 4H), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.31 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 198.2 (C), 148.9 (C), 147.9 (C), 142.7 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 140.4 (C), 139.3 (C), 135.2 (C), 132.4 (CH), 131.8 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 128.6 (C), 127.9 (CH),

127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 116.8 (CH), 107.8 (CH), 56.1 (CH₃), 55.6 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₇H₃₆O₅ [M]⁺: 680.2557; found: 680.2531.

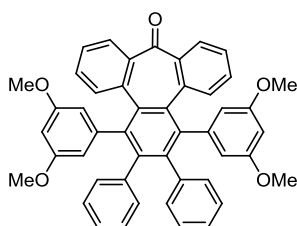
Compound 98c



Compound **98c** was prepared from compound **98b** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **98c** was obtained as a white solid; 42% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.40 (d, J = 7.6, 2H), 7.33 (d, J = 7.7, 2H), 7.09 (t, J = 7.6, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 6H), 6.86 (t, J = 7.7, 2H), 6.80 (t, J = 7.5, 2H), 6.69 (t, J = 7.6, 2H), 6.49 (d, J = 7.6, 2H), 6.39 (d, J = 8.5, 4H), 6.33 (d, J = 7.3, 2H), 3.61 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 200.7 (C), 157.4 (C), 146.2 (C), 143.2 (C), 141.0 (C), 140.5 (C), 135.8 (C), 135.2 (C), 133.6 (CH), 133.3 (CH), 133.2 (C), 131.8 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 124.3 (CH), 112.6 (CH), 112.4 (CH), 55.1 (CH₃). **MS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₅H₃₂O₃ [M]⁺: 620.2; found: 620.3. **HRMS** was not obtained.

Compound 98d

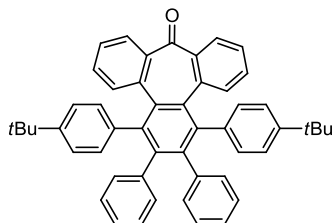


Compound **98d** was prepared from compound **95c** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 7/3). **98d** was obtained as a white solid; 61% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.42 (d, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 5.63 (dd, J = 2.0, 1.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.37 (s, 6H). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 200.3 (C), 159.8 (C), 159.4 (C), 146.1 (C), 142.7 (C), 142.3 (C), 141.3 (C), 140.2 (C), 135.5 (C), 135.1 (C), 132.9 (CH), 131.8 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (CH),

127.3 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 111.8 (CH), 108.4 (CH), 99.4 (CH), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₇H₃₆O₅ [M]⁺: 680.2557; found: 680.2543.

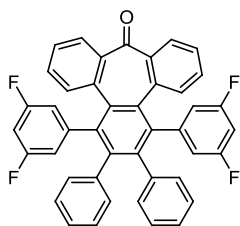
Compound 98e



Compound **98e** was prepared from compound **95d** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **98e** was obtained as a white solid; 44% yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.94 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 6.80 – 6.74 (m, 6H), 6.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.39 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 1.13 (s, 18H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 200.6 (C), 148.4 (C), 146.2 (C), 142.8 (C), 141.4 (C), 140.5 (C), 137.7 (C), 135.7 (C), 135.2 (C), 133.2 (CH), 132.3 (CH), 131.8 (CH), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 34.3 (C), 31.3 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₅₁H₄₄O [M]⁺: 672.3387; found: 672.3366.

Compound 98f

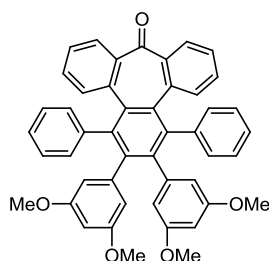


Compound **98f** was prepared from compound **95e** and diphenylacetylene according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/8). **98f** was obtained as a white solid; 34% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.40 (tt, J = 9.2, 2.3 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H). ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 199.4 (C), 163.7 (dd, J = 28.3, 12.9 Hz, C), 161.2 (dd, J = 27.5, 12.9 Hz, C), 146.7 (C), 144.7 (t, J = 10.0 Hz, C), 143.1 (C), 140.4 (t, J = 2.1 Hz, C), 139.9 (C), 136.0 (C), 134.4 (C), 133.0 (CH), 132.1 (CH), 130.5 (CH), 129.5

(CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 125.2 (CH), 116.3 (dd, $J = 22.0, 3.5$ Hz, CH), 113.9 (dd, $J = 21.9, 3.3$ Hz, CH), 101.8 (t, $J = 25.4$ Hz, CH). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{43}H_{24}F_4NaO$ $[M+Na]^+$: 655.1655; found: 655.1643.

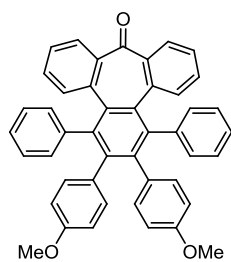
Compound 98g



Compound **98g** was prepared from compound **95a** and compound **97f** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 8/2). **98g** was obtained as a white solid; 51% yield.

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 6.64 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.98 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (s, 6H). **^{13}C -NMR** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 200.4 (C), 159.8 (C), 159.4 (C), 146.7 (C), 142.6 (C), 142.5 (C), 141.7 (C), 141.4 (C), 136.1 (C), 135.2 (C), 133.6 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 111.8 (CH), 109.1 (CH), 98.9 (CH), 55.8 (CH_3), 55.6 (CH_3). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{47}H_{36}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 703.2455; found: 703.2458.

Compound 98h

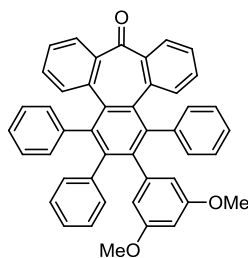


Compound **98h** was prepared from compound **95a** and compound **97g** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 1/1). **98h** was obtained as a white solid; 44% yield.

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 7.34 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.10 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 4H), 6.60 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J =$

7.7 Hz, 2H), 6.32 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 2H), 6.23 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 2H), 3.58 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 200.4 (C), 157.7 (C), 146.7 (C), 143.3 (C), 142.3 (C), 141.7 (C), 135.8 (C), 135.5 (C), 133.6 (CH), 133.5 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 124.6 (CH), 112.6 (CH), 112.2 (CH), 55.3 (CH_3). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 620.2346; found: 620.2337.

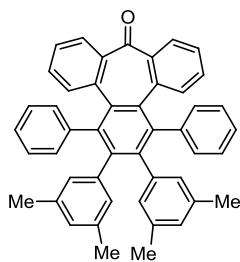
Compound 98i



Compound **98i** was prepared from compound **95a** and compound **97a** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 3/7). **98i** was obtained as a white solid; 44% yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 7.03 – 6.98 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 6H), 6.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.5 (C), 159.4 (C), 158.8 (C), 146.2 (C), 146.1 (C), 142.6 (C), 142.5 (C), 141.9 (C), 141.6 (C), 141.3 (C), 140.7 (C), 140.1 (C), 135.6 (C), 135.5 (C), 134.9 (C), 134.8 (C), 133.3 (CH), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 131.8 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.33 (CH), 124.32 (CH), 111.5 (CH), 108.5 (CH), 98.7 (CH), 55.4 (CH_3), 55.2 (CH_3), (four carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 620.2346; found: 620.2337.

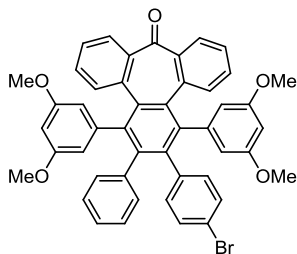
Compound 98j



Compound **98j** was prepared from compound **95a** and compound **97h** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 3/7). **98j** was obtained as a white solid; 39% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.10 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 4H), 6.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.79 (s, 6H). **¹³C-NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 200.3 (C), 146.7 (C), 143.4 (C), 141.8 (C), 141.7 (C), 140.6 (C), 136.5 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 135.5 (C), 133.7 (CH), 133.2 (CH), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 124.6 (CH), 21.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), (two carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₄₇H₃₆O [M]⁺: 616.2761; found: 616.2745.

Compound **98k**

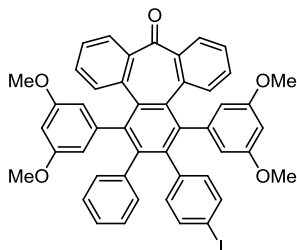


Compound **98k** was prepared from compound **95c** and compound **97b** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **98k** was obtained as a white solid; 31% yield.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.98 – 6.91 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). **¹³C-NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 200.0 (C), 160.5 (C), 160.3 (C), 160.1 (C), 160.0 (C), 146.7 (C), 142.8 (C), 142.7 (C), 141.9 (C), 141.6 (C), 141.5 (C), 140.7 (C), 140.1 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 135.34 (C), 135.28 (C), 134.0 (CH), 133.1 (CH), 133.0 (CH), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 131.6 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (C), 127.84 (CH), 127.75 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 120.2 (C), 112.1 (CH), 112.0 (CH), 109.1 (CH), 109.0 (CH), 99.40 (CH), 99.36 (CH), 55.83

(CH₃), 55.78 (CH₃), 55.68 (CH₃), 55.66 (CH₃), (three carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₄₇H₃₅BrNaO₅ [M+Na]⁺: 781.1560; found: 781.1544.

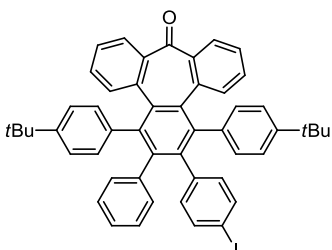
Compound 98l



Compound **98l** was prepared from compound **95c** and compound **97e** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **96l** was obtained as a white solid; 33% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.46 – 7.30 (m, 4H), 7.19 – 7.02 (m, 6H), 6.97 – 6.83 (m, 4H), 6.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.34 – 6.26 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

Compound 98m

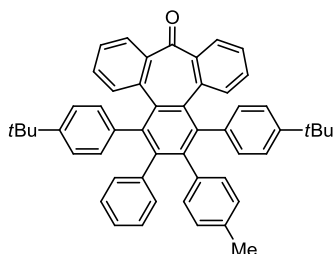


Compound **98m** was prepared from compound **95d** and compound **97e** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/8). **98m** was obtained as a white solid; 45% yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 4H), 7.02 – 6.96 (m, 4H), 6.96 – 6.92 (m, 3H), 6.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 4H), 6.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.33 (m, 3H), 6.14 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.13 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 200.5 (C), 148.8 (C), 148.5 (C), 146.1 (C), 142.6 (C), 141.6 (C), 141.5 (C), 141.4 (C), 140.2 (C), 140.1 (C), 137.5 (C), 137.4 (C), 136.1 (CH), 136.0 (C), 135.8 (C), 135.2 (CH), 135.1 (C), 135.0 (C), 133.6 (CH), 133.2 (CH), 133.1 (CH), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 131.6 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 127.02 (CH), 127.00 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 124.32 (CH), 124.30 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 91.2 (C), 34.4 (C), 34.3 (C), 31.4 (CH₃), 31.3 (CH₃), (one carbon

signal was not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{51}H_{43}INaO$ $[M+Na]^+$: 821.2251; found: 821.2241.

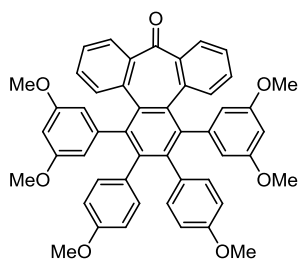
Compound 98n



Compound **98n** was prepared from compound **95d** and compound **97c** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 1/1). **98n** was obtained as a white solid; 32% yield.

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 7.36 (dd, $J = 20.9, 7.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 7H), 6.95 – 6.74 (m, 8H), 6.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 26.2, 7.8$ Hz, 2H), 6.41 – 6.31 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 200.4 (C), 149.02 (C), 149.00 (C), 146.7 (C), 146.6 (C), 143.2 (C), 143.0 (C), 142.0 (C), 141.8 (C), 141.3 (C), 138.5 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 136.1 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 135.4 (C), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 133.0 (CH), 132.9 (CH), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.32 (CH), 127.30 (CH), 127.27 (CH), 127.25 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 124.52 (CH), 124.50 (CH), 124.47 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 34.64 (C), 34.62 (C), 31.51 (CH_3), 31.50 (CH_3), 21.2 (CH_3), (three carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{52}H_{46}O_1$ $[M]^+$: 686.3543; found: 686.3529.

Compound 98o

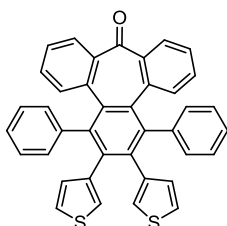


Compound **98o** was prepared from compound **95c** and compound **97g** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 6/4). **98o** was obtained as a white solid; 57% yield.

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.64 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.32 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 2H), 6.01 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.63

(s, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.59 (s, 6H), 3.39 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta(\text{ppm})$: 200.2 (C), 160.3 (C), 160.0 (C), 157.9 (C), 146.7 (C), 143.3 (C), 143.0 (C), 142.1 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 133.4 (C), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 131.7 (CH), 129.3 (CH), 127.7 (CH), 124.6 (CH), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 112.1 (CH), 109.1 (CH), 99.3 (CH), 55.8 (CH_3), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{40}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$: 740.2769; found: 740.2796.

Compound 98p

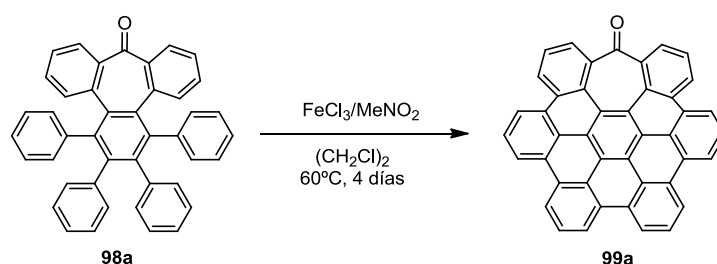


Compound **98p** was prepared from compound **95a** and compound **97i** according to previously described GP-3. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 3/7). **98p** was obtained as a white solid; 49% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) $\delta(\text{ppm})$: 7.35 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.11 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 4H), 6.87 – 6.80 (m, 6H), 6.68 (bs, 2H), 6.59 (bs, 2H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta(\text{ppm})$: 200.2 (C), 146.7 (C), 142.6 (C), 141.4 (C), 140.7 (C), 139.0 (C), 136.1 (C), 135.1 (C), 133.6 (CH), 132.8 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 123.4 (CH). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{NaOS}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 595.1161; found: 595.1154.

3. Cyclodehydrogenation reactions (Scholl reactions)

Synthesis of compound 99a

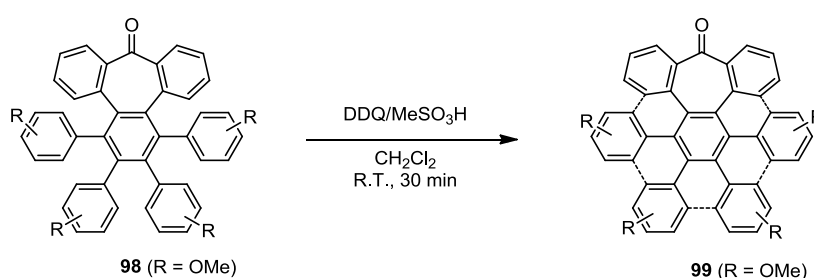


A suspension of compound **98a** (20 mg, 1 equiv.) in dry $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (40 mL) was degassed by argon bubbling for 30 min. Then, a solution of FeCl_3 (405 mg, 70 equiv., 7 eq. for one hydrogen to be removed)²⁴⁷ in nitromethane (1 mL) was added dropwise during 30 min. The resulting solution

was monitored by TLC and stirred at 60°C until starting material disappeared (about 4 days) and the reaction was quenched by the addition of methanol. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane: 4/6) to give the corresponding product **99a** (5 mg, 24%) as a yellow solid.

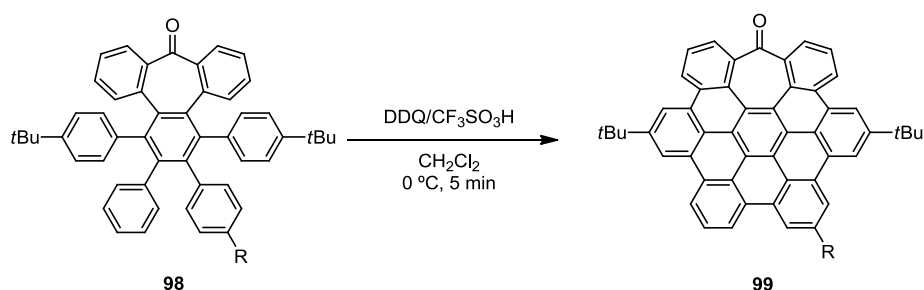
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.02 – 9.93 (m, 1H), 9.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.95 – 8.80 (m, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H).

General procedure for cyclodehydrogenation reactions usign DDQ/MeSO₃H (GP-4):



To a solution of the corresponding polyphenylene **98** (0.088 mmol, 1 equiv.) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (5 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (4 mL), methanesulphonic acid (0.15 mL) was slowly added. The reaction was stirred for 30 min under argon atmosphere at room temperature. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ¹H-RMN, ¹³C-RMN and HRMS.

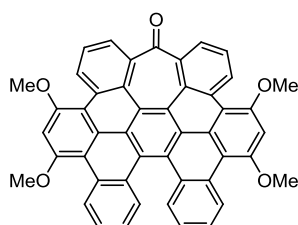
General procedure for cyclodehydrogenation reactions using DDQ/CF₃SO₃H (GP-5):



To a solution of the corresponding polyphenylene **98** (0.088 mmol, 1 equiv.) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (6 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (4 mL), trifluoromethanesulfonic acid (0.1 mL) was slowly added at 0°C. The reaction was stirred for 5 min under argon

atmosphere at room temperature. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ^1H -RMN, ^{13}C -RMN and HRMS.

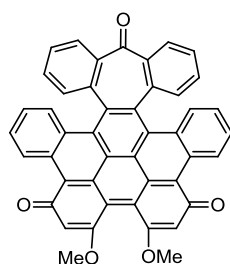
Compound 99b



Compound **99b** was prepared from compound **98d** according to previously described GP-4. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 1/1). **99b** was obtained as a red solid; 48% yield.

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 9.61 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 2H), 9.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 78.2$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46 (dt, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.14 (dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 2H), 4.29 (s, 6H), 4.21 (s, 6H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 199.8 (C), 158.0 (C), 157.5 (C), 141.1 (C), 131.0 (CH), 130.9 (C), 130.4 (C), 129.7 (CH), 129.3 (C), 128.6 (C), 127.8 (CH), 127.33 (CH), 127.27 (CH), 127.1 (C), 126.9 (C), 125.40 (CH), 125.36 (C), 125.0 (C), 124.8 (CH), 112.4 (C), 111.5 (C), 98.0 (CH), 57.0 (CH_3), 56.8 (CH_3). HRMS (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{47}\text{H}_{28}\text{O}_5$ [M] $^+$: 672.1938; found: 672.1931.

Compound 99c

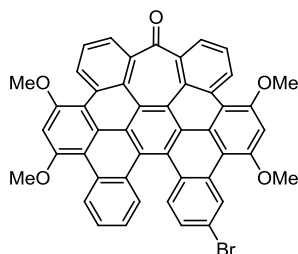


Compound **99c** was prepared from compound **98g** according to previously described GP-4. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 8/2). **99c** was obtained as a black solid; 65% yield.

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 9.72 (bs, 2H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 4H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.06 (s, 6H). ^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 198.8 (C), 188.1 (C), 166.1 (C), 146.0 (C), 136.5 (C), 135.6 (CH), 135.5 (C), 132.1 (C), 131.1 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH),

128.6 (C), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 107.2 (CH), 56.9 (CH₃), (five carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₅H₂₄O₅ [M]⁺: 644.1618; found: 644.1610.

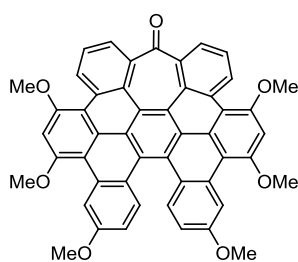
Compound 99d



Compound **99d** was prepared from compound **98k** according to previously described GP-4. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 6/4). **99d** was obtained as a red solid; 34% yield.

¹H-NMR (600 MHz, C₂D₂Cl₄) δ (ppm): 9.61 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 9.58 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 9.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 4.22 (s, 6H). Good quality ¹³C NMR was not obtained due to low solubility. **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₇H₂₇BrO₅ [M]⁺: 750.1036; found: 750.1037.

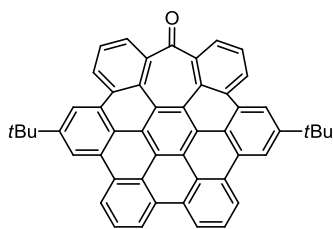
Compound 99e



Compound **99e** was prepared from compound **98o** according to previously described GP-4. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 7/3). **99e** was obtained as a red solid; 30% yield.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 9.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 2H), 4.28 (s, 6H), 4.19 (s, 6H), 3.95 (s, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 199.6 (C), 158.8 (C), 158.0 (C), 157.5 (C), 140.9 (C), 131.9 (CH), 130.6 (C), 130.3 (C), 129.7 (CH), 129.0 (C), 127.4 (C), 127.1 (CH), 126.3 (C), 125.2 (C), 125.0 (CH), 124.7 (C), 124.5 (C), 114.1 (CH), 112.4 (C), 111.7 (C), 110.4 (CH), 97.9 (CH), 57.0 (CH₃), 56.9 (CH₃), 55.8 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for C₄₉H₃₂O₇ [M]⁺: 732.2143; found: 732.2129.

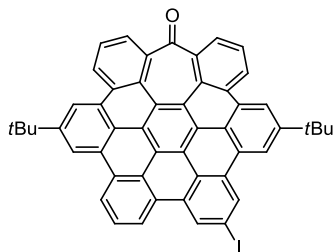
Compound 99f



Compound **99f** was prepared from compound **98e** according to previously described GP-5. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **99f** was obtained as a yellow solid; 59% yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.91 (dd, *J* = 8.2, 1.6, 2H), 8.75 (d, *J* = 1.2, 2H), 8.67 (d, *J* = 1.8, 2H), 8.59 (d, *J* = 7.8, 2H), 8.57 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.88 (dd, *J* = 7.2, 1.4, 2H), 7.83 (t, *J* = 7.6, 2H), 7.75 (t, *J* = 7.8, 2H), 1.60 (s, 18H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 203.0 (C), 149.9 (C), 142.6 (C), 131.5 (C), 130.2 (C), 129.8 (C), 129.6 (C), 128.3 (C), 127.6 (C), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 124.7 (C), 124.3 (C), 123.9 (CH), 123.2 (C), 123.1 (C), 121.8 (CH), 121.4 (CH), 121.0 (C), 120.7 (CH), 118.1 (CH), 35.6 (C), 31.9 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₅₁H₃₄O [M]⁺: 662.2604; found: 662.2609.

Compound 99g

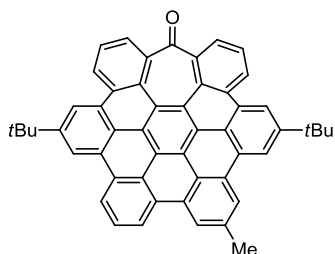


Compound **99g** was prepared from compound **98m** according to previously described GP-5. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 1/1). **99g** was obtained as a yellow solid; 87% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.76 – 8.67 (m, 4H), 8.58 (s, 2H), 8.45 (d, *J* = 7.7, 2H), 8.26 (d, *J* = 7.8, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.8, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.53 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 202.6 (C), 150.2 (C), 150.0 (C), 142.6 (C), 142.5 (C), 132.1 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 131.3 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (C), 129.4 (C), 128.4 (C), 128.29 (C), 128.26 (C), 128.2 (C), 127.62 (CH), 127.61 (CH), 127.4 (C), 127.35 (C), 127.26 (CH), 126.37 (CH), 126.36 (CH), 125.1 (C), 124.9 (C), 124.3 (C), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.5 (C), 123.3 (C), 123.1 (C), 123.0 (C), 122.8 (C), 122.4 (CH), 121.4 (CH), 120.93 (CH), 120.87 (C), 120.6 (CH), 120.4 (C), 118.9 (CH), 118.4 (CH), 94.1 (C), 35.8 (C), 35.7 (C), 32.0

(CH₃), 31.9 (CH₃). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₅₁H₃₃O [M]⁺: 788.1571; found: 788.1565.

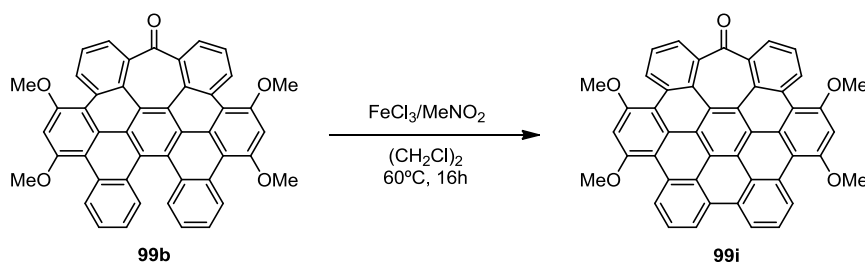
Compound 99h



Compound **99h** was prepared from compound **98n** according to previously described GP-5. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 6/4). **99h** was obtained as a yellow solid; 50% yield.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.58 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 203.1 (C), 149.64 (C), 149.57 (C), 142.5 (C), 142.4 (C), 136.6 (C), 131.4 (C), 131.3 (C), 130.0 (C), 129.9 (C), 129.60 (C), 129.56 (C), 129.5 (C), 129.4 (C), 128.24 (C), 128.18 (C), 127.53 (C), 127.51 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 124.6 (C), 124.2 (C), 124.1 (C), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.2 (C), 123.04 (C), 122.98 (C), 122.7 (C), 122.4 (CH), 122.2 (C), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 121.1 (CH), 121.0 (C), 120.6 (C), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 118.0 (CH), 117.9 (CH), 35.7 (C), 35.6 (C), 32.0 (CH₃), 31.9 (CH₃), 22.4 (CH₃), (one signal was not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₅₂H₃₆O [M]⁺: 676.2761; found: 677.2754.

Synthesis of compound 99i



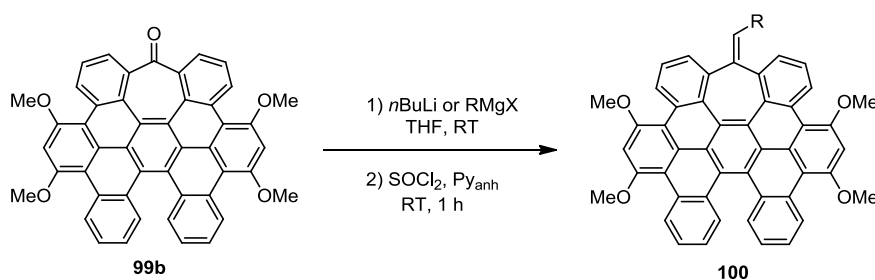
A suspension of compound **99b** (20 mg, 1 equiv.) in dry (CH₂Cl)₂ (40 mL) was degassed by argon bubbling for 30 min. Then, a solution of FeCl₃ (15 mg, 3 equiv.) in nitromethane (0.15 mL) was added dropwise during 30 min. After stirring at 60°C for 16 h under continuous bubbling with argon, the reaction was quenched by the addition of methanol. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was

removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane: 7/3) to give the corresponding product **99i** (12 mg, 60%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): δ 9.69 (dd, *J* = 5.9, 4.0 Hz, 2H), 9.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.22 (s, 6H), 4.21 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 202.3 (C), 157.6 (C), 157.0 (C), 143.0 (C), 131.3 (C), 130.3 (C), 129.3 (C), 128.6 (C), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (C), 124.4 (C), 124.2 (C), 124.1 (C), 123.5 (CH), 120.5 (C), 120.3 (CH), 111.8 (C), 110.4 (C), 97.7 (CH), 56.9 (CH₃), 56.6 (CH₃). HRMS (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₄₇H₂₆O₅ [M]⁺: 670.1775; found: 670.1754.

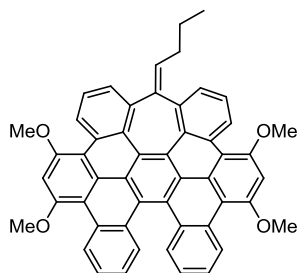
4. Nucleophilic addition reactions to the ketone moiety

General procedure for nucleophilic addition reactions using organometallic reagent or Grignard reagents (GP-6):



An aryl or alkyl-magnesium halide solution (5 equiv.) was added to a degassed solution of the compound **99b** (0.149 mmol, 1 equiv.) in dry THF (20 mL). The reaction was stirred under argon atmosphere at room temperature. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Then, the residue was dissolved in anhydrous pyridine (2 mL) and thionyl chloride (2 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred 1 h at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ¹H-RMN, ¹³C-RMN and HRMS.

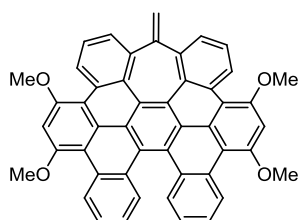
Compound 100a



Compound **100a** was prepared from a *n*-BuLi solution (2.5 M in hexane) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/8). **100a** was obtained as a yellow solid; 58% yield, 2 steps.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 0.95 – 0.77 (m, 4H), 0.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

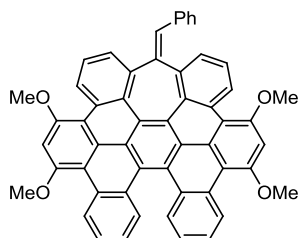
Compound 100b



Compound **100b** was prepared from a methylmagnesium bromide solution (3 M in diethyl ether) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 4/6). **100b** was obtained as a yellow solid; 42% yield, 2 steps.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.14 (s, 3H).

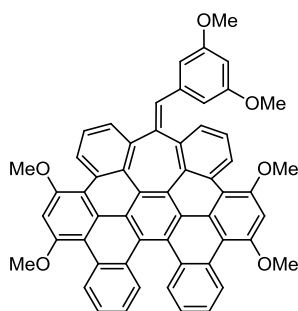
Compound 100c



Compound **100c** was prepared from a benzylmagnesium chloride solution (1 M in THF) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 7/3). **100c** was obtained as a yellow solid; 54% yield, 2 steps.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 9.50 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 7.1, 1.1, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.18 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 157.5 (C), 157.44 (C), 157.43 (C), 145.0 (C), 144.5 (C), 139.9 (C), 137.0 (C), 131.5 (C), 131.4 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (C), 131.0 (C), 130.6 (C), 129.5 (C), 129.4 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.74 (C), 127.70 (C), 127.48 (CH), 127.46 (CH), 127.12 (C), 127.11 (C), 127.01 (CH), 126.96 (CH), 126.93 (CH), 126.4 (C), 126.2 (C), 125.2 (CH), 125.13 (CH), 125.09 (CH), 125.0 (CH), 124.62 (C), 124.58 (C), 124.1 (CH), 123.3 (CH), 112.9 (C), 112.7 (C), 111.9 (C), 111.8 (C), 98.23 (CH), 98.15 (CH), 57.1 (CH₃), 56.79 (CH₃), 56.75 (CH₃), (four carbon signals were not observed). **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₅₄H₃₄O₄ [M]⁺: 746.2452; found: 746.2445.

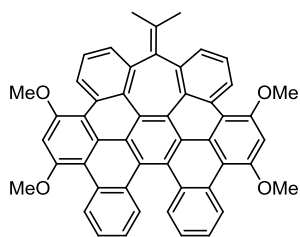
Compound 100d



Compound **100d** was prepared from a 3,5-dimethoxybenzylmagnesium chloride solution (0.2 M in THF) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 6/4). **100d** was obtained as a yellow solid; 52% yield, 2 steps.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 9.42 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 9.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.23 (s, 6H).

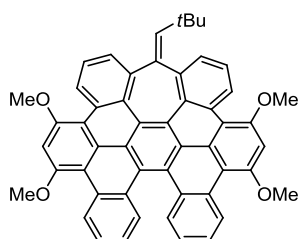
Compound 100e



Compound **100e** was prepared from an isopropylmagnesium bromide solution (2.9 M in 2-methyltetrahydrofuran) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 1/1). **100e** was obtained as a yellow solid; 50% yield, 2 steps.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

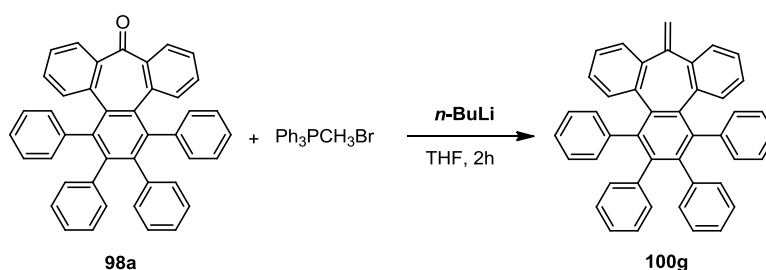
Compound 100f



Compound **100f** was prepared from a 2,2-dimethylpropylmagnesium chloride solution (1 M in THF) according to previously described GP-6. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 6/4). **100f** was obtained as a yellow solid; 47% yield, 2 steps.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 9.46 – 9.32 (m, 2H), 9.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.08 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 0.55 (s, 9H). Good quality ¹³C NMR was not obtained due to low solubility. HRMS (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₅₂H₃₈O₄ [M]⁺: 726.2765; found: 726.2771.

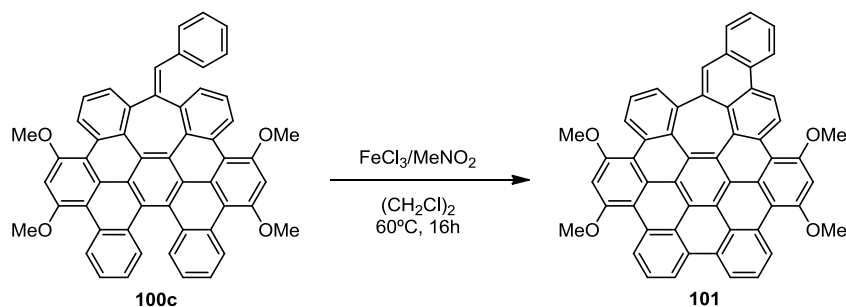
Synthesis of compound 100g



A dispersion of the phosphonium salt, methyltriphenylphosphonium bromide (51 mg, 2 equiv.), in 3 mL of dry THF was stirred under argon while 0.06 mL (2 equiv.) of a *n*-BuLi solution (2.5 M in hexane) was slowly added. The resulting solution of ylide was cooled to 0°C and a solution of ketone **98a** (40 mg, 1 equiv.) in 1 mL of THF was added slowly via syringe. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then the reaction was quenched by the addition of water. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane: 2/8) to give the corresponding product **100g** (12 mg, 30%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H).

Synthesis of compound **101**

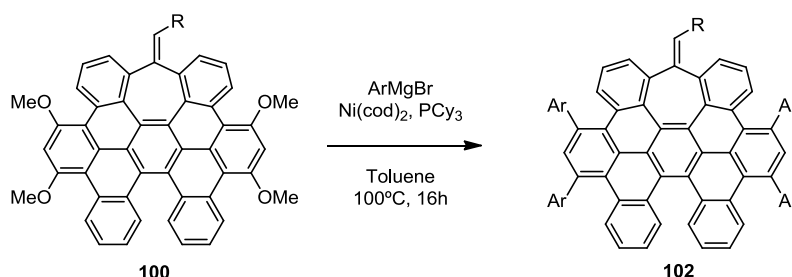


A suspension of compound **100c** (20 mg, 1 equiv.) in dry (CH₂Cl)₂ (40 mL) was degassed by argon bubbling for 30 min. Then, a solution of FeCl₃ (26 mg, 6 equiv., 1.5 eq. for one hydrogen to be removed) in nitromethane (0.20 mL) was added dropwise during 30 min. After stirring at 60°C for 16 h under continuous bubbling with argon, the reaction was quenched by the addition of methanol. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane: 4/6) to give the corresponding product **101** (11 mg, 53%) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 9.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.44 – 9.33 (m, 2H), 9.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.47 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.78 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 12H).

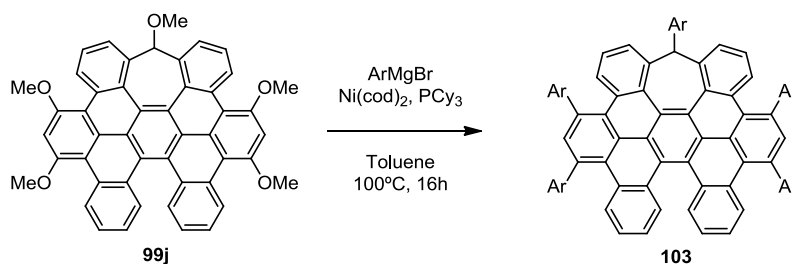
5. Ni-catalyzed Kumada-Tamao-Corriu coupling reactions

General procedure for Ni-catalyzed 4 coupling reactions (GP-7):



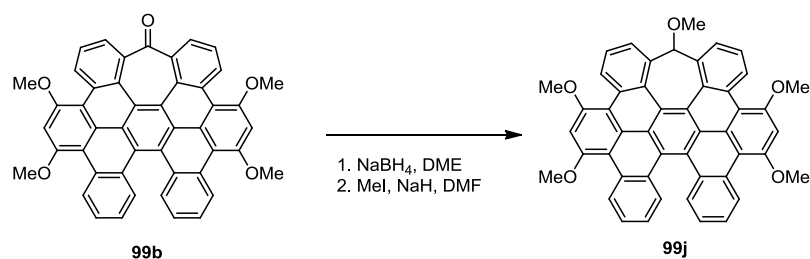
A solution of arylmagnesium bromide (6 equiv.) was added to a degassed suspension of compound **100** (0.026 mmol, 1 equiv.), Ni(cod)_2 (0.05 equiv.) and PCy_3 (0.10 equiv.) in anhydrous toluene (2 mL). The reaction mixture was stirred and refluxed overnight under argon atmosphere. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was adsorbed on silica gel and purified firstly by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) and then by preparative TLC (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ^1H -RMN, ^{13}C -RMN and HRMS.

General procedure for Ni-catalyzed 5 coupling reactions (GP-8):



A solution of arylmagnesium bromide (7.5 equiv.) was added to a degassed suspension of compound **99j** (0.030 mmol, 1 equiv.), Ni(cod)_2 (0.05 equiv.) and PCy_3 (0.10 equiv.) in anhydrous toluene (2 mL). The reaction mixture was stirred and refluxed overnight under argon atmosphere. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was adsorbed on silica gel and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ^1H -RMN, ^{13}C -RMN and HRMS.

Synthesis of compound 99j



NaBH₄ (8 mg, 0.21 mmol) was added to a solution of **99b** (70 mg, 0.10 mmol) in dimethoxyethane (DME) (3 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 2 h). Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was dissolved in DMF (3 mL) and NaH (60%) (7 mg, 1.94 mmol) and iodomethane (0.01 mL, 0.22 mmol) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/hexane: 6/4) to give the corresponding product **99j** (59 mg, 67%, 2 steps) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.24 (s, 6H), 4.14 (s, 6H), 3.35 (s, 3H).

Synthesis of compound 98q

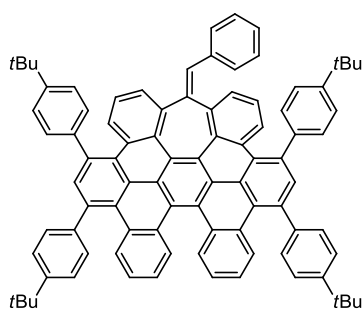


NaBH₄ (17 mg, 0.44 mmol) was added to a solution of **98d** (200 mg, 0.29 mmol) in dimethoxyethane (DME) (10 mL). The resulting solution was monitored by TLC and stirred at room temperature until starting material disappeared (about 4 h). Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was dissolved in DMF (10 mL) and NaH (60%) (16 mg, 0.40 mmol) and iodomethane (0.03 mL, 0.53 mmol) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water

and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane: 6/4) to give the corresponding product **98q** (170 mg, 84%, 2 steps) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.11 – 7.01 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.36 (s, 2H), 6.01 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 6H), 3.39 (s, 6H).

Compound **102a**

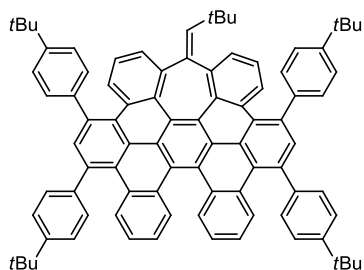


Compound **102a** was prepared from **100c** and a *tert*-butylphenylmagnesium bromide solution (0.5 M in 2-MeTHF) according to previously described GP-7. (Eluent mixtures: Column Chromatography: CH_2Cl_2 /hexane: 5/95; Preparative TLC: CH_2Cl_2 /hexane: 4/6). **102a** was obtained as a yellow solid; 79% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 8.43 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 3H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 6H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 7.5$, 2H), 6.95 – 6.85 (m, 3H), 6.51 (d, $J = 7.2$, 2H), 6.31 (s, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 151.2 (C), 151.18 (C), 151.17 (C), 151.13 (C), 145.5 (C), 144.4 (C), 141.8 (C), 141.7 (C), 141.4 (C), 140.1 (C), 138.3 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 137.8 (C), 136.8 (C), 135.0 (CH), 134.9 (CH), 133.5 (C), 133.0 (C), 132.5 (C), 132.2 (C), 131.8 (C), 131.7 (C), 131.4 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (C), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 129.99 (CH), 129.97 (CH), 129.96 (CH), 129.85 (CH), 129.84 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (C), 129.3 (CH), 129.2 (C), 128.9 (CH), 128.83 (CH), 128.81 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH), 127.7 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (C), 127.0 (C), 126.9 (C), 126.8 (C), 126.7 (CH), 126.68 (CH), 126.63 (CH), 126.54 (CH), 126.52 (CH), 126.4 (C), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.98 (CH), 125.95 (CH), 125.5 (CH), 124.9 (C), 124.7 (C), 124.2 (CH), 35.2 (C), 35.18 (C), 35.11 (C), 35.10 (C), 31.8 (CH₃), 31.73 (CH₃), 31.71 (CH₃). Some carbon signals could not be listed due to the

overlapping observed. **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{90}H_{74}$ $[M]^+$: 1154.5785; found: 1154.5756.

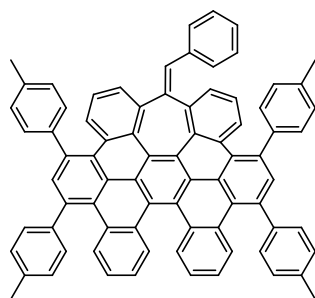
Compound 102b



Compound **102b** was prepared from **100f** and a 4-*tert*butylphenylmagnesium bromide solution (0.5 M in 2-MeTHF) according to previously described GP-7. (Eluent mixtures: CH_2Cl_2 /hexane: 2/98). **102b** was obtained as a yellow solid; 59% yield.

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 8.39 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 8H), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (dt, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 0.56 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 151.2 (C), 151.1 (C), 151.0 (C), 146.9 (C), 141.99 (C), 141.96 (CH), 141.6 (C), 141.5 (C), 140.5 (C), 139.8 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 137.7 (C), 135.3 (CH), 134.7 (CH), 133.0 (C), 132.8 (C), 131.7 (C), 131.5 (CH), 131.3 (CH), 130.9 (C), 130.4 (C), 130.2 (C), 130.1 (C), 129.9 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (C), 128.7 (C), 128.5 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 127.1 (CH), 126.9 (C), 126.81 (C), 126.76 (C), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.96 (CH), 125.89 (CH), 125.86 (CH), 125.83 (CH), 124.6 (C), 124.5 (C), 124.1 (CH), 35.18 (C), 35.11 (C), 35.08 (C), 33.9 (C), 31.8 (CH₃), 31.75 (CH₃), 31.71 (CH₃), 31.1 (CH₃). Some carbon signals could not be listed due to the overlapping observed. **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $C_{88}H_{78}$ $[M]^+$: 1134.6098; found: 1134.6086.

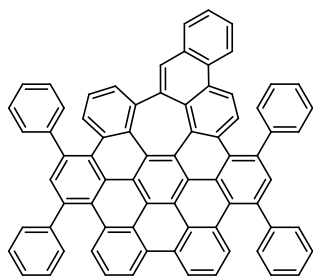
Compound 102c



Compound **102c** was prepared from **100c** and a *p*-tolylmagnesium bromide solution (1 M in THF) according to previously described GP-7. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/98). **102c** was obtained as a yellow solid; 38% yield.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.68 – 7.54 (m, 6H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.09 (m, 6H), 7.08 – 6.98 (m, 4H), 6.96 – 6.80 (m, 5H), 6.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

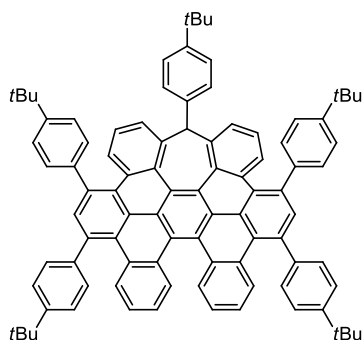
Compound 102d



Compound **102d** was prepared from **101** and a phenylmagnesium bromide solution (1 M in THF) according to previously described GP-7. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 1/99). **102d** was obtained as a yellow solid; 50% yield.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 8.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 6H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.62 – 7.40 (m, 9H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

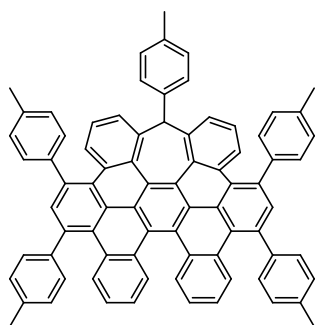
Compound 103a



Compound **103a** was prepared from **99j** and a 4-*tert*butylphenylmagnesium bromide solution (0.5 M in 2-MeTHF) according to previously described GP-8. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/98). **103a** was obtained as a yellow solid; 35% yield.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 – 7.54 (m, 8H), 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 2.12 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (s, 18H), 1.37 (s, 9H).

Compound 103b

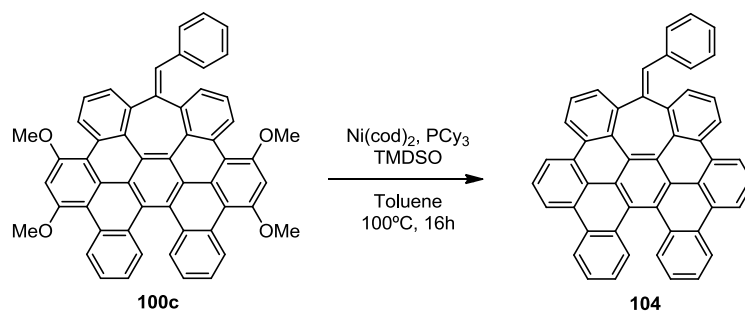


Compound **103b** was prepared from **99j** and a *p*-tolylmagnesium bromide solution (1 M in THF) according to previously described GP-8. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 2/98). **103b** was obtained as a yellow solid; 32% yield.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 8.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 3.5 Hz, 3H), 7.80 (s, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 6H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.30 – 7.15 (m, 6H), 7.14 – 7.01 (m, 4H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 2.50 (s, 9H), 2.41 (s, 6H).

5.1 Ni-catalyzed hydrogenolysis of methyl aryl ethers

Synthesis of compound 104

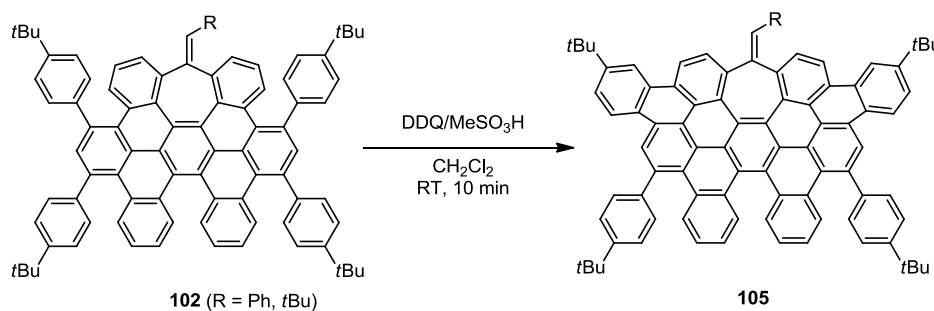


An oven-dried screw-cap test tube containing a stirring bar was charged with the aryl ether **100c** (20 mg, 0.027 mmol), Ni(cod)_2 (5 mol%) and PCy_3 (10 mol%) inside the drybox. Then, the flask was removed from the drybox and 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMSO) (20 μL , 0.108 mmol) and toluene (2 mL) were added by syringe under a positive argon atmosphere. The mixture was stirred and refluxed overnight under argon atmosphere. The mixture was then allowed to warm to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was adsorbed on silica gel and purified firstly by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane: 1/9) and then by preparative TLC (CH_2Cl_2 /hexane: 3/7) to give the corresponding compound **104** (13.5 mg, 80%) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 9.02 – 8.75 (m, 6H), 8.65 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 8.21 – 8.00 (m, 4H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 3H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 6.33 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 144.4, 136.7, 132.3, 130.8, 129.9, 129.5, 129.0, 128.4, 128.2, 127.7, 127.2, 126.3, 124.1, 122.7, 122.5, 122.4. Some carbon signals could not be listed due to the overlapping observed. **HRMS** (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{50}\text{H}_{26}$ $[\text{M}]^+$: 626.2029; found: 626.2043.

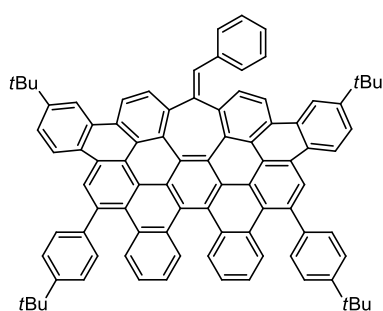
6. Final cyclodehydrogenation reactions

General procedure for cyclodehydrogenation reactions (GP-9):



To a solution of the corresponding compound **102** (0.043 mmol, 1equiv.) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (3 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (2 mL), methanesulphonic acid (0.05 mL) was slowly added. The reaction was stirred for 10 min under argon atmosphere at room temperature. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified firstly by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) and then by preparative TLC (CH_2Cl_2 /hexane mixtures) to give the corresponding products that were characterized by ^1H -RMN, ^{13}C -RMN and HRMS.

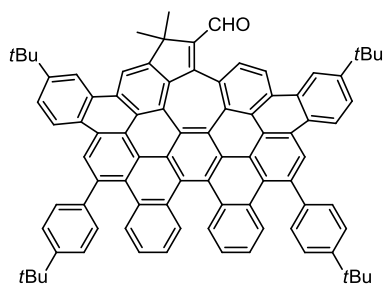
Compound 105a



Compound **105a** was prepared from **102a** according to previously described GP-9. (Eluent mixtures: Column chromatography: CH_2Cl_2 /hexane: 5/95; Preparative TLC: CH_2Cl_2 /hexane: 4/6). **105a** was obtained as an orange solid; 47% yield.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 369 K) δ (ppm): 9.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.95 – 8.93 (m, 3H), 8.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 11.6, 8.5$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 6H), 7.75 – 7.71 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.65 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.58 (s, 9H). Good quality ^{13}C NMR was not obtained. HRMS (MALDI, DCTB): m/z calcd. for $\text{C}_{90}\text{H}_{70}$ $[\text{M}]^+$: 1150.5472; found: 1150.5452.

Compound 105b

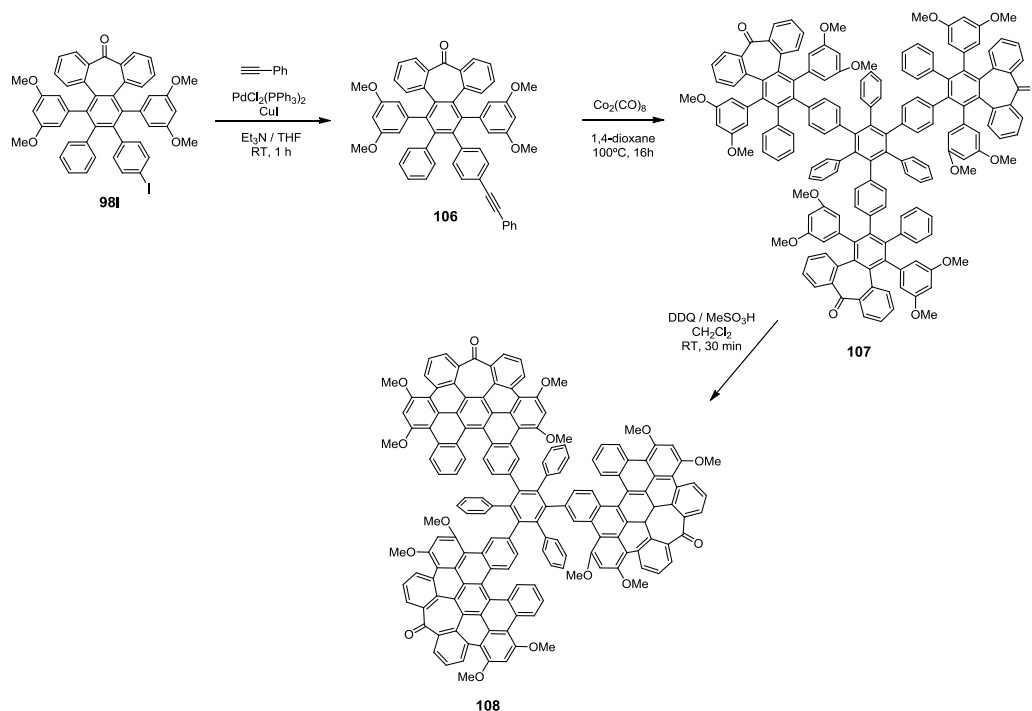


Compound **105b** was prepared from **102b** according to previously described GP-9. (Eluent mixtures: CH₂Cl₂/hexane: 1/9). **105b** was obtained as a red solid; 44% yield.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆, 348 K) δ(ppm): 9.56 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.11 – 8.99 (m, 4H), 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.81 – 7.69 (m, 6H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 188.9 (CH), 159.4 (C), 154.4 (C), 151.7 (C), 151.4 (C), 151.3 (C), 150.9 (C), 146.7 (C), 144.9 (C), 143.0 (C), 142.0 (C), 139.6 (C), 138.9 (C), 134.6 (C), 132.7 (C), 132.3 (C), 132.2 (C), 132.0 (C), 131.5 (C), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 130.6 (C), 130.2 (C), 129.9 (C), 129.7 (CH), 129.6 (C), 129.5 (C), 129.4 (C), 129.3 (C), 128.53 (C), 128.52 (C), 128.0 (C), 127.9 (C), 127.2 (CH), 127.1 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (C), 126.5 (C), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (C), 125.7 (C), 125.4 (CH), 124.5 (C), 124.4 (C), 124.3 (CH), 124.1 (C), 124.01 (CH), 123.96 (C), 123.8 (CH), 122.4 (C), 121.1 (C), 120.9 (CH), 120.8 (CH), 114.8 (CH), 49.3 (C), 35.8 (C), 35.7 (C), 35.3 (C), 35.1 (C), 31.9 (CH₃), 31.8 (CH₃), 25.6 (CH₃), 25.5 (CH₃). Some carbon signals could not be listed due to the overlapping observed. **HRMS** (MALDI, DCTB): *m/z* calcd. for C₈₈H₇₀O [M]⁺: 1142.5421; found: 1142.5394.

7. Expanding the structure of the nanographenes

Synthesis of compound 108



Compound 106: Following previously described GP-2, **106** was obtained from **98I** as a white solid; 70% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 3H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.39 – 6.33 (m, 2H), 6.05 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

Compound 107: Following previously described GP-3, **107** was obtained from **106** as a white solid; 38% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (s, 6H).

Compound 108: Following previously described GP-4, **108** was obtained from **107** as a red solid; 40% yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 9.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.64 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 9.59 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 – 7.75

(m, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (s, 3H).

8. Single crystal X-ray analysis

X-Ray Structure Determinations. Crystals of **105b**, **99b**, **99c** and **99i** were grown from butanone (**105b**, **99b**), dichloromethane (**99c**) and hexane (**99i**) saturated solutions under slow evaporation at room temperature. Measured crystals were prepared under inert conditions immersed in perfluoropolyether as protecting oil for manipulation. Suitable crystals were mounted on MiTeGen MicromountsTM and these samples were used for data collection. Data were collected with a Bruker D8 Venture diffractometer. The data were processed with APEX3 suite (Bruker, APEX3 Software, V2016.1, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2016). The structures were solved by direct methods,⁴¹⁷ which revealed the position of all non-hydrogen atoms. These atoms were refined on F^2 by a full-matrix least-squares procedure using anisotropic displacement parameters.⁴¹⁷ All hydrogen atoms were located in difference Fourier maps and included as fixed contributions riding on attached atoms with isotropic thermal displacement parameters 1.2 times those of the respective atom. For **99c** and **99i**, the solvent masking procedure as implemented in Olex2⁴¹⁸ was used to remove the electronic contribution of a solvent molecule from the refinement.

Table 1. Crystal data and structure refinement for compounds **105b**, **99b**, **99c** and **99i**.

Identification code	105b	99b	99c	99i
Empirical formula	C ₈₈ H ₇₀ O	C ₄₇ H ₂₈ O ₅	C ₄₆ H ₂₂ Cl ₂ O ₅	C ₅₀ H ₃₃ O ₅
Formula weight	1143.44	672.69	725.53	713.76
Temperature (K)	100.0	100.0	100.0	100.0
Wavelength (Å)	1.54178	1.54178	1.54178	1.54178
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P-1	P-1

⁴¹⁷ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **2007**, *64*, 112-122.

⁴¹⁸ O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

Chapter III

a (Å)	15.5050(5)	7.5395(5)	11.664(2)	13.1702(8)
b(Å)	34.4906(10)	34.5192(18)	12.471(2)	17.3964(12)
c(Å)	17.2521(5)	11.7823(6)	13.809(3)	17.5084(11)
β (°)	90	90	116.004(15)	63.486(5)
γ (°)	112.9897(17)	100.084(3)	114.439(13)	70.365(4)
α (°)	90	90	91.219(14)	81.999(4)
Volume (Å ³)	8493.2(5)	3019.1(3)	1592.3(6)	3380.5(4)
Z	4	4	2	4
Density (calc.) (Mg/m ³)	0.894	1.480	1.513	1.402
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.389	0.764	2.280	0.714
F(000)	2424	1400	744	1492
Crystal size (mm ³)	0.1 x 0.08 x 0.08	0.12 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.08 x 0.06	0.1 x 0.08 x 0.08
2 θ range for data collection (°)	2.562 to 39.966	2.560 to 66.584	4.037 to 66.593	2.839 to 66.592
Reflections collected	26449	21377	31508	38935
Independent reflections [R(int)]	4676 [0.0707]	5048 [0.0823]	5577 [0.1897]	11864 [0.2037]
Data / restraints / parameters	4676 / 864 / 816	5048 / 0 / 473	5577 / 0 / 454	11864 / 0 / 945
Goodness-of-fit on F ²	1.090	1.017	0.925	0.849
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0843, wR ₂ = 0.2088	R ₁ = 0.0613, wR ₂ = 0.1171	R ₁ = 0.0718, wR ₂ = 0.1540	R ₁ = 0.0779, wR ₂ = 0.1537
R indices (all data)	R ₁ = 0.1182, wR ₂ = 0.2232	R ₁ = 0.1218, wR ₂ = 0.1404	R ₁ = 0.1575, wR ₂ = 0.1814	R ₁ = 0.1842, wR ₂ = 0.1873
Extinction coefficient	--	--	0.0013(3)	--
Largest diff. peak and hole (e ⁻ Å ⁻³)	0.348 and -0.244	0.256 and -0.259	0.234 and -0.232	0.255 and -0.245

9. Theoretical calculations

9.1 Activation barriers for different protonation/cyclizations sites in simplified models of compounds 102a and 102b

Computational Methods: Model compounds of compounds **102a** and **102b** were used to make the calculations much less time consuming. All structures were initially optimized using density functional theory (DFT) with B3LYP⁴¹⁹ and the 6-31G(d,p) basis set as implemented in Gaussian 09.⁴²⁰ Further optimizations were carried out at M06-2X/6-311+G(d,p) level of theory,⁴²¹ in a solvent model (IEFPCM, solvent=acetonitrile).⁴²² The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that they have the right number of imaginary frequencies.

9.2 Calculated electronic and transport properties of compound 99i

Computational Methods: In order to evaluate the theoretical electronic and transport properties of the **99i** nanographene, ab initio i.e. Density Functional Theory (DFT)-based calculations were performed by means of the SIESTA⁴²³ method, using the pseudopotential approximation and the vdW-DF implementation of the functional of Dion et al.⁴²⁴ in the optB88-vdW version for the exchange-correlation potential.⁴²⁵ The basis set employed was a double-zeta polarized (DZP) that yields an optimized lattice constant of 1.437 Å for 2-dimensional graphene.

⁴¹⁹ a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; c) W. Kohn, a. D. Becke, R. G. Parr, *J. Phys. Chem.* **1996**, *0*, 12974-12980.

⁴²⁰ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrewski, A. G. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

⁴²¹ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

⁴²² a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041; b) M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253-260; c) J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **1999**, *464*, 211-226.

⁴²³ J. M. Soler, E. Artacho, J. D. Gale, A. Garcia, J. Junquera, P. Ordejón, D. Sánchez-Portal, *J. Phys.: Condens. Matter* **2002**, *14*, 2745-2779.

⁴²⁴ a) M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D. C. Langreth, B. I. Lundqvist, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*, 246401-246401; b) G. Román-Pérez, J. M. Soler, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *103*, 1-4.

⁴²⁵ J. Klimeš, D. R. Bowler, A. Michaelides, *J. Phys.: Condens. Matter* **2010**, *22*, 022201.

GENERAL CONCLUSIONS

- We have demonstrated that epoxides can formally be allylated intramolecularly in a highly diastereoselective manner under smooth reaction conditions using easily prepared and handled allylic carbonates as allylation reagents and Cp_2TiCl as catalyst. This approach also allows the preparation of different carbo- and heterocycles with different functionalities. In addition, the diastereoselectivity observed is quite remarkable resulting in most of the cases to a single diastereomer even when three stereogenic centres are generated in the final product. It is worth noting that highly functionalized structures difficult to achieve by other methodologies are obtained in a single step by this procedure. Thus, this method is an interesting tool in the context of organic synthesis.
- We have described a novel catalytic strategy which allows the direct inter- and intramolecular conjugate addition of aryl and alkenyl iodides and bromides to acrylates without requiring the previous formation of an organometallic nucleophile. Both good functional group compatibility and wide substrate scope are displayed. This method is based on the unique combination of a nickel catalyst with a Lewis acid such as Cp_2TiCl . Moreover, the intramolecular protocol gives rise to carbo- and heterocycles of five- and six- membered rings. Noteworthy, the coupling of aryl chlorides and triflates under mild conditions is also demonstrated.
- We have developed a versatile methodology to synthesize a variety of nanographenes incorporating seven-membered rings into a hexagonal network of increasing size. These functionalized distorted heptagon-containing nanographenes can be easily prepared from simple building blocks by a sequence of Co-catalyzed cyclotrimerization and cyclodehydrogenation reactions. The versatility of this strategy allows an easy subsequent enlargement of these nanostructures by Ni-catalyzed cross-coupling and final cyclodehydrogenation reactions. In addition the distortion of the planar network caused by the seven-membered ring has been confirmed by X-ray crystallography. Finally, optical (by absorption and fluorescence measurements) and electrochemical properties of these nanographenes have been studied. The optical and electrochemical band gaps obtained for the presented compounds are in the range (1.8 – 2.7 eV) of known organic semiconductors what may promote the future implementation of these distorted graphene molecules in electronic devices.

ANNEXES

A. Ti/Ni-based multimetallic system for the efficient allylation of carbonyl compounds

We have demonstrated that the combination of Ni and Ti catalysts is also a valid method for the efficient allylation of aldehydes and ketones starting with allyl carbonates as pronucleophiles. This protocol is restricted to allyl donors and therefore useful when acceptors incompatible with Pd are used. It is worth noting that the reaction takes place at room temperature and under mild conditions to give the corresponding homoallylic alcohols in moderate to good yields. Notably, as far as we know this is the first example that uses Ni for the catalysis of Barbier-type allylations of simple ketones starting with unactivated allyl carbonates as pronucleophiles.

Ti/Ni-Based Multimetallic System for the Efficient Allylation of Carbonyl Compounds

Ángela Martínez-Peragón,^[a] Alba Millán,^[a] Araceli G. Campaña,^[a] Irene Rodríguez-Márquez,^[a] Sandra Resa,^[a] Delia Miguel,^{*[a]} Luis Álvarez de Cienfuegos,^{*[a]} and Juan M. Cuerva^{*[a]}

Keywords: Nickel / Titanium / Allylation / Ketones / Barbier

A mild method for the allylation of carbonyl compounds is presented. This methodology allows the allylation of a broad range of carbonyl compounds starting with allyl carbonates as pro-nucleophiles. It is worth noting that ketones, infrequent substrates in other related protocols, are suitable substrates under these reaction conditions. Moreover, the reaction proceeds at room temperature using catalytic amounts of both Ni and Ti catalysts.

The success of this strategy is based on the perfect match between the late transition metal (nickel) and the radical reagent (titanium). The use of Ni instead of Pd widens the scope of this transformation and makes this method more economical.

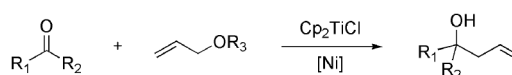
[a] Ángela Martínez-Peragón, Alba Millán, Dr. Araceli G. Campaña, Irene Rodríguez-Márquez, Sandra Resa, Dr. Delia Miguel, Dr. Luis Álvarez de Cienfuegos, Dr. Juan M. Cuerva.
Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, 18071 Granada (Spain). E-mail: jmCuerva@ugr.es, lac@ugr.es, dmalvarez@ugr.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org/> or from the author.

Introduction

The substitution of palladium to nickel for the catalysis of a process is a desirable goal for economic advantages.^[1] Moreover, the intrinsic differences between these two metals could lead to interesting chemoselectivities for the same process.^[1] Within this context, in recent years we have been interested in the development of new Barbier-type allylations and propargylations of carbonyl compounds using easily prepared and handled allylic carboxylates as pronucleophiles.^{[2],[3],[4]} To this end, we have described a Ti/Pd multimetallic protocol taking advantage of the efficient combination of the free radical chemistry mediated by Ti(III) with the late transition metal chemistry mediated by Pd.^{[5],[6]} It is also worth noting that as far as the starting electrophiles are concerned aldehydes and ketones can be used in this transformation, which is quite unusual when unactivated pronucleophiles are used.^{[3g],[7]} Following with the study of this interesting reaction, herein we present the results obtained when Pd is replaced by Ni as the transition metal catalyst.

In this particular case, the Ti/Ni multimetallic system retains some of the key characteristics of the parent reaction. It is able to promote the efficient allylation of aldehydes and, remarkably, ketones in similar yields to those obtained using Pd. Nevertheless, Ni is unable to activate substituted allylic pronucleophiles in intermolecular reactions. This is a noteworthy difference which makes the Ti/Ni multimetallic system more chemoselective with respect to the starting pronucleophile. This chemoselectivity in turn makes this Ni-based multimetallic system useful with substrates incompatible with the Pd-based multimetallic system.

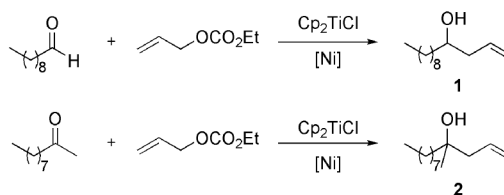


Scheme 1. Ni⁰/Ti^{III} catalysed allylation of aldehydes and ketones.

Results and Discussion

To set up the best reaction conditions we carried out the allylation reaction using allyl ethyl carbonate as the pronucleophile and decanal and 2-decanone as the carbonyl compounds.^[8] Remarkably, the reaction proceeds to give the corresponding homoallylic alcohols in good yields using substoichiometric amounts of both NiCl₂ (10 mol%) and Cp₂TiCl₂ (40 mol%) precatalysts. In this case, the aid of a Ti(III) regenerating agent is required. In preceding works we established that for these multimetallic systems the mixture of TMSCl (4 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) and Mn dust (8 mmol) gives the best results.^[9] Different Ni catalysts, phosphines and phosphites with different electronic and steric characteristics were tested, and the results are summarized in Table 1. From those results, it seems that a simple relationship between the nature of the phosphorous ligands and the catalytic activity does not exist. Fortunately, among the different phosphanes and phosphites tested, acceptable yields were obtained using simple PPh₃ as ligand (Table 1, entry 1 and 2). We also found that easily prepared Ni(PPh₃)₂Cl₂ gave successful results for both substrates, decanal and 2-decanone, similarly to it was observed using Pd.^[5]

Table 1. Influence of the nickel complex in the Ni⁰-Ti^{III}-promoted allylation of decanal and 2-decanone.^a



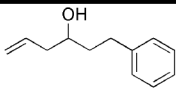
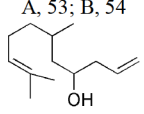
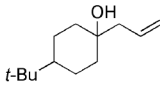
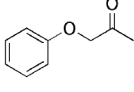
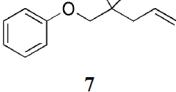
Entry	Nickel complex [Ni]	1 (Yield %)	2 (Yield %)
-------	---------------------	-------------	-------------

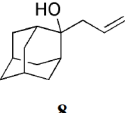
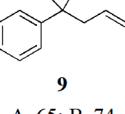
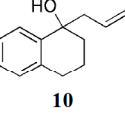
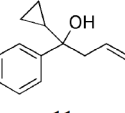
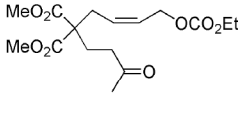
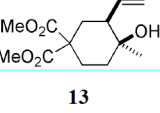
1	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	69	70
2	NiCl ₂ /PPh ₃	65	69
3	NiCl ₂ /PCy ₃	18	23
4	NiCl ₂ (glyme)/PPh ₃	0	0
5	NiCl ₂ /PPhCy ₂	0	0
6	NiCl ₂ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	49	47
7	NiCl ₂ /P(C ₆ F ₅) ₃	0	0
8	NiCl ₂ /P(OEt) ₃	70	0
9	NiCl ₂ /P(OPh) ₃	5	0
10	NiCl ₂ /dppe	0	0

^a Allyl ethyl carbonate (4 mmol), nickel catalyst (10 mol%), Cp₂TiCl₂ (40 mol%), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) and carbonyl compound (1 mmol).

To establish the scope of the process, different aldehydes and ketones were submitted to the optimized reaction conditions (Table 2). This reaction allows the allylation of different aldehydes and ketones with different electronic and steric characteristics with moderate to good yields. Thus, the reaction works with aliphatic aldehydes (entries 1 and 2), unhindered aliphatic acyclic and cyclic ketones (entries 3 and 4), and the sterically hindered adamantanone (entry 5). Notably, aromatic ketones (entries 6, 7 and 8), which are prone to undergo pinacol reactions, also gave the allylation product. Interestingly, an uncommon intramolecular Barbier-type allylation was also conducted. In this case a six-membered carbocycle could be obtained in good yield (entry 9) presenting the vinyl and hydroxyl groups with *cis* stereochemistry. This stereoselectivity was previously observed in Ti(III)-promoted allylations.^{[5],[10]} In summary, the allylation reaction proceeded in similar yields than those obtained with Pd. Equally, the yields obtained from reactions with ketones as electrophiles were typically higher than those from the corresponding aldehydes, due to the slow transfer of a Cp group from Cp₂TiCl to the aldehyde to yield the equivalent Grignard-type alcohol.

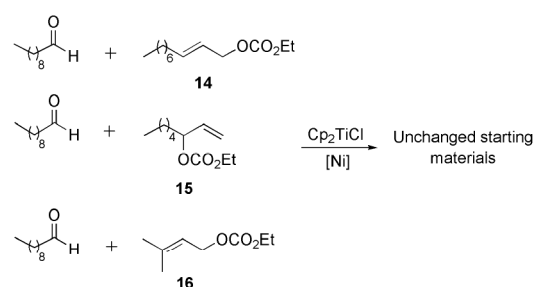
Table 2. Ni⁰/Ti^{III}- versus Pd⁰/Ti^{III}-catalysed allylation of aldehydes and ketones.

Entry	Carbonyl compound	Product (Yield %) ^a
1	3-Phenyl propanal	 3 A, 53; B, 54
2	Citronelal	 4 A, 61 ^b ; B, 73 ^b
3	<i>t</i> -Butylcyclohexanone	 5 A, 50 ^c ; B, 65 ^c
4	 6	 7 A, 67; B, 56

5	Adamantanone	 8 A, 66; B, 79
6	Acetophenone	 9 A, 65; B, 74
7	Tetralone	 10 A, 95; B, 74
8	Cyclopropylphenyl ketone	 11 A, 68; B, 33
9	 12	 13 A, 68; B, 73

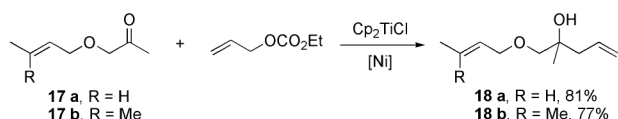
^a Method A: carbonyl compound (1 mmol), allyl carbonate (4 mmol), [Cp₂TiCl₂] (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol), Mn (8 mmol), Me₃SiCl (4 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol). Method B: carbonyl compound (1 mmol), allyl carbonate (4 mmol), [Cp₂TiCl₂] (0.4 mmol), Ni(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 mmol), Mn (8 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.

Although the catalytic behaviour of Ni and Pd is similar for the allylation reaction, this reaction does not take place intermolecularly with crotyl or prenyl derivatives as pronucleophiles. Thus, when decanal was treated with the ethyl carbonates **14**, **15** and **16** under the optimized conditions the started materials were recovered unchanged (Scheme 2).



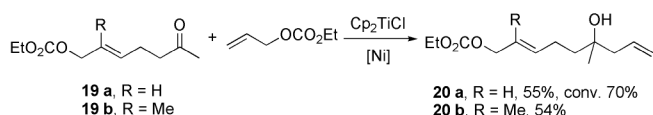
Scheme 2. Ni⁰/Ti^{III} system is unable to promote the crotylation and prenylation reactions.

Therefore, substrates containing such functionalities could now be used as starting electrophiles. To verify this hypothesis we selected some acceptors which failed in the allylation reaction when Pd was used. Firstly, we tried the allylation of different substituted α -hydroxy ketones with different substitution patterns **17**. When Ni was used the corresponding homoallylic alcohols were obtained in good yields (Scheme 3). On the other hand, when the reactions were carried out using Pd instead of Ni no allylation product was obtained.



Scheme 3. Ni⁰/Ti^{III}-catalysed allylation reaction of compounds **17**.

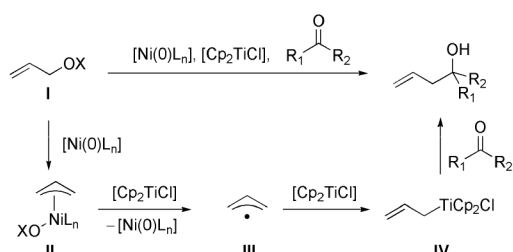
In a similar way, this chemoselectivity can be extended to other substrates. For example, ketones presenting mono- and disubstituted allyl carbonates **19** are also suitable electrophiles for the Ni/Ti-catalysed Barbier-Type allylation reaction (Scheme 4). Homoallylic alcohols **20** could be obtained, remaining the allylic functionality intact. However, Pd/Ti-catalysed reactions yielded a mixture of products with no carbonate in their structures.



Scheme 4. Ni⁰/Ti^{III}-catalysed allylation reaction of compounds **19**.

Based on our previous studies using Ti/Pd bimetallic system^[5] and the results obtained in this work, we propose a similar mechanism for the Ti/Ni-promoted allylation reaction, which is shown in Scheme 5. Initially, an oxidative addition step of the allylic electrophile **I** to Ni⁰ (generated from Ni(PPh₃)₂Cl₂ and the mixture Ti(III)/Mn)^[15] would give the corresponding η^3 -allylnickel complex **II**. Mono-electronic reduction of complex **II** could form a η^3 -allylnickel(I) intermediate,^[12] which apparently fragments to three new species: a) the corresponding carbon-centered allyl radicals **III**, b) a Ni(0) complex, which is reintroduced in the catalytic cycle, and c) a Ti(IV) ethyl carbonate. A heterocoupling process between the resulting allyl radical **III** and the Ti(III) complex would yield a nucleophilic η^1 -allyl Ti(IV) complex **IV**, which is able to react with different electrophiles. Additional experiments to verify which is the catalytic specie involved in the C-C bond forming reaction were carried out using a NiCl₂ catalyst with a chiral phosphorous ligand ((R)-monophos) and the Ti(III) Riant^[13] chiral complex.^[14] Therefore, when 3-phenyl propanal^[15] was allylated using the chiral NiCl₂/((R)-monophos) catalyst no chiral induction was observed. However when the Ti(III) Riant chiral complex was used a moderate *ee* (32%) of the corresponding homoallylic alcohol was obtained, thus supporting that the reaction pathway proceeds through the formation of the η^1 -allyl Ti(IV) complex **IV** as the nucleophile.

A common intermediate to Pd/Ti and Ni/Ti multimetallic systems is also supported by the fact that both methods gave the same diastereoisomeric ratio of products in entries 2 and 3 of Table 2. The different reactivity is then related with the apparent reluctance of Ni(0) complexes to add to crotyl and prenyl derivatives as previous works with allyl halides^[16] and acetates^[17] had shown.^[18]



Scheme 5. Mechanistic hypothesis for the Ni⁰-Ti^{III} catalysed allylation.

Conclusions

In summary, we have demonstrated that the combination of Ni and Ti catalysts is also a valid method for the efficient allylation of aldehydes and ketones starting with allyl carbonates as pronucleophiles. This protocol is restricted to allyl donors and therefore useful when acceptors incompatible with Pd are used. It is worth noting that the reaction takes place at room temperature and under mild conditions to give the corresponding homoallylic alcohols in moderate to good yields. Notably, as far as we know this is the first example that uses Ni for the catalysis of a Barbier-type allylations of simple ketones starting with unactivated allyl carbonates as pronucleophiles.^[19] From a mechanistic point of view it seems that Ti(III) intermediates are involved in the C-C bond forming reaction and therefore are responsible for the enantioselectivity of the process. In this sense future work will be conducted to the development of novel chiral Ti(III)-complexes to allow a full enantioselective version of this reaction.

Experimental Section

General procedure for Ni⁰/Ti^{III}-catalysed allylation of carbonyl compounds with carbonates. Rigorously dried and deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), Ni(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 mmol), and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 5 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol), the allyl carbonate (4.0 mmol) and 2,4,6-collidine (7.0 mmol) in THF (2 mL) and Me₃SiCl (4.0 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature for 48 h and then diluted with EtOAc and washed with 10% aqueous HCl solution and brine. The organic phase was dried over anhydrous NaSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane).

Acknowledgments

We thank Junta de Andalucía (Project P09-FQM-4571) for financial support. AM thanks MICINN for her FPU fellowship. DM thanks Junta de Andalucía for her postdoctoral contract.

[1] B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416.

[2] J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

[3] This goal can be also achieved using other protocols. For selected references see: Zn- and B-based systems, a) J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586; b) 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. Pd- and Sn-based systems: e) Y. Masuyama, N. Kinugawa, Y. Kurusu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3702-3704; f) W. Qui, Z. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 356-357. Sm^{II}-based system: g) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1195-1196. Rh-based system: h) M. Vasylyev, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2710-2713.

[4] The group of Krische reported new allylations using iridium complexes and a source of hydrogen, but the procedure seems to be limited to simple allyl and α -methyl allyl acetate as pronucleophiles and aldehydes as electrophiles: a) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899; b) I. S. Kim,

- M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514-2520; c) S. B. Han, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1760-1761; d) Y. J. Zhang, J. H. Yang, S. H. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562-4563.
- [5] a) A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515-7519; b) A. Millán, A. G. Campaña, B.; Bazdi, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994; c) A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Martín-Lasanta, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 73-78. d) A. Millán, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10470-10472.
- [6] For a review of the advantages of these mixed systems, see: L. Ford, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6386-6389.
- [7] a) W. Qiu, Z. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 356-357; b) J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586; c) H. Nakamura, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1273-1274.
- [8] Other pro-nucleophiles were tested but with worse results. See supporting Information.
- [9] a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788; b) J. Justicia, J. L. Oller-Lopez, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cardenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *117*, 14911-14921.
- [10] R. E. Estévez, J. Justicia, B. Dazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.
- [11] a) A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3375-3378; b) M. Zembayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4089-4091.
- [12] a) G. Schiavon, G. Bontempelli, B. Corrain, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1074-1981; b) S. Ikeda, K. Suzuki, K. Odashima, *Chem. Commun.* **2006**, 457-459.
- [13] A. Bensari, J.-L. Renaud, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865.
- [14] See supporting information for experimental details.
- [15] 3-Phenylpropanal was chosen as starting material to make easier the detection of the products by HPLC uv-detector.
- [16] a) E. J. Corey, M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2755-2757; b) E. J. Corey, M. F. Semmelhack, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2416-2417; c) E. J. Corey, L. S. Hegedus, M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2417-2418; d) S.-I. Ikeda, D.-M. Cui, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6877-6878.
- [17] D.-M. Cui, T. Tsuzuki, K. Miyake, S.-I. Ikeda, Y. Sato, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1063-1072.
- [18] Recently a Ni/Zn crotylation and prenylation of alkyl halides has been reported: Y. Dai, F. Wu, Z. Zang, H. You, H. Gong, *Chem. Eur. J.* DOI: 10.1002/chem.201102984. In this article it is proposed that the reaction begins with the oxidative addition of the Ni(0) complex to the corresponding allyl carbonates. Nevertheless, it is known that alkyl halides are also suitable electrophiles in Ni(I)-chemistry. See, for example: V. B. Phapale, E. Buñuel, M. Garcia-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795.
- [18] Other Ni-catalysed allylations had been described in literature but they were restricted to aldehydes as electrophiles: S.-S. Ng, C.-Y. Ho, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11513-11528.

Received: ((will be filled in by the editorial staff))
 Published online: ((will be filled in by the editorial staff))

B. Two-dimensional carbon-based conductive materials with dynamically controlled asymmetric Dirac cones

We have designed and theoretically studied a family of 2D graphene-graphyne hybrids presenting conformationally free phenylethylene subunits. This system ensures two different conductive pathways that are perpendicular to each other: an acene nanoribbon subunit, in the X-axis, with graphene-type conduction, and a free to rotate phenylethylene subunit, in the Y-axis, in which the magnitude of the conduction depends dynamically on the corresponding torsion angle. Our calculations have confirmed that this system presents two different conduction pathways, which are related to the presence of asymmetric Dirac-type cones. In addition the Dirac cones can be dynamically modified in the presence of an external gate electrode, which is unprecedented in the literature.

ARTICLE

Two-dimensional carbon-based materials with dynamically-controlled asymmetric Dirac cones

Cite this: DOI: 10.1039/x0xx00000x

Delia Miguel,^a Irene R. Márquez,^a Luis Álvarez de Cienfuegos,^a Noelia Fuentes,^a Salvador Rodríguez-Bolívar,^b Diego J. Cárdenas,^c Antonio J. Mota,^{*d} Francisco Gómez-Campos^{*b} and Juan M. Cuerva^{*a}

Received 00th January 2012,
Accepted 00th January 2012

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

The design of two dimensional graphene-type materials with an anisotropic electron flow direction in the X and Y axis opens the door to the development of novel electronic materials with multiple functions in nanoelectronics. In the present work, we have studied the electronic transport properties of a new family of 2D graphene-graphyne hybrids presenting conformationally free phenylethylene subunits. This system ensures two different conductive pathways perpendicular to each other: an acenenanoribbon subunit, in the X axis, with a graphene-type conduction, and a free to rotate phenylethylene subunit, in the Y-axis, in which the magnitude of the conduction depends dynamically on the corresponding torsion angle. Our calculations have confirmed that this system presents two different conduction pathways, which are related with the presence of asymmetric Dirac-type cones. Moreover, the Dirac cones can be dynamically modified in the presence of an external gate electrode, which is unprecedented in literature.

Introduction

Graphene has become a very promising two-dimensional (2D) carbon-based material for the near future development of molecular electronics owing to its unique properties derived from the presence of Dirac cones.^{1,2} Recently it has been described that such Dirac cones are not exclusive of graphene, being present in other 2D materials such as graphyne family,³⁻¹³ and janugraphene and chlorographene.¹⁴ The reason seems to be the underlying graphene-type topology,¹⁵ although exceptions have been described.¹⁶ Interestingly, the Dirac-type cones in non-hexagonal situations¹⁷ can be asymmetric in the X and Y axis, potentially allowing direction-dependent electron flow.¹⁸ This remarkable asymmetry is observed in non-hexagonal systems as a result of the absence of hexagonal symmetry in the lattice. Nevertheless, although the slope of the cones can be tuned, it is determined by the structure of the material¹⁹ and cannot be easily and reversibly modified in the presence of an external stimulus.²⁰ Within our recent interest in the design, synthesis, and evaluation of organic materials,²¹ we thought that a new 2D graphene-graphyne hybrid based on simple acene²² nanoribbons connected by conformationally flexible phenylethylene subunits could behave as a new dynamic 2D carbon-based material with interesting conductive properties. In this work, we propose an anisotropic system, built by the minimum zigzag nanoribbon (acene nanoribbon) connected by alkynylphenyl-based molecular wires, in which, one conductive

channel can be controlled by an external stimulus. The system has been also selected owing to the corresponding monomer and oligomers have already been experimentally obtained and future development of extended systems is expected.²³

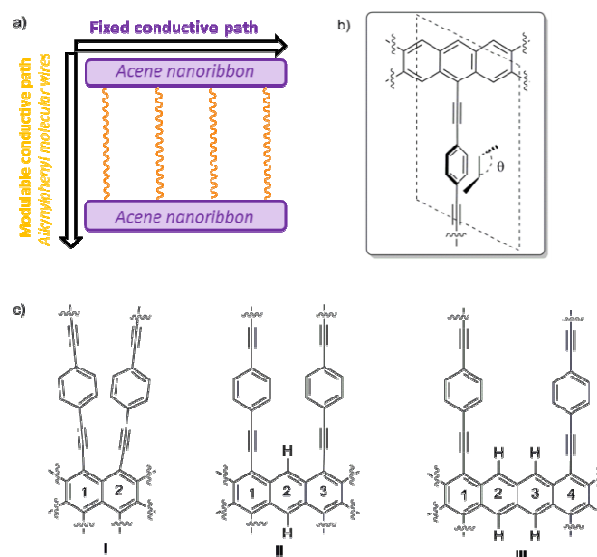


Fig. 1. a) Schematic description of working hypothesis: 2D-systems composed by acene nanoribbons connected by alkynylphenyl-based molecular wires, b) θ angle definition, c) Examples of 2D cross-linked systems I-III.

This proposed material can be seen as composed by two different conductive pathways perpendicular each other. In the

X axis, acene nanoribbon ensures a graphene-type Dirac-cone controlled conduction (Figure 1a). In the Y-axis phenylethylene subunits are also known to be molecular wires. Interestingly, the magnitude of the conduction is strictly correlated with the torsion angle θ of the mobile phenyl ring and the static acene nanoribbon (Figure 1b), showing a $\cos^2\theta$ dependence.^{24,25} The experimental measurements of related systems have validated such dependence, and variations about two orders of magnitude in conductance have been observed. Therefore, the global 2D material would be anisotropic, presenting two main electronic pathways with different conductance. The control of the conductance through Y-pathway is therefore related with the control of torsion angle (θ). Considering the success of gated systems in the past, it would be desirable that an electric field could efficiently bias the conductance in the Y-axis, modifying the torsion angle by interaction with a dipolar moment in the mobile subunit.²⁶⁻²⁸ With these premises we have found using SIESTA-based DFT calculations that despite the absence of hexagonal symmetry in the quasi 2D materials proposed in this work, they present asymmetric Dirac-type cones, which can be strongly modified in the presence of an external stimulus. A case of study using a gate electrode is also presented.

Results and discussion

Setting the system. The success of our system is based on the conformational freedom (possibility to turn) of the phenyl rings placed on the side chains of the acene nanoribbon and the control of such freedom using an external stimulus. To this end the interaction between the adjacent rotating aromatic rings must be carefully modulated. Moreover, the energy required for the interconversion between conformationally related structures must be low. That is, the orthogonal alkylnylphenyl-based molecular wires must be easily placed close to the plane of the acene nanoribbon or perpendicular to that plane.

As we commented before, this is a key point because it is known that the conductivity through phenyl acetylenes and biphenyl systems is related to the angle (θ) (Figure 1b). Coplanar structures present low resistivity whilst perpendicular ones are much more insulating. On the other hand, the number of alkylnylphenyl-based subsystems is also related to the intensity of the current in such direction and should be as high as possible. Taking into account the geometry of acene-based nanoribbons, such alkylnylphenyl-based subsystems could be placed in [1,2]-, [1,3]-, [1,4]-, and so on, relative positions.²⁹ [1,2]-Consecutive positions (Figure 1c, **I**) resulted in such a tight packing that interaction between phenyl rings precludes rotation. [1,3]-Alternating positions (Figure 1c, **II**) allow the desired rotations with acceptable energies for the majority of the possible conformations. When we placed the side chains at [1,4]-relative positions (Figure 1c, **III**) the rotation is free but at the cost of use only one of the three possible conductive pathways. Therefore we selected **II** as basic structure for our study.

Substituents of benzene rings can also affect the conductance through them and also the dynamics of the system as a consequence of the steric hindrance. Moreover, other physical properties of the system, such as the dipolar moment, can be modified and can be subsequently used to control the system by an external electric field. In this work, we explored three possibilities using small hydrogen atoms (**IIa**), very bulky iodine atoms (**IIb**) and a mixed system (**IIc**) (Figure 2).

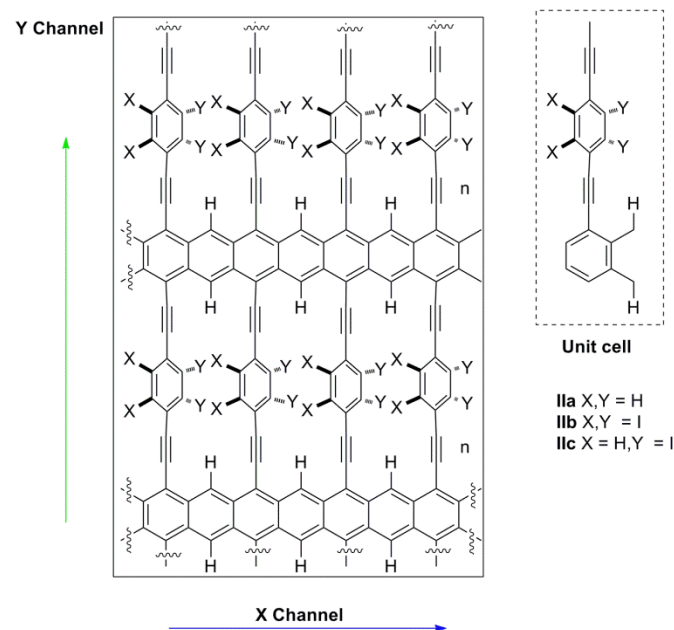


Fig. 2. a) Detailed structure of studied systems **IIa-c**, and b) unit cells of each system.

Potential energy surface of structures IIa-c. Beyond the simulation of the electronic behaviour of type-**II** static systems, we were mainly interested in the control of the rotation angle θ in these periodic systems in dynamic situations. In those cases, each phenyl ring is free to rotate, interacting with the other two spatially close phenyl rings. To accomplish this modelization, we carried out the study in simplified models **IVa-c** (Figure 3) by means of DFT calculations³⁰ carried out with the Gaussian 09 program,³¹ employing the M05 hybrid functional developed by Truhlar and co-workers for a better description of long-range interactions.³² All geometries were fully optimised by the gradient technique employing the following basis functions: for carbon and hydrogen the standard polarised 6-31G* basis set,³³ and for the iodine atom the SDD³⁴ large-core pseudo-potential was used with a supplementary *d* polarisation function (of exponent 0.266). The potential energy surface of those structures is θ dependent (Figure 3b) presenting a minimum which depends of the substitution of the rotating ring. For the less hindered one **IVa** the minimum is achieved for θ values around 40°. The inclusion of iodine atoms results in a dramatic change of the curve. The minimum energy of **IVb-c** is now at θ values around 55°. Moreover, for lesser θ values the energetic cost for such rotation increases dramatically.

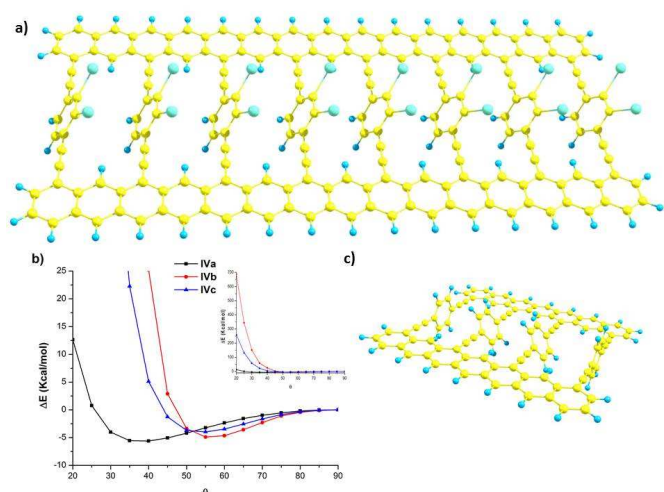


Fig. 3. a) Simplified models IV for structures IIa-c, exemplified with structure IVc with $\theta = 50^\circ$, b) potential energy surface as function of θ angle for structures IVa-c, and c) simplified model of V for structures IIa-c, exemplified with structure Va with $\theta = 50^\circ$

Nevertheless, in real systems each rotating aryl group could have a different θ angle value. To explore this complex situation we used model system V to study the relative energy of the inner aromatic rings in different relative configurations (θ_1 and θ_2) keeping the outer benzene rings at 90° . With such kind of calculations we could have a general idea of the behaviour of larger systems.

From the simulation of model Va (Figure 4a), we could conclude that the system is very flexible and many combinations of torsional angles θ_1 and θ_2 are energetically accessible (0-6 kcal mol⁻¹) at room temperature (Figure 4). Thus for example, structures with $\theta_1:\theta_2$ values of 90:10, 70:20 and 50:40 presented almost the same energy. The only exception is the presence of two consecutive planar or quasi-planar dispositions (θ_1 and θ_2 values simultaneously below 20°). Therefore, at room temperature a completely disordered material is expected, presenting consecutive low θ angle highly conductive structures and high θ angle insulating ones.

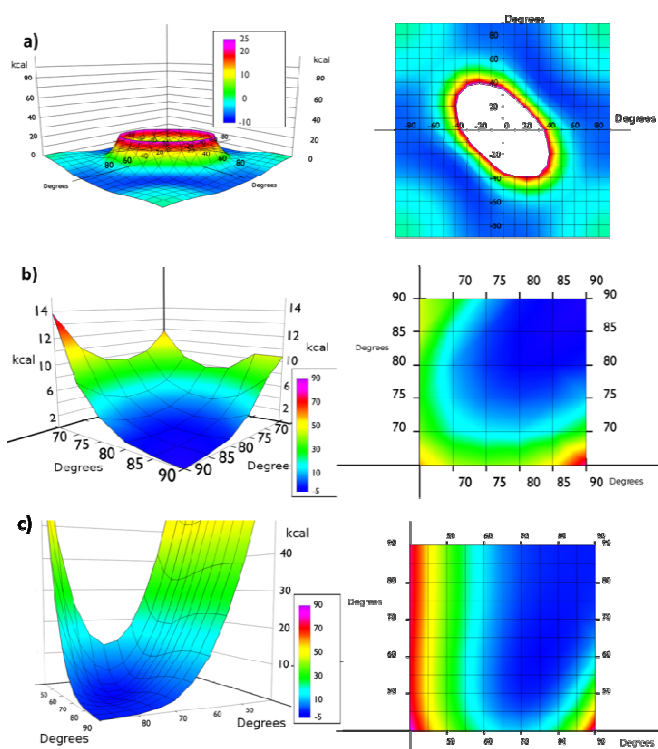


Fig. 4. Top and side views of potential energy surface of systems a) Va, b) Vb, and c) Vc.

The presence of bulkier iodine atoms strongly restricts the freedom of the system. In Vb the most favourable situation is when $\theta_1:\theta_2$ values are 90° , being θ angles below 45° energetically unavoidable at room temperature (Figure 4b). This fact derives from the overlap of iodine atoms during the rotation movement. This result also suggests that a correlation of the individual movement of the aromatic ring in the material might exist. The artificial restriction of only one phenyl ring might trigger a domino effect over the rest of the phenyl rings in the same row, thus helping in the orientation of the system using shear stress. An inspection of the potential energy surface of Vb showed that if θ_1 value up to 80° the minimum energy of the system is allowed for the same θ_2 . This fact suggests that some ordering can be imposed in the global system applying a shear stress in isolated part of it, thus resembling the operation of a Venetian blind. With θ_1 values below 80° the correlation is partially lost and long range effects are more difficult to analyze.

We also studied the asymmetrically substituted structure Vc. In this case the configuration of minimum energy (1.36 kcal mol⁻¹) corresponds to θ_1 and θ_2 values of 75° and 65° respectively. Again, angles below 45° are energetically unavoidable at room temperature. In any case, in the potential energy surface a correlation motion can be observed for high θ_1 values (80°).

Electronic properties of structures type-II

Structure IIa. The simulation of the band structure of disordered material **IIa** is complex owing to the number of potential structures depending on the θ angle of each phenyl ring in the continuous material. The study could be simplified if the global conductivity in the Y axis were considered as a simple summation of each individual θ -dependent molecular wire. If this situation were operative we should observe similar band structures for systems **II** and **III** (Figure 1c) in which the overlapping between the consecutive phenyl rings is completely different. Fortunately, when we simulated such band structures we found closely related features for all the θ angles. These results suggest that the conduction through the rotated phenyl rings (y-direction) is more or less independent on the inter-phenyl interactions. Thus, the global conduction in our model structure **IIa** can be seen as a summation of the contribution of each individual pathway. Therefore, we simulated the band structure of **IIa** with all the free to rotate phenyl rings frozen at selected θ angles from 0 to 90° using SIESTA package.³⁵

The reciprocal space of **IIa** is two dimensional, since it periodically extends along the acene nanoribbon (x-axis) structure and perpendicular to them (y-axis). The angle of the phenyl group does not affect the dimensions of the Brillouin zone. Thus, it is possible to analyze the effects of conformational changes using the same range of k_x and k_y . We sampled the first Brillouin zone to obtain the 3D band structure showed in Figure 5. Calculations were carried out placing the Fermi energy level as the reference of energies, i. e. $E_F = 0$. A clearer view of the studied phenomena can be seen in the corresponding top and bottom views of the corresponding valence and conduction bands (Figure 5). Regarding **IIa**, we rotated the phenyl groups from 10° to 90° in steps of 10 degrees.

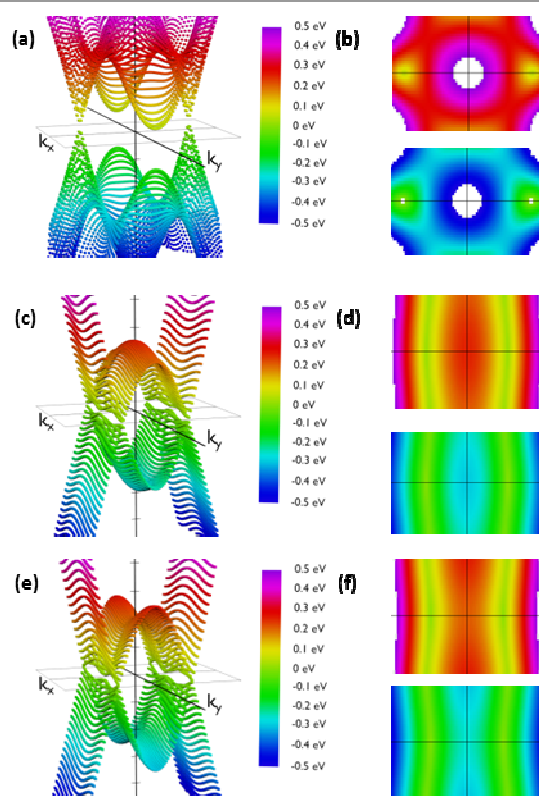


Fig. 5. Energy dispersion relations for structure **IIa** for orientations $\theta = 20^\circ$ (a and b), $\theta = 70^\circ$ (c and d) and $\theta = 90^\circ$ (e and f). Figures (a), (c) and (e) are energy vs k_x and k_y from a side view. Figures (b), (d) and (f) are the same figures from the top (reddish representations) and from the bottom (bluish representations). Figures (a) and (b) show a well defined couple of Dirac cones and two parabolic extrema along the perpendicular direction; (c), (d), (e) and (f) show the evolution to a folding in the band along the k_y direction. The slope along the k_y direction keeps being stepped while it decreases along the k_x direction when the angle increases for both the Dirac cones and the parabolic extrema. Further, the parabolic extrema and Dirac cones align themselves creating the folding.

We observed that low θ angles (10°-50°) reveal two well defined Dirac cones placed on the k_x axis. Apart from these, on the k_y axis in the Brillouin zone boundary there are parabolic extrema. Conduction and valence bands have these parabolic extrema at the same positions in the reciprocal space. A vertical band gap is observed between these parabolic relative extrema. As an example its width is 141 meV for a 20 degrees rotation configuration. When the angle is increased the Dirac cones move along the k_x axis slightly approaching the gamma point. At the same time the cones slopes significantly decrease along the k_y axis. In this manner, the Dirac cones and the extrema in the Brillouin zone boundary create a fold along the k_y axis having a parabolic profile along that direction.

Remarkably, the cones are not symmetric due to the different slopes of the bands in each direction. As a consequence, dissimilar slopes have been obtained in different directions. We are especially interested in the variation of the slopes from the k_x to the k_y directions, since the k_x direction would correspond to current along the acene nanoribbons whilst k_y direction would correspond to current along the dynamic connections, which are influenced by the θ angle. The anisotropic

conductivity of the samples is affected by these slopes since the slope is proportional to the group velocity of electrons along each direction. The corresponding group velocity can be obtained from the computed slopes by dividing them by \hbar .

As expected, the shape of the band structure is dramatically dependent of the θ angle and these slope asymmetries increase dramatically when increasing the angle. For angles between 50° and 60° the extrema in the Brillouin zone boundaries are clearly split off. In addition, the Dirac cones reduce drastically the slope along the Y axis. The result of this flattening is to connect the extrema in the boundaries with the region of the initial Dirac cones, transforming the cones into folds. This structure is kept almost unmodified for angles up to 90° . This change is crucial to understand how the system would behave under the application of an external voltage along the Y direction, suggesting that conduction would be considerably different along the X and the Y directions for configurations with high angles due to the dramatic change in the electron group velocity. On the other hand, comparable conduction for low angles would be detected. Further, the band structure suggests that this modification is not gradual, but it changes dramatically from 50° to 70° . Therefore, pushing the phenyl rings closer to the acene nanoribbon plane may result in conduction through the phenyls. Rotating them more than 70° respect to that plane would decouple the π -based molecular orbitals of the phenyl ring and the acene nanoribbons, giving rise to a clearly anisotropic conduction, specially reduced through the phenyl-based pathways.

In order to quantify the observed features in the Structure **IIa** we calculated the slopes along different directions in the Brillouin zone. Figure 6 shows the absolute values of the slopes about the extrema for the conduction and valence band respectively. The referred to as “first cone” in the figures is the described Dirac cone placed on the k_x axis, and the referred to as “second cone” in the figures stands for the extrema in the Brillouin zone boundaries. The studied cones were placed in the region $k_x > 0$ and $k_y > 0$. The direction $+k_x$ in each case is the one going further from the gamma point, and the opposite for the $-k_x$. Regarding the Y direction, $+k_y$ and $-k_y$ directions were also studied. These were found to be exactly symmetrical in all the cases.

velocities along the k_x direction, blue and cyan data correspond to k_y direction. Group velocities along the k_y direction noticeably decrease for increasing angles.

The figure also shows that the slopes along the k_x directions where almost constant for the first cone in the interval from 50° to 90° , and they increase for the second cones in the same interval. The slopes along the k_x direction for both extrema and both bands (conduction and valence) are of the same order of magnitude. The most interesting feature of these figures is the great drop in the slope from 50° to 70° in conduction and valence bands. To correctly interpret these details it is necessary to mention that the right meaning of them is a rapid modification in the band profile from a cone to a fold taking place in this narrow angle interval. Therefore conduction along the y direction should not be quantified by means of the slope for high angles, but using an effective mass instead. Nevertheless, the effective masses are large and as a consequence the conductance would be small. For instance, at 90° the electron effective mass in the conduction band along the Y direction and about the first cone is $m \approx 37m_0$. Thus, under these conditions the contribution of conduction along the y direction is negligible.

Structure IIb. Simulation of more angle-constrained material **IIb** was carried out in the same way. Taking into account the potential energy profile previously obtained we only simulated the band structure for structures with θ values from 50° to 90° (Figure 7). Similar features related to the above presented system were observed, especially regarding to the dramatic modification from almost isotropic to anisotropic conductivity in a short angle interval. In this case we could again observe the transition around 70° .

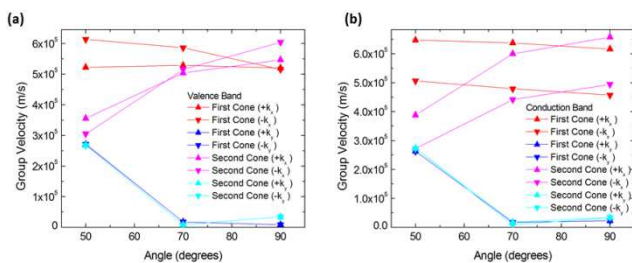


Fig. 6. Group velocities in (a) valence and (b) conduction bands vs θ angles for structure **IIa**. Red and blue data correspond to the first cones (those fully included in the Brillouin zone) while pink and cyan correspond to the second cones (those in the Brillouin zone boundaries). Red and pink data are for group

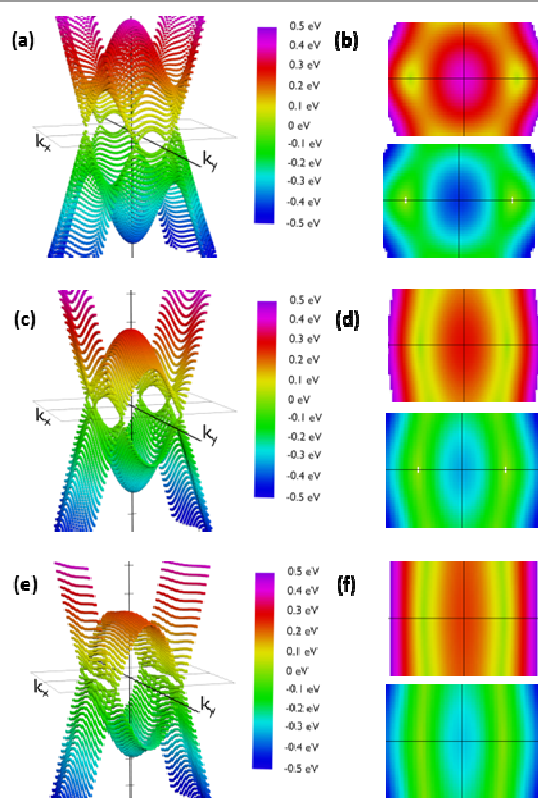


Fig. 7. Energy dispersion relations for structure **IIc** for orientations $\theta = 50^\circ$ (a and b), $\theta = 70^\circ$ (c and d) and $\theta = 90^\circ$ (e and f). Figures (a), (c) and (e) are energy vs k_x and k_y from a side view. Figures (b), (d) and (f) are the same figures from the top (reddish representations) and from the bottom (bluish representations). Figures (a) and (b) are a couple of Dirac cones and other similar structures close to the Brillouin zone boundaries; (c), (d), (e) and (f) show the evolution to a folding in the band along the k_y direction. The slope along the k_y direction keeps being stepped while it decreases along the k_x direction when the angle increases for both Dirac cones. Further, the parabolic extrema and Dirac cones align themselves creating the folding.

Calculated slopes for the representative cones for conduction and valence bands at different angles are also illustrative (Figure 8). Many common features can be noticed. Firstly, the order of magnitude of slopes is the same than for **IIa**. The behaviour of the slopes along the k_x and k_y directions also reminds structure **IIa**. The drops in the curves for slopes along the k_y direction seem to be more gradual, but still dramatic. The right interpretation of the slopes for angles above 70° is again a transformation of the cones into parabolas. As a result, this structure would also behave anisotropically regarding electron transport for angles greater than a critical angle (about 80°), being the conduction controlled by the acene subsystem. Below such critical angle, conduction in both x and y directions is possible.

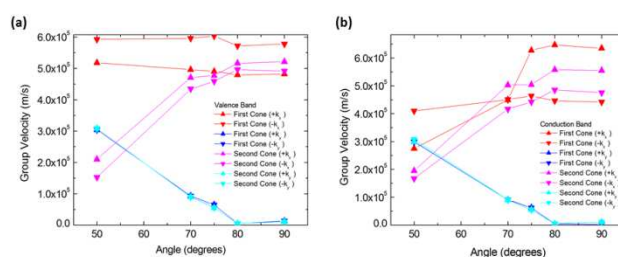


Fig. 8. Group velocities in (a) valence and (b) conduction bands vs θ angles for structure **IIb**. Red and blue data correspond to the first cones (those fully included in the Brillouin zone) while pink and cyan correspond to the second cones (those in the Brillouin zone boundaries). Red and pink data are for group velocities along the k_x direction, blue and cyan data correspond to k_y direction. Group velocities along the k_y direction noticeably decrease for increasing angles.

Structure IIc. Band structure of material **IIc** is essentially identical to those described for **IIb** (Figure 9). In this case, we simulated again the band structure for structures with θ values from 50° to 90° , finding the transition around 80° (Figure 10).

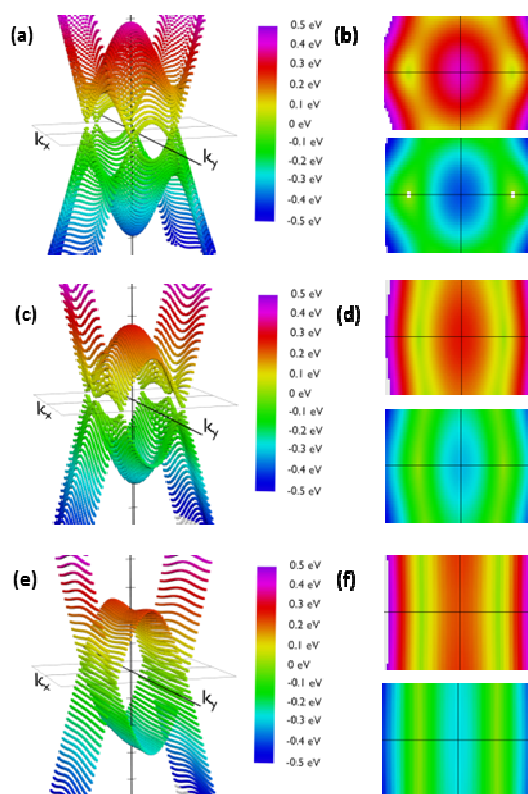


Fig. 9. Energy dispersion relations for structure **IIc** for orientations $\theta = 50^\circ$ (a and b), $\theta = 70^\circ$ (c and d) and $\theta = 90^\circ$ (e and f). Figures (a), (c) and (e) are energy vs k_x and k_y from a side view. Figures (b), (d) and (f) are the same figures from the top (reddish representations) and from the bottom (bluish representations). Figures (a) and (b) are a couple of Dirac cones and other similar structures close to the Brillouin zone boundaries; (c), (d), (e) and (f) show the evolution to a folding in the band along the k_y direction. The slope along the k_y direction keeps being stepped while it decreases along the k_x direction when the angle increases for both Dirac cones. Further, the parabolic extrema and Dirac cones align themselves creating the folding.

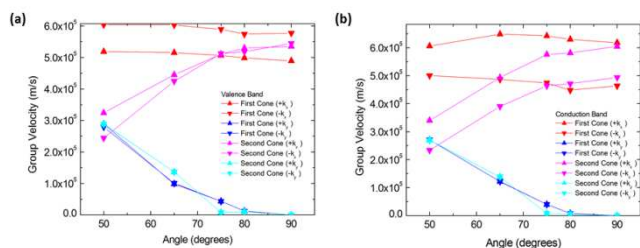


Fig. 10. Group velocities in (a) valence and (b) conduction bands vs θ angles for structure **IIc**. Red and blue data correspond to the first cones (those fully included in the Brillouin zone) while pink and cyan correspond to the second cones (those in the Brillouin zone boundaries). Red and pink data are for group velocities along the k_x direction, blue and cyan data correspond to k_y direction. Group velocities along the k_y direction noticeably decrease for increasing angles.

Control of θ angle distribution in type-II structures.

In absence of any ordering stimulus, the global conduction along the Y direction in structures type-II would be a superposition of contributions of each angular configuration weighted by its corresponding probability of occurrence, which can be estimated from Boltzmann statistics. Taking into account that in all the cases the energetically favoured θ values are around 35-60°, the transport properties would be dominated by conductive pathways. In any case, the small potential energy differences (up to 7 kcal mol⁻¹) between such optimum angle and 90° suggest that at room temperature an important number of channels would be operating under other less conductive regimen. Moreover each individual channel would be also jumping from one state to another.

Bearing these ideas in mind, the main goal would be the control over global distribution of rotating phenyl rings, which is the ultimate responsible of the anisotropic properties of the material. An external stimulus must be responsible to surpass the energetic penalty associated with such control, especially at room temperature. For disordered material **IIa** the desired control is not a simple task. For that reason we focussed our attention in more angle-constrained materials **IIb** and **IIc**. Between them, the presence of a permanent dipolar moment in the rotating phenyl group present in **IIc** could serve to induce the desired order. The presence of an electric field (gate electrode) perpendicular to the structure (Z axis) should induce a torsional force able to distort the original Boltzmann equilibrium distribution in absence of the electric field. Depending on the magnitude of the dipolar moment and the magnitude and sign of the electric field, different Boltzmann distribution could be obtained. For simplicity the Boltzmann distribution was constructed from an ideal system in which all θ angles have the same value (Figure 3a), including high energy states up to 686 kcal mol⁻¹.

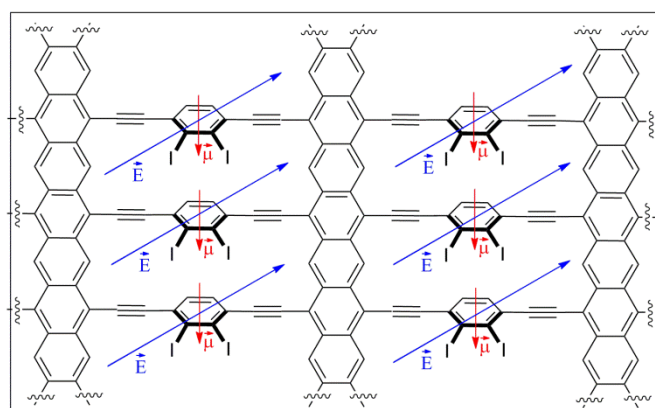
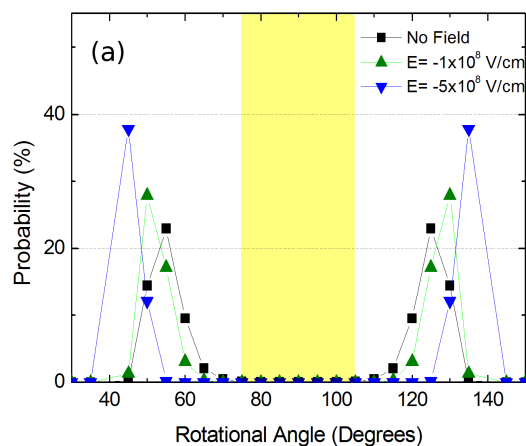


Fig. 11. Proposed effect of an electric field on structure **IIc** possessing a dipolar moment.

We then simulated the Boltzmann distribution of structure **IIc** in the presence of an electric field. First, we calculated the dipolar moment of the rotating substructure, yielding a value of 2.2 Dby, which is similar to that observed in related systems. The energy of the interaction of such dipolar moment in an electric field was added to the energy of the θ population at room temperature. The results are summarized in the following Figure 12.



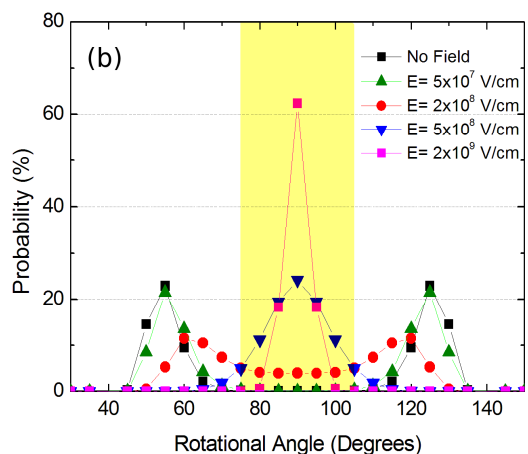


Fig. 12. a) negative electric fields, and b) positive electric fields. Light brown areas represent γ -insulating θ angle values. Calculations were carried out at 300K.

The figure shows that angles about 50° (and likewise 130°) are the most likely to occur under no electric field. As it can be also seen the presence of the electric field is able to dramatically change the distribution profile, allowing a completely ordered material with homogeneous conductive or not conductive pathways in the Y direction. In the second case is remarkable that the switch from a conductive to an insulating material would be reversible just applying or not the electric field. In the described case the required electric fields are comparable with those found in other devices, such as short channel MOSFETs. In any case, this electric field values can be diminished increasing the value of the dipolar moment, that is, changing the substituent and/or the shape and size of the rotating system.

Computational methods

Modelling of conformational flexibility of structures type-II. Geometry optimization of model systems **IV** and **V** and the corresponding θ variation calculations was carried out at the DFT level of theory (see above).

Modelling band structure of type-II structures. From previous optimized structures **IV** and **V** we built a sheet. The geometry of the supercell was then fully optimized at DFT level with Perdew-Burke-Ernzerhof generalized-gradient approximation (GGA-PBE) functional³⁶ with a double- ζ plus polarization basis set until forces acting in each atom is less than 0.02 eV/\AA using the Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousands of Atoms (SIESTA2.0.2) code.³⁵ During that relaxation the studied angle θ is fixed. A vacuum layer of 20\AA was also chosen to prevent interaction between adjacent sheets. We also selected a 5 mRy energy-shift parameter, and a 11×11 Monkhorst-Pack grid for electronic

structure calculations, which ensured convergent results for all the calculations. Test calculations with larger basis set and mesh cut-off were also performed, which gave almost identical results. During these calculations, core electrons and nuclei are replaced by Troullier-Martin's norm-conserving pseudopotentials.³⁷

Modeling Boltzmann distribution. The system has been modelled as a set of non-interacting phenyl rings, each one with a particular angular orientation which energy is known from the theoretical calculations above presented. From it we calculated the probability of each angular orientation as follows:

$$P(\theta) = \frac{e^{-\epsilon_{\theta}/k_B T}}{\sum_{\theta} e^{-\epsilon_{\theta}/k_B T}}$$

θ being the phenyl ring, k_B being the Boltzmann's constant and T the temperature of the system. We sampled the configurations in angles from 20° to 160° in steps of 5° in order to numerically calculate the probabilities.

In order to calculate the probability of each configuration under the application of an external electric field, the energy of the system was modified to include that effect. In this manner, the energy of a particular angular orientation is the following:

$$\epsilon_{\theta} = \epsilon_{\theta, nofield} - \vec{\mu} \cdot \vec{E}$$

These values were used to calculate the new energies and were included in the above equations to obtain the new probabilities.

Conclusions

In summary, we have designed and theoretically studied a family of 2D graphene-graphyne hybrid type materials with two different conduction pathways that can be externally modified with an electric field. The influence of θ angles values in the potential energy surface of type-II structures was calculated. Next, the influence of the θ values in the electronic properties was studied. As expected, the shape of the band structure was dependent of the θ angle. At low θ angles (10° - 50°) the structures presented well defined Dirac cones on the k_X axis while at high θ values the Dirac cones reduced drastically the slope along the k_Y axis. This suggests that at higher θ values the conduction along the X and the Y directions must be different. Finally, we have shown that a gate electrode in structures presenting a dipolar moment (**IIc**) can modulate the global distribution of the rotating phenyl rings, thus allowing a new type of 2D material in which their electronic properties could be dynamically controlled. Therefore, these proposed 2D-materials are essentially a promising 2D switch. Partial and controlled switching of localized areas of this extended material could be also used for information storage or logic calculations.

Acknowledgements

We thank the MICINN (project CTQ-2011.22455) and the Regional Government of Andalucía (project P09-FQM-04571) for financial support, the 'Centro de Supercomputación de la Universidad de Granada (UGRGRID-CSIRC)' for computation time. NF and DM thank MICINN for their research contracts.

Notes and references

^a Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Granada, Granada (Spain); E-mail: jmcuerva@ugr.es.

^b Department of Electronic and Computer Technology, Faculty of Science, University of Granada, Granada (Spain).E-mail: fmgomez@ugr.es

^c Department of Organic Chemistry, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid (Spain).

^d Inorganic Chemistry, Faculty of Science, University of Granada, Granada (Spain).E-mail: amota@ugr.es

References

- 1 C. N. R. Rao, H. S. S. R. Matte, K. S. Subrahmanyam, *Acc. Chem. Res.* 2013, **46**, 149-159.
- 2 A. C. Ferrari, F. Bonaccorso, V. Fal'ko, K. S. Novoselov, S. Roche, P. Bøggild, S. Borini, F. H. L. Koppens, V. Palermo, N. Pugno, J.A. Garrido, R. Sordan, A. Bianco, L. Ballerini, M. Prato, E. Lidorikis, J. Kivioja, C. Marinelli, T. Ryhänen, A. Morpurgo, J. N. Coleman, V. Nicolosi, L. Colombo, A. Fert, M. Garcia-Hernandez, A. Bachtold, G. F. Schneider, F. Guinea, C. Dekker, M. Barbone, Z. Sun, C. Galiotis, A. N. Grigorenko, G. Konstantatos, A. Kis, M. Katsnelson, L. Vandersypen, A. Loiseau, V. Morandi, D. Neumaier, E. Treossi, V. Pellegrini, M. Polini, A. Tredicucci, G. M. Williams, B. H. Hong, J.-H. Ahn, J. M. Kim, H. Zirath, B. J. van Wees, H. van der Zant, L. Occhipinti, A. Di Matteo, I. A. Kinloch, T. Seyller, E. Quesnel, X. Feng, K. Teo, N. Rupesinghe, P. Hakonen, S. R. T. Neil, Q. Tannock, T. Löfwander, J. Kinaret, *Nanoscale*, 2015, **7**, 4598-4810.
- 3 R. H. Baughman, H. Eckhardt, M. Kertesz, *J. Chem. Phys.* 1987, **87**, 6687-6699.
- 4 A. N. Enyashin, A. I. Ivanoskii, *Phys. Status Solidi B* 2011, **248**, 1879-1883.
- 5 Y. Li, L. Xu, H. Liu, Y. Li, *Chem. Soc. Rev.* 2014, **43**, 2572.
- 6 A. L. Ivanovski, *Progress in sol. St. Chem.* 2013, **41**, 1-19.
- 7 D. Malko, C. Neiss, F. Viñes, A. Görling, *Phys. Rev. Lett.* 2012, **108**, 086804.
- 8 B. G. Kim, H. Choi, *Phys. Rev. B*, 2012, **86**, 115435.
- 9 X. Niu, X. Mao, D. Yang, Z. Zhang, M. Si, D. Xue, *Nanoscale Res. Lett.* 2013, **8**, 469.
- 10 L.-C. Xu, R.-Z. Wang, M.-S. Miao, X.-L. Wei, Y.-P. Chen, H. Yan, W.-M. Lau, L.-M. Liu, Y.-M. Ma, *Nanoscale*, 2014, **6**, 1113.
- 11 A. Wang, L. Li, X. Wang, H. Bu, M. Zhao, *Diamond & related materials* 2014, **41**, 65-72.
- 12 O. Leenaerts, B. Partoens, F. M. Peeters, *Appl. Phys. Chem.* 2013, **103**, 013105.
- 13 D. Malko, C. Neiss, A. Görling, *Phys. Rev. B*, 2012, **86**, 045443.
- 14 Y. Ma, Y. Dai, B. Huang, *J. Phys. Chem. Lett.* 2013, **4**, 2471-2476.
- 15 H. Huang, W. Duan, Z. Liu, *New J. Phys.* 2013, **15**, 023004.
- 16 L.-C. Xu, R.-Z. Wang, M.-S. Miao, X.-L. Wei, Y.-P. Chen, H. Yan, W.-M. Lau, L.-M. Liu, Y.-M. Ma, *Nanoscale* 2014, **6**, 113-118.
- 17 J. Wang, H. Huang, W. Duan, Z. Liu, *J. Chem. Phys.* 2013, **139**, 184701.
- 18 X. Lin, H.-L. Wang, H. Pan, H.-Z. Xu, *Chin. Phys. Lett.* 2013, **30**, 077305.
- 19 J. Peng, Z.-G. Fu, S.-S. Li, *Appl. Phys. Lett.* 2012, **101**, 222108.
- 20 H.-J. Cui, X.-L. Sheng, Q.-B. Yan, Q.-R. Zheng, G. Su, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013, **15**, 8179-8185.
- 21 (a) N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, R. Robles, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, L. Martínez-Fernández, I. Corral, D. J. Cárdenas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, J. M. Cuerva, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, **51**, 13036-13040; (b) A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Johnson, D. Miguel, A. J. Mota, Á. Orte, M. J. Ruedas-Rama, M. Ribagorda, D. J. Cárdenas, M. C. Carreño, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Sci.* 2014, **5**, 4582-4591. (c) D. Miguel, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, N. Fuentes, L. Martínez-Fernández, I. Corral, M. J. Ruedas-Rama, D. J. Cárdenas, L. Álvarez de Cienfuegos, Á. Orte, J. M. Cuerva *Org. Lett.* 2015, **17**, 2844-2847. (d) S. Rodríguez-Bolívar, F. M. Gómez-Campos, L. Álvarez de Cienfuegos, N. Fuentes, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Carceller, A. Parra, J. M. Cuerva, *Phys. Rev. B*, 2011, **83**, 125424 (e) N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, M. Ribagorda, A. Parra, J. M. Cuerva, *Nanoscale*, 2011, **3**, 4003 (f) A. J. Mota, L. Álvarez de Cienfuegos, S. P. Morcillo, N. Fuentes, D. Miguel, S. Rodríguez-Bolívar, F. M. Gómez-Campos, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *ChemPhysChem* 2012, **13**, 3857 (g); A. Martín-Lasanta, D. Miguel, T. García, J. A. López-Villanueva, S. Rodríguez-Bolívar, F. M. Gómez-Campos, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *ChemPhysChem*, 2012, **13**, 860.
- 22 M. Watanabe, K.-Y. Chen, Y. J. Chang, T. J. Chow, *Acc. Chem. Res.* 2013, **46**, 1606-1615.
- 23 M. M. Rauhut, B. G. Roberts, D. R. Maulding, W. Bergmark, R. Coleman, *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 330-335.
- 24 A. Mishchenko, D. Vonlanthen, V. Meded, M. Burkle, C. Li, I. V. Pobelov, A. Bagrets, J. K. Viljas, F. Pauly, F. Evers, M. Mayor, T. Wandlowski, *Nanolett.* 2010, **10**, 156-163.
- 25 A. Mishchenko, L. A. Zotti, D. Vonlanthen, M. Burkle, F. Pauly, J. C. Cuevas, M. Mayor, T. Wandlowski, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 184-187.
- 26 H. Wan, B. Zhou, X. Chen, Q. S. Sun, G. Zhou, *J. Chem. Phys. C* 2012, **116**, 2570-2574.
- 27 L.-Y. Hsu, E. Y. Li, H. Rabitz, *Nanolett.* 2013, **13**, 5020-5025.
- 28 L.-Y. Hsu, C.-Y. Chen, E. Y. Li, H. Rabitz, *J. Chem. Phys. C* 2015, **119**, 4573-4579.
- 29 A related structure without the phenyl groups was described as a semiconductor with a very low band gap: A. N. Enyashin, A. I. Ivanoskii, *Phys. Status Solidi B* 2011, **248**, 1879-1883.
- 30 A. D. Becke, *Phys. Rev. A* 1988, **38**, 3098-3100.
- 31 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K.

- Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.
- 32 (a) Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* 2005, **123**, 161103. (b) Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* 2008, **41**, 157.
- 33 W. Kuelche, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Mol. Phys.* **1991**, *74*, 1245.
- 34 W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
- 35 J. M. Soler, E. Artacho, J. D. Gale, A. Garcia, J. Junquera, P. Ordejon, D. Sanchez-Portal, *J. Phys.: Condens. Matt.* 2002, **14**, 2745.
- 36 J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 1996, **77**, 3865.
- 37 N. Troullier, J. L. Martins, *Solid State Commun.* 1990, **74**, 613.

LISTA DE PUBLICACIONES

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes publicaciones científicas:

- *Ti/Ni-Based Multimetallic System for the Efficient Allylation of Carbonyl Compounds.* A. Martínez-Peragón, A. Millán, A. G. Campaña, I. R. Márquez, S. Resa, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1499-1503.
- *Ti/Ni-Mediated Inter- and Intramolecular Conjugate Addition of Aryl and Alkenyl Halides and Triflates.* I. R. Márquez, D. Miguel, A. Millán, M. L. Marcos, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1529-1541.
- *Cp₂TiCl-Catalyzed Highly Stereoselective Intramolecular Epoxide Allylation Using Allyl Carbonates.* I. R. Márquez, A. Millán, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 373-381.
- *Two-Dimensional Carbon-Based Conductive Materials with Dynamically Controlled Asymmetric Dirac Cones.* D. Miguel, I. R. Márquez, L. Álvarez de Cienfuegos, N. Fuentes, S. Rodríguez-Bolivar, D. J. Cárdenas, A. J. Mota, F. Gómez-Campos, J. M. Cuerva, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 31902-31910.
- *Versatile Synthesis and Enlargement of Functionalized Distorted Heptagon-Containing Nanographenes.* I. R. Márquez, N. Fuentes, C. M. Cruz, V. Puente-Muñoz, L. Sotorrios, M. L. Marcos, D. Choquesillo-Lazarte, B. Biel, L. Crovetto, E. Gómez-Bengoa, M. T. González, R. Martín, J. M. Cuerva, A. G. Campaña, *Chem. Sci.* **2016**. DOI: 10.1039/c6sc02895k.