

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DOCTORADO EN QUÍMICA

*DESARROLLO Y APLICACIONES DE NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS
BASADOS EN SISTEMAS MULTIMETÁLICOS, COMBINANDO QUÍMICA
ORGANOMETÁLICA Y DE RADICALES LIBRES*

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

presentada por

ALBA MILLÁN DELGADO

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA

con mención de DOCTOR INTERNACIONAL

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Alba Millán Delgado
D.L.: GR 518-2013
ISBN: 978-84-9028-368-4

La doctoranda ALBA MILLÁN DELGADO y los directores de la tesis JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL, LUIS ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ 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, Julio 2012

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Alba Millán Delgado

Fdo.: Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez

Fdo.: Araceli González Campaña

Los doctores JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL, LUIS ALVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ, y ARACELI GONZALEZ CAMPAÑA,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada "*Desarrollo y aplicaciones de nuevos métodos de síntesis basados en sistemas multimetálicos, combinando química organometálica y de radicales libres*", ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada Alba Millán Delgado y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Julio 2012.

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Dr. Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez

Fdo.: Dra. Araceli González Campaña

Esta memoria del trabajo de la Tesis Doctoral se ha organizado del siguiente modo:

En un primer apartado se recoge una revisión general de la reactividad y aplicaciones del complejo cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) frente a distintos sustratos: epóxidos, haluros activados y grupos carbonilos, así como, la reducción de radicales carbonados con titanonoceno(III) y agua. También se resume la reactividad de distintos complejos de paladio y níquel. Por último se muestra la importancia de la combinación de química radicalaria y química de los metales de transición en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis.

El primer capítulo se ha titulado "Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos catalizadas por los sistemas multimetálicos Ti/Pd y/o Ti/Ni". En primer lugar, se presenta una introducción centrada en reacciones de dimerización tipo Würtz y en reacciones de alilación de compuestos carbonílicos mediadas por distintos metales de transición en bajo estado de oxidación. A continuación se recogen los resultados obtenidos en los estudios realizados empleando el sistema multimetálico Ti/Pd sobre reacciones de dimerización tipo Würtz, reducción de carboxilatos y carbonatos alílicos y alilación, crotilación y prenilación de compuestos carbonílicos. Seguidamente, se presentan los resultados obtenidos en los estudios realizados utilizando el sistema multimetálico Ti/Ni sobre reacciones de alilación.

El segundo capítulo se ha titulado "Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por el sistema multimetálico Ti/Pd". En primer lugar, se presenta una introducción para las reacciones de propargilación mediadas por distintos metales de transición en bajo estado de oxidación. A continuación se muestran los resultados obtenidos para dicha reacción de propargilación.

El tercer capítulo se ha titulado "Reacciones de adición tipo Michael catalizadas por el sistema multimetálico Ti/Pd". En primer lugar se presenta una breve introducción acerca de las reacciones de adición intramolecular tipo Michael y posteriormente se exponen los resultados obtenidos durante el estudio de la reacción de adición intramolecular tipo Michael de carbonatos y carboxilatos alílicos sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

El cuarto y último capítulo se ha titulado "Reacciones de ciclación de haluros alquílicos y alquenos promovidas por el sistema multimetálico Ti/Ni". En primer lugar

se presenta una introducción sobre este tipo de reacciones. A continuación se describen los resultados obtenidos en el estudio de distintos sustratos en función de las condiciones de reacción empleadas. Mediante protocolos similares se consigue bien la reacción de ciclación reductora (condiciones no anhidras) o bien la reacción de ciclación tipo Heck (condiciones anhidras).

En el siguiente apartado, se recogen las conclusiones extraídas del trabajo realizado en esta Tesis Doctoral.

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

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1. APLICACIONES DEL COMPLEJO $Cp_2Ti^{III}Cl$ EN SÍNTESIS ORGÁNICA	3
1.1. Introducción	3
1.2. Reacciones de apertura de epóxidos catalizadas por titanoceno(III)	6
1.3. Reacciones de haluros activados mediadas por titanoceno(III)	13
1.4. Reacciones de grupos carbonilos mediadas por titanoceno(III)	19
1.5. Reducciones de radicales carbonados con titanoceno(III)	26
2. COMPLEJOS DE ALIL-PALADIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA	32
2.1. Características de los complejos de paladio(II)	32
2.2. Características de los complejos de paladio(0)	33
2.3. Características de los complejos η^3 -alil-paladio o π -alil-paladio	33
2.4. Características de los complejos η^1 -alil-paladio o σ -alil-paladio	38
3. COMPLEJOS DE ALIL-NÍQUEL EN SÍNTESIS ORGÁNICA	40
4. COMBINACIÓN DE QUÍMICA RADICALARIA Y CATÁLISIS CON METALES DE TRANSICIÓN	44
CAPÍTULO I	49
REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CATALIZADAS POR LOS SISTEMA MULTIMETÁLICOS Ti/Pd y Ti/Ni	
ANTECEDENTES	51
1. DIMERIZACIONES TIPO WÜRTZ	53
1.1. Dimerizaciones tipo Würtz a partir de haluros alílicos	53
1.2. Dimerizaciones tipo Würtz a partir de otros sustratos alílicos	56
2. ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS	58
2.1. Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos mediadas por paladio	58
2.2. Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos mediadas por complejos de níquel. Reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi	66
OBJETIVOS	71
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	77
1. REACCIONES DE DIMERIZACIÓN DE CARBOXILATOS ALÍLICOS	79
1.1. Estudio sobre la reacción de dimerización tipo Würtz empleando el sistema multimetálico Ti/Pd	79

Índice

1.2. Estudio sobre la reacción de dimerización tipo Würtz empleando el sistema multimetálico Ti/Ni	85
2. REACCIONES DE REDUCCIÓN DE CARBONATOS Y CARBOXILATOS ALÍLICOS	86
3. REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS BASADAS EN EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Mn/Pd	90
4. REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS BASADAS EN EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Mn/Ni	110
CONCLUSIONES	121
CAPÍTULO II	125
REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CATALIZADAS POR LOS SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Pd	
ANTECEDENTES	127
1. REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS	129
OBJETIVOS	141
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	145
CONCLUSIONES	155
CAPÍTULO III	159
REACCIONES DE ADICIÓN INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Pd	
ANTECEDENTES	161
1. REACCIONES DE ADICIÓN INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL	163
OBJETIVOS	167
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	171
CONCLUSIONES	183

CAPÍTULO IV	187
REACCIONES DE CICLACIÓN DE HALUROS ALQUÍLICOS Y ALQUENOS CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Ni	
ANTECEDENTES	189
1. REACCIONES DE CICLACIÓN DE HALUROS ALQUÍLICOS Y ALQUENOS	191
OBJETIVOS	203
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	207
CONCLUSIONES	221
EXPERIMENTAL SECTION	225
GENERAL CONCLUSIONS	315
ANEXOS	319

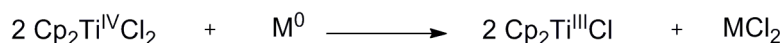
INTRODUCCIÓN GENERAL

1. APLICACIONES DEL COMPLEJO $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ EN SÍNTESIS ORGÁNICA

1.1. Introducción

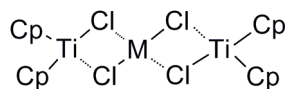
La química de radicales libres es una de las herramientas más útiles en Química Orgánica para la formación de enlaces C-C. Esto es debido a: i.) la fácil generación de radicales en condiciones de reacción muy suaves; ii.) la amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales y disolventes, y iii.) la alta selectividad que presentan en las distintas transformaciones.¹

Dentro de este contexto se han empleado metales en bajo estado de oxidación, como $\text{Sm}(\text{II})^{2,3}$ y $\text{Ti}(\text{III})$.³ Este último, además de ser un excelente agente de transferencia monolectrónica, presenta una baja toxicidad y un bajo coste. Así, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), Cp_2TiCl o titanoceno(III), caracterizado por Green en 1972,⁴ ha demostrado ser un reactivo de amplia utilidad debido a una serie de características particulares. En primer lugar, se genera fácilmente por agitación *in situ* de un complejo comercial de titanio(IV), Cp_2TiCl_2 , con un metal reductor como Mn ,⁵ Al ,^{6a} Zn ,⁶ o Mg .⁷



Esquema 1

En ciertas condiciones, este complejo cristaliza como especie trinuclear (Figura 1). Sin embargo, los resultados experimentales sugieren que dicha especie es sólo característica del estado sólido.^{5,7}



M= Mn, Zn o Mg

Figura 1

¹ *Radicals in organic chemistry*, Vols. 1 and 2, Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

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 a) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382. b) Ver ref. 9 de este artículo.

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

De hecho, se ha demostrado que en disolución, cuando se utiliza THF como disolvente, el complejo se encuentra en equilibrio entre la especie monómera Cp_2TiCl (I) y la dímera $(Cp_2TiCl)_2$ (II),⁸ independientemente de su forma de preparación.

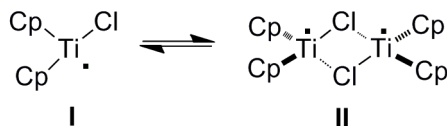


Figura 2

Ambas especies, I y II, poseen electrones desapareados que les confieren un carácter de reductor monoelectrónico. 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.⁹ Estudios realizados⁸ han demostrado que la transferencia monoelectrónica ocurre habitualmente mediante un proceso de transferencia de esfera interna debido a la vacante de coordinación que presenta I, que permite la coordinación previa de heteroátomos al complejo de titanio(III). Por estas características, compuestos como epóxidos, grupos carbonilos y haluros activados son excelentes sustratos en la química radicalaria promovida por Cp_2TiCl .

Una ventaja importante que conlleva el uso de complejos de titanoceno(III) en procesos radicalarios es la posibilidad de emplearlos en cantidades subestequiométricas. Para ello, es necesario reintroducir en el correspondiente ciclo catalítico las especies de titanio(IV) generadas en las distintas reacciones. 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 col. emplearon clorosilanos y clorhidrato de colidinio (III, Figura 3).¹⁰ 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 $Cp_2Ti(Cl)H$ y $Cp_2Ti(Cl)OAc$. 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 .¹¹

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

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

¹¹ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

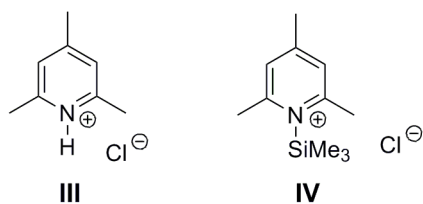


Figura 3

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) quirales¹² empleados son caros y/o difíciles de sintetizar. Algunos de estos complejos se muestran en la siguiente figura.

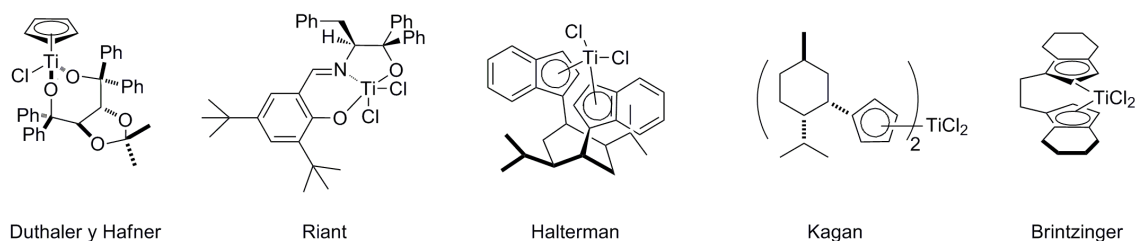


Figura 4

¹² (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.

1.2. Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizadas por titanoceno(III)

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica que se preparan fácilmente a partir de sustratos de partida accesibles como alquenos o grupos carbonilos. Su síntesis enantioselectiva también se puede abordar gracias a los distintos métodos de epoxidación asimétrica desarrollados fundamentalmente por Jacobsen, Sharpless o Shi.¹³

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 .¹⁴ Con un exceso de este reactivo, el enlace C-O 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.

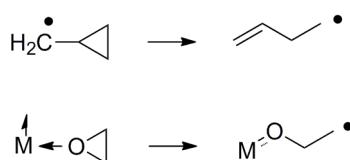


Figura 5

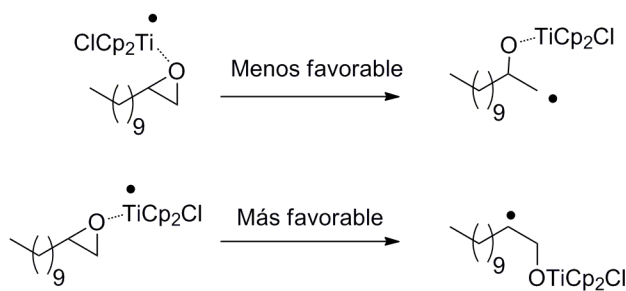
La regioselectividad de la apertura del anillo vendrá dada tanto por la estabilidad relativa de los radicales que se forman,¹⁵ como por las interacciones estéricas entre los ligandos del complejo metálico con el sustrato en la etapa de coordinación.¹⁶ Generalmente se obtendrá el radical en la posición más sustituida³ (Esquema 2). La quimioselectividad vendrá determinada por la modulación en las propiedades redox que ejercen los ligandos ciclopentadienilo del complejo de titanio y por su volumen estérico.

¹³ *Advanced Organic Chemistry*, Eds.: M. B. Smith, J. March, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

¹⁴ (a) W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8591-8562; (b) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527; (c) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; (d) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

¹⁵ H. Zipse, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163-189.

¹⁶ 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.

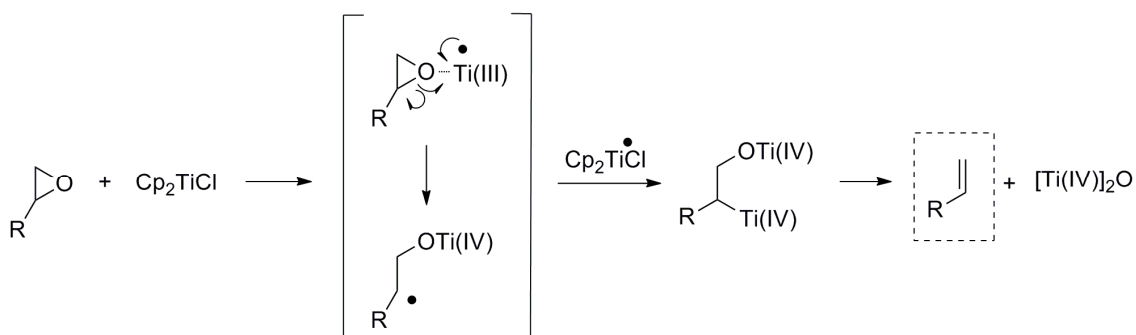


Esquema 2

El β -titanoxi-radical formado puede dar lugar a diferentes procesos que serán comentados brevemente a continuación.

a). Reacciones de desoxigenación de epóxidos

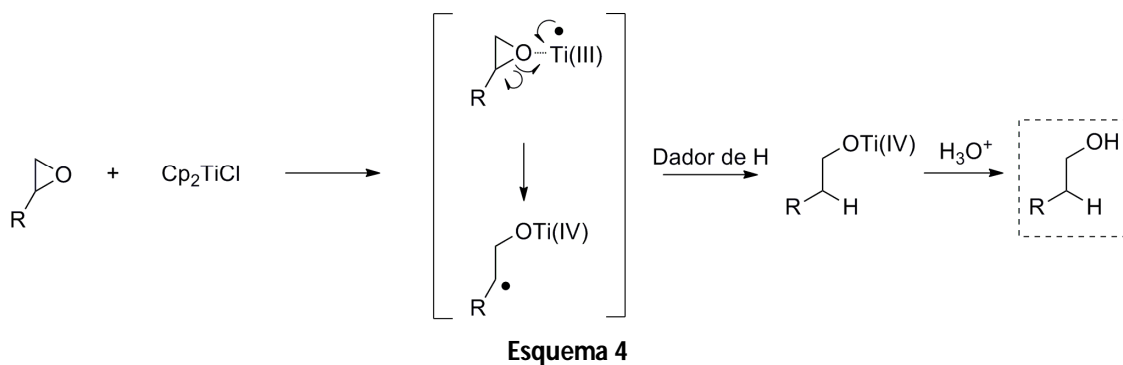
El titanoceno(III) permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.^{14c,d} El proceso consiste en dos transferencias monoeléctricas consecutivas. Tras la coordinación y transferencia monoeléctrica de esfera interna, se produce la ruptura homolítica del enlace C-O. Si el β -titanoxi-radical formado es atrapado por una segunda especie de titanoceno(III), puede tener lugar un proceso de desoxigenación, generándose el alqueno correspondiente (Esquema 3).



Esquema 3

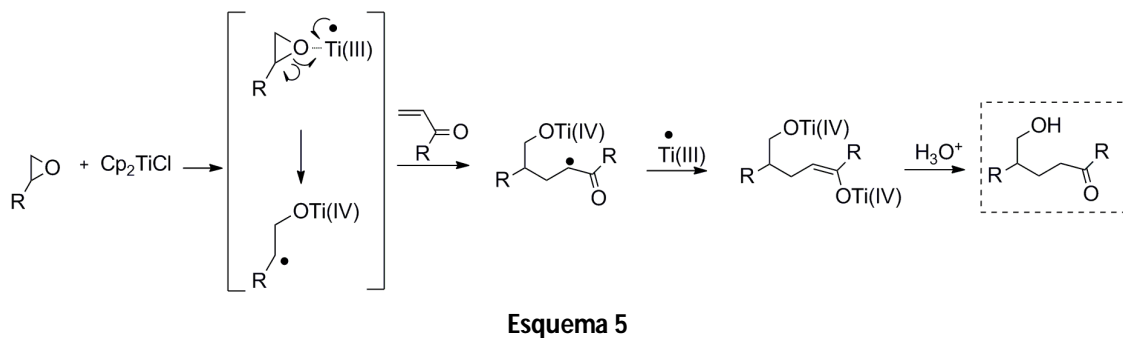
b). Reacciones de reducción de epóxidos

En presencia de especies dadoras de átomo de hidrógeno,^{14c,d} el β -titanoxi-radical formado es reducido obteniéndose los correspondientes alcoholes (Esquema 4). Cabe destacar que la regioselectividad de esta reacción es complementaria a la que se obtiene mediante apertura de epóxidos tipo S_N2 .



c). Reacciones de adición intermolecular a olefinas activadas

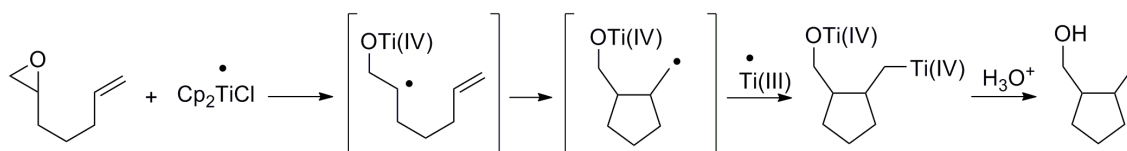
Tras la apertura homolítica del epóxido, el β-titanoxi-radical generado también puede adicionarse a olefinas activadas, dando lugar a compuestos δ-hidroxicarbonílicos por formación de un enlace C-C.^{14b}



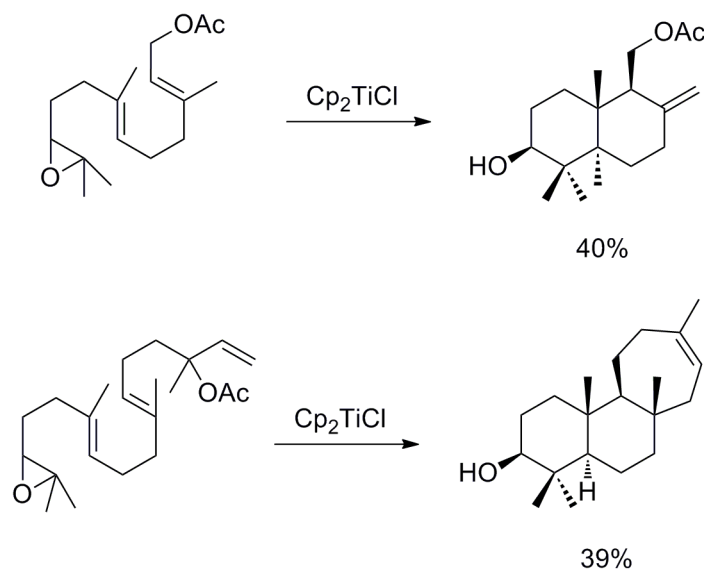
d). Reacciones de ciclación

La adición del β-titanoxi-radical sobre una olefina en una misma molécula permite la obtención de ciclos de manera fácil y directa. Tras la ciclación, se genera un radical primario que es atrapado por otra molécula de titanoceno(III) y sufre la subsiguiente protólisis en el procesado de la reacción^{14a} (Esquema 6). Estas ciclaciones pueden ser sucesivas, dando lugar a ciclaciones radicalarias en cascada. Esta estrategia ha sido desarrollada a partir epoxipolienos, debido a la facilidad con la que se consiguen ciclos fusionados¹⁷ (Esquema 7).

¹⁷ 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.



Esquema 6



Esquema 7

De esta manera se ha logrado fácilmente la síntesis de diversos productos naturales como los mostrados a continuación.^{18,19,20,21,22,23}

¹⁸ 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.

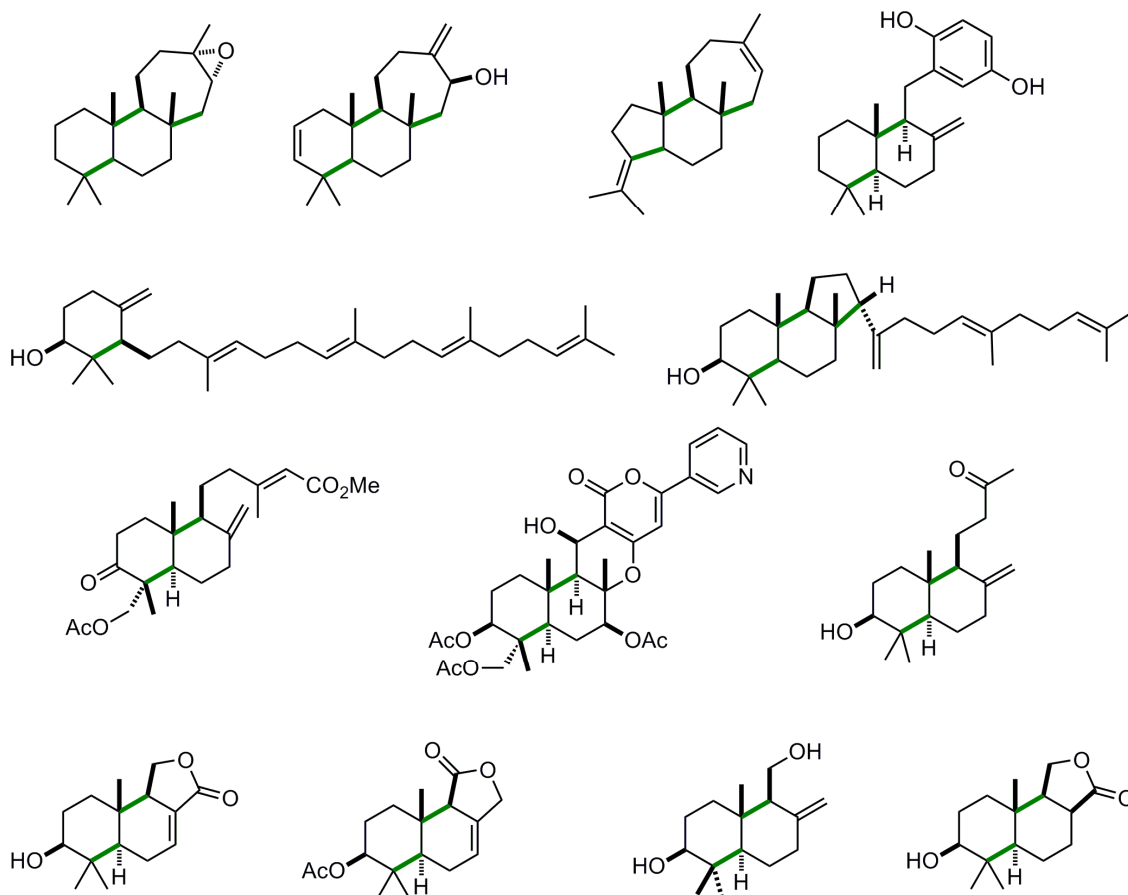
¹⁹ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127.

²⁰ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chanboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

²¹ J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

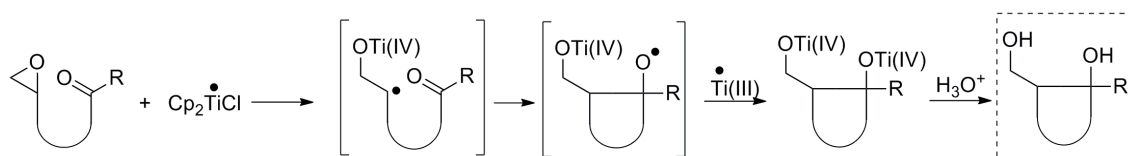
²² J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293-4296.

²³ J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.



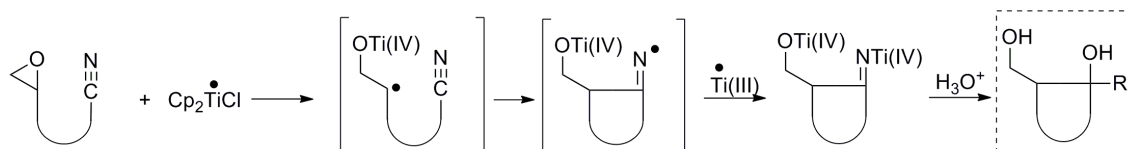
Esquema 8

En este contexto, el titanoceno(III) también promueve la adición intramolecular de epóxidos sobre grupos carbonilos²⁴ (Esquema 9) y sobre nitrilos^{24b} (Esquema 10).



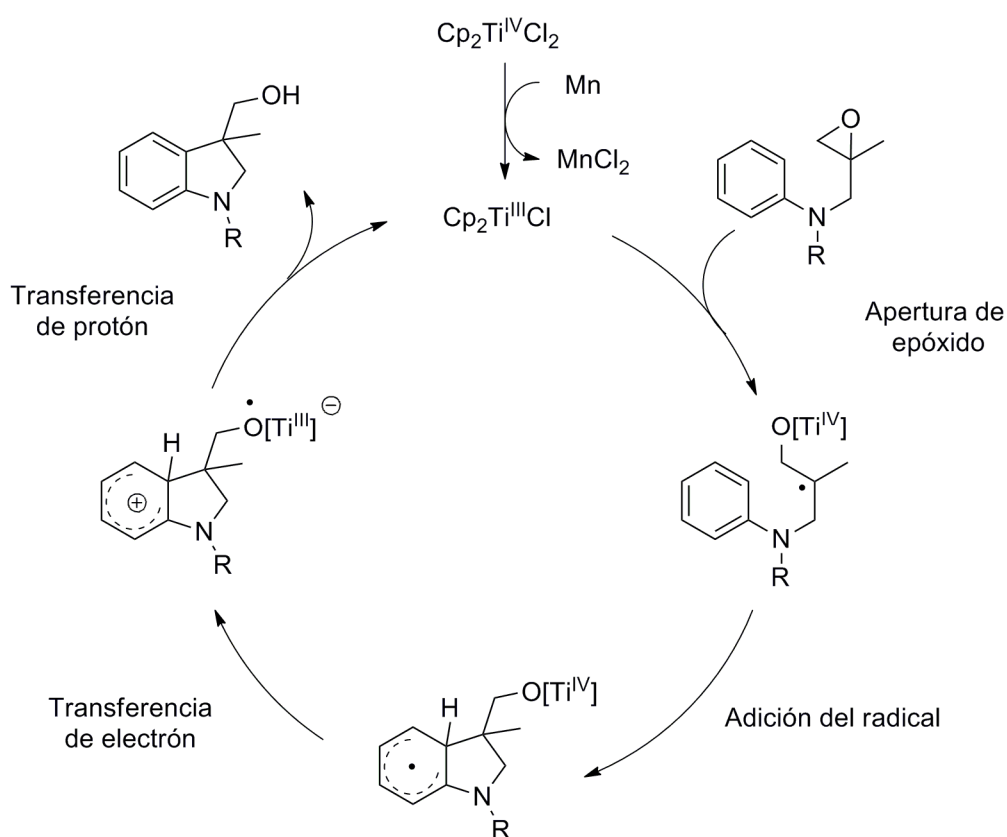
Esquema 9

²⁴ (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.



Esquema 10

Recientemente, Gansäuer y col. han descrito un novedoso proceso intramolecular de arilación de epóxidos que parece transcurrir a través del siguiente mecanismo.²⁵



Esquema 11

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 aril radical al titanoceno. La subsecuente transferencia de protón al grupo alcoxi unido a titanio(III) da lugar a los productos finales y cierra el ciclo catalítico con la regeneración de Cp_2TiCl . Este mecanismo intramolecular de transferencia de

²⁵ A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. v. Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4739-4742.

Aplicaciones del complejo $Cp_2Ti^{III}Cl$ en síntesis orgánica

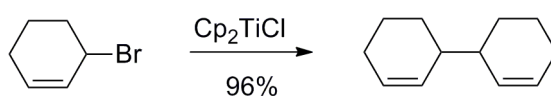
electrón-transferencia de protón, permite el uso de cantidades subestequiométricas tanto de Cp_2TiCl_2 como de Mn, evitando el uso de regeneradores externos.

1.3. Reacciones de haluros activados mediadas por titanoceno(III)

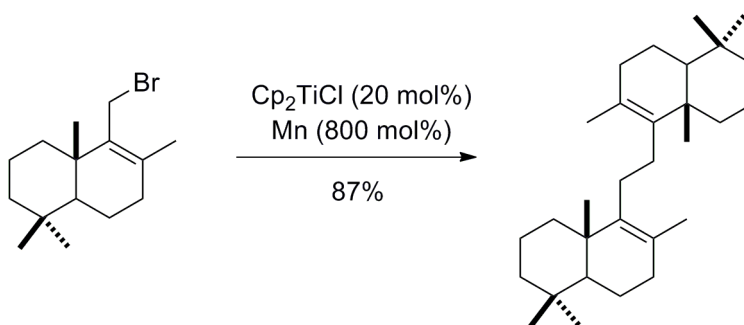
El cloruro de bis (ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar con haluros activados como pueden ser haluros alílicos, propargílicos o bencílicos; obteniéndose las correspondientes especies dimeras a través de un acoplamiento tipo Würtz. En presencia de compuestos carbonílicos se pueden llevar a cabo reacciones de alilación o de propargilación tipo Barbier. Por otro lado, cuando se emplean α -halocetonas o α -haloésteres tienen lugar reacciones tipo-Reformatsky.

a). Reacciones de acoplamiento tipo Würtz

Distintos metales pueden mediar reacciones de dimerización tipo Würtz de haluros alílicos.²⁶ En 1990, los trabajos de Yanlong y col.²⁷ mostraron que el titanoceno(III) también es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos y bencílicos (Esquema 12). En este sentido, 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 -onoceradieno²⁸ (Esquema 13).



Esquema 12



Esquema 13

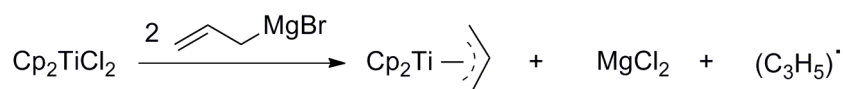
²⁶ R. Baker, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 487-530.

²⁷ Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 29-34.

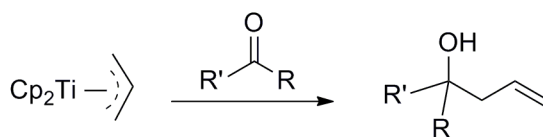
²⁸ A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.

b) Reacciones de alilación tipo Barbier

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.²⁹ En cuanto a complejos de titanoceno, podemos encontrarnos complejos η^3 ó 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 Cp_2TiCl_2 con alilmagnesianos³⁰ (Esquema 14). Los grupos de Sato y Teuben demostraron que estas especies se comportan como agentes nucleófilos.³¹ Así, en presencia de electrófilos, como son compuestos carbonílicos, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C-C, obteniéndose los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 15).

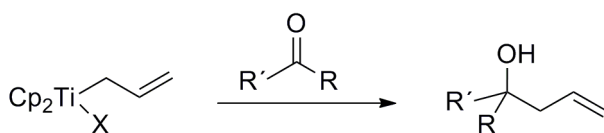


Esquema 14



Esquema 15

Por otro lado, los complejos de 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).³² Estos complejos presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 16).



Esquema 16

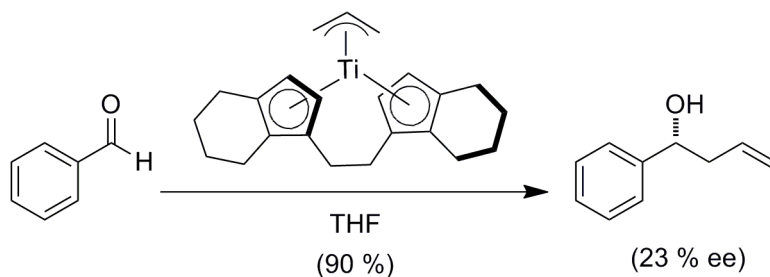
²⁹ (a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1011-1012; (b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1-54.

³⁰ (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.

³¹ (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.

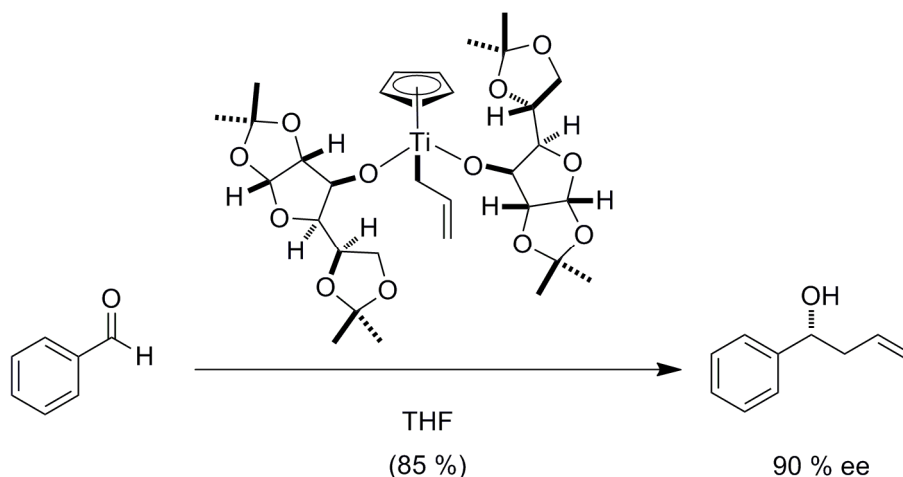
³² (a) F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886. (b) T. Takeda, I. Miura, Y. Horikawa, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1495-1498.

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.³³



Esquema 17

Por otra parte, Hafner, Duthaler y col. consiguieron mejorar la enantioselectividad del proceso empleando complejos η^1 -alil-titanoceno(IV) de tipo ciclopentadienil-alcoxi-titanio.^{12a,34}



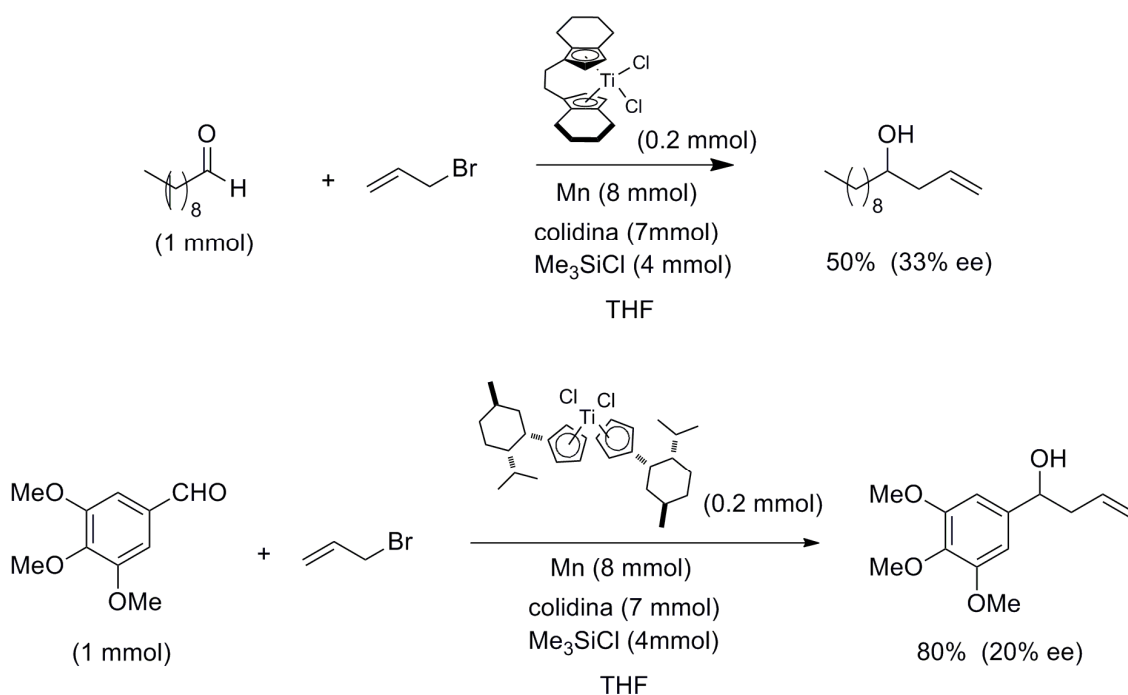
Esquema 18

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

³³ S. Collins, B. A. Kuntz, Y. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4154-4158.

³⁴ M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494-495.

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.³⁵



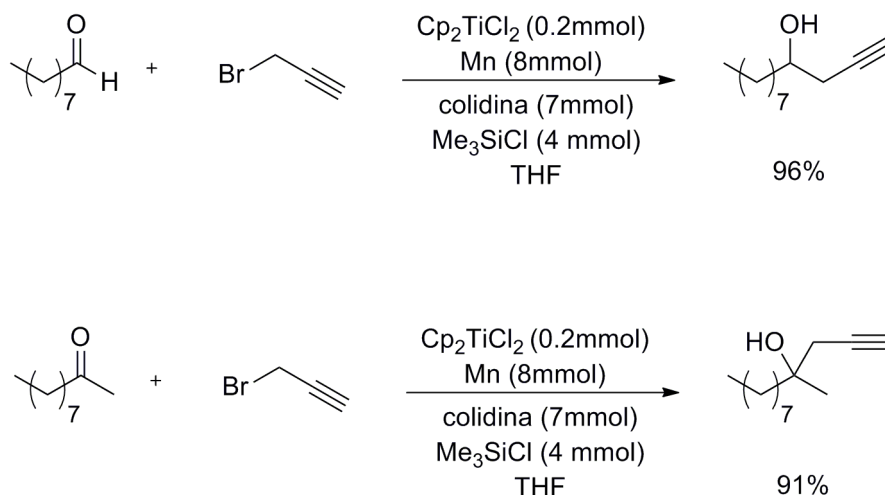
Esquema 19

c). Reacciones de propargilación

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 aldehidos como cetonas.³⁶ En todos, los casos se obtuvo exclusivamente el alcohol homopropargílico, sin observar trazas del correspondiente alcohol alenílico.

³⁵ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 22, 2628-2629.

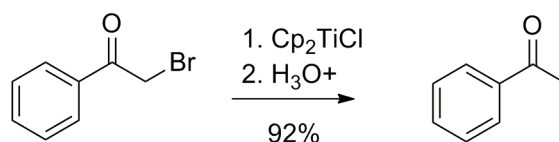
³⁶ J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2295-2300.



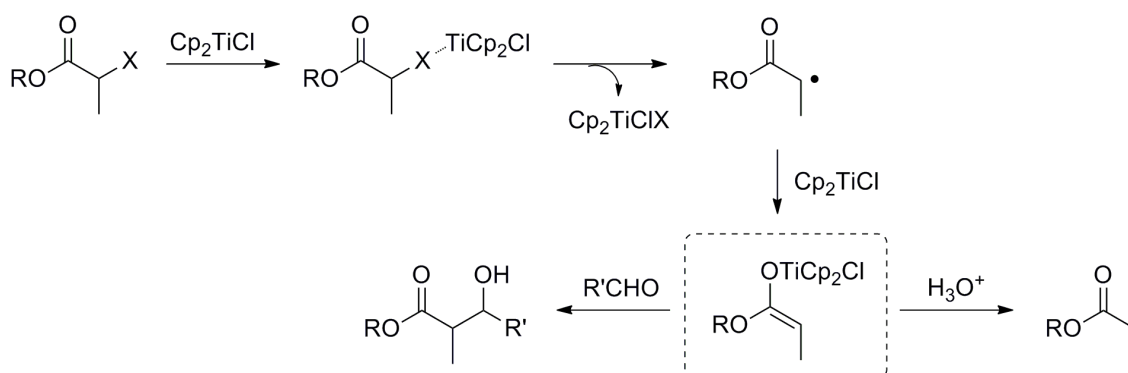
Esquema 20

d). Reacciones de adición tipo Reformatsky

El complejo Cp_2TiCl también es capaz de promover la reducción de compuestos tipo α -halo-carbonilo²⁷ (Esquema 21). En base a estos trabajos, Little y col. propusieron que el enolato formado como intermedio, podía ser atrapado por una especie electrófila presente en el medio. Así, desarrollaron un método de adición tipo Reformatsky de α -haloésteres no ramificados sobre aldehídos alifáticos promovido por titanoceno(III)³⁷ (Esquema 22).



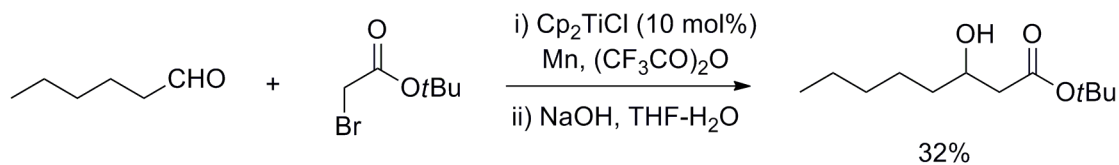
Esquema 21



Esquema 22

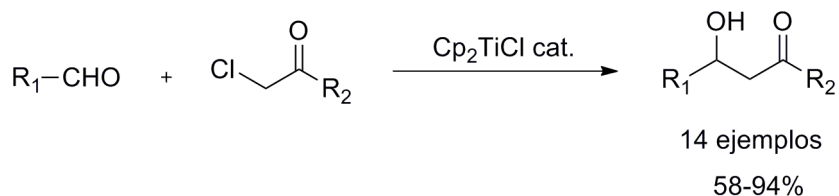
³⁷ J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615-3617.

En 2007, el grupo de Cozzi desarrolló la versión catalítica de la reacción.³⁸ Sin embargo, esta quedaba limitada al acoplamiento de α -haloésteres con aldehídos alifáticos o aromáticos, presentando rendimientos bajos o moderados.



Esquema 23

Como parte del trabajo llevado a cabo durante esta Tesis Doctoral se ha desarrollado un método de acoplamiento de tipo Reformatsky de α -halocetonas y aldehídos³⁹ (Esquema 24 y ver *Anexo A*).



Esquema 24

³⁸ L. Sgreccia, M. Bandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umani-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191-3197.

³⁹ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616-1619.

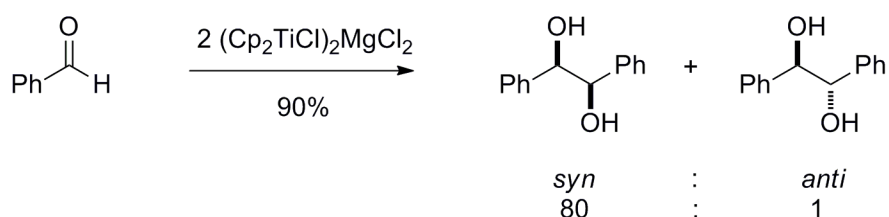
1.4. Reacciones de grupos carbonilo mediadas por titanoceno(III)

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 por formación directa de enlace C-C es 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 $(Cp_2TiCl)_2MgCl_2$, generado por reducción de Cp_2TiCl_2 con un magnesiano, es la especie reactiva capaz de acoplar aldehídos aromáticos con buenos rendimientos y diastereoselectividades.⁴⁰



Esquema 25

La buena diastereoselectividad del proceso viene dada por la formación de un intermedio trinuclear donde los cetil-radicales unidos a los centros metálicos se disponen con los sustituyentes *anti* para disminuir así las interacciones estéricas (Figura 6).

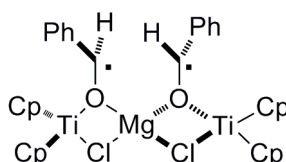
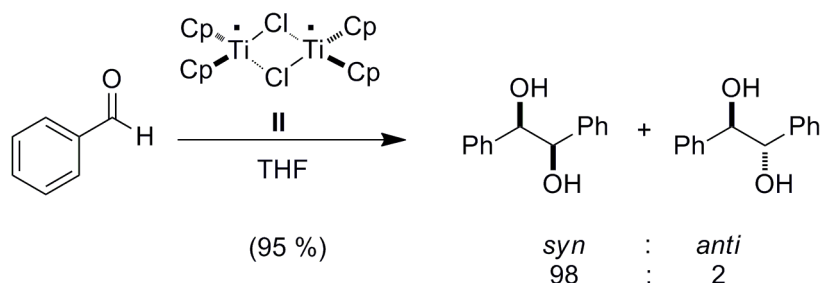


Figura 6

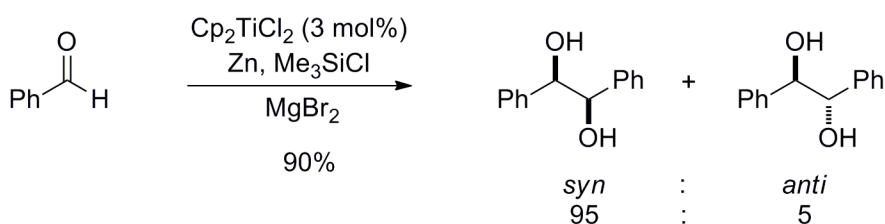
⁴⁰ Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

Más adelante, Barden y Schwartz propusieron que se podía obtener una especie dímica de titanio(III) (**II**, Esquema 26) 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 pinacolínico de aldehídos aromáticos.⁴¹



Esquema 26

En 1997, Gansäuer desarrolló la primera versión catalítica de la reacción, empleando como regenerador Me_3SiCl y Zn, en presencia de $MgBr_2$.⁴² En este caso, el complejo propuesto por Inanaga (ver Figura 6) sería el responsable de la buena diastereoselectividad.



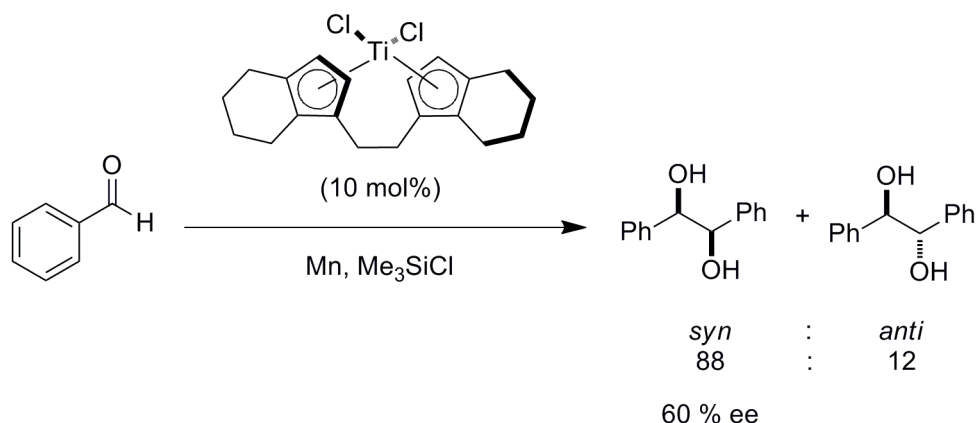
Esquema 27

El primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo fue llevado a cabo por Dunlap y Nicholas⁴³ empleando como catalizador quiral el complejo de Brintzinger.^{12e}

⁴¹ M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

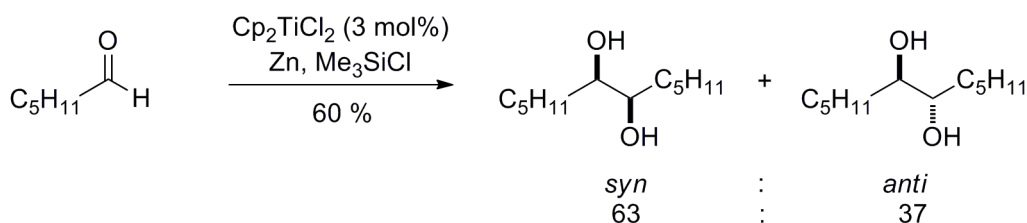
⁴² A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.

⁴³ (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.



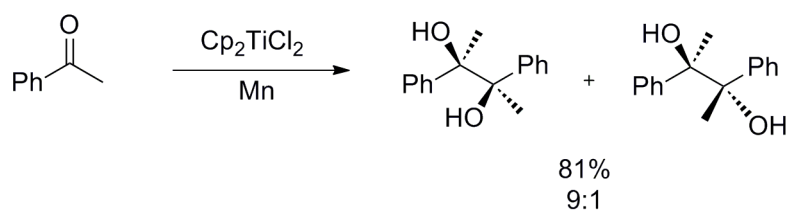
Esquema 28

La extensión de este procedimiento a aldehídos alifáticos fue descrito por el grupo de Hirao, empleando el sistema catalítico Cp_2TiCl_2 , Zn, Me_3SiCl .⁴⁴ En este caso, las diastereoselectividades son más bajas que en aldehídos aromáticos.



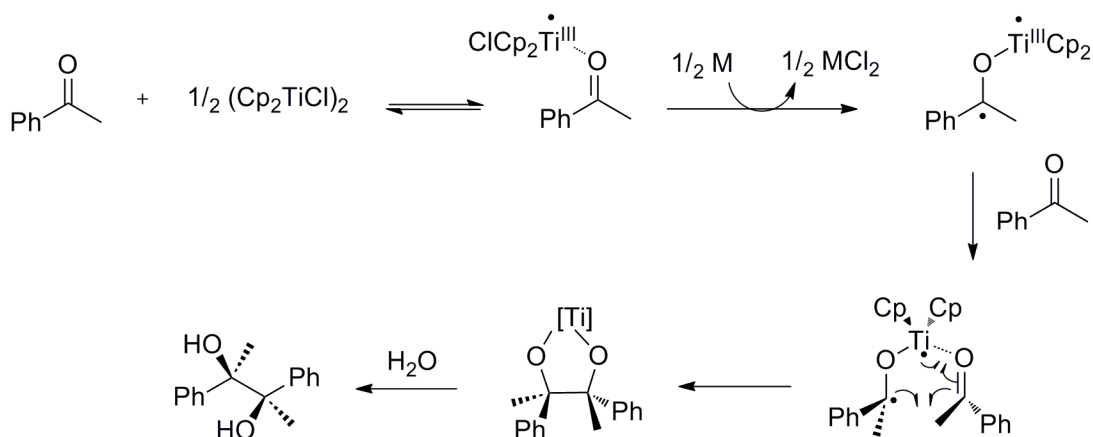
Esquema 29

En 2009, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas mediado por Cp_2TiCl_2 y Mn. Como se puede ver en el mecanismo propuesto el titanoceno(III) actuaría como ácido de Lewis coordinándose a la cetona, facilitando así la reducción del grupo carbonilo por parte del metal y, además, actuaría como plantilla, siendo el responsable de la estereoselectividad observada.⁴⁵



⁴⁴ T. Hirao, B. Hatano, M. Ashara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247-5248.

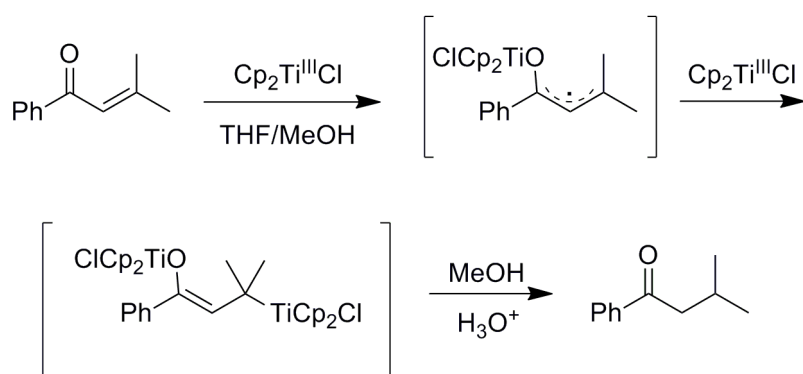
⁴⁵ M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3616-3619.



Esquema 30

b). Reacciones de reducción

En 2002, el grupo de Doris describió la reducción selectiva de dobles enlaces de cetonas α,β -insaturadas mediadas por titanoceno(III).⁴⁶ En el 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 titanio(IV). Tras la protonación se obtienen los correspondientes productos de reducción (Esquema 31).



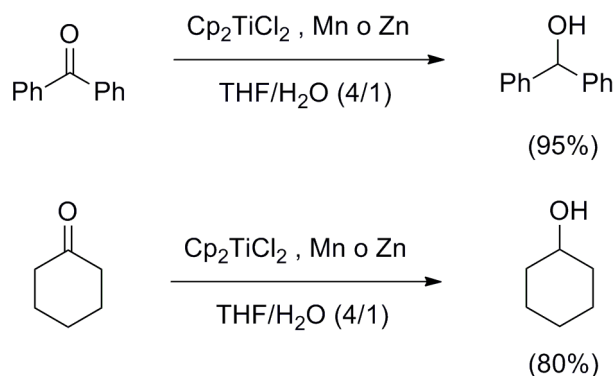
Esquema 31

En nuestro laboratorio también se han realizado estudios sobre la reducción de cetonas, tanto alifáticas como cíclicas, con titanoceno(III) y mezclas THF/ H_2O ⁴⁷ o incluso H_2O pura como disolvente.⁴⁸

⁴⁶ L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2013-2015.

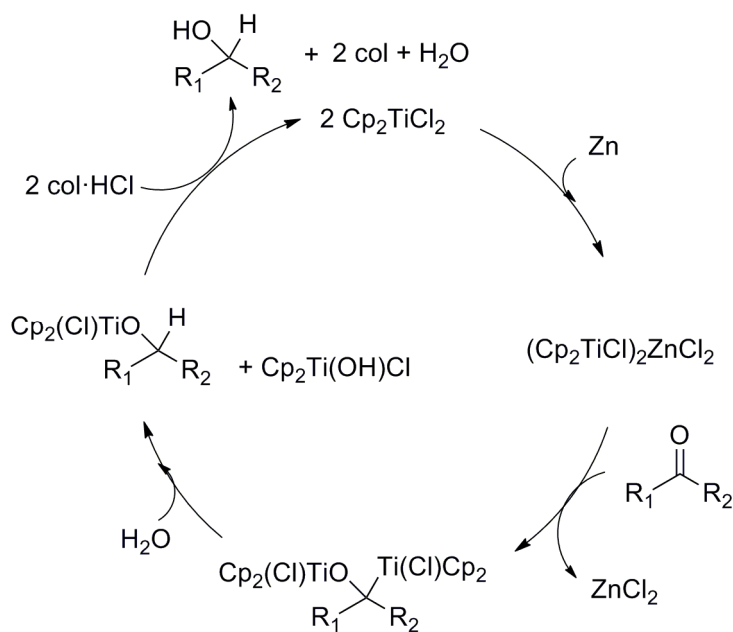
⁴⁷ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1079-1082.

⁴⁸ J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis* **2005**, 2619-2622.



Esquema 32

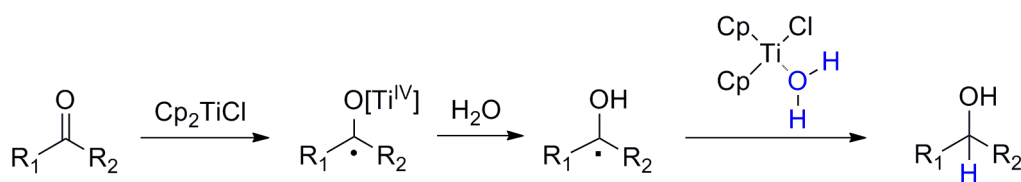
Además, en este mismo trabajo, se desarrolló un nuevo método catalítico de reducción, empleando clorhidrato de colidinio como regenerador del Cp_2TiCl_2 . En el ciclo catalítico se propone la formación de un alquil-titanio(IV) y su posterior protonólisis.



Esquema 33

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).⁴⁹

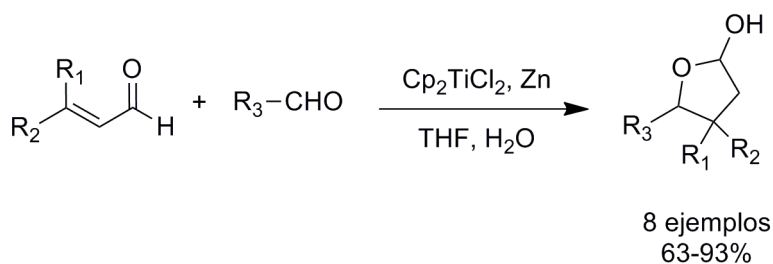
⁴⁹ M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans*, **2010**, 39, 8796-8800.



Esquema 34

c). Reacciones de adición tipo Michael

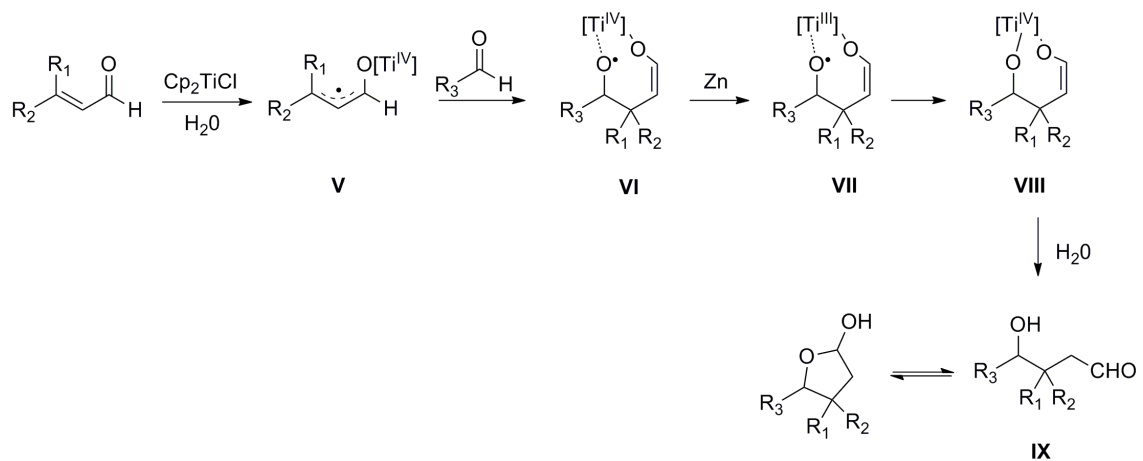
La adición de agentes nucleófilos sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados es una de las reacciones más generales para la formación de enlace C-C. Los aldehídos son reactivos nucleófilos que, en principio, no podrían actuar como especies reactivas en este tipo de reacciones. Sin embargo, en nuestro 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.⁵⁰



Esquema 35

El mecanismo propuesto comienza con una transferencia monoeléctrica del Cp_2TiCl al aldehído α,β -insaturado para dar el 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

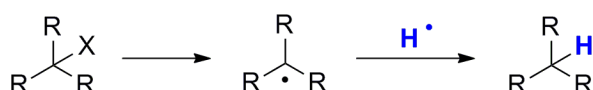
⁵⁰ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.



1.5. Reducción de radicales carbonados con titanoceno(III) y agua

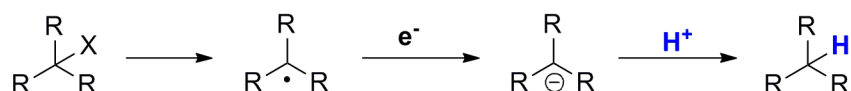
La reducción de radicales carbonados es un proceso esencial y ampliamente extendido en química orgánica.¹ Este proceso puede ocurrir mediante tres mecanismos:

Mecanismo A: Por transferencia directa de un átomo de hidrógeno desde un dador de átomo de hidrógeno como 1,4-ciclohexadieno, Bu_3SnH o tioles.¹



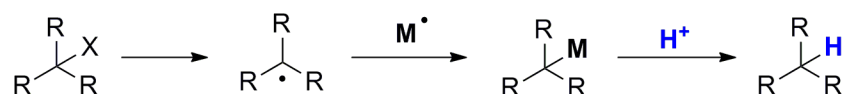
Esquema 36

Mecanismo B: Por reducción, mediante procesos de esfera externa, al correspondiente carbanión y posterior protonación.



Esquema 37

Mecanismo C: Mediante captura por especies metálicas de los radicales intermedios, generando los correspondientes enlaces C-M, y posterior protonólisis.



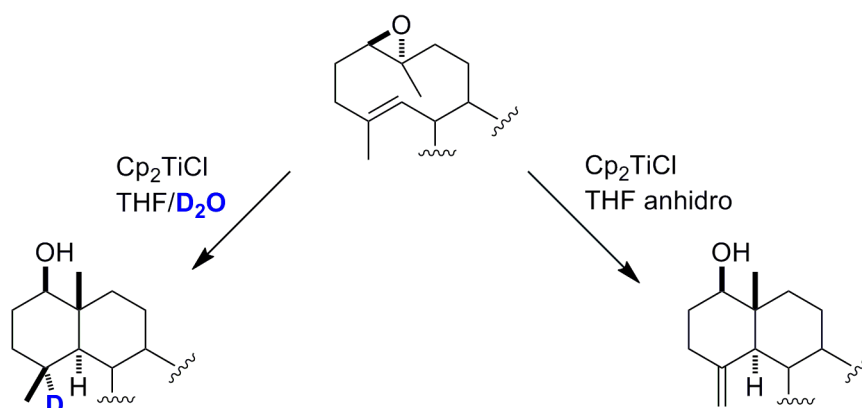
Esquema 38

Generalmente se ha creído que el agua es inerte frente a radicales libres⁵¹ y, por tanto, solo actúa en la última etapa de los procesos tipo *B* y *C*. Esta inercia química frente a radicales se asocia a la alta energía de disociación del enlace H-OH (EDE=

⁵¹ *Stereochemistry of Radicals Reactions*, Eds.: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, VCH, Weinheim, 1996.

$117.59 \pm 0.07 \text{ kcal mol}^{-1}$),⁵² lo que impediría la transferencia directa de un átomo de hidrógeno del agua.

Sin embargo, en trabajos desarrollados por nuestro grupo de investigación entre 2001 y 2004, se tuvieron evidencias de que el agua, en determinadas condiciones, puede actuar como donador de átomo de hidrógeno. Se observó que la simple adición o no de agua al medio de reacción controlaba la etapa final en reacciones de ciclación⁵³ (Ver 1.2, apartado **d**) y Esquema 39) y en reacciones de ciclación radicalaria en cascada,⁵⁴ dando lugar a los correspondientes productos reducidos o a los alquenos exocíclicos respectivamente (Esquema 40).

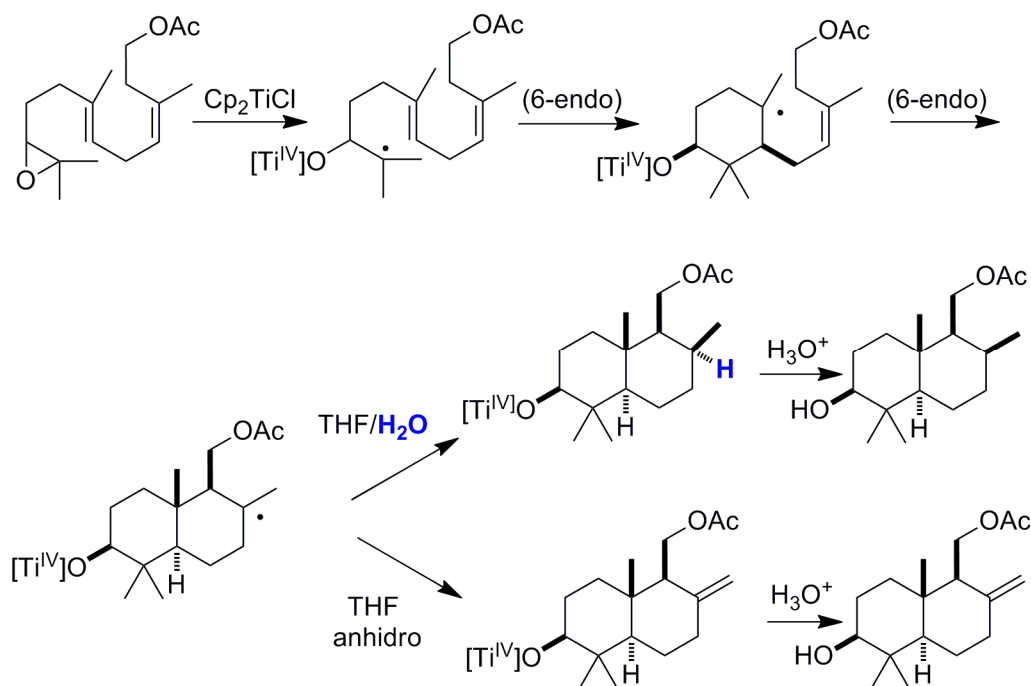


Esquema 39

⁵² B. Ruscic, A. F. Wagner, L. B. Harding, R. L. Asher, D. Feller, D. A. Dixon, K. A. Peterson, Y. Song, X. Qian, C.-Y. Ng, J. Liu, W. Chen, D. W. Schwenke, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2727-2747.

⁵³ A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

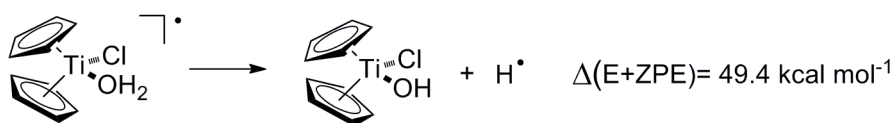
⁵⁴ (a) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078; (b) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



Esquema 40

En 2006, nuestro grupo demostró, tanto teórica como experimentalmente, que el agua se coordina al complejo bis (ciclopentadienil)titanio(III) y, así, es capaz de transferir un átomo de hidrógeno a radicales carbonados primarios, secundarios y terciarios.⁵⁵

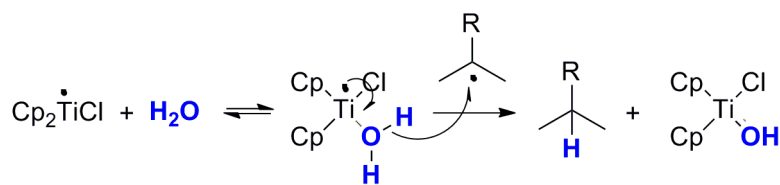
Cálculos teóricos demostraron que la energía de disociación del enlace O-H del agua (EDE), se ve afectada por la coordinación al titanoceno(III). Así, esta energía calculada para el enlace O-H pasa de $108.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el agua libre a $49.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el acuocomplejo formado.



Esquema 41

Con estas evidencias se propone que el agua se coordina al titanoceno(III) formando un acuocomplejo. Este actúa como donador de átomo de hidrógeno mediante un proceso de transferencia monoeléctronica de esfera interna al átomo de oxígeno coordinado, como podemos ver en el siguiente esquema.

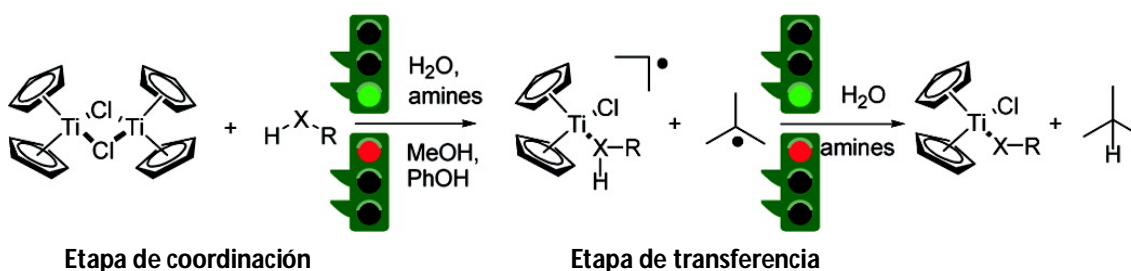
⁵⁵ J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.



Esquema 42

Este comportamiento del agua no es exclusivo para titanoceno(III), ya que, paralelamente al desarrollo de los trabajos anteriores, Wood y col. describieron el uso de agua como fuente de átomo de hidrógeno en distintas reacciones mediadas por trialquilboranos,⁵⁶ aunque el mecanismo propuesto es diferente.

Cabe pensar que, al igual que el agua es capaz de unirse al titanoceno(III) y transferir un átomo de hidrógeno, otras moléculas tipo aminas o alcoholes también pudieran dar este proceso. Así, en 2010, se estudió la reactividad de H₂O, MeOH, PhOH, NH₃, MeNH₂, Me₂NH como donadores de átomo de hidrógeno en presencia de titanoceno(III).⁵⁷ Los resultados obtenidos concluyeron que aunque MeOH y PhOH son, teóricamente, buenos transferentes de átomo de hidrógeno, no daban buenos resultados en la reducción de radicales estudiada. Esto es debido a que, previa a la etapa de transferencia, existe un proceso de coordinación que limita el proceso (Esquema 43). Estos trabajos demuestran que, entre los compuestos estudiados, el agua es el mejor donador de átomo de hidrógeno.



Esquema 43

⁵⁶ (a) Desoxigenación de xantatos: D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515; (b) Deshalogenación de yoduros de alquilo y desoxigenación de alcoholes secundarios: M. R. Medeiros, L. N. Schacherer, D. A. Spiegel, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4427-4429.

⁵⁷ M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748-12756.

Recientemente, se han llevado a cabo nuevos estudios para tratar de elucidar la estructura del acuocomplejo de titanio(III).⁵⁸ Empleando una serie de técnicas como espectroscopía de resonancia electrónica paramagnética (EPR) y voltametría cíclica (VC), así como cálculos teóricos se ha propuesto que las especies activas en los procesos de transferencia de átomo de hidrógeno son las mostradas en la siguiente figura.

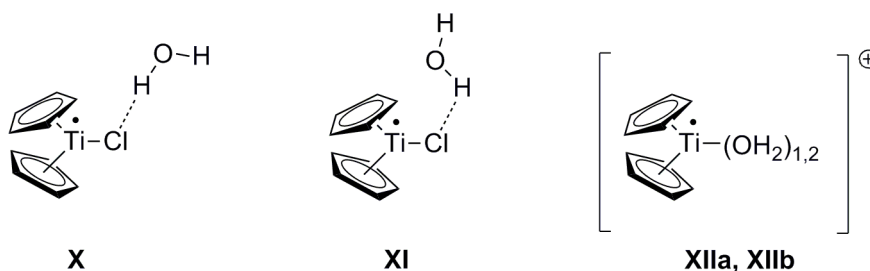
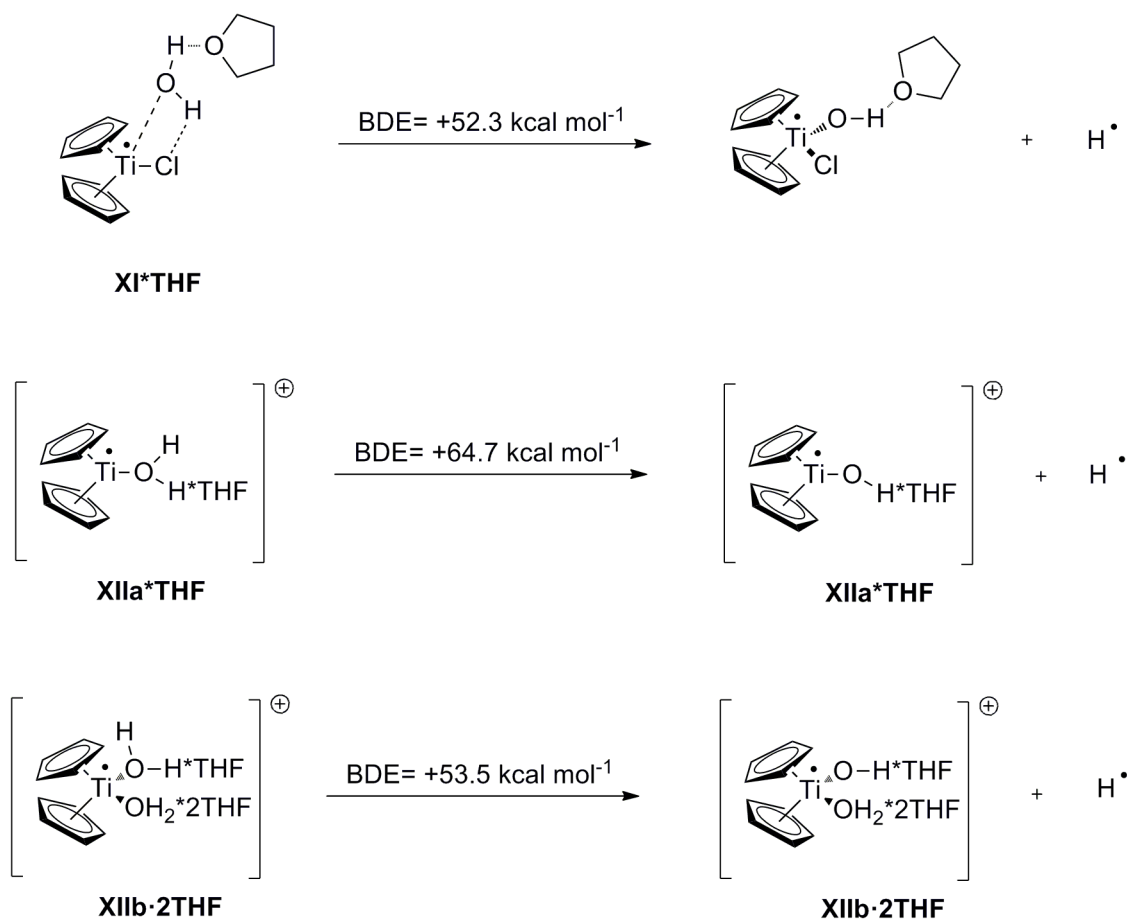


Figura 7

Los cálculos teóricos predicen que entre los complejos **X** y **XI**, este último está más favorecido debido a que el oxígeno puede interaccionar con el titanio. Los complejos catiónicos **XIIa y XIIb** se forman debido a la presencia de ZnCl₂ en el medio, ya que los estudios se han llevado a cabo con Cp₂TiCl reducido a partir de Cp₂TiCl₂ y Zn.

También se han calculado las energía de disociación de enlace (EDE) para las estructuras propuestas. Para ello se tiene en cuenta la presencia del THF empleado como disolvente. El THF se coordinará por puentes de hidrógeno a las moléculas de agua de los complejos estudiados **XI**, **XIIa** y **XIIb**. Previa a la etapa de transferencia de átomo de hidrógeno, uno de los hidrógenos quedará libre de THF, para el ataque del radical.

⁵⁸ A. Gänsauer, M Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. v. Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266-3270.



Esquema 44

De nuevo, los valores de energía de disociación del enlace H-OH del agua obtenidos para estos acuocomplejos suponen una notable disminución respecto al valor calculado para el agua libre, aproximadamente de 40 kcal mol^{-1} .

Con todos estos antecedentes queda demostrado que en presencia de Cp_2TiCl , el agua es capaz de transferir átomos de hidrógeno a diferentes especies radicalarias.

2. COMPLEJOS DE ALIL-PALADIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Uno de los mayores avances en Química Orgánica ha sido el empleo de metales de transición para catalizar reacciones de formación de enlace C-C. Prueba de ello es el Nobel de Química de 2010 otorgado a los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por el desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Y es que los complejos que forma este metal son muy usados en Química Organometálica, debido a su fácil preparación y manejo, su quimioselectividad, su versatilidad y su aplicación en síntesis enantioselectiva.

El paladio se presenta, fundamentalmente, en dos estados de oxidación estables, Pd(0) y Pd(II), de fácil interconversión. Cada estado presenta su propia reactividad química, lo que confiere a sus complejos gran versatilidad.

2.1. Características de los complejos de paladio(II)

La mayoría de los complejos de paladio se obtienen a partir del cloruro de paladio(II). Este oligómero $[\text{PdCl}_2]_n$ (Figura 8) es comercial, de color marrón e insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos.

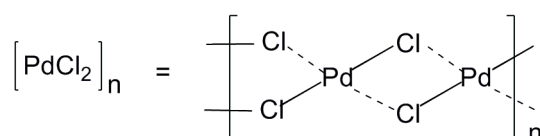


Figura 8

Esta estructura oligomérica se rompe fácilmente en presencia de ligandos dadores de electrones, dando lugar a complejos de tipo PdCl_2L_2 . Estos complejos son estables al aire y solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

En este sentido son muy comunes los complejos de nitrilos orgánicos, $\text{PdCl}_2(\text{RCN})_2$, sobre todo benzonitrilo y acetonitrilo. Se preparan, de manera sencilla, por agitación de PdCl_2 en el nitrilo como disolvente. En estos complejos, el grupo nitrilo es lo suficientemente lábil para dejar vacantes de coordinación, que permitan la unión de los sustratos de la reacción.

Igualmente empleado es el complejo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, de color amarillo, estable al aire y fácil de sintetizar. Los ligandos fosfina no son tan lábiles como los ligandos nitrilo, así que este complejo no suele usarse en reacciones catalizadas por complejos

de Pd(II), sino que se emplean como precatalizadores en procesos catalizados por Pd(0).

Otro complejo de paladio(II), muy usado como precursor del catalizador de Pd(0), es el complejo comercial Pd(OAc)₂ que es estable al aire y soluble en la mayoría de disolventes orgánicos.

En general, los complejos de paladio(II) se caracterizan por ser electrófilos, por tanto, tendrán tendencia a reaccionar con compuestos ricos en electrones como olefinas o compuestos aromáticos.

2.2. Características de los complejos de paladio(0)

El complejo de paladio(0) más empleado en catálisis es el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), Pd(PPh₃)₄. Este complejo es sensible al aire, por lo que su preparación requiere atmósfera inerte.

Otro de los complejos más utilizados es el bis(dibencilidenacetona) paladio(0), Pd(dba)₂, que en su forma cristalina se presenta como [Pd₂(dba)₃]·dba.⁵⁹

Debido a que los complejos de Pd(0) bien no son estables al aire o bien su preparación es más tediosa, se emplea la estrategia de generarlos *in situ* a partir de complejos de paladio(II), como se ha comentado anteriormente.

La naturaleza de estos complejos de paladio(0) es nucleófila y básica, por lo que normalmente catalizan reacciones que implican haluros, acetatos o triflatos.

2.3. Características de los complejos η³-alil-paladio o π-alil-paladio

a). Complejos mono (η³-alil)paladio

En 1965, Smith llevó a cabo la primera descripción de un complejo η³-alil-metal, en concreto, el complejo dímero [PdCl₂(C₃H₅)]₂.⁶⁰

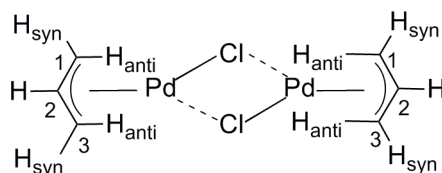


Figura 9

⁵⁹ (a) Y. Takahashi, T. Ito, S. Sakai, Y. Ishii, *Chem. Comm.* **1970**, 1065-1066; (b) T Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, J. J. Bonnet, J. A. Ibers, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253-266.

⁶⁰ A. E. Smith, *Acta Cryst.* **1965**, 18, 331-340.

El ligando η^3 -alilo tiene distancias de enlace C-C similares (1.357 Å y 1.395 Å) y un ángulo C-C-C de 119.8° . La estructura que forman los átomos de Pd y Cl es cercana a plano cuadrada y es perpendicular al plano de los grupos alilo, formando un ángulo de 111.5° . Los sustituyentes del grupo alilo se denominan *anti* y *syn* respecto al sustituyente en C2.

Los ligandos alilo se encuentran en equilibrio fluxional, pudiendo unirse como η^1 -alil-metal o η^3 -alil metal. Esto posibilita la isomerización de los sustituyentes *syn* y *anti*⁶¹ y es el responsable de la estereoquímica observada en ciertos procesos mediados por complejos η^3 -alil-paladio.

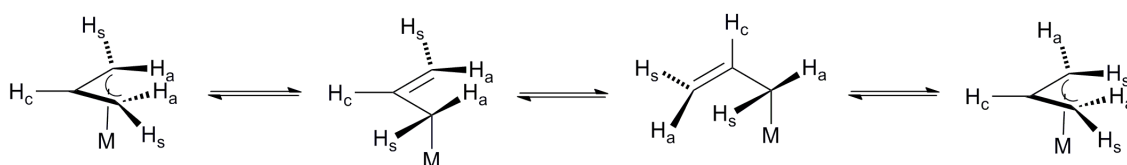
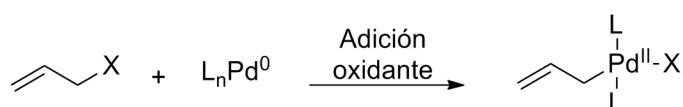


Figura 10

Estos complejos pueden sintetizarse por distintos métodos, destacando entre ellos la adición oxidante de un sustrato alílico sobre un metal en bajo estado de oxidación, como Pd(0). Muchos sustratos alílicos, como haluros, ésteres, éteres, carbonatos, etc, son reactivos hacia estos metales; es por ello que este proceso sea uno de los métodos más generales de síntesis de complejos alil-paladio.

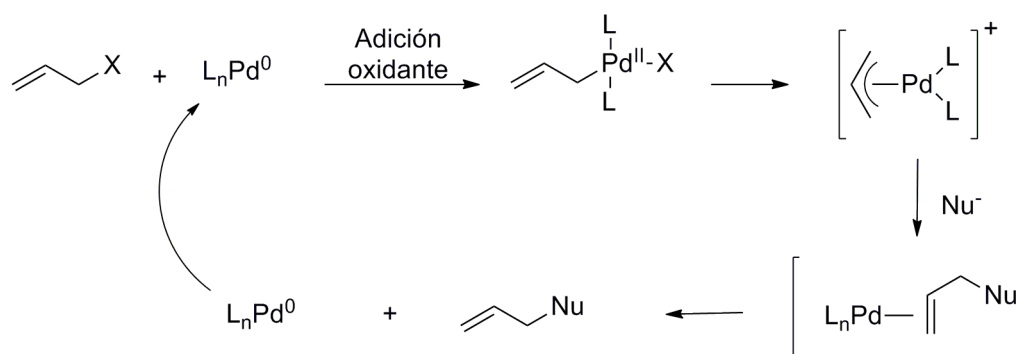


Esquema 45

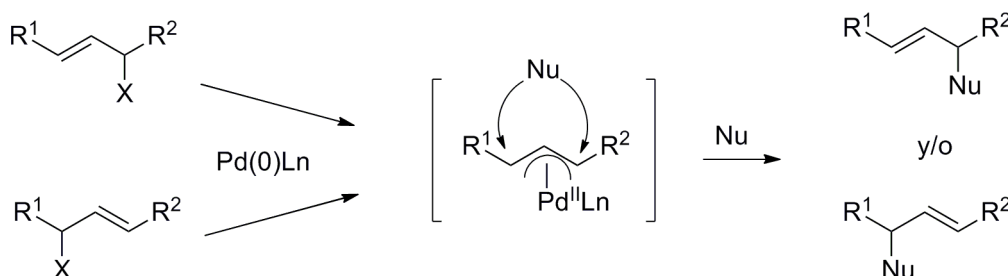
Estos complejos presentan un carácter electrófilo. Una de las primeras aplicaciones en síntesis de estos complejos fue descrita por Tsuji y col., que observaron que en presencia de ligandos fuertemente coordinantes, como fosfinas o DMSO, estos complejos eran atacados fácilmente por nucleófilos.⁶²

⁶¹ F. A. Cotton, J. W. Faller, A. Musco, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 179-182.

⁶² J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388.



La reacción es regioselectiva, ocurriendo normalmente el ataque en la posición menos sustituida del intermedio η^3 -alil-paladio.

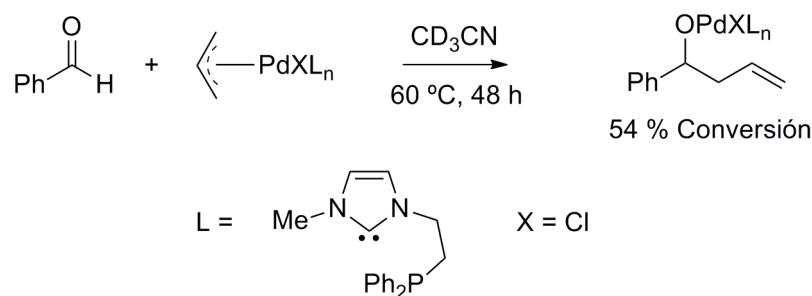


Además, la reacción es altamente estereoselectiva, observándose normalmente una retención total de la configuración, debido a dos inversiones: una primera inversión en la adición oxidante y una segunda inversión en la alquilación del η^3 -alil-paladio.⁶³

Recientemente se ha descrito que la presencia de ciertos ligandos en la esfera de coordinación del complejo η^3 -alil-paladio puede cambiar la reactividad del mismo. En este sentido, la presencia de carbenos N-heterocíclicos, ligandos fuertemente donadores, hace que disminuya la electrofilia de los complejos y, así, se comporten como especies nucleófilas, pudiéndose llevar a cabo reacciones de alilación.⁶⁴

⁶³ T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767-7768.

⁶⁴ N. T. Barezak, R. E. Grote, E. R. Jarvo, *Organometallics* **2007**, *26*, 4863-4865.



Esquema 48

b). Complejos bis (η^3 -alil)paladio

En 1996, el grupo del Prof. Yamamoto demostró que los complejos de bis(η^3 -alil)paladio presentan carácter electrófilo.⁶⁵

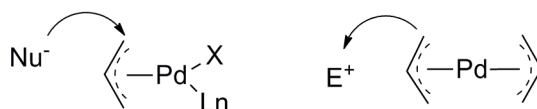
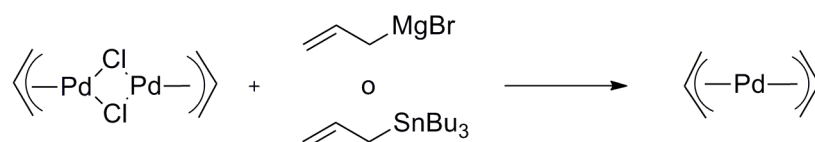


Figura 11

Estos complejos se obtienen fácilmente por reacción de complejos mono-alil-paladio (o sus correspondientes especies dimeras), con especies alilmetal, como reactivos de Grignard o alil-estannanos.⁶⁶



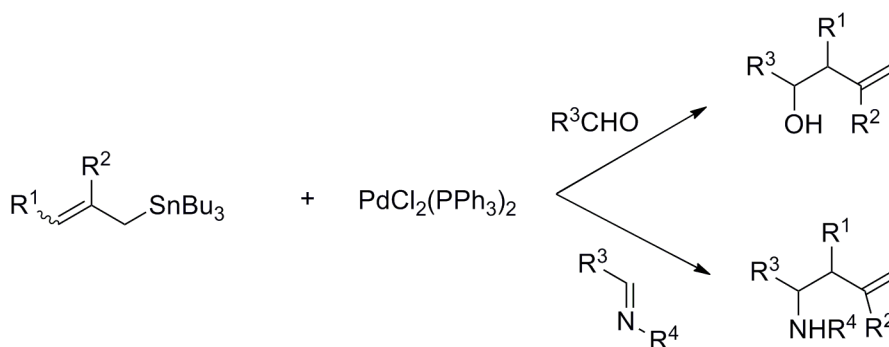
Esquema 49

Estos complejos en presencia de compuestos electrófilos carbonados dan lugar a la formación de enlaces C-C. Así, reaccionan con aldehídos⁶⁷ o iminas aromáticas⁶⁵ para dar los correspondientes alcoholes o aminas homoalílicas.

⁶⁵ H. Nakamura, H. Iwama, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6641-6647.

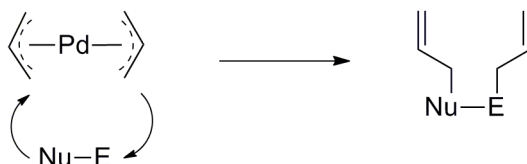
⁶⁶ H. Nakamura, K. Aoyagi, J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 372-377.

⁶⁷ H. Nakamura, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1273-1274.



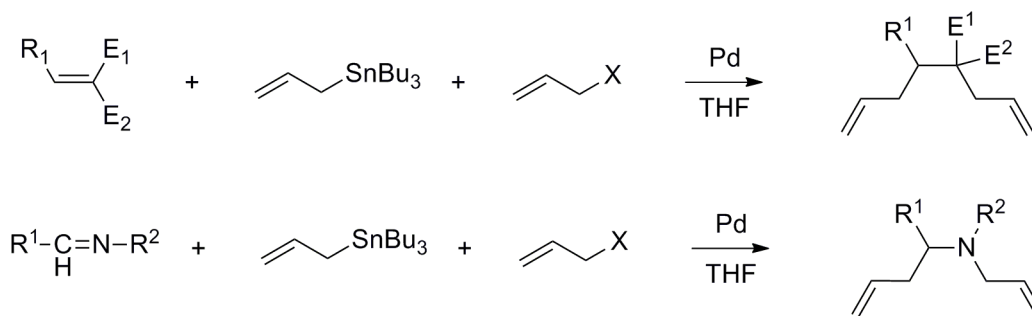
Esquema 50

Debido a la doble reactividad de los dos grupos alilo del complejo bis(η^3 -alil)paladio, puede darse el ataque electrófilo sobre uno de los alilos, seguido del ataque nucleófilo sobre el otro.



Esquema 51

Así, en sustratos que poseen carbonos nucleófilos y electrófilos se pueden obtener los correspondientes compuestos doblemente alilados.^{66,68}



Esquema 52

Igualmente ocurre en la versión intramolecular de la reacción, en la que las dos unidades η^3 -alilo del complejo bis(η^3 -alil)paladio están unidas por una cadena carbonada (Figura 12), permitiendo la obtención de productos cíclicos.⁶⁶

⁶⁸ H. Nakamura, J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8113-8114.

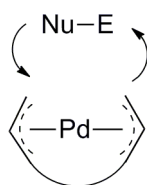
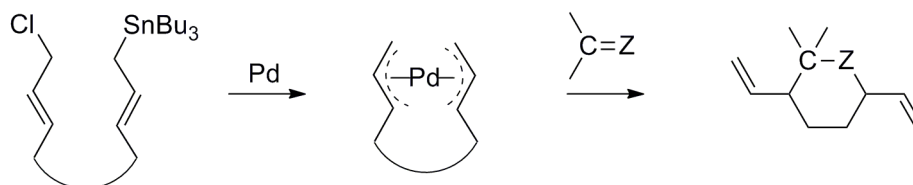


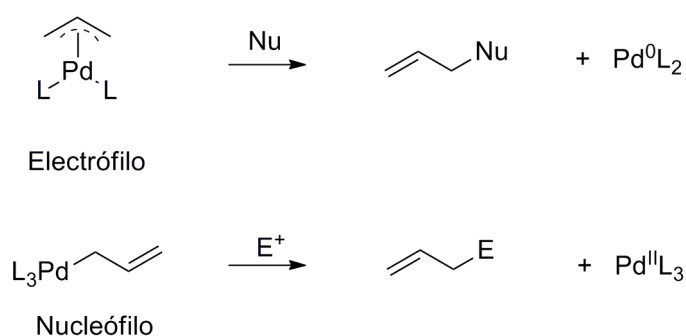
Figura 12



Esquema 53

2.4. Características de los complejos η^1 -alil-paladio o σ -alil-paladio

Aunque la mayoría de reacciones que involucran complejos mono-alil-paladio implican la reacción de estos frente a nucleófilos, existen ciertos complejos de η^1 -alil-paladio que reaccionan frente a electrófilos.



Esquema 54

En este sentido, Kurosawa y col. realizaron los primeros trabajos de síntesis de estos complejos⁶⁹ y posterior aplicación en reacciones con electrófilos.⁷⁰

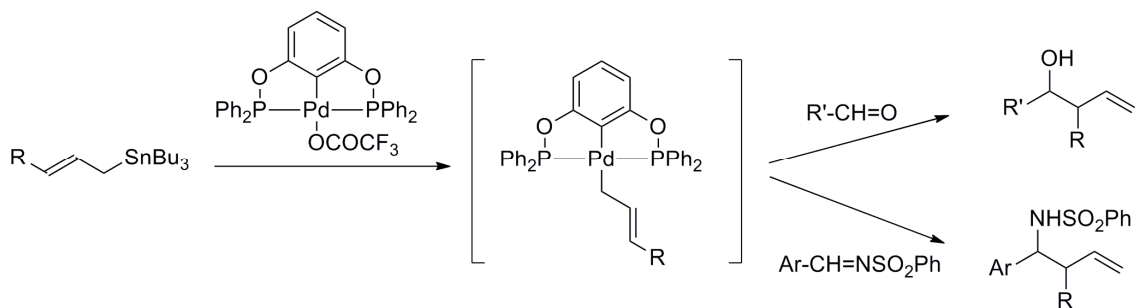
El grupo de Szabó mejoró la metodología haciendo uso de complejos de paladio "tipo pinza" en cantidades subestequiométricas en reacciones de alilación de aldehídos e iminas aromáticas.⁷¹ En este trabajo se sugiere que la generación catalítica de un

⁶⁹ S. Numata, R. Okawara, H. Kurosawa, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1737-1741.

⁷⁰ H. Kurosawa, A. Urabe, K. Miki, N. Kasai, *Organometallics* **1986**, *5*, 2002-2008.

⁷¹ N. Solin, J. Kjellgren, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3656-3658.

intermedio η^1 -alilpaladio coordinado a un ligando electrón donante proporciona una reactividad nucleófila al resto alilo.



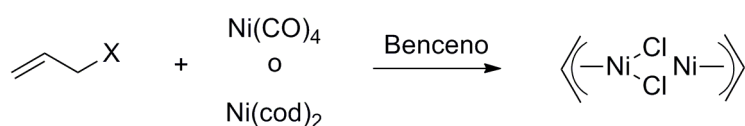
Esquema 55

3. COMPLEJOS DE ALIL-NIQUEL EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Al igual que los complejos de paladio, los complejos de níquel han sido muy utilizados en las últimas décadas coincidiendo con el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado. Una de las ventajas de emplear níquel como catalizador es su bajo coste, si bien alguno de los complejos que forma como $\text{Ni}(\text{CO})_4$, son tóxicos o carcinogénicos. Los estados de oxidación más frecuentes que presenta el níquel en sus complejos son Ni^0 (d^{10}) y Ni^{2+} (d^8). Estos complejos pueden presentar estructuras tetraédrica o planocuadrada, siendo en todos los casos compuestos diamagnéticos.⁷² En esta introducción nos centraremos en complejos de η^3 -alil-níquel o π -alil-níquel.

3.1. Complejos de η^3 -alil-níquel en síntesis orgánica

Los complejos de η^3 -alil-níquel son muy útiles en síntesis orgánica. Los haluros de η^3 -alil-níquel se generan por reacción de haluros alílicos con complejos de níquel(0) como carbonilos de níquel o $\text{Ni}(\text{COD})_2$, en disolventes no polares como benceno.⁷³ Los complejos obtenidos son sólidos cristalinos de color rojo oscuro a marrón y bastante sensibles al aire en disolución. Esta reacción tolera una gran variedad de grupos funcionales en la cadena alílica y permite la preparación de complejos de distinta funcionalización y con gran utilidad en síntesis.



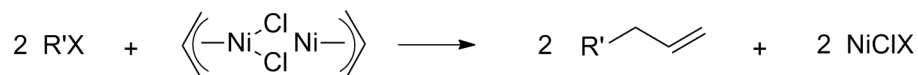
Esquema 56

Aunque los complejos de η^3 -alil-níquel son isoestructurales e isoelectrónicos a los complejos de η^3 -alil-paladio, su química es diferente. Mientras estos últimos son buenos electrófilos, los complejos η^3 -alil-níquel se comportan como nucleófilos, reaccionando con haluros orgánicos, aldehídos y cetonas transfiriéndoles el grupo alilo.⁷²

⁷² *Modern Organonickel Chemistry*, Ed.: Y. Tamaru, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

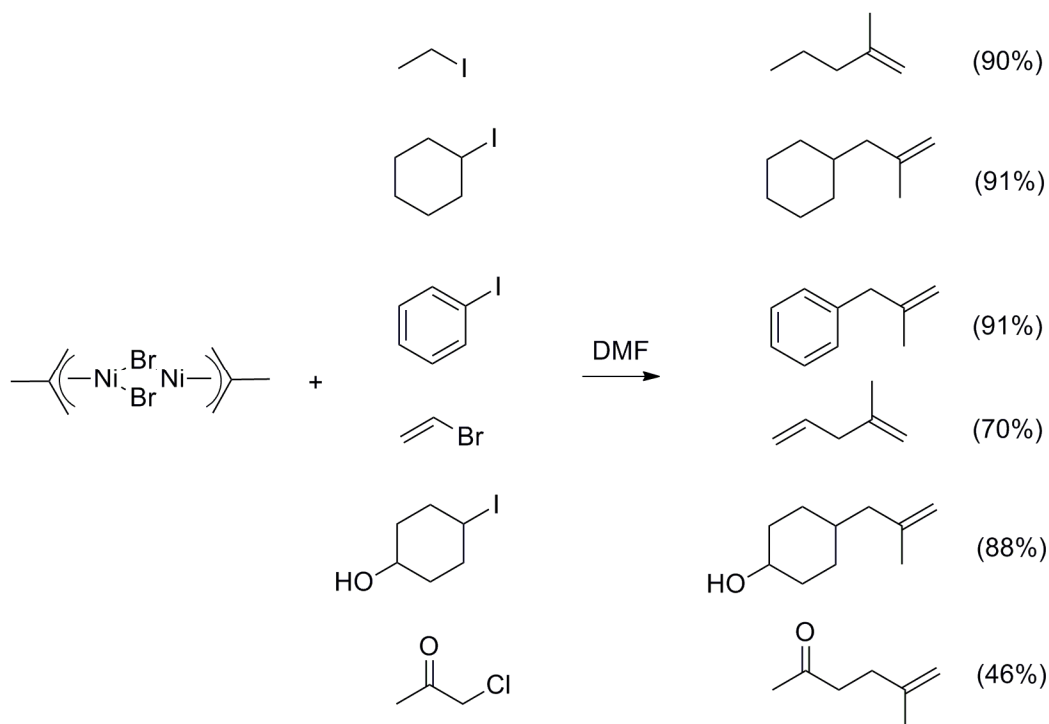
⁷³ *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, Eds.: J. P. Collman, L. S. Hegeudus, J. R. Norton, R. G. Finke, University Science Books, Miley Valey, **1987**.

En 1967, Corey y Semmelhack describieron la alilación de haluros orgánicos.⁷⁴ Tras sintetizar los correspondientes complejos de alil-níquel, los hicieron reaccionar con yoduros y bromuros alquílicos, vinílicos y arílicos en disolventes polares.



Esquema 57

Cuando se utilizan complejos de alil-níquel no simétricos, la reacción puede darse en dos posiciones distintas, aunque se observa una alta selectividad hacia el acoplamiento en la posición menos sustituida.²⁶



Esquema 58

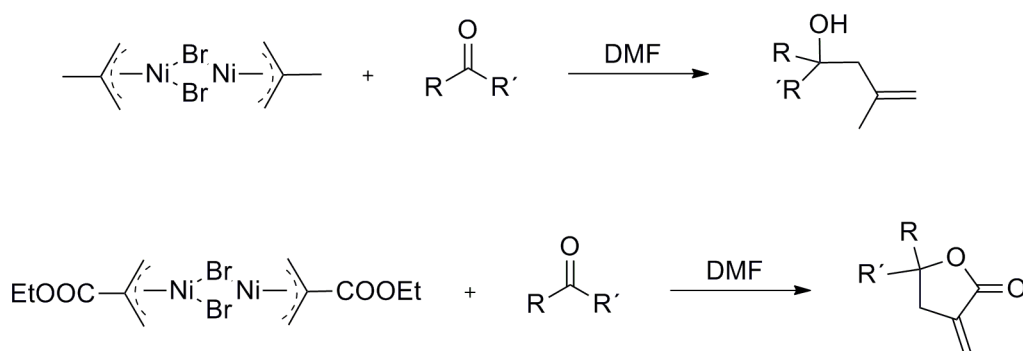
En 1985, Hegedus y col profundizaron en el estudio del mecanismo de la reacción, mostrando evidencias de que la reacción ocurría a través de especie de Ni^{I} ,⁷⁵ desechando el mecanismo propuesto diez años antes basado en un proceso radicalario en cadena.⁷⁶ Este mismo grupo presentó la alilación de compuestos carbonílicos, tanto aldehídos como cetonas, logrando además de forma sencilla la síntesis de distintas α -

⁷⁴ E. J. Corey, M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2755-2757.

⁷⁵ L. S. Hegedus, D. H. P. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5663-5669.

⁷⁶ L. S. Hegedus, L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 459-460.

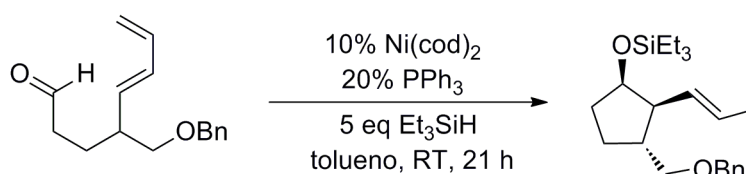
metileno- γ -butirolactonas, que son de gran interés debido a su actividad como agentes antitumorales.⁷⁷



Esquema 59

Los complejos de alil-níquel son considerablemente menos reactivos que los correspondientes complejos de litio, magnesio o zinc, pero también son más selectivos. Son reactivos frente a aldehídos, cetonas y 1,2-dicetonas, ocurriendo en este último caso, una única adición incluso en presencia de exceso de complejo de alil-níquel o adición de CuI. En cetonas α,β -insaturadas, ocurre la adición en las posiciones 1,2. Sin embargo, son inertes frente a nitrilos, ésteres, cloruros de ácido o amidas.

Estos complejos también se han empleado en reacciones de ciclación. En 1994, Mori y col. desarrollaron una reacción intramolecular y estereoselectiva de cetonas y 1,3-dienos (Esquema 60), a través de un intermedio de alil-níquel.⁷⁸



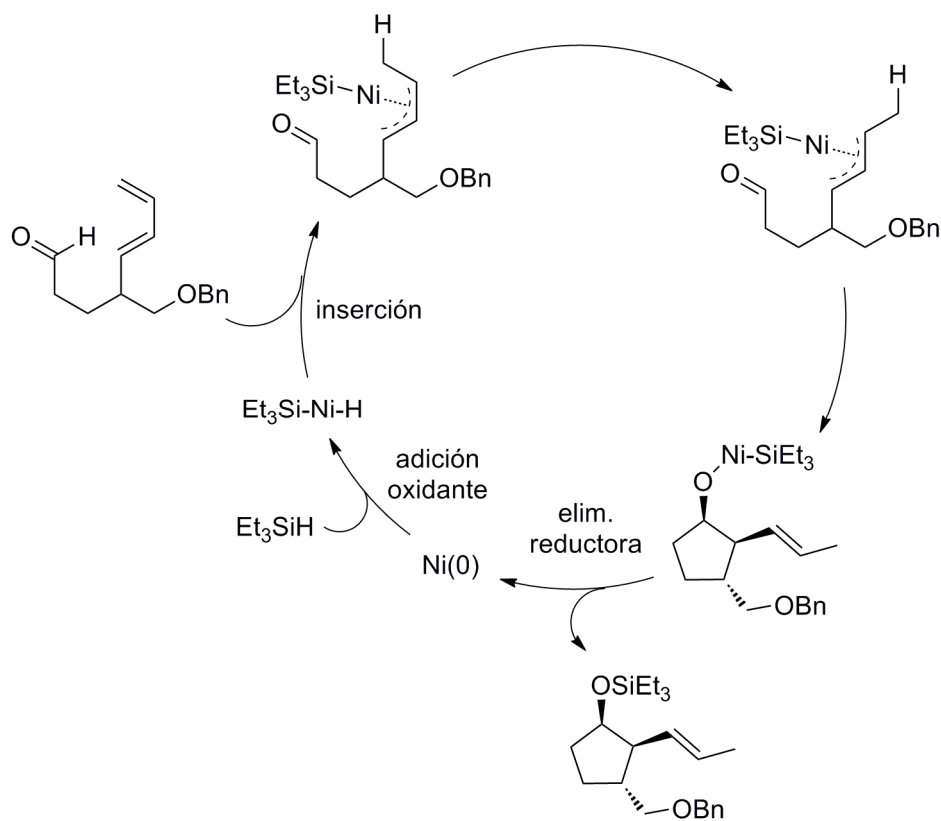
Esquema 60

En primer lugar ocurre la adición oxidante de Et₃SiH sobre Ni(0), seguida de la inserción y formación del alil-níquel. Tras la ciclación se produce la eliminación reductora, obteniéndose el producto final y recuperándose el Ni (0). Esta metodología

⁷⁷ L. S. Hegedus, S. D. Wagner, E. L. Waterman, K. Siirala-Hansen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 593-598.

⁷⁸ Y. Sato, M. Takimoto, K. Hayashi, T. Katsuhara, K. Takagi, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9771-9772.

permite el uso de níquel en cantidades subestequiométricas, debido a la regeneración del hidruro de níquel mediante Et_3SiH , cerrándose así el ciclo catalítico (Esquema 61).



Esquema 61

A pesar del interés y la utilidad que presentan los complejos de alil-níquel como especies nucleófilas, presentan ciertas desventajas relacionadas con su estabilidad. Esto ha hecho que, en comparación con otros reactivos alilantes, los complejos de alil-níquel no se hayan empleado ampliamente en síntesis orgánica.

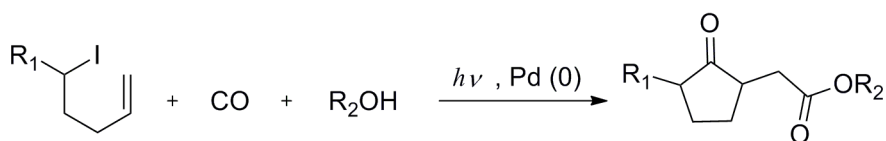
4. COMBINACIÓN DE QUÍMICA RADICALARIA Y CATÁLISIS CON METALES DE TRANSICIÓN

La química de radicales libres representa una interesante alternativa a las reacciones iónicas, debido a ciertas ventajas como la alta tolerancia a distintos grupos funcionales y las condiciones de reacción suaves que requieren.⁷⁹ Otra de las ventajas que presenta es que los radicales pueden ser fácilmente reducidos al carbanión u oxidados al carbocatión correspondiente. Sin embargo, en este último proceso es necesario el uso de cantidades estequiométricas de un reductor u oxidante.

Por otro lado, los metales de transición se han utilizado también para resolver problemas sintéticos, presentando un perfil complementario. Además su reactividad se puede modificar con la elección adecuada de sustratos, metales o ligandos. Una desventaja que presenta la catálisis con metales de transición es que la optimización de las condiciones de reacción es, en algunos casos, difícil. En otros casos, las reacciones suelen ser lentas, por lo que se necesitan condiciones de reacción enérgicas para llevar a cabo las transformaciones requeridas.

En los últimos años, se han seguido nuevas estrategias que combinan las ventajas de la catálisis mediada por metales de transición y la química de radicales libres, que están demostrando ser muy útiles para el desarrollo de metodologías sintéticas eficientes. A continuación se muestran algunos ejemplos.

En 2002, el grupo del Prof. Ryu presentó una reacción en cascada, a partir de haluros homoalílicos, catalizada por paladio y luz, dando lugar a distintas ciclopentanonas.⁸⁰



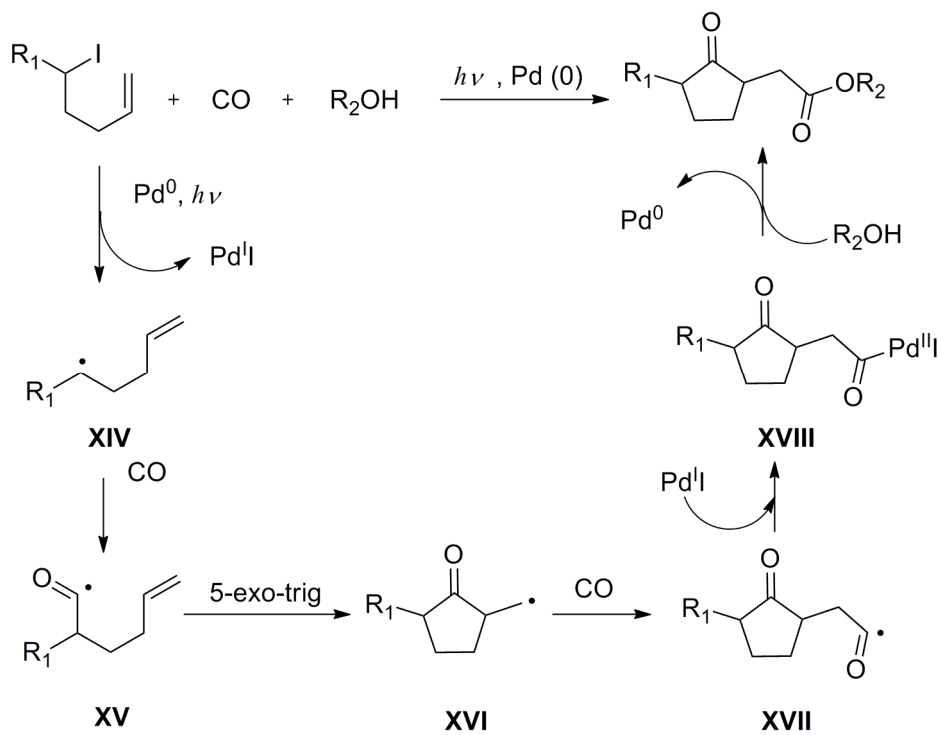
Esquema 62

El mecanismo propone que al irradiar con luz el haluro homoalílico en presencia del catalizador de Pd(0), se forma el radical homoalílico **XIV** y una especie de Pd(I). Tras la adición de CO a ese radical y formación del intermedio acilo **XV**, ocurre la ciclación 5-exo-trig. Seguidamente tras una nueva adición de CO, el radical **XVII** formado es

⁷⁹ *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Ed.: S. Z. Zard, Oxford University Press, Oxford, **2003**.

⁸⁰ I. Ryu, S. Kreimerman, F. Araki, S. Nishitani, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3812-3813.

atrapado por la especie de Pd(I) para dar una especie acil-paladio(I) (**XVIII**). En el último paso, el paladio es desplazado por la especie nucleófila, generándose el producto final.



Esquema 63

Este proceso no podría llevarse a cabo sin la combinación de química radicalaria y metales de transición, ya que los haluros alifáticos son inertes frente a complejos de Pd, debido a la baja reactividad que presenta el enlace carbono sp^3 -halógeno hacia la adición oxidante de Pd.⁸¹ Los complejos de Pd^I , se presentan como especies diméricas aislables y han sido empleadas, por ejemplo, en reacciones de aminación tipo Buchwald-Hartwig,⁸² en arilación de enolatos⁸³ o reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.⁸⁴

Estas estrategias también han servido para mejorar reacciones simples que no dan buenos resultados en condiciones de reacción polares. En este sentido Oshima y col. propusieron que el $CoCl_2$ media la deshidrohalogenación de haluros alquílicos con cloruro de dimetilfenilsililmagnesio ($SiCH_2MgCl$) para dar mayoritariamente el alqueno

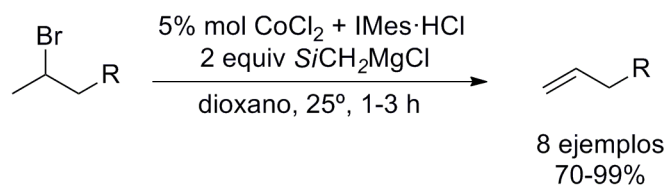
⁸¹ R. G. Pearson, P. E. Figdore, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1541-1547.

⁸² M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861-2873.

⁸³ T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545-1548.

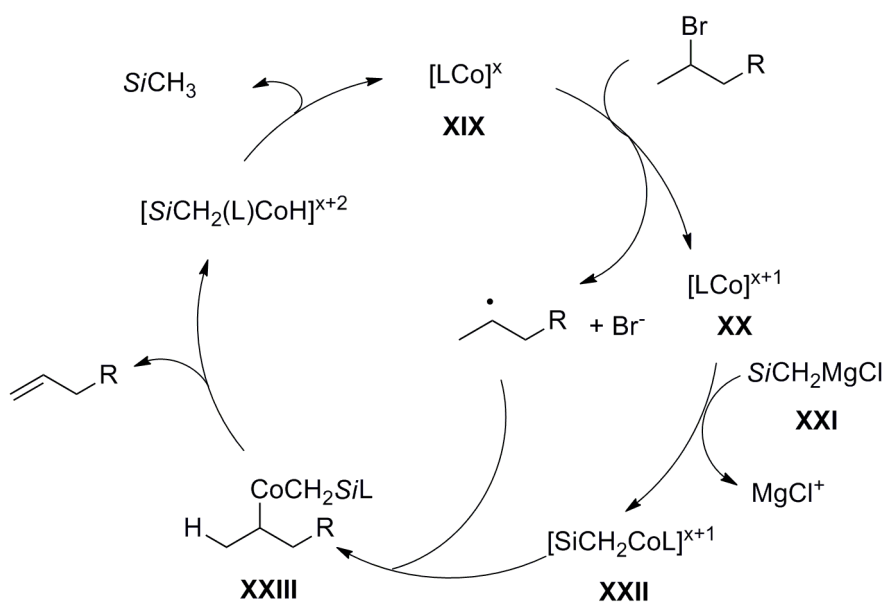
⁸⁴ T. E. Barder, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 898-904.

terminal en condiciones de reacción suave.⁸⁵ Por el contrario, la correspondiente eliminación iónica da lugar a mezclas de regioisómeros y estereoisómeros.



Esquema 64

El mecanismo implica una transferencia monoeléctrica del complejo de cobalto **XIX** al haluro de alquilo, formándose el radical alquílico. El reactivo de Grignard **XXI**, que funciona como aceptor de hidrógeno, es transmetalado por el complejo de cobalto **XX**. La captura del radical alquílico por el complejo **XXII** genera el complejo de alquil-cobalto **XXIII**. La β -eliminación de hidrógeno da lugar a los 1-alkeno correspondientes de forma selectiva.

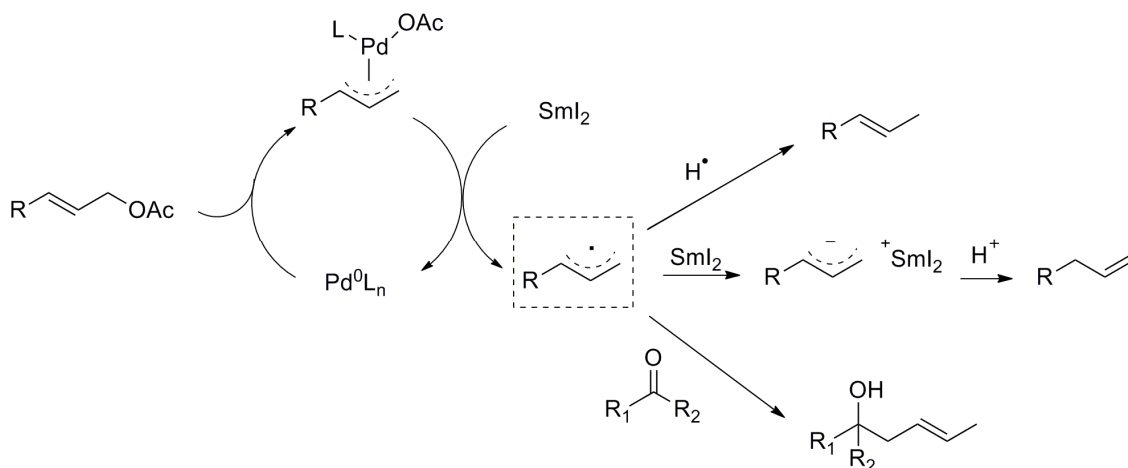


Esquema 65

También se han empleado agentes típicos de transferencia monoeléctrica, como Sml_2 o Cp_2TiCl_2 , junto con metales de transición. En 1986, Inanaga y col. introdujeron el uso del sistema $\text{Pd}(0)\text{-Sml}_2$ en la reducción de acetatos alílicos. Como se muestra en el Esquema 66, el complejo de paladio activa al acetato alílico por

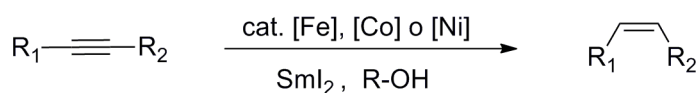
⁸⁵ T. Kobayashi, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. J. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11276-11277.

formación de un complejo η^3 -alil-paladio. El SmI_2 actúa, a continuación, como agente de transferencia monoeléctrico formando el correspondiente radical alílico. Este alil-radical puede ser reducido⁸⁶ o bien puede adicionarse, por ejemplo, sobre grupos carbonilos⁸⁷



Esquema 66

En 1991, este mismo grupo llevó a cabo la reducción selectiva de alquinos a alquenos *cis* mediada por SmI_2 combinado con catalizadores de metales de transición de la primera fila de la tabla periódica, como Fe, Co y Ni, y empleando un alcohol como donador de hidrógeno. La formación de los correspondientes hidruros metálicos es clave en esta reacción.⁸⁸



Esquema 67

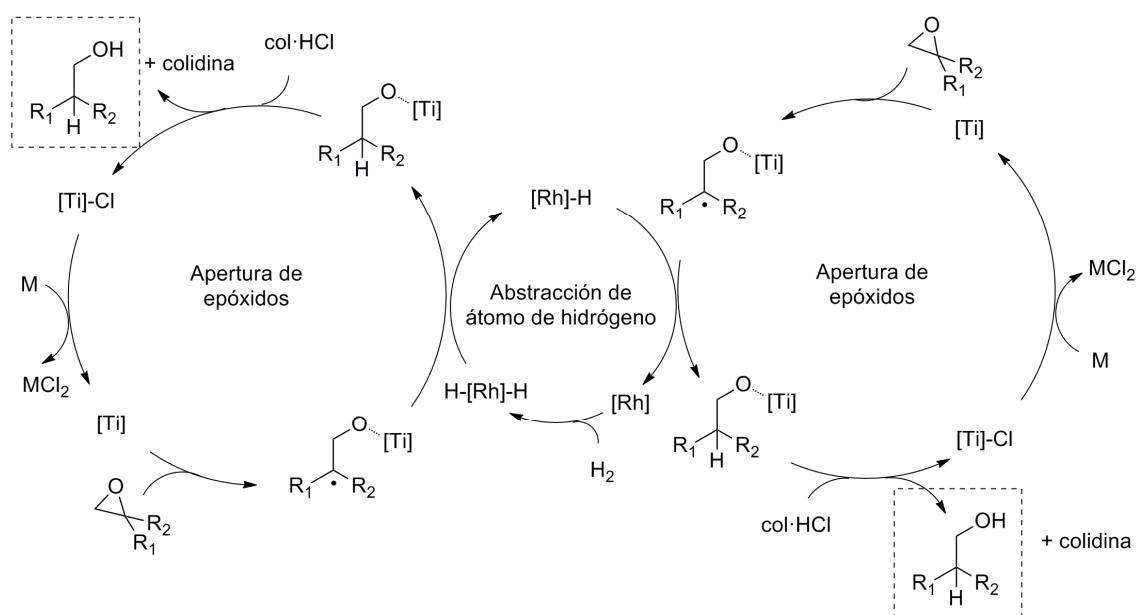
En 2008, Gänsauer y col. desarrollaron un método catalítico de apertura reductora de epóxidos⁸⁹ (Esquema 68). El sistema consiste en el empleo de Cp_2TiCl_2 , como agente de transferencia monoeléctrico para mediar la apertura radicalaria del epóxido, junto con un hidruro de rodio, para promover la transferencia de hidrógeno. El mecanismo de esta reacción es el propuesto en la siguiente combinación dos ciclos catalíticos.

⁸⁶ T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 601-602.

⁸⁷ T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1195-1196.

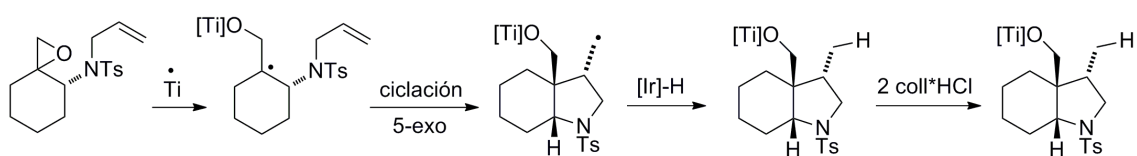
⁸⁸ J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Baba, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5559-5562.

⁸⁹ A. Gänsauer, C.-A. Fan, F. J. Piester, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6916-6917.



Esquema 68

En 2010, este mismo grupo extendió esta metodología a ciclaciones radicalarias. El concepto es el mismo que en el caso anterior, acoplar un mecanismo radicalario, en este caso, apertura de epóxido y ciclación, con un mecanismo de transferencia de átomo de H a través de la especie [Ir]-H, formada tras la adición oxidante de H₂ sobre el catalizador (IrCl(CO)(PPh₃)₂).



Esquema 69

Se puede concluir que esta estrategia de combinar química radicalaria con metales de transición permite llevar a cabo diferentes reacciones con buenos rendimientos y en condiciones de reacción suave, aprovechando las ventajas que ofrecen ambas químicas.

CAPÍTULO I

**REACCIONES DE ALILACIÓN DE
COMPUESTOS CARBONÍlicos CATALIZADAS
POR LOS SISTEMAS MULTIMETÁLICOS Ti/Pd
y Ti/Ni**

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

1. DIMERIZACIONES TIPO WURTZ

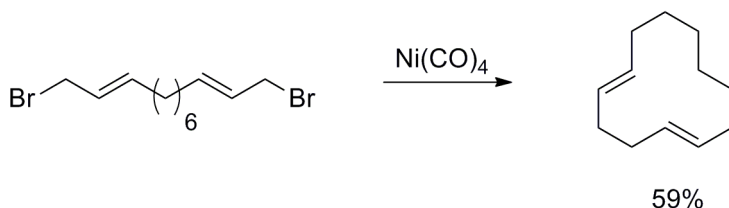
Los procedimientos experimentales clásicos para el homoacoplamiento tipo Würtz de haluros alquílicos mediados por sodio metálico, presentan distintos inconvenientes, por lo que su aplicación en síntesis orgánica no ha sido muy amplia.⁹⁰

El desarrollo de nuevos protocolos que mejoran el procedimiento original para el homoacoplamiento de haluros se han centrado en el uso de diferentes metales menos reactivos, como por ejemplo:

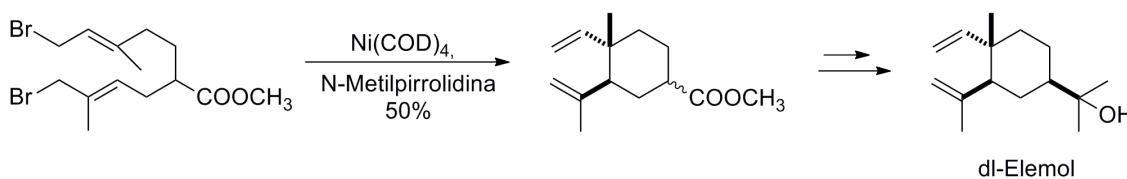
1.1. Dimerizaciones tipo Würtz a partir de haluros alílicos

NÍQUEL

El homoacoplamiento de haluros alílicos empleando $\text{Ni}(\text{CO})_4$ fue descrito por Webb en 1951.⁹¹ Posteriormente, esta metodología fue seguida por Corey y col. para la síntesis de 1,5-dienos cíclicos a partir de di-haluros de alilo⁹² (Esquema 70) y aplicada a la síntesis de distintos productos naturales⁹³ (Esquema 71).



Esquema 70



Esquema 71

⁹⁰ D. C. Billington, *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**.

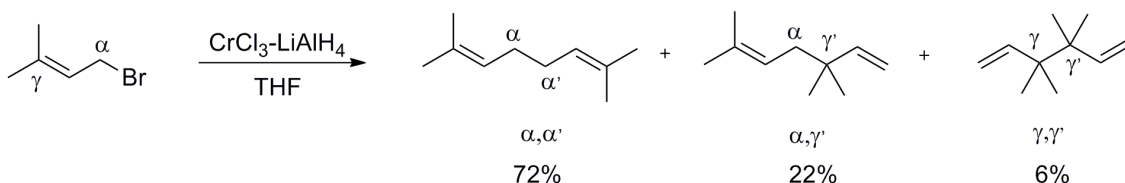
⁹¹ I. D. Webb, G. T. Borchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2654-2655.

⁹² (a) E. J. Corey, E. K. W. Wat, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2757-2758; (b) E. J. Corey, H. A. Kirst, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 667-668.

⁹³ (a) E. J. Corey, E. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2758-2759; (b) E. J. Corey, E. A. Broger, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1779-1782.

CROMO

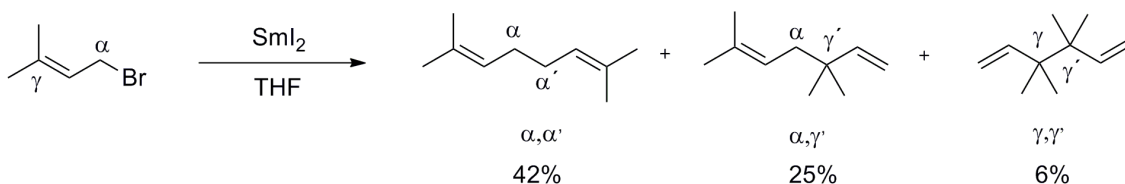
En 1978, Hiyama y col. emplearon $\text{CrCl}_3\text{-LiAlH}_4$ como agente reductor. Observaron que el producto mayoritario de la reacción es el de acoplamiento (α,α'), aunque también se observa el acoplamiento (α,γ') y, en menor proporción, (γ,γ').⁹⁴



Esquema 72

SAMARIO

En 1980, Kagan y col. describieron una síntesis mejorada de SmI_2 y la aplicación de este en diferentes reacciones, como por ejemplos el homoacoplamiento de haluros alílicos y bencílicos, encontrando resultados similares al los obtenidos con cromo por el grupo de Hiyama.⁹⁵



Esquema 73

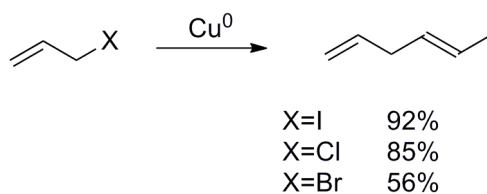
COBRE

Los grupos de Rieke y Ebert desarrollaron metodologías basadas en la adición oxidante de $\text{Cu}(0)$ a haluros alquílicos, vinílicos o arílicos.⁹⁶ Los organocobres formados se homoacoplan según el siguiente mecanismo propuesto (Esquema 75). En este caso, la generación de $\text{Cu}(0)$ de un tamaño de partícula determinado es clave en el desarrollo de la reacción.

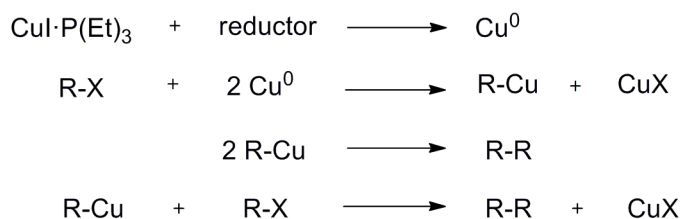
⁹⁴ Y. Okude, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3829-3830.

⁹⁵ P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698.

⁹⁶ (a) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4482-4488; (b) F. O. Giah, T. A. Donovan, S. D. Suchan, D. R. Pfennig, G. W. Ebert, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 584-589.

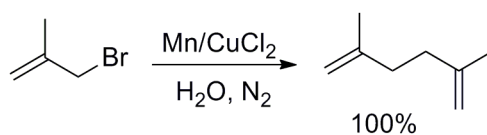


Esquema 74



Esquema 75

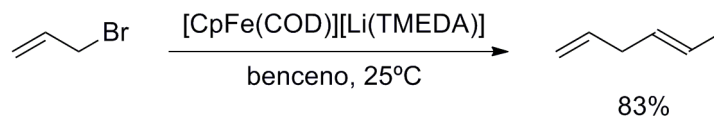
Posteriormente, Chan y col. describieron acoplamientos similares de haluros alquílicos en medio acuoso empleando la combinación de Mn en polvo y CuCl_2 .⁹⁷



Esquema 76

HIERRO

Sen y col. comprobaron que el complejo de hierro $[\text{CpFe}(\text{COD})][\text{Li}(\text{TMEDA})]$, también da lugar al homoacoplamiento de haluros alílicos y bencílicos.⁹⁸



Esquema 77

⁹⁷ J. Ma, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2499-2502.

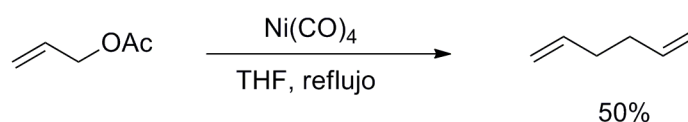
⁹⁸ D. H. Hill, M. A. Parvez, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2889-2891.

TITANIO

Como se ha comentado en la Introducción General, el complejo de titanoceno(III) es capaz de promover reacciones de acoplamiento tipo Würtz de haluros alílicos. (Ver apartado 1.3, a.).

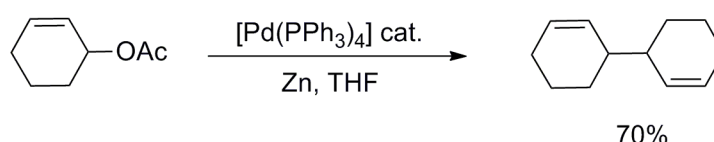
1.2. Dimerizaciones tipo Würtz a partir de otros sustratos alílicos

Aunque los métodos descritos con diferentes metales dan buenos rendimientos tienen como inconveniente el empleo de haluros como sustratos de partida. Otro tipo de sustratos más apropiados por cuestiones de estabilidad son los ésteres, sin embargo hay pocos métodos en los que se empleen este tipo de sustrato. Uno de los primeros ejemplos de dimerización de ésteres alílicos fue descrito por Bauld, empleando $\text{Ni}(\text{CO})_4$, aunque los rendimientos obtenidos fueron moderados.⁹⁹



Esquema 78

En 1985, se empleó la combinación de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ en cantidades catalíticas y Zn para obtener este tipo de productos también a partir de acetatos alílicos, obteniéndose mejores rendimientos.¹⁰⁰



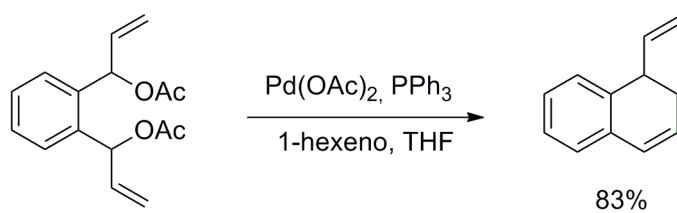
Esquema 79

Trost y colaboradores emplearon este tipo de sustratos para la síntesis de compuestos cíclicos en reacciones de acoplamiento tipo Würtz mediadas por paladio.¹⁰¹

⁹⁹ N. L. Bauld, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 19, 859-861.

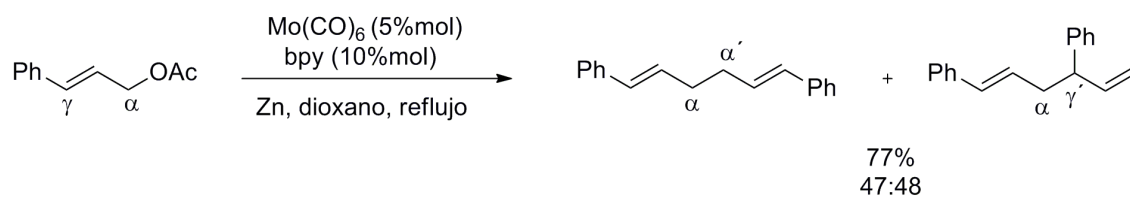
¹⁰⁰ S.-i. Sasaoka, T. Yamamoto, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake, *Chem. Lett.* **1985**, 315-318.

¹⁰¹ B. M. Trost, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4039-4042.



Esquema 80

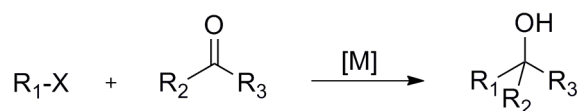
En 1987, Masuyama y col. describieron un protocolo de dimerización usando $\text{Mo}(\text{CO})_6$. En este caso se observan mayoritariamente mezclas de acoplamiento (α, α') y (α, γ').¹⁰²



¹⁰² Y. Masuyama, K. Otake, Y. Kurusu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1527-1528.

2. ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS

La alilación de compuestos carbonílicos empleando alil-metales es una herramienta indispensable en síntesis total. Tras los trabajos pioneros del profesor P. Barbier,¹⁰³ los compuestos carbonílicos pueden ser transformados directamente en los correspondientes alcoholes homoalílicos, empleando haluros alílicos como pronucleófilos, en presencia de un metal de transición en bajo estado de oxidación, usualmente en virutas finamente divididas (Esquema 81). A pesar de la simplicidad del protocolo, la introducción de un haluro alílico en las etapas finales de una secuencia sintética en una molécula altamente funcionalizada suele ser complicada. Esto ha provocado el desarrollo de nuevas metodologías basadas en el uso de carboxilatos alílicos, más estables y fáciles de preparar.



Esquema 81

A continuación pasaremos a describir los protocolos descritos para la alilación de compuestos carbonílicos usando carboxilatos alílicos como pronucleófilos clasificándolos en función del metal de transición utilizados en los procesos.

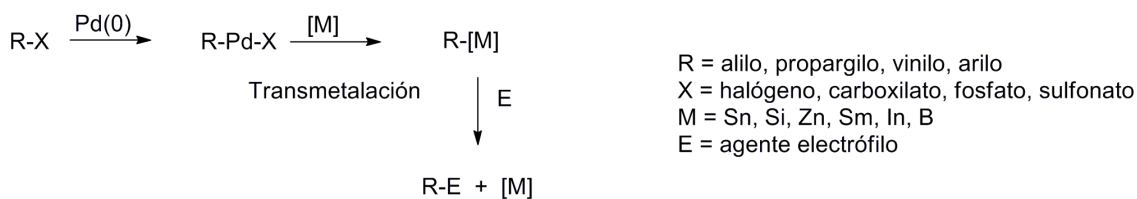
2.1 Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos mediadas por complejos de paladio

Como ya se ha comentado anteriormente los complejos η^3 -alil paladio tienen carácter electrófilo por lo que, en principio, no serían sustratos reactivos frente a compuestos carbonílicos. Sin embargo, la simplicidad de su preparación ha hecho que se hayan llevado a cabo gran cantidad de estudios, permitiendo, el desarrollo de distintos métodos en los que, formalmente, se lleva a cabo la inversión de la reactividad de los complejos η^3 -alil paladio.

Estos estudios se basan en la capacidad de los compuestos organopaladio de dar procesos de transmetalación con otros compuestos organometálicos. Esta reacción transforma intermedios electrófilos de paladio en compuestos organometálicos

¹⁰³ P. Barbier, *Comp. Rend.* **1899**, 128, 110-111.

nucleófilos. Estos pueden ser aislados o bien pueden reaccionar con especies electrófilas presentes en el medio, dando lugar a la formación de enlaces C-C.¹⁰⁴

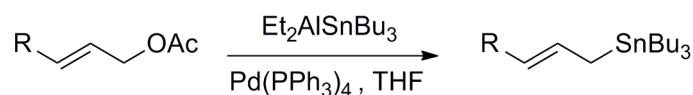


Esquema 82

A continuación se verán las distintas metodologías basadas en la combinación de paladio con diferentes aditivos.

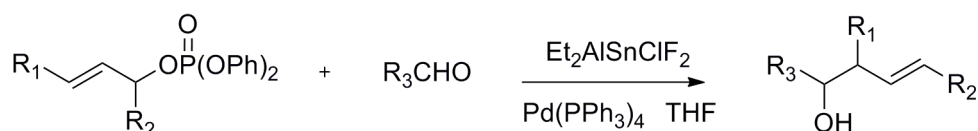
ESTAÑO

En 1984, Trost y Herndon describieron la transformación de acetatos alílicos en alil-estannanos a través del ataque nucleófilo de $\text{Et}_2\text{AlSnBu}_3$ al intermedio η^3 -alil-paladio. En el caso de acetatos alílicos asimétricos, la sustitución ocurre en el extremo menos impedido del sistema alílico.¹⁰⁵



Esquema 83

Posteriormente, el grupo de Oshima demostró que los estannanos alílicos generados a partir de fosfatos reaccionaban con aldehídos dando los correspondientes alcoholes homoalílicos aunque con pobres diastereoselectividades *syn:anti* (entre 50:50 hasta 75:25).¹⁰⁶



Esquema 84

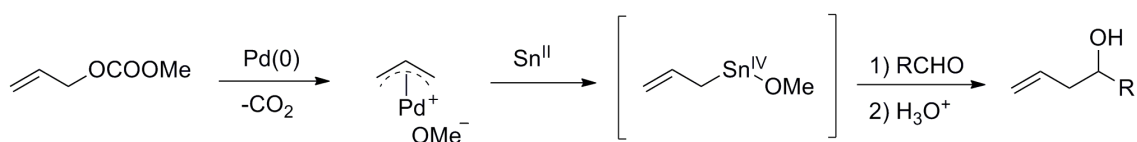
¹⁰⁴ J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

¹⁰⁵ B. M. Trost, J. W. Herndon *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835-6837.

¹⁰⁶ S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Noyaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1196-1199.

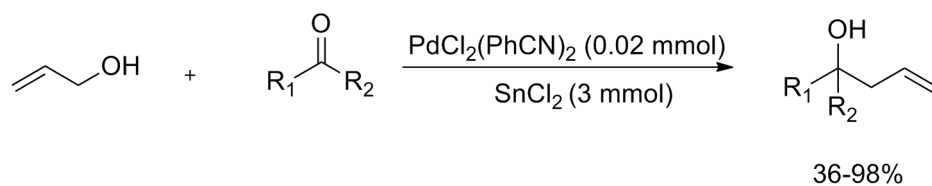
Antecedentes

Musuyama y col. llevaron a cabo distintos estudios empleando SnCl_2 como aditivo, asumiendo una adición oxidante (de Sn(II) a Sn(IV)) al intermedio organopaladio.¹⁰⁷ En estos trabajos se observó que los carbonatos alílicos son más reactivos que los correspondientes acetatos y que son capaces de reaccionar *in situ* con aldehídos presentes en el medio.¹⁰⁸



Esquema 85

Este mismo grupo también demostró que se podían usar directamente alcoholes alílicos como precursores de alil-estannanos para la alilación de diferentes aldehídos, siendo su eficacia más limitada con el empleo de cetonas como electrófilos.¹⁰⁹



Esquema 86

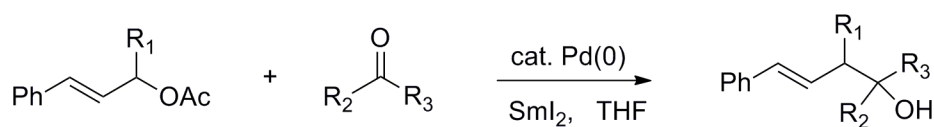
SAMARIO

Como se ha comentado en la introducción general el SmI_2 puede dar transmetalaciones oxidativas con compuestos π -alil-paladio(II),⁸⁶ via radicales alilo intermedios. Los organosamaricio(III) así generados pueden adicionarse sobre grupos carbonilos, dando lugar a los productos de alilación correspondientes.⁸⁷

¹⁰⁷ Y. Masuyama, R. Hayashi, K. Otake, Y. Kurusu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 44-45.

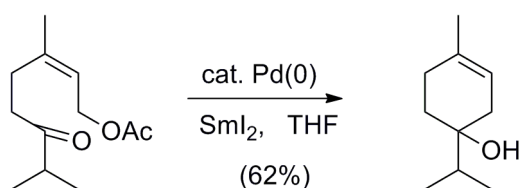
¹⁰⁸ Y. Masuyama, K. Otake, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3563-3565.

¹⁰⁹ (a) Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4473-4474; (b) J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2577-2586.



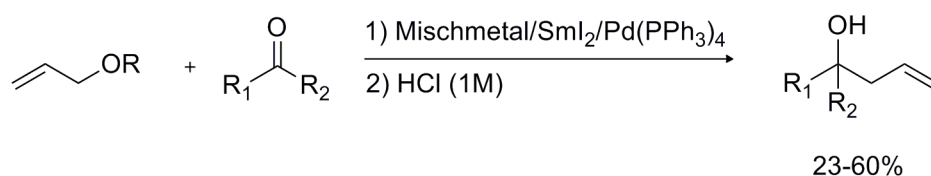
Esquema 87

La versión intramolecular de este proceso permitió obtener alcoholes cíclicos de manera sencilla. Así, consiguieron la síntesis 4-terpinenol a partir de acetato de nerilo en un solo paso y con buen rendimiento.



Esquema 88

En 2007, Namy y col. desarrollaron una modificación de este proceso, utilizando cantidades subestequiométricas de Sm(II) y una mezcla de lantánidos como corredor. Con este sistema multimetalico (SmI_2/Pd)_{cat.} consiguieron la alilación de cetonas con distintos ésteres alílicos como pronucleófilos, aunque con bajos rendimientos.¹¹⁰



Esquema 89

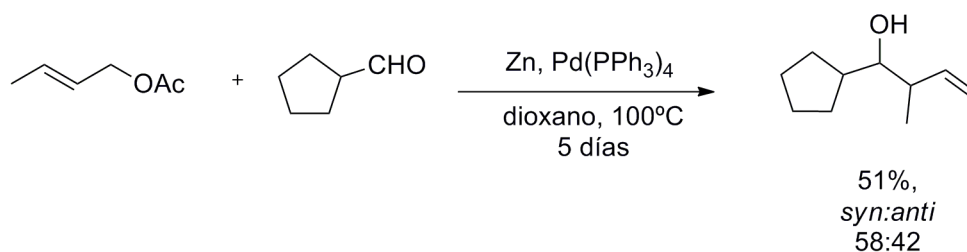
ZINC

Masuyama y col. describieron la transmetalación oxidativa de intermedios de organopaladio con Zn metálico. Esta transformación se llevó a cabo utilizando acetatos alílicos como pronucleófilo y aldehídos como electrófilos, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos. Esta reacción es muy lenta y se obtienen

¹¹⁰ S. Médégan, F. Hélon, J-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715-4722.

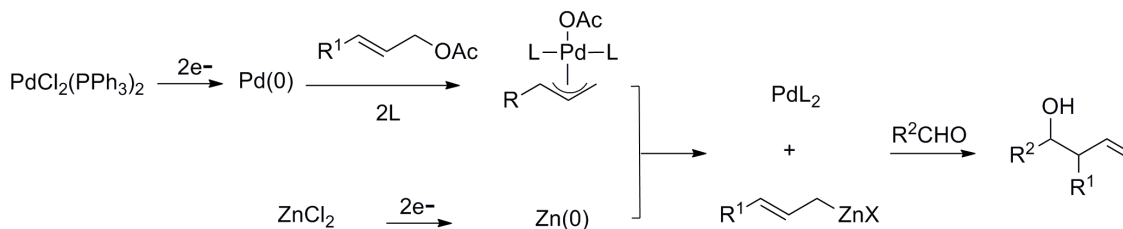
Antecedentes

rendimientos muy bajos debido, probablemente, a que la adición oxidante de Zn metálico sobre el intermedio de paladio ocurre solo en la superficie del metal.¹¹¹



Esquema 90

Posteriormente, Qui y Wang desarrollaron una reacción análoga a la anterior, pero en este caso el Zn(0) se generó por reducción electroquímica de ZnCl₂. Inicialmente se propuso que la reducción electroquímica del alil-paladio generaba un anión alílico que reaccionaba seguidamente con el ZnCl₂ para formar el correspondiente haluro de alil-zinc. Sin embargo posteriormente se demostró que al potencial aplicado se reducían tanto ZnCl₂ como el complejo precursor de Pd(II),¹¹² como se observa en el siguiente esquema.



Esquema 91

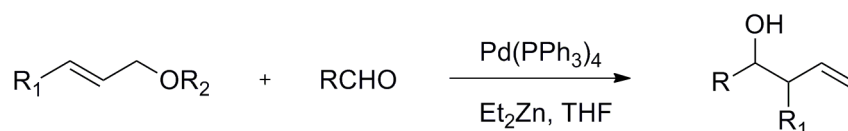
Un avance muy interesante en este proceso fue llevado a cabo por Tamaru y col. al emplear Et₂Zn como fuente de Zn, consiguiendo la alilación in situ de benzaldehído a partir de benzoatos alílicos.¹¹³ Estudios posteriores comprobaron que la reacción también tiene lugar cuando se emplean acetatos, carbonatos o bromuros alílicos.¹¹⁴

¹¹¹ Y. Masuyama, N. Kinagawa, Y. Kurusu, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3702-3704.

¹¹² W. Qui, Z. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 356-357.

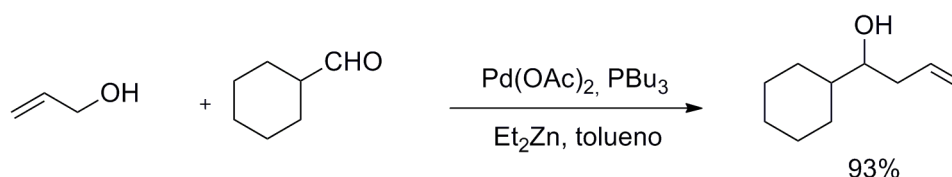
¹¹³ M. Shimizu, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamaru *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 609-612.

¹¹⁴ K. Yasui, Y. Goto, T. Yajima, Y. Taniseki, K. Fugami, A. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7619-7622.



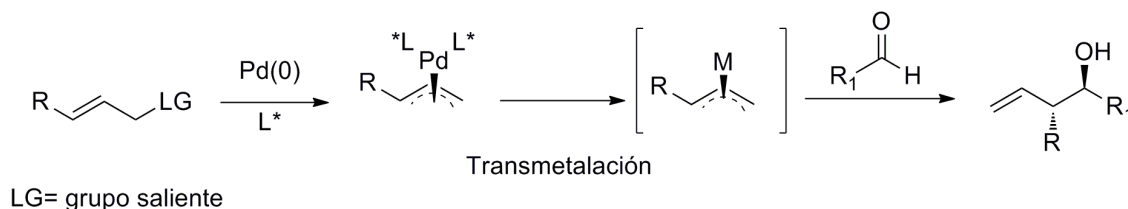
Esquema 92

En 2005, este mismo grupo llevó a cabo la alilación de aldehídos alifáticos empleando directamente alcoholes alílicos.¹¹⁵

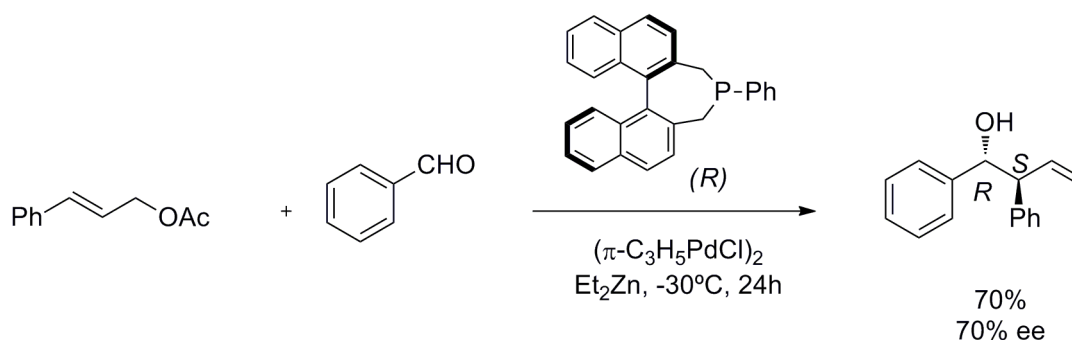


Esquema 93

Más recientemente, Zanoni y col. describieron la alilación enantioselectiva de benzaldehído con ésteres alílicos empleando un ligando fosforado quiral como ligando del complejo de Pd. Sin embargo los excesos enantioméricos fueron moderados.¹¹⁶



Esquema 94



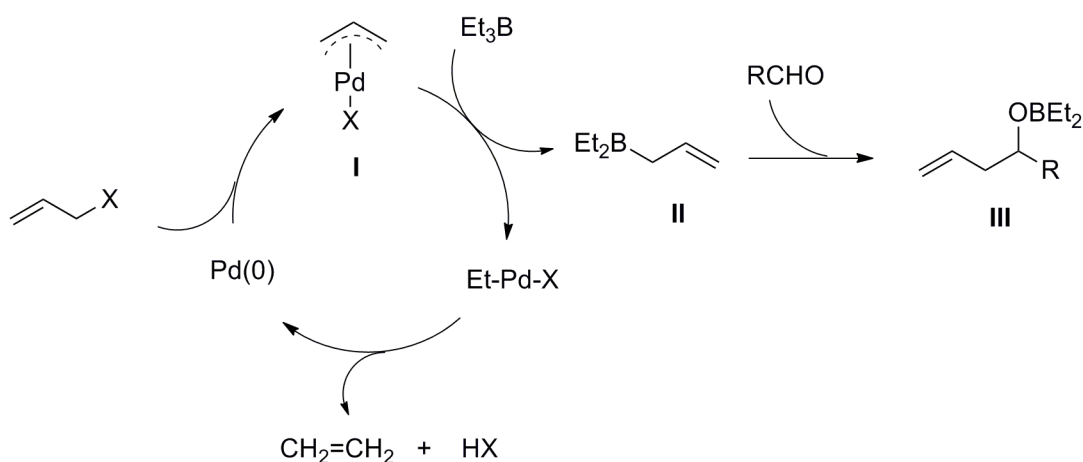
Esquema 95

¹¹⁵ (a) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3392-3395; (b) Y. Tamaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647-2656.

¹¹⁶ G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 846-849.

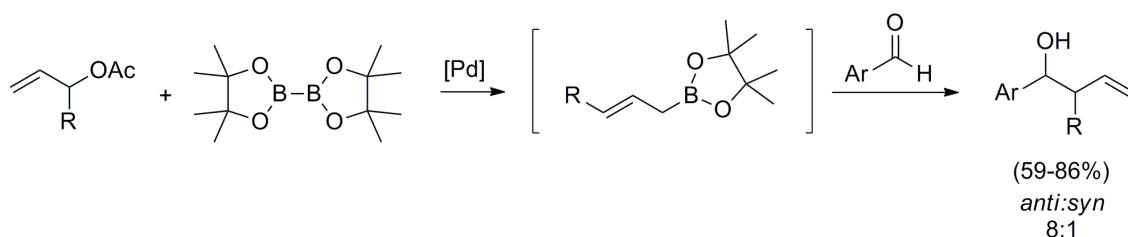
BORO

El grupo de Tamaru también estudió la reacción entre intermedios π -alil-paladio y Et_3B . En sus estudios observaron que, empleando cantidades catalíticas de un complejo de $\text{Pd}(0)$, el Et_3B promueve la alilación de aldehídos con sustratos alílicos de distinta naturaleza, como ésteres, éteres o carbonatos, siendo inertes los haluros.¹¹⁷ Según el mecanismo de reacción, la etapa clave es un intercambio de ligando aliloalquilo entre el intermedio π -alil-paladio y el Et_3B . De esta manera, se genera el alilborano **II** nucleófilo que ataca al aldehído presente en el medio, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos. El haluro de etil-paladio **III** formado sufre una β -eliminación, recuperándose así el catalizador de $\text{Pd}(0)$.



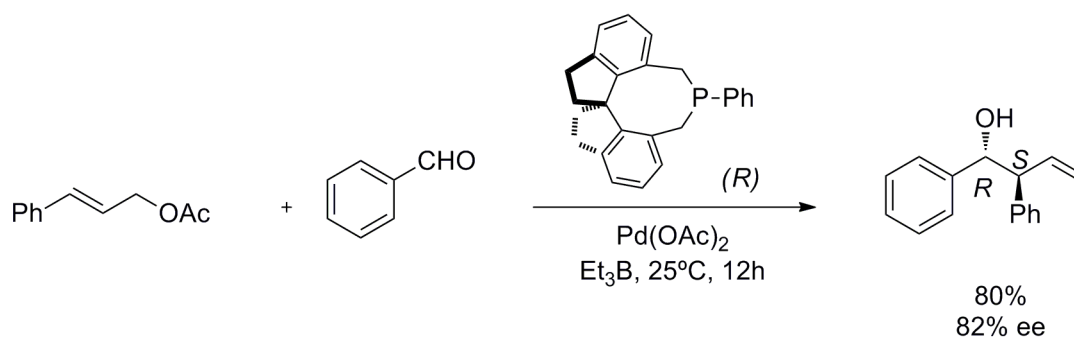
En 2005, Szabó y col. desarrollaron una metodología en la que emplearon bis(pinacolato)diboro y cantidades estequiométricas de $\text{Pd}(0)$ para llevar a cabo la alilación de aldehídos e iminas aromáticas con acetatos alílicos. Obtuvieron los correspondientes alcoholes homoalílicos con buenos rendimientos y altas estereoselectividades.

¹¹⁷ M. Kimura, I. Kiyama, T. Tomizawa, Y. Horino, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6795-6798.



Esquema 97

Zhou y colaboradores describieron la versión asimétrica de la reacción, empleando un ligando fosforado quiral. La alilación solo ocurre sobre aldehídos aromáticos usando directamente alcoholes alílicos como sustratos de partida.¹¹⁸ En este caso los resultados son mejores que en la alilación enantioselectiva empleando Et_2Zn .



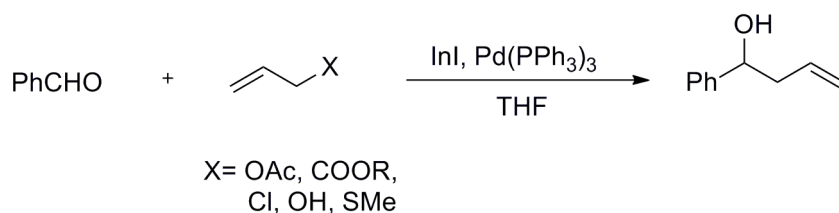
Esquema 98

INDIO

También es posible invertir la reactividad de los complejos π -alil-paladio empleando sales de indio(I).¹¹⁹ Como en los casos anteriores, a partir de cantidades subestequiométricas de un complejo de paladio y un sustrato alílico, se generan las especies π -alil-paladio(II). Estos compuestos transmetalán con sales de indio(I), formándose un intermedio alil-indio(III) nucleófilo que se adiciona a aldehídos presentes en el medio, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos.

¹¹⁸ S.-F. Zhu, Y. Yang, L.-X. Wang, B. Liu, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2333-2335.

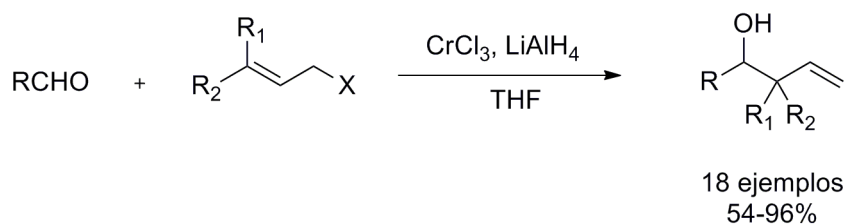
¹¹⁹ S. Araki, T. Kamei, H. Hirashita, H. Yamamura, M. Kawai, *Org. Lett.* **2000**, 2, 847-849.



Esquema 99

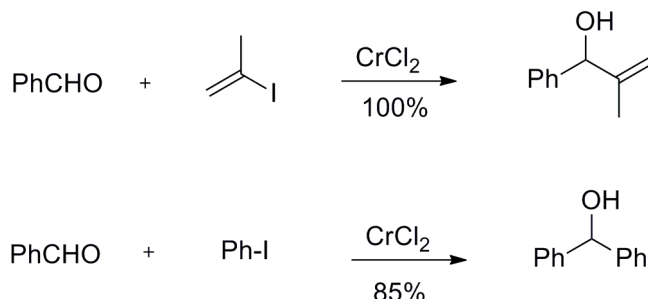
2.2. Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos mediadas por complejos de níquel. Reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi

Una de las reacciones que involucran varios metales más conocidas es la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK). En la publicación original de 1977, Nozaki y colaboradores presentaron la alilación quimioselectiva de aldehídos con distintos haluros alílicos mediadas por sales de cromo(II), generadas a partir de sales de cromo(III) por reducción con AlLiH_4 .¹²⁰



Esquema 100

Unos años más tarde, la reacción se extendió a haluros arílicos y alquenílicos empleando CrCl_2 anhidro.¹²¹

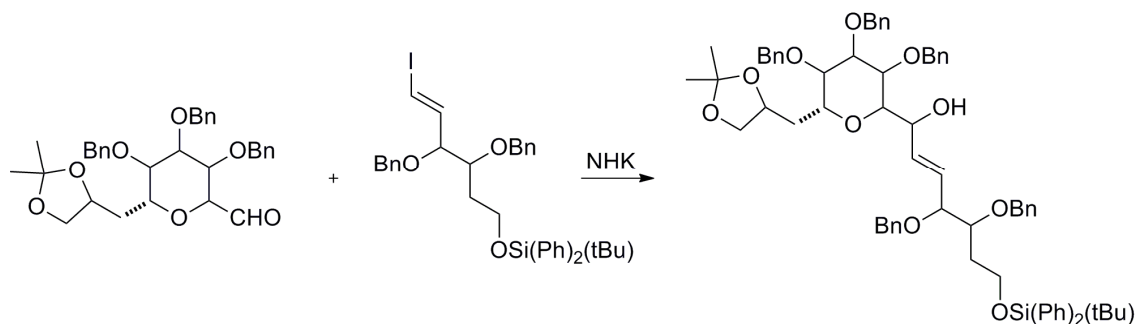


Esquema 101

¹²⁰ Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

¹²¹ K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.

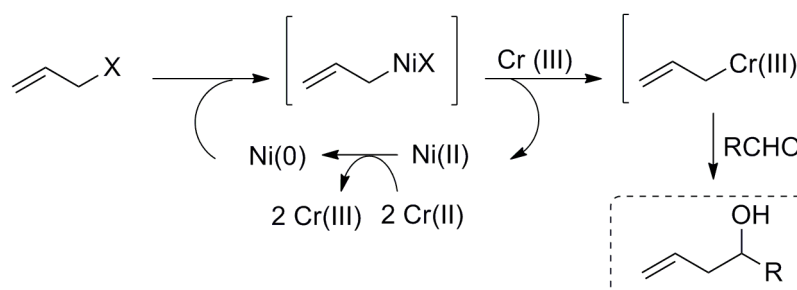
En 1986, Kishi y col. emplearon esta metodología en una de las etapas de la síntesis del producto natural marino palytoxina (Esquema 102), observando que el éxito de la reacción dependía de la fuente de CrCl_2 empleada, atribuyendo esto a la presencia de alguna impureza, probablemente un segundo catalizador metálico.



Esquema 102

Tras analizar el efecto de distintos metales de transición llegaron a la conclusión de que esta dependencia de la fuente de Cr(II) se debía a la presencia de trazas de NiCl_2 como impureza.¹²² Paralelamente, el grupo de Nozaki también descubrió ese efecto en el estudio de la reacción de triflatos vinílicos con CrCl_2 .¹²³

Basados en esos descubrimientos, ambos grupos propusieron un posible mecanismo para la activación de haluros de alqueno, extensible a haluros alílicos, incluyendo el ciclo catalítico del níquel. Como se observa en el Esquema 103, en primer lugar, el Ni(II) es reducido a la especie activa de Ni(0) por sales de Cr(II) . Seguidamente, ocurre la adición oxidante del Ni(0) sobre el enlace C-X y la transmetalación, dando lugar a un intermedio de cromo(III). A continuación ocurre la adición nucleófila del organocromo al aldehído, dando lugar al alcohol homoalílico correspondiente.



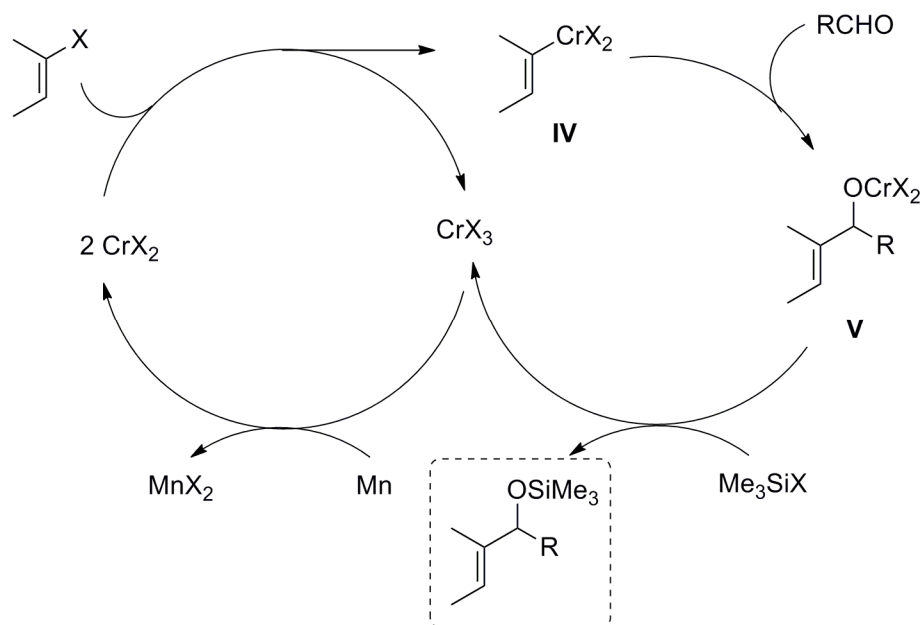
Esquema 103

¹²² H. Jin, J.-i. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.

¹²³ K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.

Antecedentes

Posteriormente, se han realizado muchas modificaciones sobre este proceso con el objetivo de solventar los principales problemas de la reacción original, como el empleo de cantidades estequiométricas de reactivos de cromo. En este sentido, uno de los avances más importantes ha sido el desarrollo de la versión catalítica de la reacción por Fürstner y col. en 1996. Este protocolo es válido para haluros alílicos, vinílicos, arílicos y propargílicos frente a aldehídos, empleándose TMSCl y Mn como regeneradores de Cr(II) según el siguiente mecanismo.¹²⁴



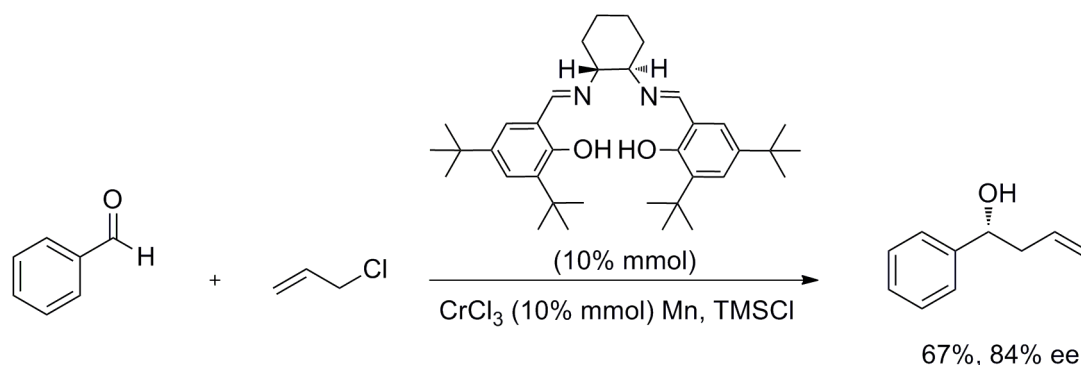
Esquema 104

El haluro orgánico reacciona con dos equivalentes de CrCl_2 para formar el reactivo organocromico **IV** y un equivalente de CrCl_3 . A continuación, el nucleófilo se adiciona sobre el aldehído para formar el alcóxido de cromo(III) **V**, que al reaccionar con el reactivo oxofílico Me_3SiX forma el correspondiente trimetilsililéter, liberándose Cr(III) , que es reducido por el Mn(0) a Cr(II) , completándose así el ciclo catalítico.

El desarrollo de la versión catalítica de la reacción permitió el estudio de la versión asimétrica de forma más eficiente, sin necesidad de emplear cantidades estequiométricas de complejos de cromo quirales. Así, Cozzi y colaboradores

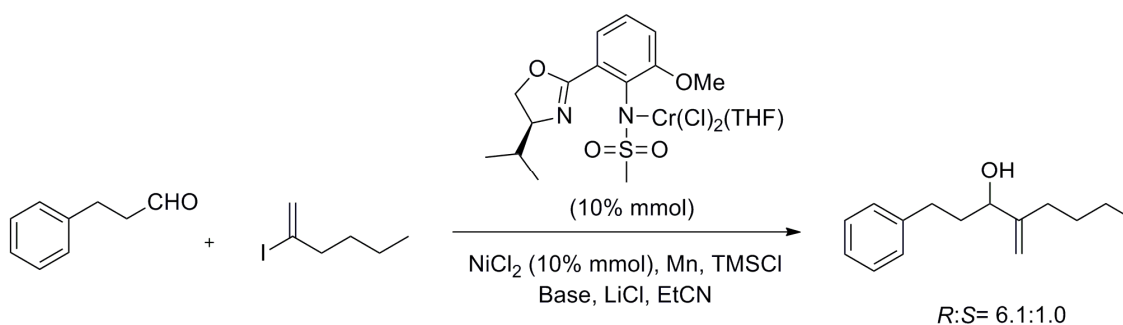
¹²⁴ (a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534; (b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.

publicaron el primer ejemplo de la reacción NHK catalítica y enantioselectiva empleando para ello un ligando quiral tipo salen para el cromo.¹²⁵



Esquema 105

Posteriormente, Kishi y col. desarrollaron una nueva versión asimétrica para la reacción NHK catalizada por Ni(II) y Cr(II), empleando en este caso un ligando oxazolina-sulfonamida.



Esquema 106

A partir de ahí se han presentado multitud de protocolos en los que se ha desarrollado la versión asimétrica de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi empleando distintos ligandos tanto para cromo como para níquel.¹²⁶

En general, la principal desventaja que presentan las reacciones tipo Nozaki-Hiyama-Kishi es que las cetonas no son reactivas en estos protocolos y, además, es necesario emplear como pronucleófilos compuestos activados como haluros o triflatos. Para evitar estos inconvenientes, sería deseable el desarrollo de metodologías enfocadas al uso de sustratos más estables como acetatos o carbonatos de alilo.

¹²⁵ M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357-3359.

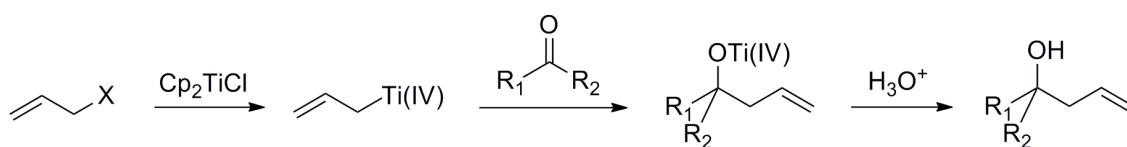
¹²⁶ G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407-2424.

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

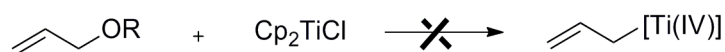
Los complejos de titanoceno(III) han demostrado ser excelentes herramientas de síntesis participando en diversos procesos de enlaces C-C vía radicalaria.¹²⁷ Sin embargo, una de las limitaciones de las reacciones mediadas por titanoceno(III) es que la generación de radicales queda restringida a sustratos de partida suficientemente activados como epóxidos, grupos carbonilos aromáticos o α,β -insaturados, α -haloacetona o haluros alílicos.

Recientemente nuestro grupo de investigación ha descrito una reacción tipo Barbier catalizada por Cp_2TiCl que transcurre con buenos rendimientos y excelentes quimio-, regio- y estereoselectividades. Además ha sido el primer ejemplo descrito en bibliografía de una reacción de alilación enantioselectiva catalizada por complejos de titanio(III).^{12d,128}



Esquema 107

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 son menos electrófilos que los correspondientes haluros 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).



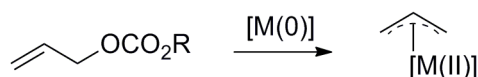
Esquema 108

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 -alilmetales con buena regio- y estereoselectividad.

¹²⁷ (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.

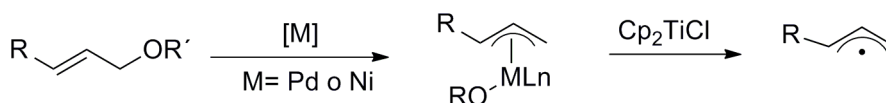
¹²⁸ R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

Objetivos



Esquema 109

Teniendo en cuenta estos antecedentes nuestro grupo de investigación pensó que si en un único proceso químico se pudieran combinar la química de radicales libres de titanoceno(III) con la química de los metales de transición, *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 originando los correspondientes η^3 -alil-metales y a continuación se produce una transferencia monoeléctrica por parte de Cp_2TiCl formándose el correspondiente radical alilo.

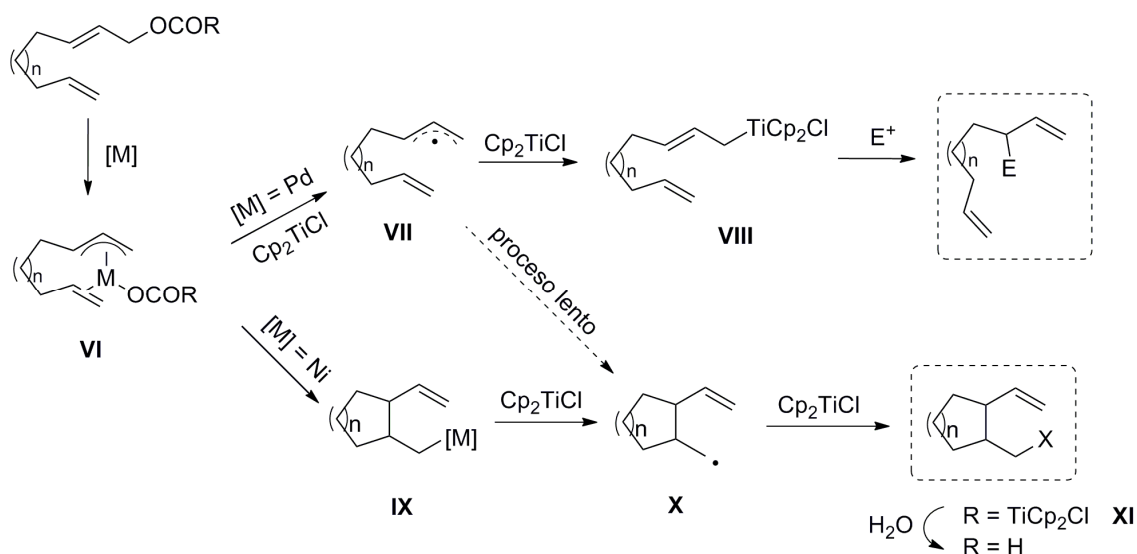


Esquema 110

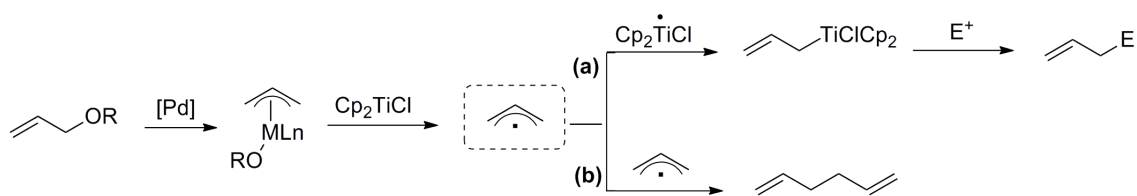
Así, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el empleo de metales de transición como Pd o Ni puede modular la reactividad del titanoceno(III) para llevar a cabo la alilación selectiva de compuestos carbonílicos o de alquenos respectivamente como se puede ver en el esquema 111.¹²⁹ En el caso de utilizar paladio como co-catalizador, la ciclación a temperatura ambiente del intermedio **VI** es lenta, por lo que el Cp_2TiCl lleva a cabo una reducción monoeléctrica para dar el radical alilo **VII**, que es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl generando el alquil-titanio nucleófilo **VIII**. Finalmente el ataque del derivado nucleófilo **VIII** sobre un reactivo electrófilo, como un aldehído o cetona, da lugar a los productos de alilación correspondientes. Por otra parte, cuando se utiliza níquel como co-catalizador, la carbociclación ocurre a temperatura ambiente, dando lugar al intermedio **IX**, que es reducido por Cp_2TiCl generando un radical primario **X**. Este radical es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl , obteniéndose así el alquil-titanio **XI**. La hidrólisis de este derivado

¹²⁹ 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.

organometálico da lugar a los carbociclos correspondientes con buenos rendimientos y diastereoselectividades.



Uno de los principales objetivos de este capítulo es estudiar más profundamente la reactividad de los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni en reacciones de alilación de grupos carbonilos **(a)**. Además también se abordará el estudio de los alil-radicales intermedios en ausencia de especies electrófilas **(b)**.



CAPÍTULO I

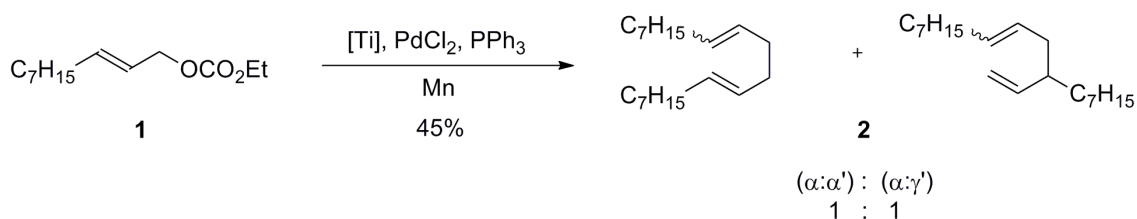
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE DIMERIZACIÓN DE CARBONATOS Y CARBOXILATOS ALÍLICOS

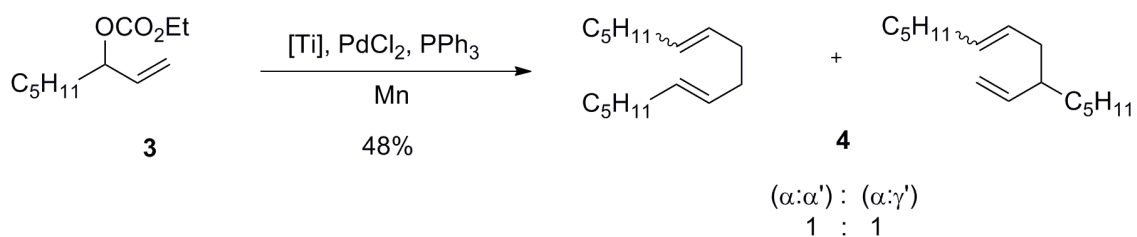
1.1. Estudio sobre la reacción de dimerización tipo Würtz empleando el sistema multimetálico Ti/Pd

Para llevar a cabo nuestro estudio seleccionamos como sustratos de partida carbonatos alílicos, en concreto carbonatos de etilo, ya que estos sustratos son fáciles de preparar y estables,¹³⁰ presentando, además, una alta reactividad frente a complejos de paladio.¹⁰⁷

Así pues, realizamos un primer ensayo utilizando como sustrato de partida, el etilcarbonato de 2-decenilo **1**. Este carbonato (1 mmol), en presencia de Cp_2TiCl_2 (1 mmol), Mn (8 mmol), una cantidad subestequiométrica de PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF, dió lugar al dímero **2** como mezcla 1:1 de isómeros $(\alpha,\alpha'):(\alpha,\gamma')$ y en un 45% de rendimiento. Cuando llevamos a cabo la reacción con el compuesto regioisómero **3** en las mismas condiciones de reacción obtuvimos resultados similares.



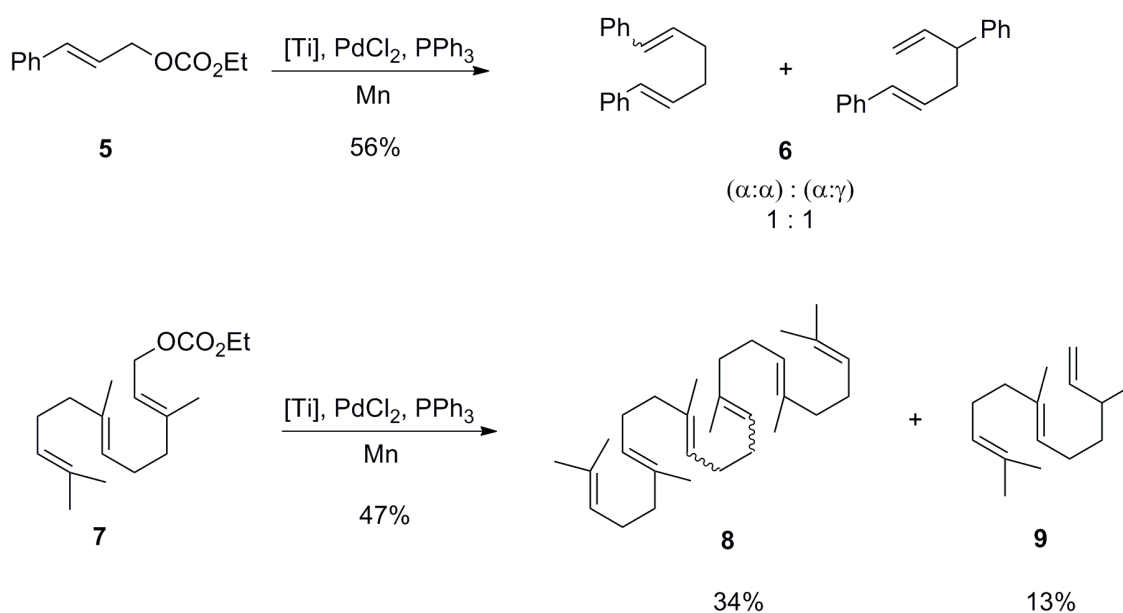
Esquema 113



Esquema 114

En ambos casos los rendimientos fueron moderados y se atribuyeron a pérdidas del producto final por volatilidad, ya que no se recuperó producto de partida. Para minimizar este efecto decidimos utilizar productos de partida de mayor peso molecular. Así, los compuestos **5** y **7** se sometieron a las condiciones de reacción anteriores.

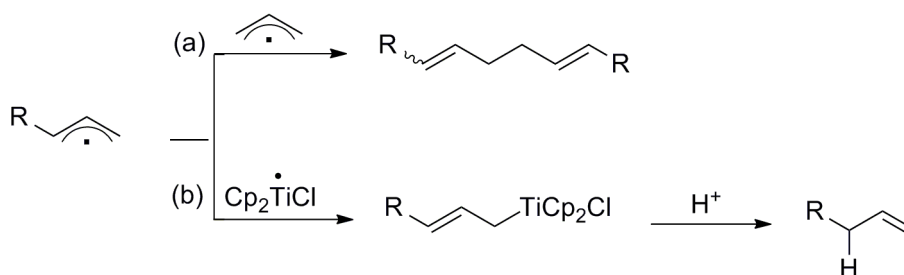
¹³⁰ *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed.: I. O. Sutherland, Pergamon Press LTD. Oxford, **1979**.



Esquema 115

Aunque los rendimientos de los dímeros no mejoraron, fue posible detectar el compuesto monomérico **9**. Esto parece indicar que los bajos rendimientos no se debieron a la volatilidad de los productos finales dímeros sino a la formación de subproductos provenientes de procesos alternativos que compiten con la reacción de dimerización.

Una posible explicación para la formación de **9** es que, además del proceso de homoacoplamiento entre radicales alilo, tenga lugar un heteroacoplamiento entre el radical alilo generado y una segunda especie de titanoceno(III). Los intermedios de alil-titanio(IV), así generados, se convierten en los correspondientes productos de reducción en el tratamiento ácido final de la reacción. Este proceso de heteroacoplamiento estará favorecido cuando se usan concentraciones altas de titanoceno(III), como en el caso de emplear cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl .



Esquema 116

Así, la dimerización de radicales alilo estará favorecida a bajas concentraciones de titanoceno(III). Para ello, sería deseable bajar la cantidad de titanio(III) por debajo de la cantidad necesaria para la estequiometría de la reacción y, por tanto, deberíamos introducir en el medio de reacción un sistema regenerador de titanio(III). En este caso, durante el proceso de reducción del intermedio π -alil-paladio se genera el radical alilo, un complejo de Pd (0) y una especie $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}(\text{OCO}_2\text{Et})$. Como se ha comentado en la introducción, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un sistema capaz de regenerar Cp_2TiCl a partir de especie intermedias tipo $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}(\text{OCO}_2\text{Me})$, basado en la combinación de TMSCl y 2,4,6-colidina y $\text{Mn}(0)$ ¹¹ permitiendo así el empleo cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 .

Con estos precedentes decidimos emplear este sistema regenerador en la reacción tipo Wurtz ensayando distintos sustratos bajo condiciones doblemente catalíticas, Cp_2TiCl_2 (10 mmol%), PdCl_2 (20 mmol%), PPh_3 (40 mmol%) en presencia de 800 mmol% de Mn, 2,4,6-colidina (700 mmol%) y TMSCl (400 mmol%). La presencia del ligando fosforado es crucial, ya que ensayos realizados en ausencia de PPh_3 , condujeron a la recuperación del producto de partida inalterado, lo que sugiere que su presencia es necesaria para la formación del radical alilo. Los resultados obtenidos en estas nuevas condiciones se resumen en la siguiente tabla.

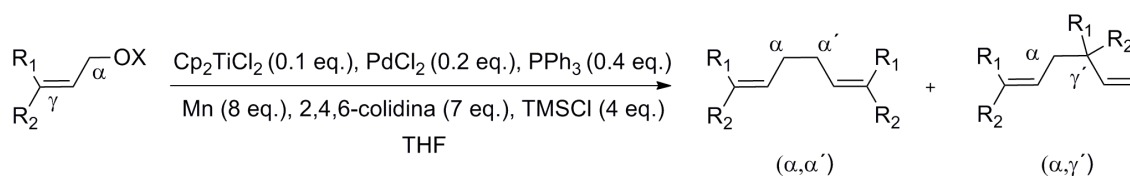
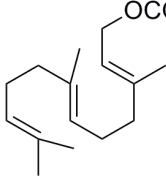
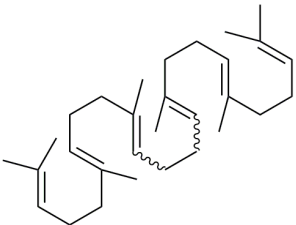
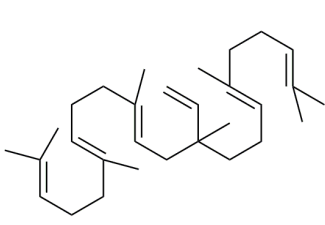
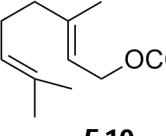
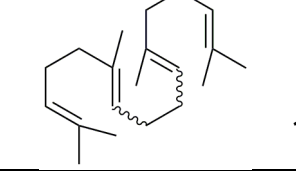
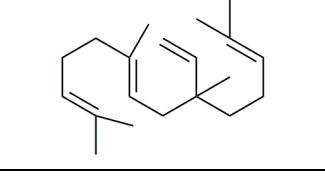
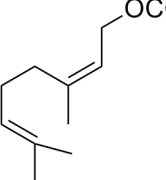
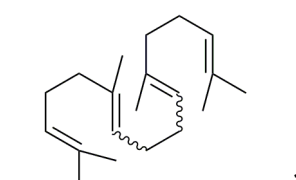
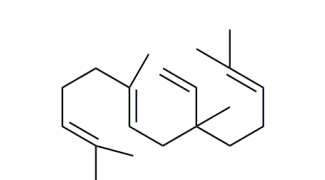
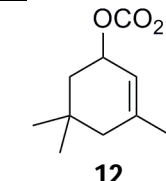
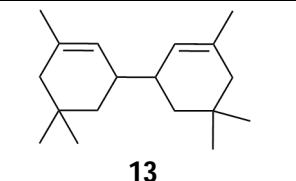



Tabla 1

Carbonato alílico	Producto de acoplamiento (α, α')	Producto de acoplamiento (α, γ')	Rendimiento (%) (α, α'):(α, γ')
 1	 2	 3	99 2:1
 4	 5	 6	49 3:2
 7	 8	 9	70 3:2

 <p>7</p>	 <p>8</p>		<p>78 4:1^a</p>
 <p>E-10</p>	 <p>11</p>		<p>83 4:1^b</p>
 <p>Z-10</p>	 <p>11</p>		<p>81 4:1^c</p>
 <p>12</p>	 <p>13</p>		<p>55^d</p>

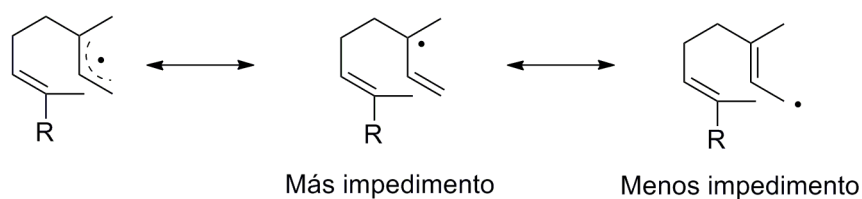
^a 4:1 mezcla de estereoisómeros E,E/E,Z.

^b 1:4 mixture of E,Z/Z,Z stereoisomers.

^c 4:1 mezcla de estereoisómeros E,E/E,Z.

^d 1:1 mezcla *sin:anti*.

El aumento generalizado del rendimiento de los productos de dimerización a concentraciones bajas de titanoceno(III) confirmó nuestra hipótesis. Los productos de acoplamiento se obtuvieron como mezcla de regioisómeros (α,α') y (α,γ'), siendo el producto mayoritario, en todos los casos, el regioisómero (α,α'). En ningún ejemplo se observó el regioisómero (γ,γ'). La regioselectividad observada está de acuerdo con los resultados previamente descritos para la dimerización tanto utilizando bromuro de geranilo²⁸ como acetato de geranilo,¹⁰¹ lo cual sugiere un mecanismo común para todos ellos. La reacción es compatible con diferente sustitución en el carboxilato alílico, observándose un aumento del isómero (α,α') al aumentar el impedimento estérico en la posición γ (sustratos **7**, **10** y **12**), probablemente debido a que el radical generado en posición α presenta menos impedimento estérico y además es una posición más reactiva.



Esquema 117

Un resultado interesante fue la retención de la configuración del alqueno de partida en la reacción de acoplamiento de los sustratos **E-10** y **Z-10**. Es conocido que las reacciones de acoplamiento de carbonatos alílicos mediadas por paladio tienen lugar generalmente con retención de la estereoquímica del doble enlace.^{131,132} Estos resultados sugieren que el proceso de dimerización es más rápido que la isomerización de los intermedios η^3 -alilpaladio y los radicales libres alilo resultantes.

Esta notable diastereoespecificidad de la reacción es de importancia en la síntesis de productos naturales simétricos a partir de poliprenos naturales con estereoquímica definida. En este contexto, logramos la primera síntesis regio- y diastereoselectiva de escualeno (**8** α, α') a partir de etilcarbonato de farnesilo (**7**).

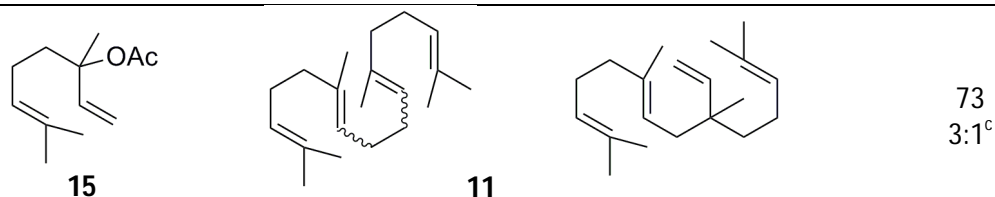
A continuación decidimos estudiar la influencia de la naturaleza del grupo saliente en el proceso de acoplamiento. Así, sintetizamos los correspondientes acetatos alílicos y los ensayamos en las mismas condiciones de reacción.

Tabla 2

Acetato alílico	Producto de acoplamiento (α, α')	Producto de acoplamiento (α, γ')	Rendimiento (%) (α, α'):(α, γ')
<p>E-14</p>	<p>11</p>		60 3:1 ^a
<p>Z-14</p>	<p>11</p>		72 3:1 ^b

¹³¹ J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5803-5806.

¹³² a) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6587; b) A. M. Castaño, M. Méndez, M. Ruano, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 589.



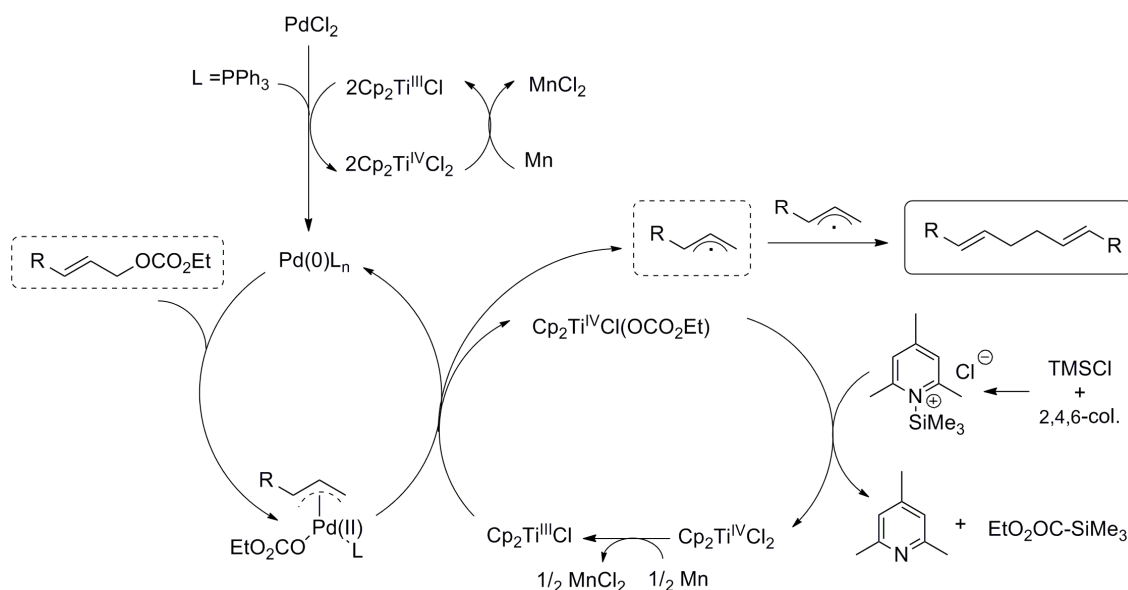
^a 1:1 mezcla de estereoisómeros E,E/E,Z.

^b 1:1 mezcla de estereoisómeros E,Z/Z,Z.

^c 1:1:1 mezcla de estereoisómeros E,E/E,Z/Z.

En este caso, los rendimientos fueron menores, si bien cabe destacar que la regioselectividad se mantuvo, obteniéndose mayoritariamente los productos de acoplamiento (α,α'). Sin embargo, la diastereoespecificidad del proceso disminuyó drásticamente, no observándose retención en la configuración del doble enlace del carboxilato de partida (sustratos **E-14** y **Z-14**).

En base a la propuesta mecanística inicial y gracias a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en procesos catalizados por titanoceno(III), los resultados experimentales sugieren el siguiente mecanismo para el proceso de dimerización de carboxilatos alílicos catalizado por Ti y Pd:



Esquema 118

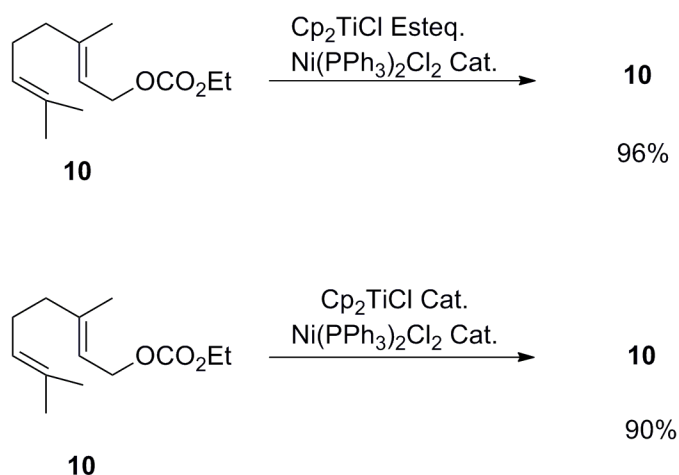
El sistema multimetálico Mn/Ti^{IV}/Pd^{II}, en presencia del ligando PPh₃, permite la generación *in situ* de un complejo de Pd(0) sobre el que tendrá lugar la adición oxidante del carboxilato alílico presente en el medio, generándose el correspondiente complejo η^3 -alilpaladio(II). La reducción monoelectrónica con Cp₂TiCl y posterior

fragmentación, reintroduce las especies de Pd(0) en el ciclo catalítico y genera un radical alilo, que se homoacopla con otro radical alilo presente en el medio dando lugar a los correspondientes productos de dimerización. La presencia de 2,4,6-colidina y TMSCl regenera el complejo Cp_2TiCl_2 , que será reducido de nuevo a la especie Cp_2TiCl , cerrándose así el ciclo catalítico.

1.2. Estudio sobre la reacción de dimerización tipo Würtz empleando el sistema multimetálico Ti/Ni

Tras el estudio sobre el sistema multimetálico Ti/Pd, consideramos que este proceso podría hacerse extensible a otros metales de transición, como por ejemplo níquel. Por analogía, la adición oxidante de carboxilatos alílicos sobre complejos de Ni(0) daría lugar a los intermedios de η^3 -alil-níquel(II), que podrían ser reducidos por un reductor monoelectrónico como titanoceno(III), generando los radicales alilo correspondiente y posteriormente los productos de dimerización.

Sin embargo, cuando ensayamos la reacción sobre **10**, tanto en condiciones estequiométricas (1 mmol de Cp_2TiCl , 0.2 mmol $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) como catalíticas (0.1 mmol de Cp_2TiCl , 0.2 mmol $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), recuperamos casi íntegramente el producto de partida inalterado.

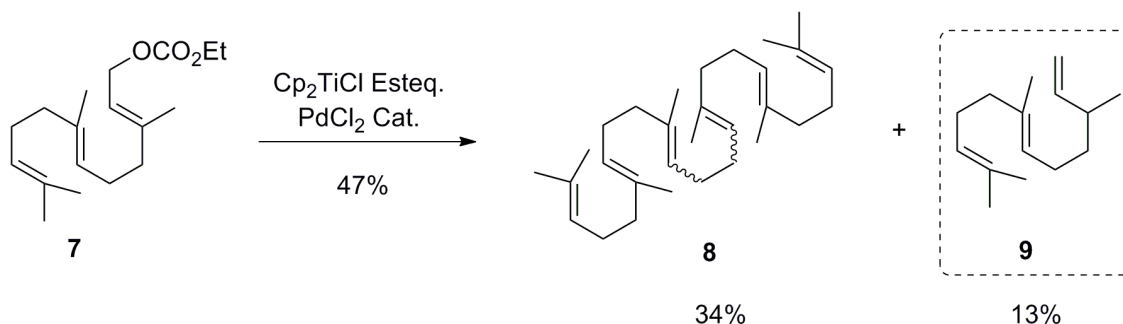


Esquema 119

Estos resultados sugirieron inicialmente que el complejo de titanio(III) es incapaz de fragmentar las especies intermedias de alil-níquel a los correspondientes radicales alilo.

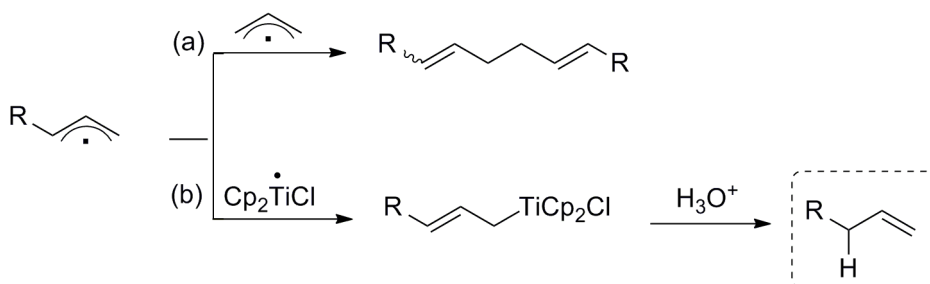
2. REDUCCIONES DE CARBONATOS Y CARBOXILATOS ALÍLICOS

A continuación estudiamos el proceso competitivo que ocurriría en las reacciones de dimerización anteriores de carbonatos y carboxilatos alílicos cuando la concentración de titanio(III) era alta.



Esquema 120

En estas condiciones de reacción, se propuso, que además del proceso de dimerización (Esquema 121, proceso a), puede producirse el heteroacoplamiento entre un radical alilo y una segunda especie de Cp_2TiCl , dando los correspondientes η^1 -alil-titanio(IV), que se convertirán en los correspondientes productos de reducción en el tratamiento final de la reacción (Esquema 121, proceso b).

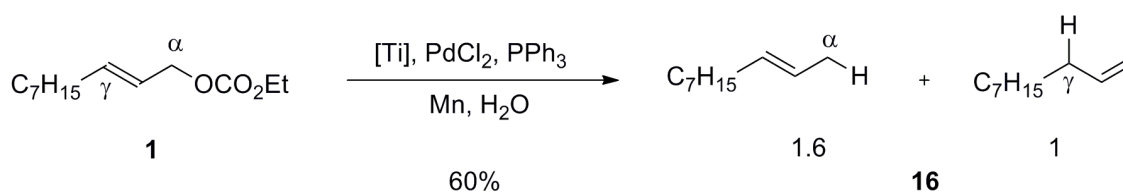


Esquema 121

De acuerdo a este planteamiento, nos propusimos como objetivo dirigir la reacción hacia los productos de reducción. Para ello, es lógico pensar que si aumentamos la concentración de Cp_2TiCl , aumentará la proporción del producto de heteroacoplamiento η^1 -alil-titanio(IV).

2.1. Estudio sobre la reacción de reducción de carboxilatos alílicos empleando el sistema multimetálico Ti/Pd

Inicialmente se llevó a cabo un primer ensayo utilizando como sustrato de partida, el etilcarbonato de 2-decenilo **1** empleando 2 mmol de Cp_2TiCl_2 , 8 mmol de Mn, 0.2 mmol de PdCl_2 , 0.4 mmol de PPh_3 y 10 mmol de H_2O en THF. El producto de reducción esperado se obtuvo en un 60% como mezcla de productos de reducción en las posiciones α y γ en proporción 1.6:1.



Esquema 122

A continuación se decidió probar la generalidad de esta reacción en cuanto a distintos grupos salientes y distinta sustitución en el carboxilato alílico. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

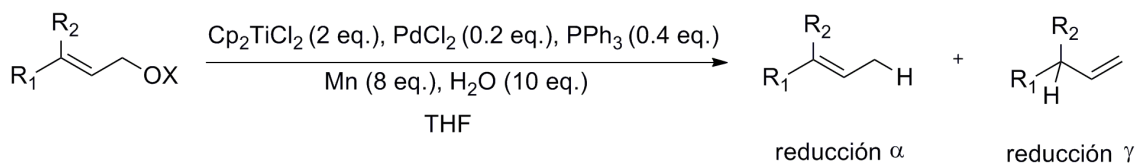
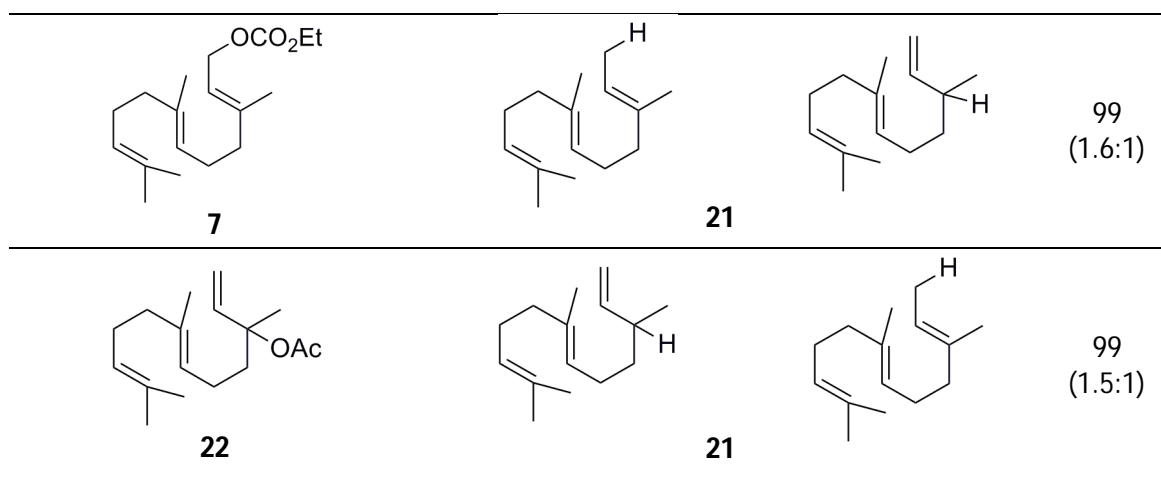


Tabla 3

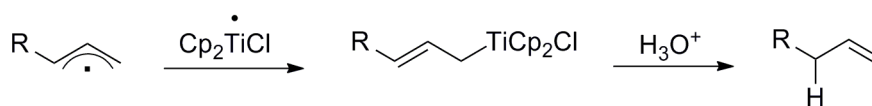
Carboxilato alílico	Producto reducción α	Producto reducción γ	Rend. (%) (α : γ)
$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OAc}$ 17	$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{H}$ 16	$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ H	66 (1.6:1) ^a
$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OBz}$ 18	$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{H}$ 16	$\text{C}_7\text{H}_{15} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ H	61 (1.6:1) ^a
$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OCO}_2\text{Et}$ CO_2Me 19	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{H}$ CO_2Me 20	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ CO_2Me	45 (1.6:1) ^a



^a 5:1 mezcla de estereoisómeros *E:Z*

En todos los casos se obtuvieron los correspondientes productos de reducción, sin observarse producto de homoacoplamiento. Este hecho es interesante, ya que reacciones análogas utilizando como sustratos de partida haluros alílicos dan lugar a productos de dimerización incluso en presencia de cantidades de agua mayores a la empleada en estos ensayos.²⁸

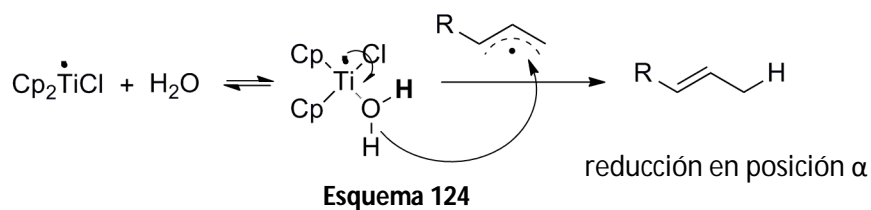
En todos los ejemplos se obtuvo mayoritariamente el producto de reducción en la posición α . Este resultado es inconsistente con un mecanismo de protonólisis de un complejo de η^1 -alil-titanio(IV), que daría lugar mayoritariamente al producto de reducción en posición γ .



Esquema 123

reducción en posición γ

Aunque la protonólisis en posición α también podría ocurrir, basándonos en nuestra experiencia en reducción de radicales carbonados, una explicación para este resultado podría ser la reducción del radical alilo por el acuocomplejo de titanoceno(III).



Esquema 124

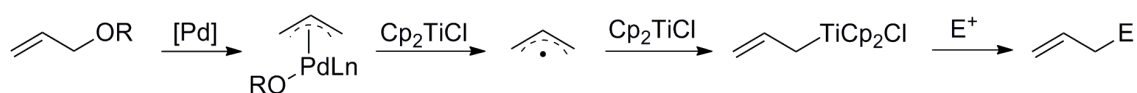
reducción en posición α

Para comprobar nuestra hipótesis, llevamos a cabo unos ensayos a partir de los sustratos **7** y **22**, empleando D₂O como electrófilo. En ambos casos la reacción ocurrió con rendimientos cuantitativos, obteniéndose los correspondientes productos de reducción deuterados. La incorporación del átomo de deuterio fue determinada por espectroscopía de masas y por la presencia de una señal triplete en el espectro de ¹³C.

Por tanto, no podemos descartar este mecanismo de reacción en la obtención de producto de reducción en la posición α a partir de carboxilatos alílicos.

3. REACCIONES DE ALILACION DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS BASADAS EN EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Mn/Pd

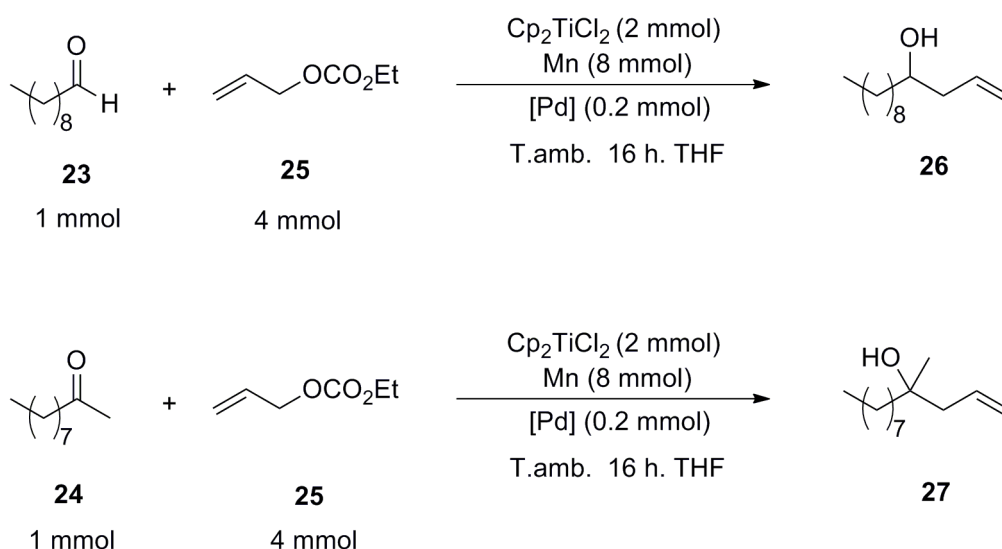
Como se ha comentado anteriormente, nuestro grupo ha desarrollado una reacción de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier empleando haluros de alilo como pronucleófilos.¹²⁸ Posteriormente, se modificó dicho protocolo pudiéndose emplear sustratos de partida más convenientes como carboxilatos alílicos. Para ello, se combinó la química radicalaria del titanoceno(III) y un metal de transición como paladio. En este caso es clave la formación del intermedio π -alil-paladio y su reducción al correspondiente radical alilo con Cp_2TiCl . El acoplamiento con una segunda especie de titanio(III) genera un η^1 -alil-titanio(IV), fuertemente nucleófilo, que reacciona con compuestos carbonílicos para dar alcoholes homoalílicos.¹²⁹



Esquema 125

Nos propusimos realizar un estudio más detallado de la reacción de alilación de compuestos carbonílicos catalizada por Ti y Pd, empleando carboxilatos alílicos de distinta sustitución y, además, desarrollar la versión intramolecular de la reacción.

En primer lugar hicimos un estudio sobre la influencia del catalizador de paladio en el resultado de la reacción. Para ello elegimos un aldehído y una cetona sencilla como sustrato modelo, decanal (**23**) y 2-decanona (**24**), y etilcarbonato de alilo (**25**) como pronucleófilo y los sometimos a las condiciones de reacción mostradas en el siguiente esquema.



Esquema 126

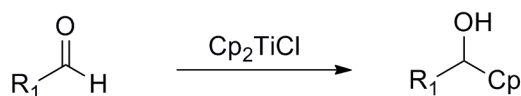
Los resultados obtenidos con los distintos catalizadores de paladio se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4

Entrada	Catalizador de Pd	26 (Rendimiento %)	27 (Rendimiento %)
1	PdCl_2	22	23
2	$\text{PdCl}_2/2\text{PPh}_3$	77	85
3	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	54	32
4	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	56	8
5	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{dba}$	26	55
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	-
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{PPh}_3$	48	24
8	$[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$	-	-
9	$[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]/2\text{PPh}_3$	46	55

Aunque la presencia del ligando fosforado, en este caso PPh_3 , no es estrictamente necesaria (entradas 1 y 5), sí mejoró considerablemente el rendimiento del producto de alilación, probablemente debido a que estabiliza los intermedios de paladio en bajo estado de oxidación formados en el transcurso de la reacción. Comparando las entradas 2 y 3 se observa que el complejo preformado $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ dió peores rendimientos que la mezcla de PdCl_2 y PPh_3 , lo que sugiere que la reducción a la especie activa de $\text{Pd}(0)$ está desfavorecida en el complejo preformado. En algunos casos (entradas 2, 5 y 9), los rendimientos fueron mayores para la alilación de la cetona **27**, aun siendo esta menos reactiva que el aldehído **26**. Esto es debido a que el complejo Cp_2TiCl es capaz de actuar como nucleófilo transfiriendo uno de los grupos

ciclopentadienilo (Cp) al aldehído obteniéndose el alcohol correspondiente (Esquema 127).



Esquema 127

A continuación, llevamos a cabo un estudio sobre la influencia del ligando fosforado en la reacción de alilación de decanal y 2-decanona. Las condiciones de reacción fueron las mismas que en el caso anterior, empleando como catalizador de paladio el complejo PdCl₂ y 0.4 mmol del ligando fosforado. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

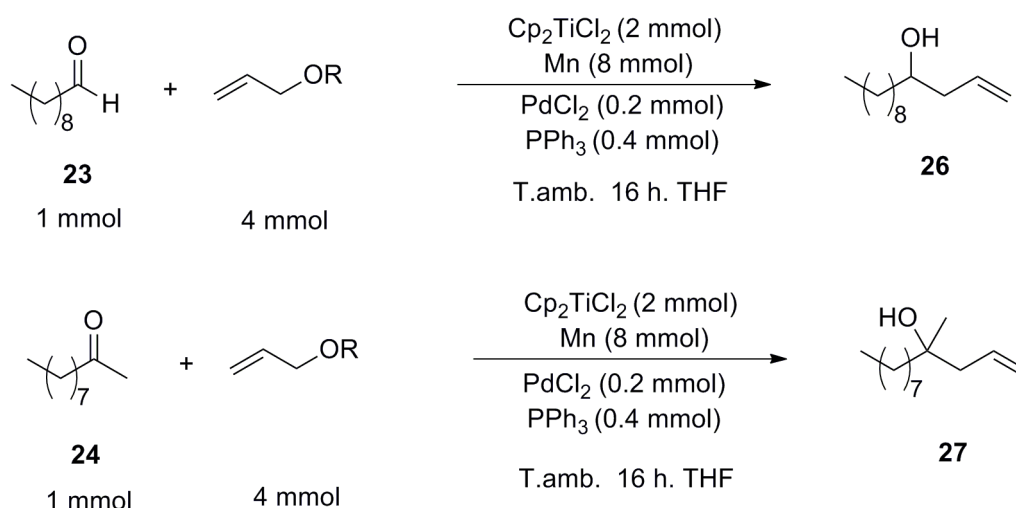
Tabla 5

Entrada	Ligando	26 (Rendimiento %)	27 (Rendimiento %)
1	PCy ₃	8	51
2	PPhCy ₂	28	53
3	P(<i>o</i> -tol) ₃	10	71
4	PPh ₃	77	85
5	P(Mes) ₃	33	37
6	P(C ₆ F ₅) ₃	28	45
7	P(OEt) ₃	7	9
8	P(OPh) ₃	-	33
9	Dppe	26	-

Aunque la reacción ocurre con diferentes fosfinas, los mejores resultados se obtuvieron con PPh₃. En el caso de las entradas 7 y 8, los rendimientos fueron muy bajos. Esto es debido a que en algunos casos los ligando tipo fosfito no son estables en presencia de radicales libres.¹³³

Una vez determinado el mejor catalizador de paladio y el mejor ligando fosforado, nos propusimos probar carboxilatos alílicos de distinta naturaleza.

¹³³ M. Bietti, A. Calcagni, M. Salamone, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4514-4520.



Esquema 128

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6

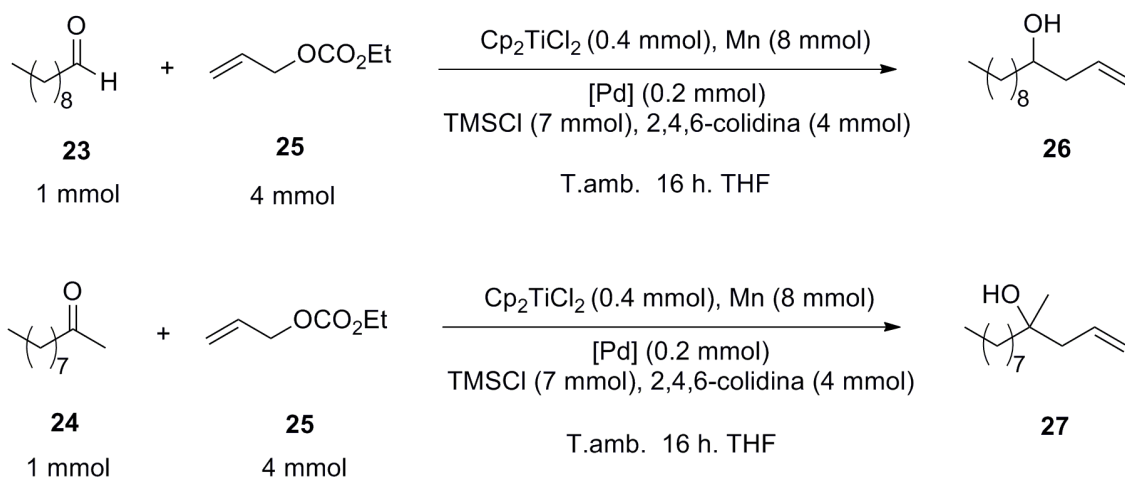
Entrada	R	26 (Rendimiento %)	27 (Rendimiento %)
1	CH_2CH_3	-	43
2	Ph	40	63
3	COCH_3	30	39
4	COPh	40	68
5	COC_6F_5	87	79
6	CO_2Et	77	85
7	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$	10	-
8	CO_2Ph	64	63

Se observó una correlación entre la capacidad como grupo saliente del sustituyente OR y los rendimientos obtenidos. Aunque etil y fenil alil éteres dieron lugar a los productos finales (entradas 1 y 2), los rendimientos fueron mejores cuando se emplean benzoatos (entradas 4 y 5). Igualmente se obtuvieron buenos resultados cuando se empleó fenil carbonato de alilo (entrada 8). Sin embargo, el uso de dichos benzoatos y fenil carbonato genera ácido benzoico y fenol como subproductos, mientras que al emplear etilcarbonato de alilo las reacciones son más limpias. Por tanto, decidimos emplear este último sustrato como pronucleófilo en los siguientes ensayos.

Una vez optimizado el método, decidimos disminuir la cantidad del complejo de titanoceno(III) por debajo de la estequiometría de la reacción. Para ello, introdujimos el sistema regenerador TMSCl , 2,4,6-colidina y $\text{Mn}(0)$. Para ver si los resultados de esta

Resultados y discusión

versión catalítica eran comparables con la versión estequiométrica realizamos, de nuevo, un estudio empleando distintos catalizadores de paladio.



Esquema 129

Tabla 7

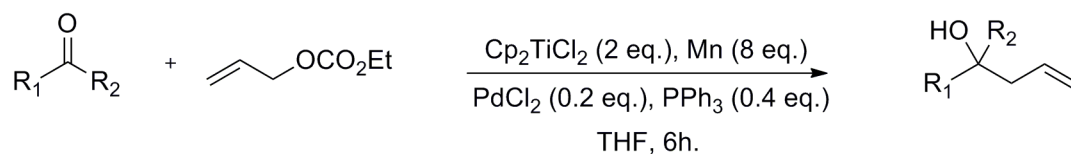
Entrada	Catalizador de Pd	26 (Rendimiento%)	27 (Rendimiento %)
1	PdCl_2	29	14
2	$\text{PdCl}_2/2\text{PPh}_3$	75	59
3	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	66	48
4	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	68	98
5	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{dba}$	60	22
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	-
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{PPh}_3$	47	15
8	$[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$	-	-
9	$[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]/2\text{PPh}_3$	31	56

Como podemos ver, el mejor resultado para el decanal se obtuvo al emplear la mezcla de PdCl_2 y PPh_3 . El producto de alilación de la 2-decanona se formó con rendimiento cuantitativo al emplear el complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Con estos resultados podemos concluir que la reacción puede llevarse a cabo a partir del compuesto carbonílico (1 mmol) y etilcarbonato de alilo (4 mmol), empleando Cp_2TiCl_2 (2 mmol), Mn (8 mmol) PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol), que llamaremos *protocolo A*, o incluso disminuyendo la cantidad de Cp_2TiCl_2 hasta 0.4 mmol introduciendo en el sistema de reacción TMSCl y colidina, para la regeneración de la especie Cp_2TiCl_2 , que denominaremos *protocolo B*.

A continuación decidimos estudiar el alcance de la reacción para ambos protocolos optimizados. Se ensayaron diferentes aldehídos y cetonas frente al etilcarbonato de alilo, obteniéndose los resultados mostrados en la Tabla 8.

Protocolo A



Protocolo B

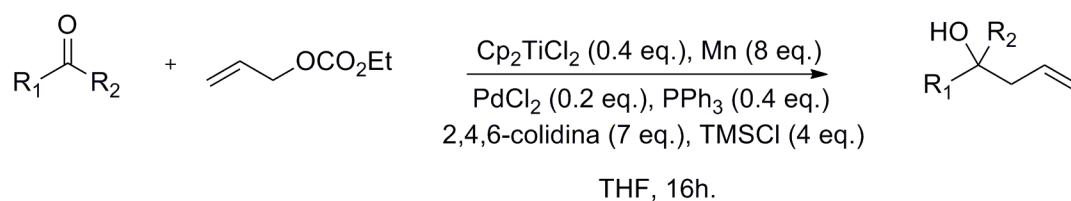
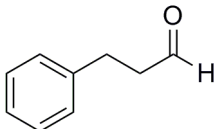
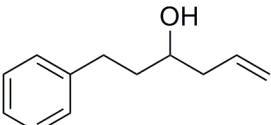
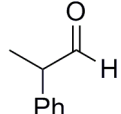
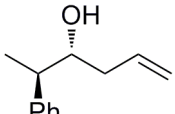
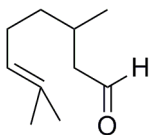
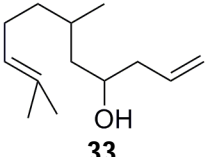
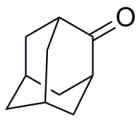
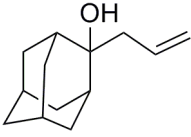
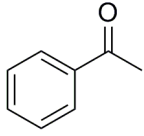
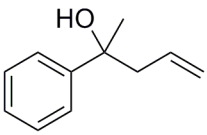
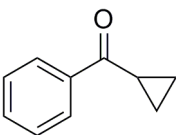
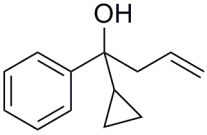
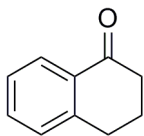
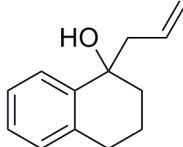
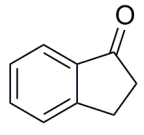
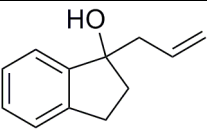
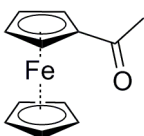
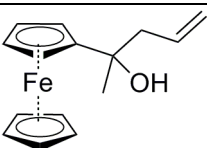
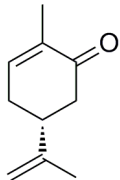
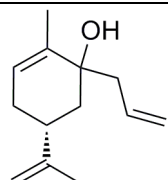
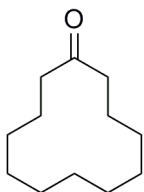
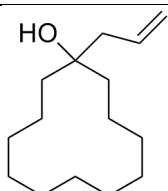
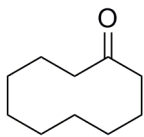
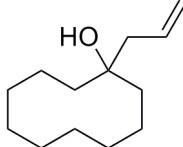
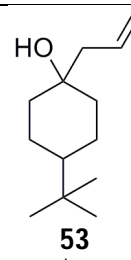
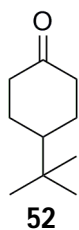


Tabla 8

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto final Protocolo ^a , Rendimiento (%)
1	 28	 29 A, 57; B, 54
2	 30	 31 B, 48 ^b
3	 32	 33 A, 64 ^c ; B, 73 ^c
4	 34	 35 A, 72; B, 79

5	 <p>36</p>	 <p>37 A, 87; B, 74</p>
6	 <p>38</p>	 <p>39 A, 74; B, 63</p>
7	 <p>40</p>	 <p>41 A, 77; B, 74</p>
8	 <p>42</p>	 <p>43 A, 73; B, 56</p>
9	 <p>44</p>	 <p>45 A, 99; B, 48</p>
10	 <p>45</p>	 <p>47 A, 95; B, 45</p>
11	 <p>48</p>	 <p>49 A, 54; B, 78</p>
12	 <p>50</p>	 <p>51 A, 65</p>

13

A, 61^d; B, 65^d

^a *Protocolo A*: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (200 mol%), Mn (8 mmol). *Protocolo B*: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (40 mol%), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol).

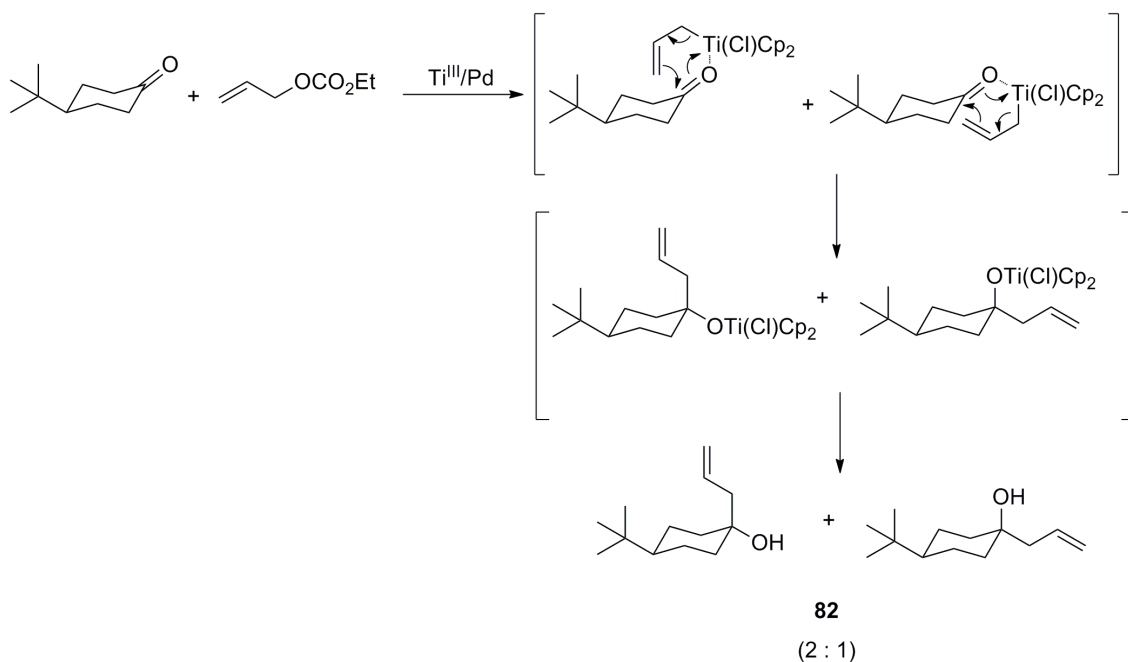
^b 15:85 mezcla de estereoisómeros *syn:anti*.

^c Mezcla racémica.

^d 2:1 mezcla de estereoisómeros *cis:trans*

Los resultados mostraron que el método se puede aplicar tanto a aldehídos como a cetonas de gran variedad estructural. En todos los casos se obtuvieron los correspondientes productos de alilación con rendimientos de moderados a buenos. En la mayoría de los ejemplos, los resultados fueron similares tanto para el protocolo estequiométrico (A) como para el catalítico (B). Se puede observar que los rendimientos son mejores cuando se emplean cetonas como electrófilos, a pesar de su menor reactividad. Incluso cetonas con tendencia a pinacolizar (**36**, entrada 5) dieron lugar al correspondiente alcohol homoalílico. Este hecho es de interés ya que este tipo de sustrato es incompatible con reacciones que involucran otro reductor monoelectrónico muy común como es SmI₂.^{87,110} En el caso de la reacción de alilación de la *tert*-butilciclohexanona (entrada 13) se obtuvo mayoritariamente el producto de adición *syn* respecto a los grupos alilo y *t*-butilo, lo que sugiere que el ataque axial está favorecido de acuerdo al esquema 130.

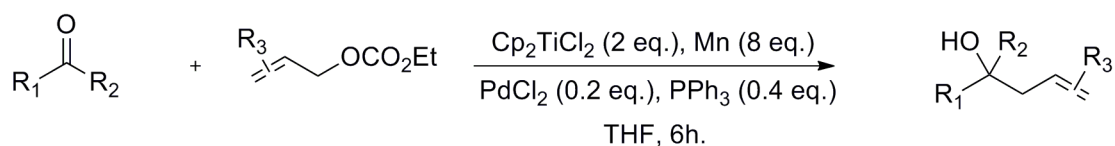
Resultados y discusión



Esquema 130

A continuación se decidió estudiar la regioselectividad de la reacción al incorporar sustituyentes en las posiciones α y γ del carbonato alílico. En estos casos, las dos posiciones del intermedio radicalario no son equivalentes, por lo que se pueden dar mezclas de regioisómeros. En primer lugar estudiamos la reacción de cotilación de distintos aldehídos y cetonas, obteniéndose los resultados mostrados en la siguiente tabla.

Protocolo A



Protocolo B

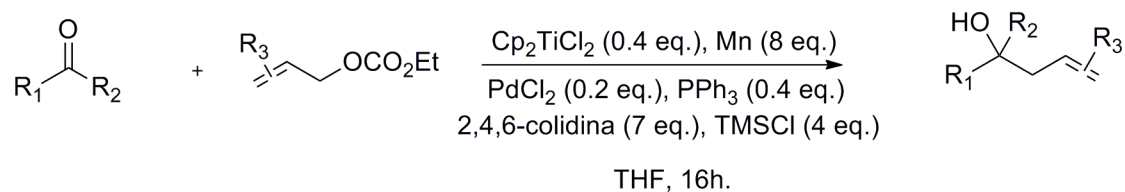
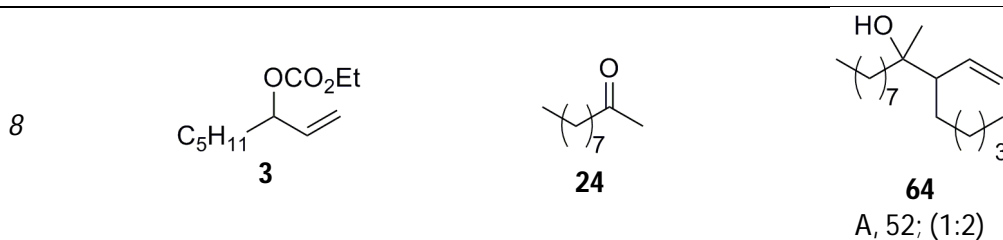


Tabla 9

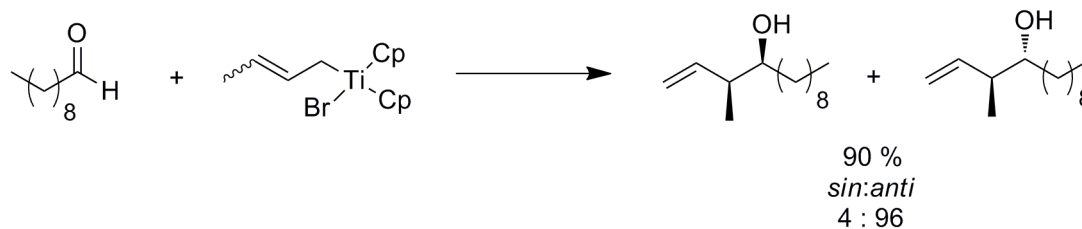
Entrada	Carbonato de etilo	Compuesto carbonílico	Producto Protocolo ^a , Rendimiento %; (<i>syn:anti</i>)
1	54	23	55 A, 53; (4:6)
2	54	24	56 A, 63; B, 75 (4:6)
3	54	32	57 A, 46; B, 66; (4:6)
4	54	58	59 B, 96; (4:6)
5	54	60 ^b	61 A, 55; B, 71; (4:6)
6	54	36	62 B, 36; (1:1)
7	1	24	63 A, 80 (1:2)



^a *Protocolo A*: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (200 mol%), Mn (8 mmol). *Protocolo B*: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (40 mol%), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol).

^b 1:1 mezcla de estereoisómeros *E:Z*.

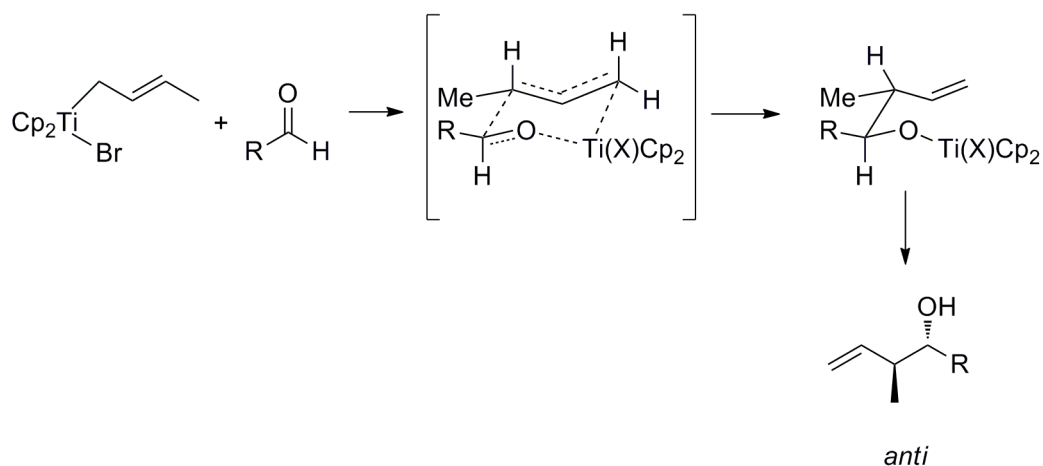
Como podemos comprobar, la reacción ocurrió satisfactoriamente tanto con aldehídos como con cetonas y de manera altamente regioselectiva, observándose exclusivamente el producto de adición γ . En cuanto a estereoselectividad, se vió cierta preferencia por el producto de adición *anti*. Tanto la regio- como la estereoselectividad sugieren la existencia de la especie intermedia 2-buteniltitanio(IV), similar al descrito por Sato.^{31a,134} En los trabajos desarrollados por este autor, se prepararon complejos de este tipo y se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, obteniendo exclusivamente productos de adición γ con buena estereoselección hacia el isómero *anti*.



Esquema 131

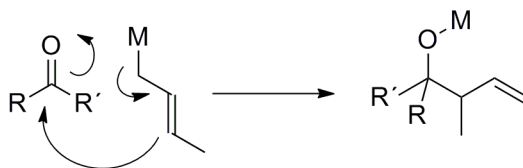
Los autores sugirieron que la preferencia por el estereoisómero *anti* en la adición γ probablemente deriva de un estado de transición cíclico con los sustituyentes voluminosos en disposición ecuatorial, como se muestra en el siguiente esquema.

¹³⁴ (a) F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141; (b) F. Sato, H. Uchiyama, K. Iida, Y. Kobayashi, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922.



Esquema 132

Por otro lado, Namy y col. propusieron que las especies organometálicas con estructura de tipo η^1 -alilo dan lugar a los productos de adición γ , lo que apoya la presencia de un η^1 -crotil-titanio en nuestro proceso.¹¹⁰

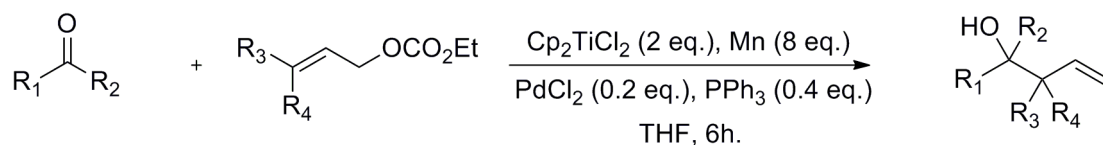


Esquema 133

Una vez estudiadas las reacciones de alilación y crotilación de grupos carbonilos, nos propusimos estudiar la reacción de prenilación. Para ello, hicimos reaccionar diferentes aldehídos y cetonas con carbonatos prenilicos, obteniéndose los siguientes resultados:

Resultados y discusión

Protocolo A



Protocolo B

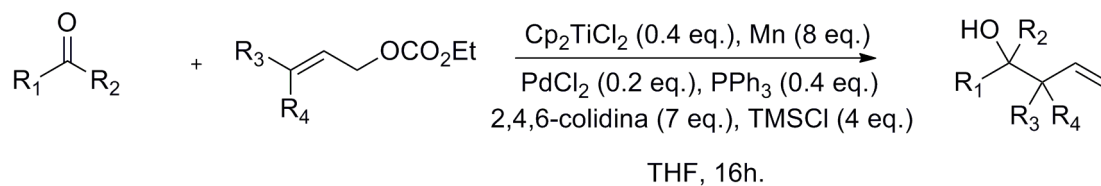


Tabla 10

Entrada	Carbonato	Compuesto carbonílicos	Producto Protocolo ^a , Rendimiento %
1	 65	 23	 66 A, 84 ^b ; B 65 ^b
2	 65	 24	 67 A, 61; B, 53
3	 65	 32	 68 A, 54 ^c ; B, 61 ^c
4	 65	 58	 69 B, 53
5	 10	 23	 70 A, 64 ^d

^a Protocolo A: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (200 mol%), Mn (8 mmol). Protocolo B: Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (40 mol%),

Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol).

^b 65:35 mezcla de regioisómeros α : γ .

^c 1:1 mezcla de estereoisómeros *syn:anti*.

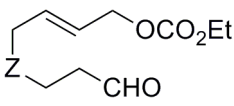
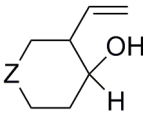
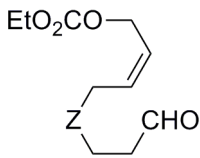
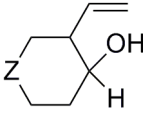
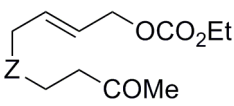
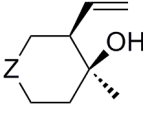
^d 1:10 mezcla de diastereoisómeros.

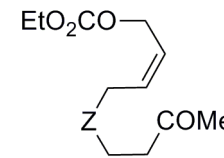
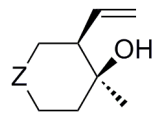
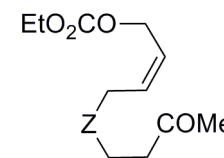
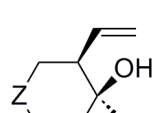
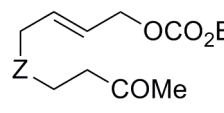
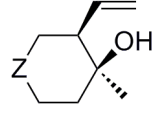
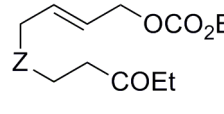
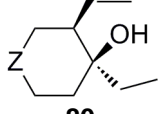
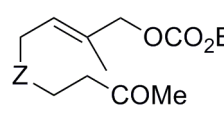
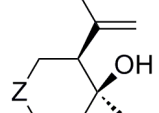
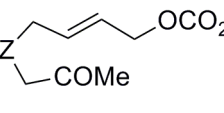
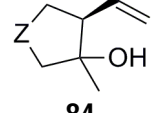
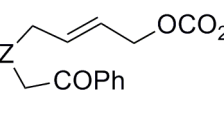
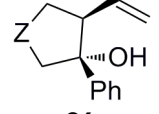
Podemos ver que la reacción es regioselectiva para cetonas, obteniéndose el producto de adición γ (entrada 2). Sin embargo, cuando se utilizaron aldehídos como electrófilos de partida, se obtuvieron cantidades variables del regioisómero de adición α (entradas 1, 3, 5). Aunque la prenilación α es bastante infrecuente, nuestro grupo observó este tipo de adición en otras reacciones tipo Barbier mediadas por titanoceno(III).¹²⁸

Por último, decidimos estudiar la versión intramolecular de la reacción, ya que existen pocos ejemplos de alilaciones tipo Barbier intramoleculares, probablemente debido a la dificultad de introducir el fragmento lábil de haluro alílico en estructuras elaboradas.

Tras la preparación de los correspondientes precursores cíclicos, llevamos a cabo la reacción, consiguiendo los resultados mostrados en la siguiente tabla:

Tabla 11

Entrada	Carbonato alílico	Producto Protocolo ^a , Rendimiento %
1	 <p>Z = C(CO₂Me)₂ E-71</p>	 <p>72 A, 73^b</p>
2	 <p>Z = C(CO₂Me)₂ Z-71</p>	 <p>72 A, 74^b</p>
3	 <p>Z = C(CO₂Me)₂ E-73</p>	 <p>74 B, 95</p>

<p>4</p>  <p>$Z=C(CO_2Me)_2$ Z-73</p>	 <p>74 B, 92</p>
<p>5</p>  <p>$Z=NTs$ 75</p>	 <p>76 A, 71; B, 62</p>
<p>6</p>  <p>$Z=C(SO_2Ph)_2$ 77</p>	 <p>78 A, 78; B, 67</p>
<p>7</p>  <p>$Z=C(SO_2Ph)_2$ 79</p>	 <p>80 A, 63; B, 60</p>
<p>8</p>  <p>$Z=C(CO_2Me)_2$ 81</p>	 <p>82 A, 53^b; B, 56^b</p>
<p>9</p>  <p>$Z=C(CO_2Me)_2$ 83</p>	 <p>84 A, 83^c; B, 46^c</p>
<p>10</p>  <p>$Z=C(CO_2Me)_2$ 85</p>	 <p>86 B, 46</p>

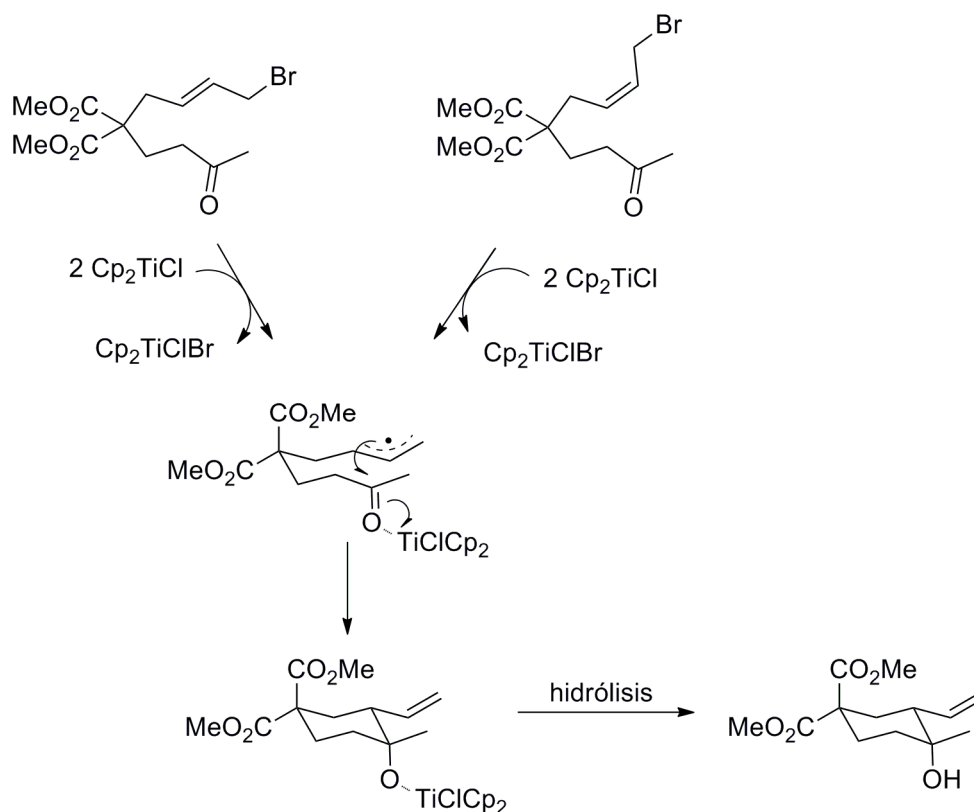
^a *Protocolo A*: Compuesto carbonílico (1 mmol), (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (200 mol%), Mn (8 mmol). *Protocolo B*: Compuesto carbonílico (1 mmol), (4 mmol), [Pd] (20 mol%), Cp₂TiCl₂ (40 mol%), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol).

^b 1:1 mezcla de diastereoisómeros.

^c 4:1 mezcla de diastereoisómeros.

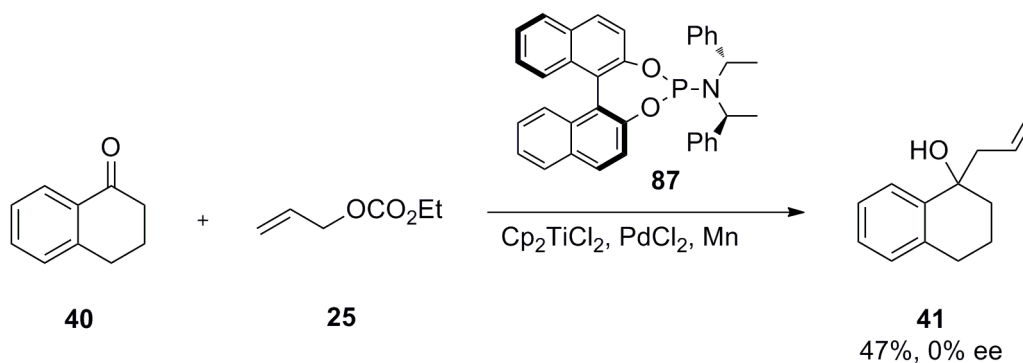
Con este método de alilación intramolecular, tanto de aldehídos como de cetonas, obtuvimos ciclos de cinco y seis miembros. La reacción es compatible con distintos grupos funcionales (*Z*), como ésteres (entradas 1-4, 8-10), sulfonas (entradas 6 y 7) o sulfonamidas (entrada 5) y distinta sustitución en la cetona (entradas 7 y 10). En cuanto a sustitución en el doble enlace, la reacción ocurre cuando están β -sustituidos con respecto a la posición del carbonato (entrada 8), aunque el rendimiento disminuyó considerablemente. En cambio, con alquenos γ -sustituidos con respecto a la posición del carbonato, la reacción de ciclación no tuvo lugar, obteniéndose el producto de reducción del carbonato alílico. En general, la estereoselectividad en la formación de los ciclos de seis miembros es excelente, formándose mayoritariamente el estereoisómero *cis* respecto a los grupos vinilo e hidroxilo. Aunque la preferencia por esta configuración no está muy clara, existen algunos precedentes en otras reacciones intramoleculares mediadas por titanoceno(III) en los que se sugiere que ocurre una adición directa del radical alilo en lugar de la adición nucleófila del η^1 -alil-titanoceno(IV)¹²⁸ (Esquema 134). En el caso de los ciclos de cinco miembros observamos la configuración contraria, *trans* con respecto a los grupos vinilo e hidroxilo.¹³⁵

¹³⁵ Las configuraciones relativas fueron determinadas por experiencias nOe, ver *Experimental Section*.

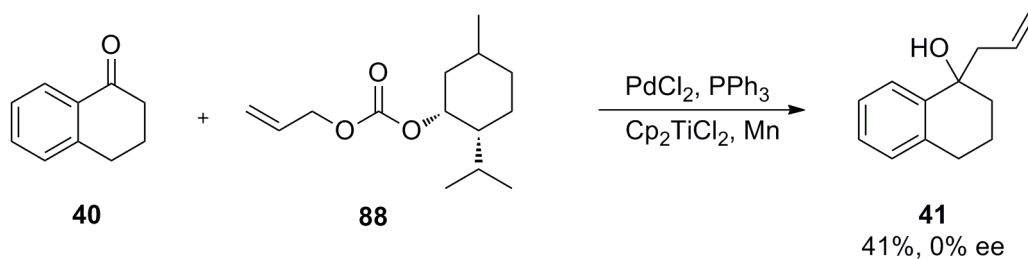


Esquema 134

Para obtener más información sobre el mecanismo de la reacción de alilación, hicimos algunos estudios sobre la influencia de ligandos quirales en la enantioselección de la reacción utilizando cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 y catalíticas de PdCl_2 . Para ello elegimos la α -tetralona (**40**) como compuesto carbonílico modelo, ya que los resultados se analizaron por HPLC con detección UV. En primer lugar, llevamos a cabo la reacción empleando un ligando fosforado quiral, en concreto el fosforamidito **87** (Esquema 135). A continuación, llevamos a cabo la reacción empleando un carbonato alílico quiral derivado del (*R,R*)-mentol **88** (Esquema 136).



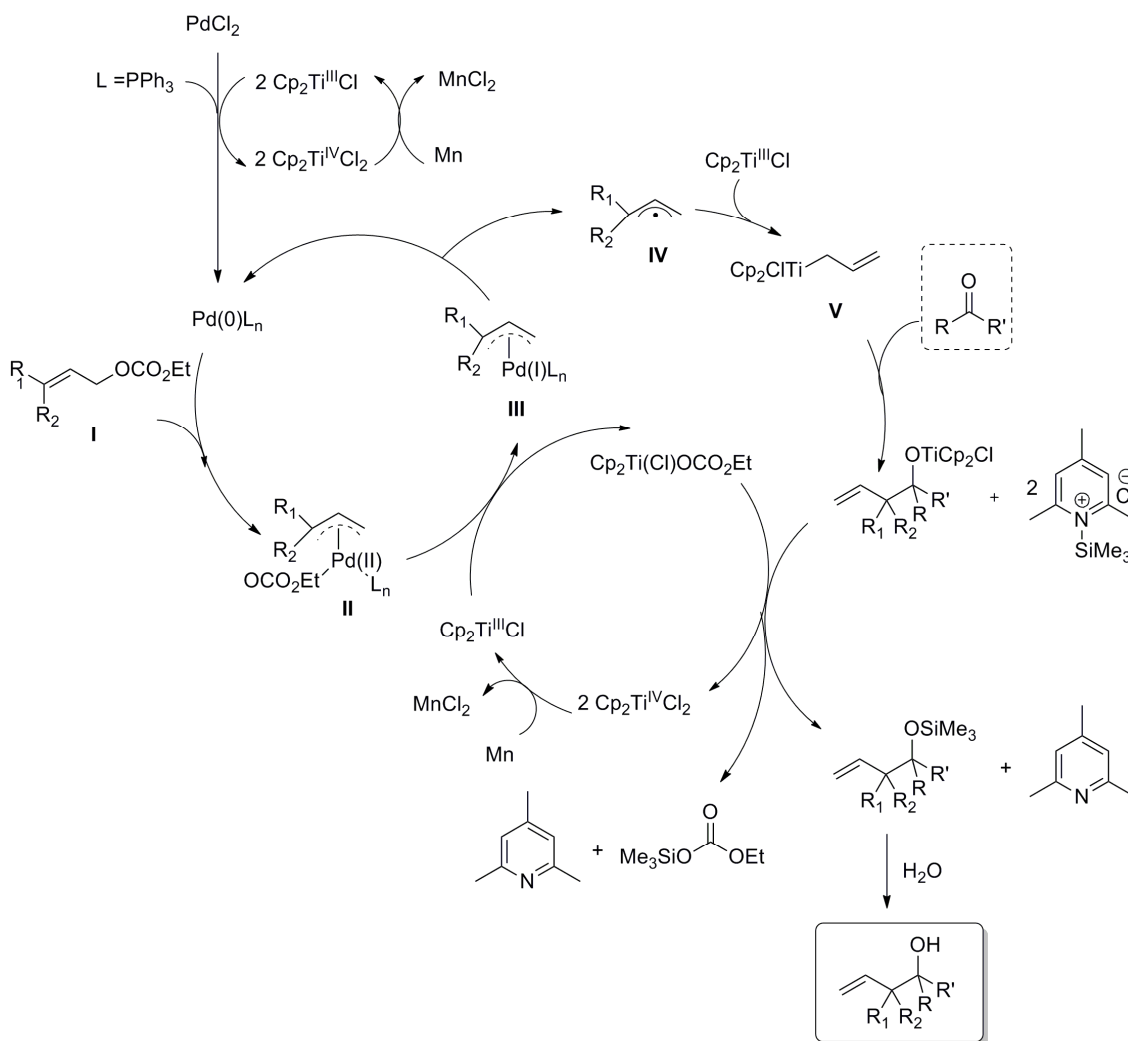
Esquema 135



Esquema 136

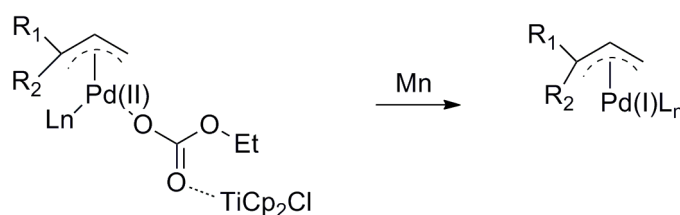
En ambos casos la reacción tuvo lugar con buen rendimiento, sin embargo el producto final se aisló como mezcla racémica. Estos ensayos parecen indicar que el complejo de paladio no está implicado en la etapa de la formación del enlace C-C.

Con todos estos resultados, propusimos el siguiente mecanismo para el sistema multimetalico Ti/ Pd.



En primer lugar, ocurriría la adición oxidante del electrófilo alílico **I** sobre el complejo de Pd(0) dando lugar al correspondiente intermedio η^3 -alil-paladio(II) **II**. La reducción monoelectrónica de **II** puede dar lugar a un especie de η^3 -alil-paladio(I) **III**, que puede fragmentarse en tres nuevas especies: a) el correspondiente alil radical **IV**, b) un complejo de Pd(0), que se reintroduce en el ciclo catalítico y c) un etilcarbonato de titanio(IV). El heteroacoplamiento del radical **IV** con una segunda especie Cp_2TiCl formaría el compuesto nucleófilo η^1 -alil-titanio(IV) **V**, que puede reaccionar con distintos electrófilos, como aldehídos y cetonas. Los regeneradores de titanoceno(III), 2,4,6-colidina, TMSCl y Mn, reintroducen el Cp_2TiCl en el ciclo catalítico.

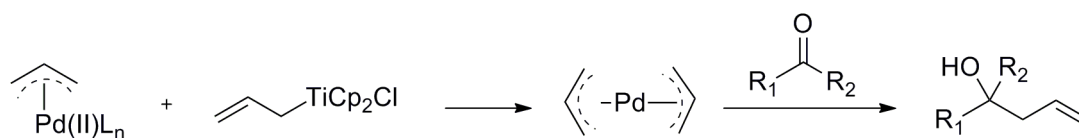
Aunque inicialmente asignamos el carácter de agente de transferencia monoelectrónica al Cp_2TiCl debido a su bajo potencial de reducción ($E_0 = -0.8 \text{ V}$ frente a Fc/Fc^+), debemos tener en cuenta la presencia de Mn en el medio de reacción. Así, llevamos a cabo una serie de experimentos de control. Pudimos observar que aunque la reacción tiene lugar empleando el complejo dímero pre-generado $[(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2]$ y el complejo de paladio $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)]_4$, esta reacción se acelera en presencia de Mn metálico. También se comprobó que la reacción no tiene lugar en ausencia de Cp_2TiCl . Una posible explicación para este resultado es que el titanoceno(III) no solo actuaría como agente de transferencia monoelectrónico sino que además sería capaz de activar al complejo η^3 -alil-paladio para su reducción. Debido al carácter de ácido de Lewis del Cp_2TiCl ,⁴⁵ este se coordinaría al ligando aniónico etilcarbonato, favoreciendo la transferencia monoelectrónica desde el Mn metálico hasta el complejo de η^3 -alil-paladio.



Esquema 138

Aunque esta es nuestra propuesta mecanística, no podemos descartar otros mecanismos alternativos. Por ejemplo, podría darse una pre-coordinación del complejo de titanoceno(III) a aldehídos o cetonas dado su carácter de ácido de Lewis, tal y como se propone en el caso de alilaciones intramoleculares tipo Barbier de haluros alílicos mediadas por titanoceno(III) (ver esquema 139). Tampoco se pueden

descartar mecanismos basados en la formación *in situ* de complejos nucleófilos de paladio, como bis (η^3 -alil-paladio).^{65,136} . En este caso este complejo podría generarse por reacción del intermedio η^3 -alil-paladio con un alil-titanoceno, esta especie bis (η^3 -alil)-paladio llevaría a cabo la adición nucleófila sobre el compuesto carbonílico. Sin embargo, este último mecanismo parece poco probable para el caso de alilaciones intramoleculares.



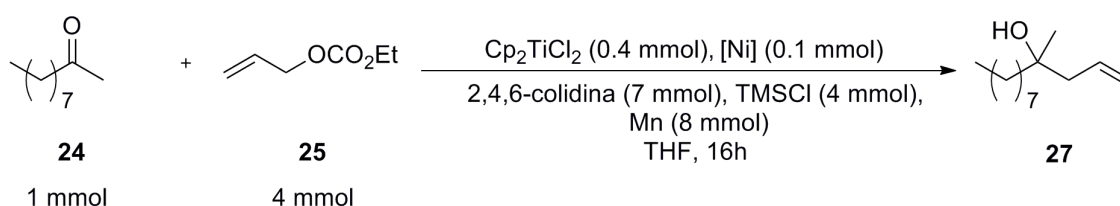
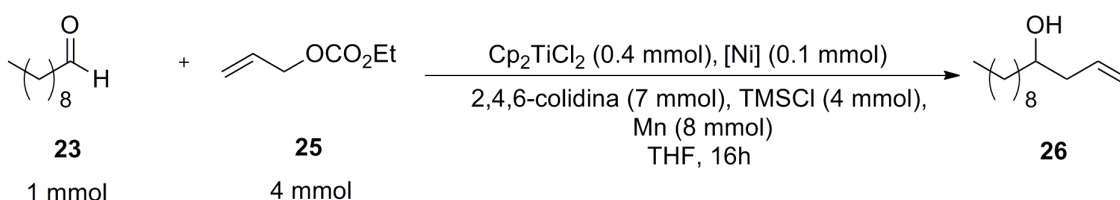
Esquema 139

¹³⁶ (a) O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2934-2943; (b) N. Solin, J. Kjellgren, K. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7026-7033; (c) K. J. Szabó, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5268-5275.

4. REACCIONES DE ALILACION DE COMPUESTOS CARBONILICOS BASADAS EN EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Mn/Ni¹³⁷

Uno de los mayores problemas del uso de paladio en catálisis es su elevado precio, por lo que la sustitución de este metal por otro como níquel sería una ventaja económica importante. Además, las diferencias intrínsecas entre estos dos metales podrían dar lugar a distintas quimioselectividades para el mismo proceso. Por todo esto decidimos estudiar la reacción de alilación de compuestos carbonílicos catalizada por la combinación de titanoceno(III) y un complejo de Ni, empleando carboxilatos alílicos de distinta sustitución, así como evaluar las similitudes y diferencias con respecto al proceso catalizado por el sistema Ti/Pd.

Para establecer las condiciones óptimas de reacción llevamos a cabo la alilación de decanal (**23**) y decanona (**24**), empleando etilcarbonato de alilo (**25**) como pronucleófilo, en presencia de diferentes complejos de níquel y ligandos fosforados de distinta naturaleza tanto estérica como electrónica.¹³⁸ Para estos ensayos se emplearon cantidades subestequiométricas tanto de complejo de Ni (10 mmol%), como de Cp₂TiCl₂ (40 mmol %) y, por tanto, se hizo necesaria la presencia de un regenerador de la especie de titanoceno(III), la mezcla empleada anteriormente de TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol) y Mn (8 mmol).



¹³⁷ Este apartado ha sido realizado en colaboración con Ángela Martínez Peragón, *Tesis doctoral en curso*.

¹³⁸ W. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348.

Tabla 12

Entrada	[Ni]	26 Rendimiento%	27 Rendimiento%
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

De estos resultados pudimos concluir que no existe una relación directa entre la naturaleza del ligando fosforado y la actividad catalítica del sistema. Tanto para la alilación de decanal como de 2-decanona, se obtuvieron buenos resultados con la mezcla de NiCl₂ y PPh₃ (entrada 2), aunque los rendimientos fueron algo mejores al emplear el complejo preformado Ni(PPh₃)₂Cl₂ (entrada 1).

Empleando el catalizador que dió mejor resultado, probamos distintos electrófilos en la reacción de alilación catalítica de decanal. Como se puede ver en la Tabla 13, el mejor resultado se obtuvo, de nuevo, con etilcarbonato de alilo.

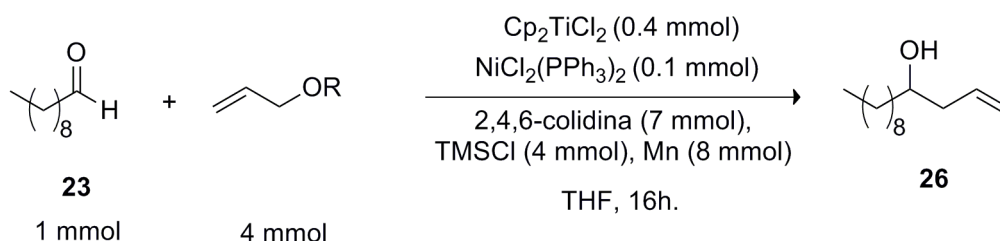


Tabla 13

Entrada	R	26 (Rendimiento %)
1	H	-
2	CH ₂ CH ₃	7
3	Ph	55
4	COPh	40
5	COC ₆ F ₅	8
6	CO ₂ Et	69

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción, estudiamos el alcance del proceso de alilación para aldehídos y cetonas de distintas características tanto

Resultados y discusión

estéricas y como electrónicas. En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos en el proceso de alilación con Ti/Ni comparados con los obtenidos para el sistema Ti/Pd.

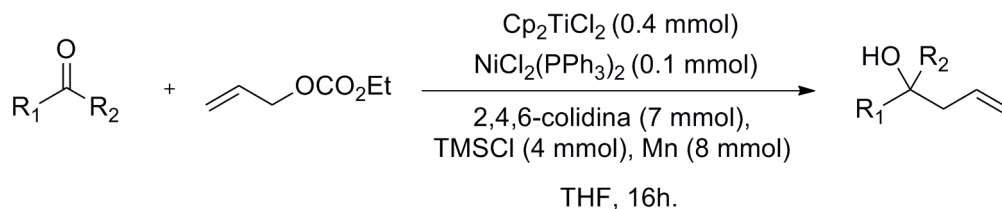
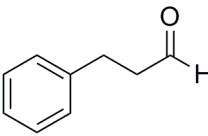
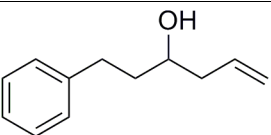
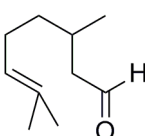
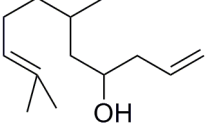
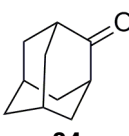
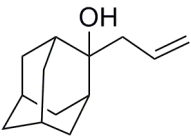
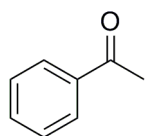
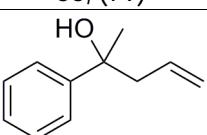
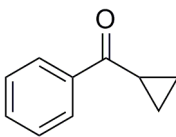
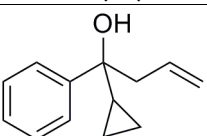
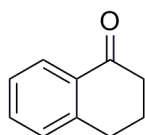
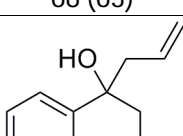
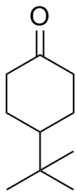
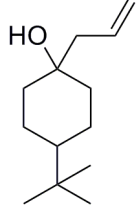
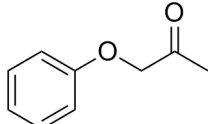
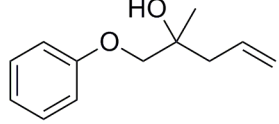
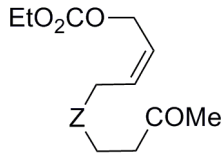
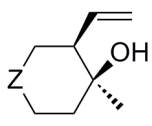


Tabla 14

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto Rendimiento % para Ti/Ni ^a , (Rendimiento % para Ti/Pd) ^b
1	 28	 29 53, (54)
2	 32	 33 61 ^c , (73) ^c
3	 34	 35 66, (79)
4	 36	 37 65, (74)
5	 38	 39 68 (63)
6	 40	 41

		95 (74)
7	 <p style="text-align: center;">52</p>	 <p style="text-align: center;">53 50^d, (65)^d</p>
8	 <p style="text-align: center;">89</p>	 <p style="text-align: center;">90 67, (56)</p>
9	 <p style="text-align: center;">Z-73 Z=C(CO₂Me)₂</p>	 <p style="text-align: center;">74 68, (92)</p>

^a Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), Ni(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 mmol), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol).

^b Compuesto carbonílico (1 mmol), **25** (4 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol) Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol).

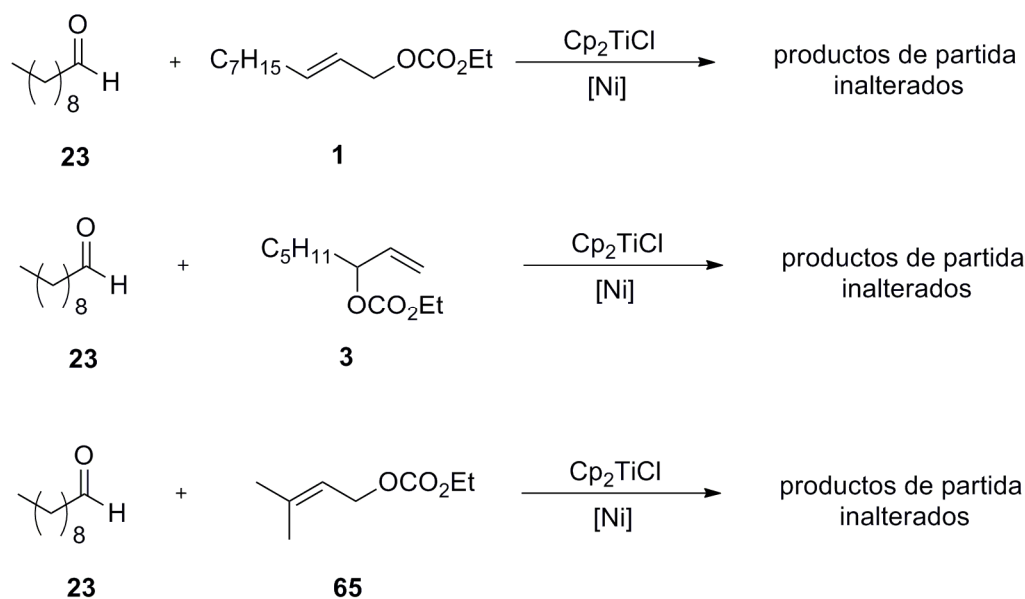
^c 1:1 mezcla de estereoisómeros.

^d 2:1 mezcla de estereoisómeros *cis:trans*

Como pudimos comprobar, la reacción tiene lugar con aldehídos alifáticos (entradas 1 y 2), cetonas cíclicas y alifáticas no impedidas (entradas 7 y 8) y cetonas cíclicas estéricamente impedidas (entrada 3). Como se observa en las entradas 4-6, cetonas aromáticas, con tendencia a pinacolizar, también dieron lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos. El carbociclo de seis miembros derivado de la versión intramolecular de la reacción de alilación (entrada 9) también se obtuvo con buen rendimiento, presentando la misma estereoselectividad que en el caso de alilaciones catalizadas por Ti/Pd, siendo *cis* con respecto al grupo vinilo e hidroxilo. En general, podemos decir que los resultados del proceso de alilación catalizado por Ti/Ni fueron comparables a los obtenidos al emplear el sistema Ti/Pd, si bien estos últimos originaron rendimientos algo mejores.

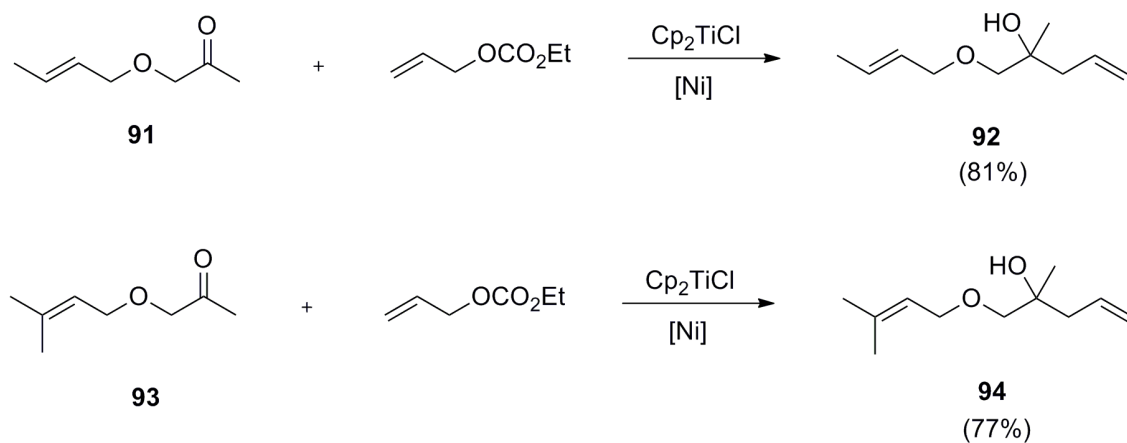
A continuación, estudiamos la reactividad de carbonatos de alilo de distinta sustitución. Al llevar a cabo las reacciones de alilación de decanal con los distintos pronucleófilos **1**, **3** y **65**, obtuvimos los productos de partida inalterados.

Resultados y discusión



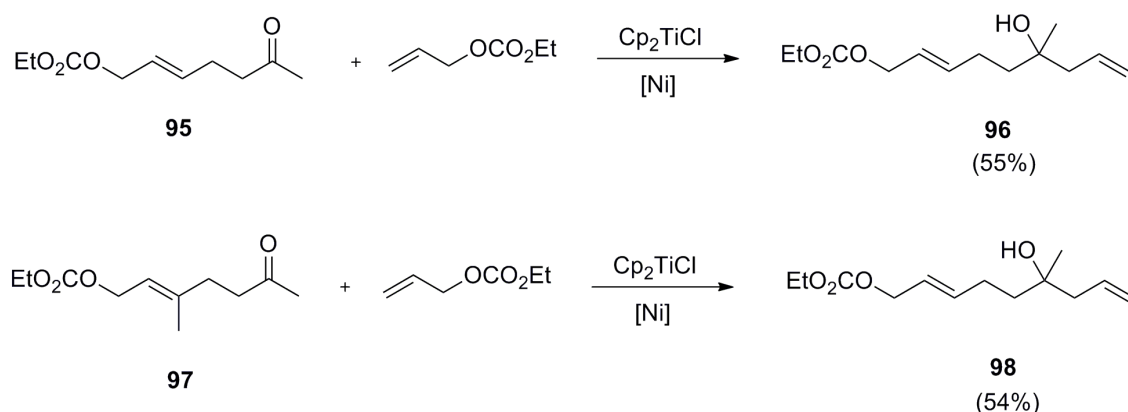
Esquema 140

Aunque el comportamiento de Ni y Pd es similar para el proceso catalítico de alilación, no es así para las reacciones de crotilación y prenilación intermoleculares. Para verificar nuestra hipótesis elegimos algunos aceptores que fallaron para la alilación con Pd y llevamos a cabo la reacción con el sistema Ti/Ni. En primer lugar empleamos las α -hidroxicetonas **91** y **93**, de distinta sustitución en el doble enlace. En ambos casos se obtuvo el correspondiente alcohol homoalílico con buenos rendimientos. (Esquema 141). Sin embargo al llevar a cabo la reacción de alilación utilizando el sistema Ti/Pd, no se obtuvieron los correspondientes productos de alilación, ya que los productos de partida presentan la función crotilo y prenilo incorporadas en la molécula.



Esquema 141

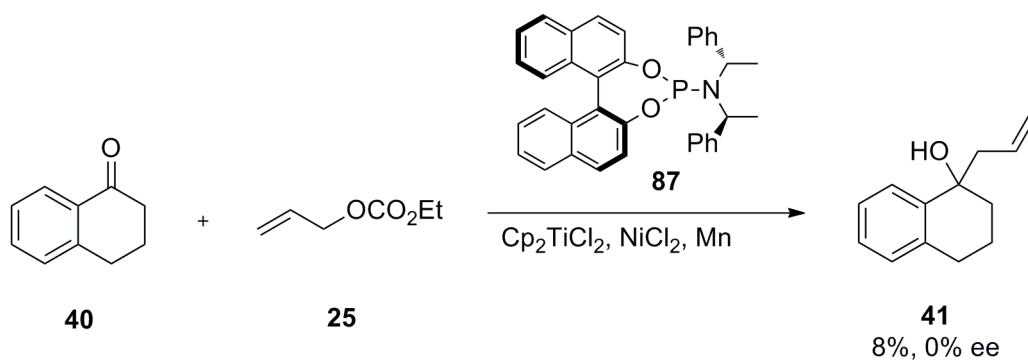
A continuación extendimos estos estudios de quimioselectividad a otros sustratos. Llevamos a cabo la reacción con sustratos que contienen en su misma estructura un grupo carbonato de distinta sustitución y un grupo carbonilo (**95** y **97**), añadiendo al medio de reacción el etilcarbonato de alilo. En el caso de emplear el sistema Ti/Ni, se observó de nuevo el producto de alilación intermolecular, manteniéndose el grupo carbonato intacto en la estructura final (Esquema 142). Sin embargo, cuando se empleó el sistema Ti/Pd se obtuvo una mezcla de productos sin carbonato en su estructura.



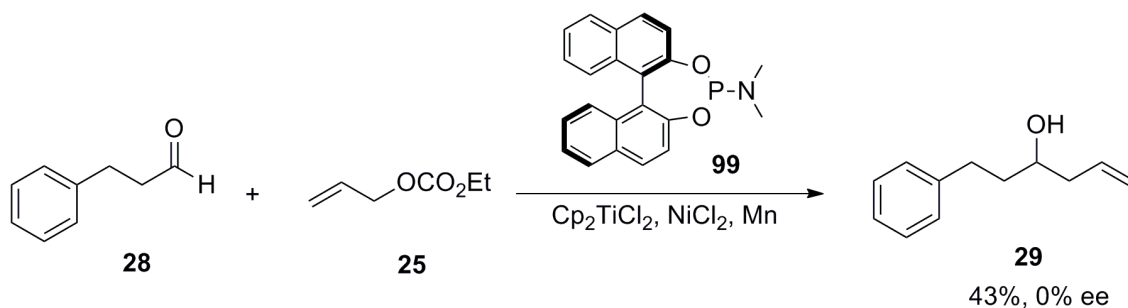
Esquema 142

Estos resultados nos corroboraron que los complejos de níquel no son capaces de activar carboxilatos crotilicos o prenílicos.

Al igual que en la alilaciones catalizadas por el sistema Ti/Pd, con el objetivo de obtener más información sobre el mecanismo de reacción, llevamos a cabo distintos ensayos relacionados con el estudio de la enantioselectividad del proceso. En primer lugar, llevamos a cabo la reacción de la alilación de la tetralona, empleando el fosforamidito quiral **87** como ligando para el níquel. Desafortunadamente el rendimiento fue muy bajo dando lugar a una mezcla racémica (Esquema 143). Decidimos entonces emplear un ligando quiral menos voluminoso (R)-Monophos **99** y un sustrato más reactivo como 3-fenilpropanal **28**, obteniendo de nuevo producto racémico aunque en mejor rendimiento (Esquema 144).

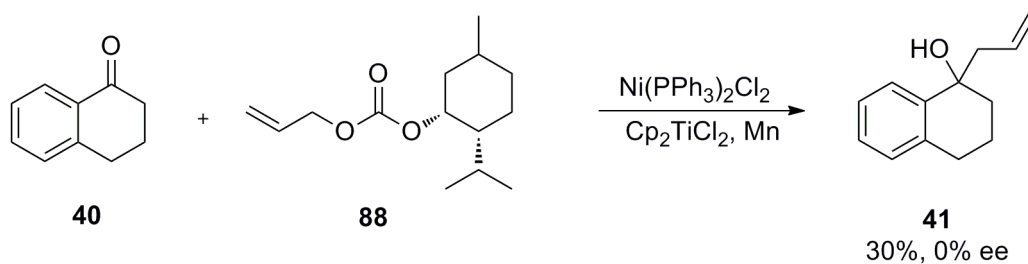


Esquema 143



Esquema 144

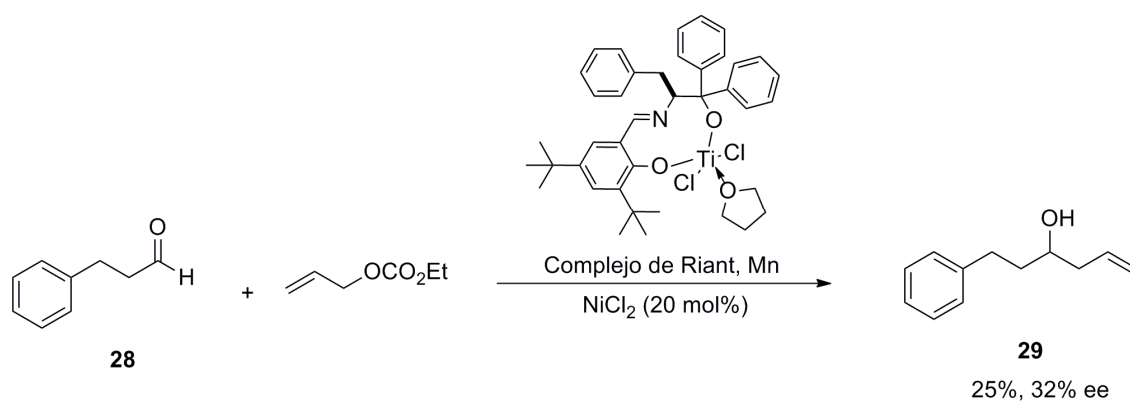
Finalmente empleamos el pronucleófilo quiral **88**, derivado del (*R,R*)-mentol como agente alilante y, de nuevo, no se obtuvo inducción asimétrica alguna.



Esquema 145

Estos resultados son similares a los obtenidos con el sistema Ti/Pd, lo que implica que el complejo de níquel tampoco está involucrado en la etapa de formación del enlace C-C.

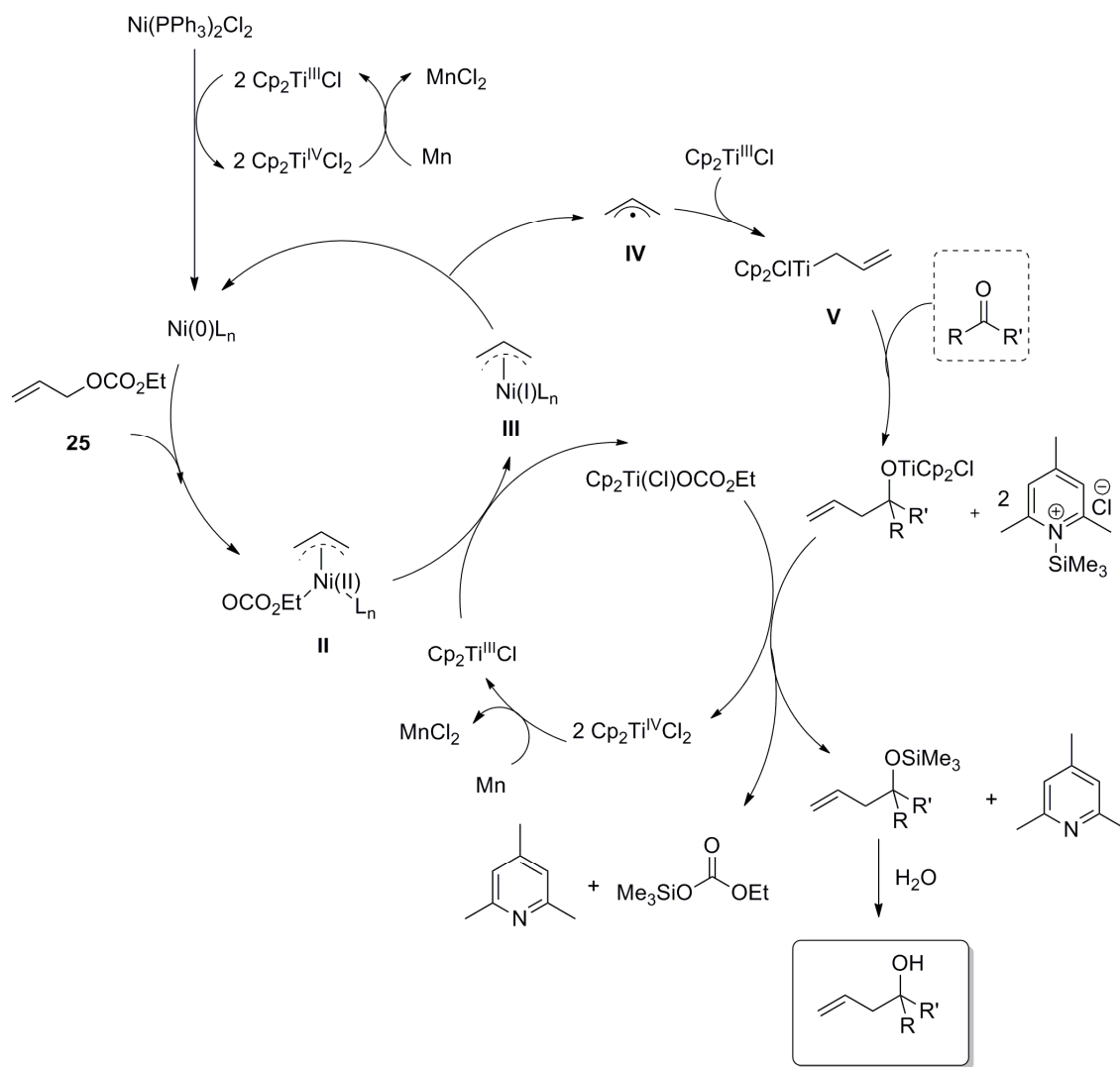
Con el fin de determinar cuál podría ser la especie catalítica implicada en el proceso de formación del enlace carbono-carbono, realizamos un ensayo empleando un complejo de titanio(IV) quiral, el complejo de Riant. Debido al gran volumen estérico del complejo de titanio, decidimos emplear un aldehído como sustrato, el 3-fenilpropanal.



Esquema 146

La reacción tuvo lugar en bajo rendimiento aunque se obtuvo un 32% de exceso enantiomérico. La inducción asimétrica, a pesar de ser baja, nos confirmó que el complejo de titanio está involucrado en la etapa de formación de enlace C-C.

Con todos estos resultados, pudimos proponer un mecanismo similar al del proceso catalizado por el sistema Ti/Pd.



Esquema 147

En primer lugar, se produciría la adición oxidante del electrófilo alílico **25** al complejo de níquel(0) generado a partir de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Cp_2TiCl_2 y Mn, formándose el correspondiente complejo η^3 -alil-níquel(II) **II**. A continuación ocurriría la reducción monoelectrónica de **II** formándose un intermedio η^3 -alil-níquel(I) **III** que podría fragmentarse en tres especies diferentes: a) el correspondiente radical alilo **IV**, b) el complejo de Ni(0) que puede reintroducirse en el ciclo catalítico y c) un etilcarbonato de titanio(IV). El proceso de heteroacoplamiento del radical alilo con el complejo Cp_2TiCl daría lugar un complejo η^1 -alil-titanio(IV) nucleófilo **V**, que puede reaccionar con diferentes electrófilos como aldehídos y cetonas. La combinación de los agentes regeneradores de titanoceno(III), 2,4,6-colidina, TMSCl y Mn, reintroducen el Cp_2TiCl en el ciclo catalítico.

La existencia de especies comunes en los mecanismos propuestos para los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni explicaría que en las entradas 2 y 7 de la Tabla 14

se encuentren la misma proporción de diastereoisómeros en los productos finales para ambos métodos.

CAPÍTULO I

CONCLUSIONES

Como conclusiones de este Capítulo I podemos decir que:

Se ha demostrado que el titanoceno(III) en combinación con complejos de paladio, puede catalizar la alilación, crotilación y prenilación de grupos carbonilo, reacciones de acoplamiento tipo Wurtz y reacciones de reducción, empleando carboxilatos alílicos como sustratos de partida. La reacción de adición a grupos carbonilos también ocurre intramolecularmente, obteniéndose así productos cíclicos de cinco y seis miembros con buenas estereoselectividades.

Se ha desarrollado el primer ejemplo de alilación tipo Barbier catalizada por complejos de níquel, demostrando que la combinación de estos con cantidades catalíticas de Cp_2TiCl también es un método válido para la alilación eficiente de aldehídos y cetonas empleando carbonatos de alilo como pronucleófilos. Así, se obtienen los correspondientes alcoholes homoalílicos en buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción suave. Este protocolo está restringido al uso de agentes alilantes pudiendo ser empleado cuando la alilación con paladio no es compatible con el sustrato de partida. Desde el punto de vista mecanístico, se puede confirmar que un intermedio de titatio está involucrado en la etapa de formación de enlace C-C, siendo el responsable de la enantioselectividad del proceso.

CAPÍTULO II

**REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE
COMPUESTOS CARBONÍLICOS CATALIZADAS
POR LOS SISTEMAS MULTIMETÁLICOS Ti/Pd
y Ti/Ni**

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

1. REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS

En bibliografía se han descrito numerosos métodos para la propargilación de compuestos carbonílicos empleando especies organometálicas.¹³⁹ Sin embargo, la mayoría de dichos métodos presentan ciertos inconvenientes derivados de la alta reactividad y compleja preparación de estas especies organometálicas y la pobre regioselectividad del proceso, dando lugar normalmente a mezclas de alcoholes homopropargílicos y alenílicos.

Para evitar la preparación de estos reactivos organometálicos, se han desarrollado diferentes protocolos tipo Barbier basados en distintos metales de transición y diversos sustratos de partida activados, habitualmente haluros propargílicos. A continuación comentaremos algunos ejemplos de los diferentes protocolos descritos clasificándolos según los metales empleados.

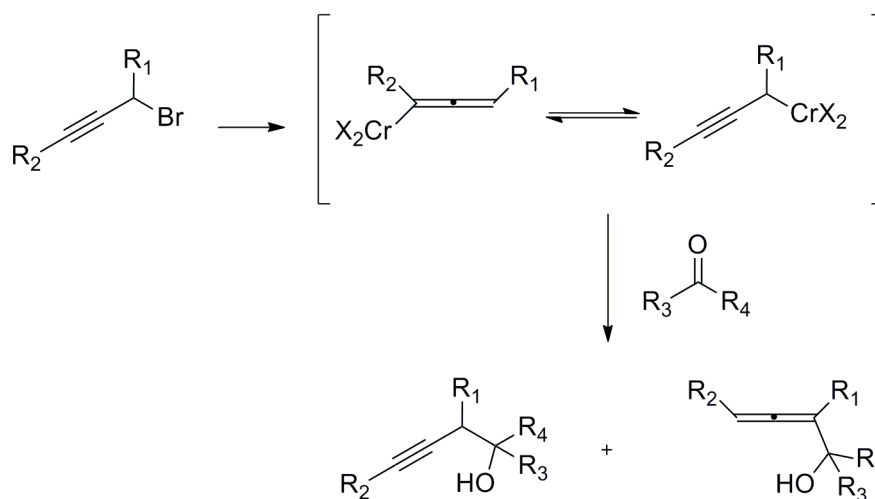
Cromo(II)

La reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi es uno de los protocolos más empleados en la síntesis de alcoholes homopropargílicos. De acuerdo con el esquema 148, en primer lugar el cromo se adiciona al haluro propargílico formando las especies intermedias en equilibrio, que reaccionan con compuestos carbonílicos dando lugar a mezclas del alcohol homopropargílico y del alenílico.¹⁴⁰ La distribución de productos finales depende del patrón de sustitución del haluro propargílico, del compuesto carbonílico e incluso del disolvente empleado.

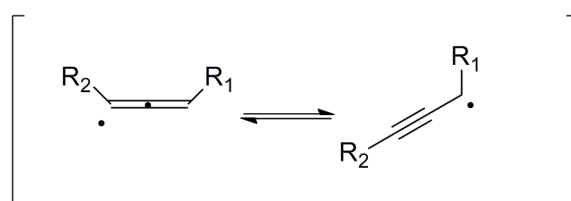
¹³⁹ H. Yamamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991; Referencias recientes: (a) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, C. S. Johnson, H. Lee, J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91; (b) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Tang, A. G. Capacci, S. Rodríguez, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600-7601; (c) L.-N. Guo, H. Gao, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9829-9834; (d) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166; (e) C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937; (f) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.

¹⁴⁰ P. Place, F. Delbecq, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3801-3802.

Antecedentes



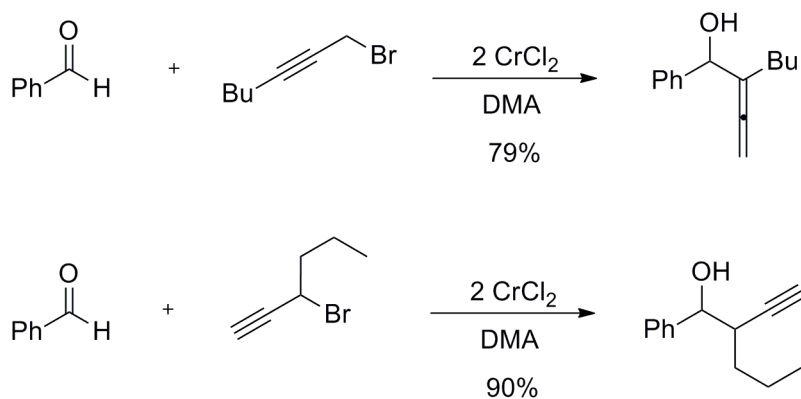
Se ha propuesto que la interconversión aleno-propargilo ocurre en una etapa radicalaria tras una primera transferencia monoeléctrica desde el Cr(II) al haluro.¹⁴¹



En 1991, Knochel y col. demostraron que haluros propargílicos polifuncionalizados reaccionan regioselectivamente con aldehídos y cetonas en presencia de cantidades estequiométricas de CrCl₂-LiI. En el caso de haluros propargílicos γ -sustituidos se obtiene el alcohol alenílico, sin embargo cuando la sustitución se encuentra en la posición α se observa el alcohol homopropargílico.¹⁴²

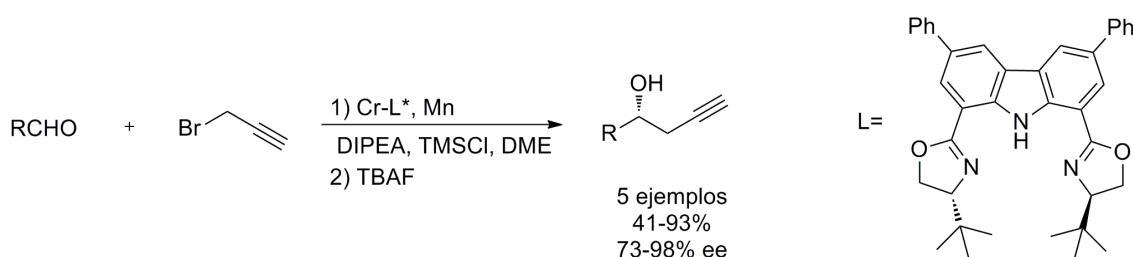
¹⁴¹ P. Place, C. Vernière, J. Goré, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1359-1367.

¹⁴² K. Belyk, M. J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4070-4074.



Esquema 150

En 2004, Nakada y col. llevaron a cabo la versión catalítica asimétrica de la reacción de propargilación de aldehídos de distinta naturaleza empleando Cr(II) y un ligando quiral¹⁴³ (Esquema 151).



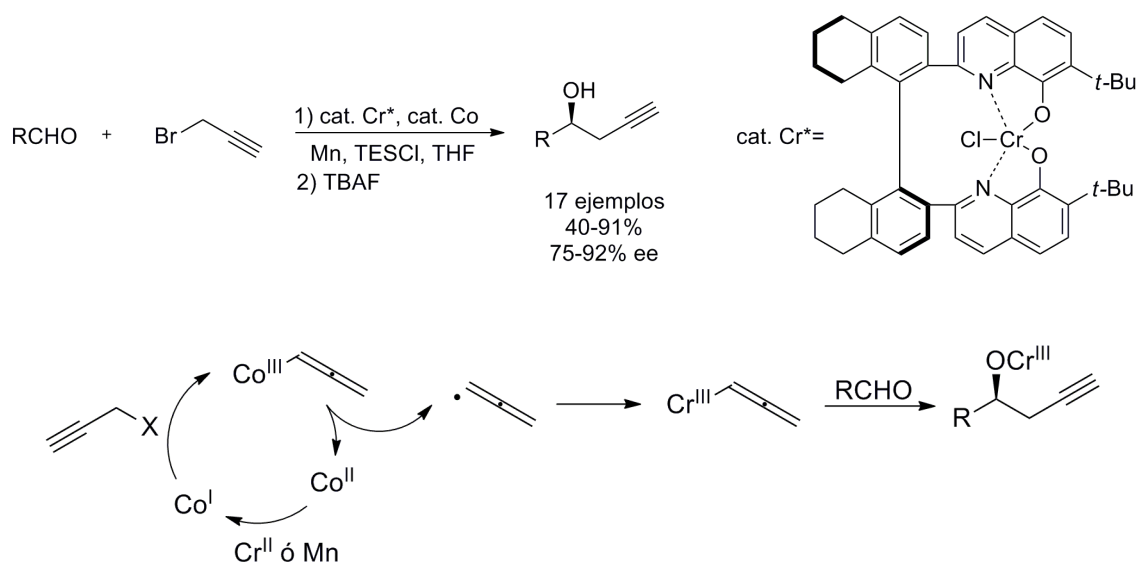
Esquema 151

Ese mismo año, Kishi y col. propusieron un nuevo ciclo catalítico para la propargilación de aldehídos empleando Cr y Co, como catalizadores, Mn, como reductor y Cp_2ZrCl_2 en lugar de TMSCl como reactivo oxofílico.¹⁴⁴ Recientemente el grupo de investigación de Yamamoto ha desarrollado un protocolo basado en la catálisis con Cr y Co para la formación de alcoholes homopropargílicos enantioméricamente puros a partir de aldehídos aromáticos y bromuros propargílicos¹⁴⁵ (Esquema 152).

¹⁴³ M. Inoue, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, *17*, 2977-2980.

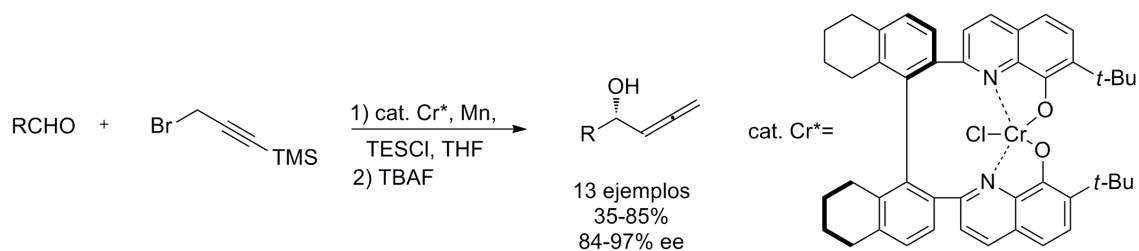
¹⁴⁴ K. Namba, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2004**, *17*, 5031-5033.

¹⁴⁵ D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8169-8172.



Esquema 152

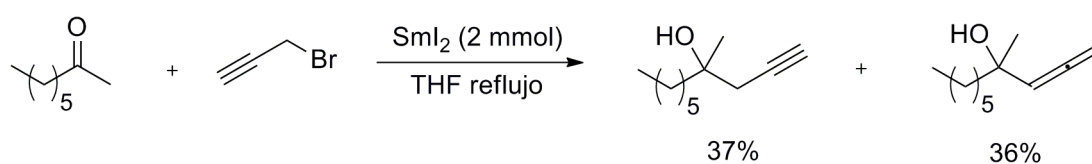
Previamente dicho grupo empleó este mismo catalizador quiral de Cr(III) para obtener los correspondientes alcoholes alénicos a partir de aldehídos aromáticos y 3-bromo-1-trimetilsilil-1 propino.¹⁴⁶



Esquema 153

SAMARIO(II)

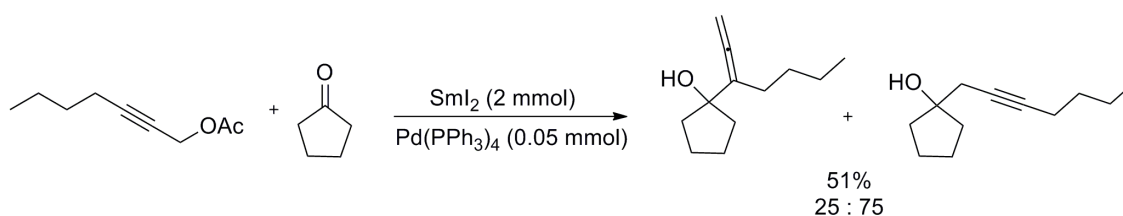
En 1980, Kagan y col. en sus trabajos pioneros con SmI_2 , llevaron a cabo la reacción de 2-octanona con bromuro de propargilo, obteniendo una mezcla 1:1 del correspondiente derivado propargílico y alénico.⁹⁵



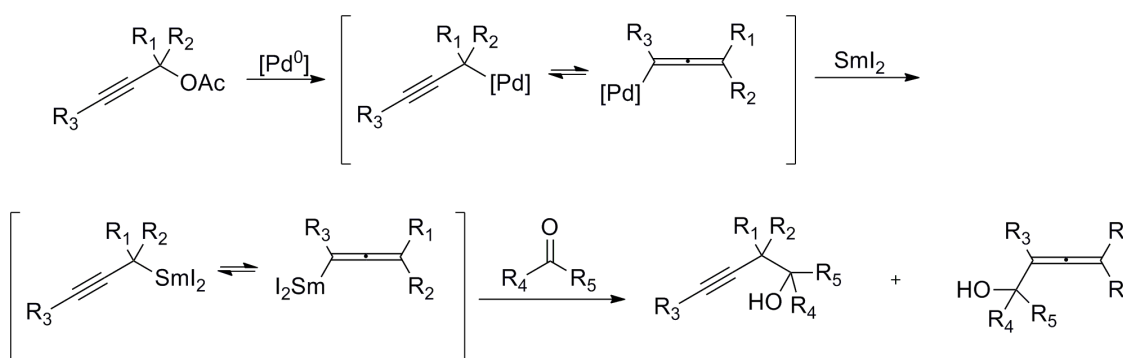
Esquema 154

¹⁴⁶ G. Xia, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 496-497.

A partir de ese momento, se desarrollaron distintas estrategias para intentar mejorar la regioquímica de la reacción. Una de las metodologías más empleadas fue la combinación de SmI_2 con complejos de paladio, lo que permitió el empleo de ésteres, carbonatos o fosfatos propargílicos. Por ejemplo, en 1987, Inanaga y col. extendieron sus estudios sobre las reacciones de alilación a partir de acetatos alílicos a reacciones de propargilación empleando acetatos propargílicos. En general se obtienen mezclas de productos, si bien en algunos casos se observa una regioselectividad completa hacia uno u otro producto (Esquema 155). Esto se debe a que el equilibrio entre los intermedios alenil- y propargil-samario depende de diferentes factores como el impedimento estérico del compuesto carbonílico o el patrón de sustitución del derivado propargílico^{40,147} (Esquema 156).



Esquema 155



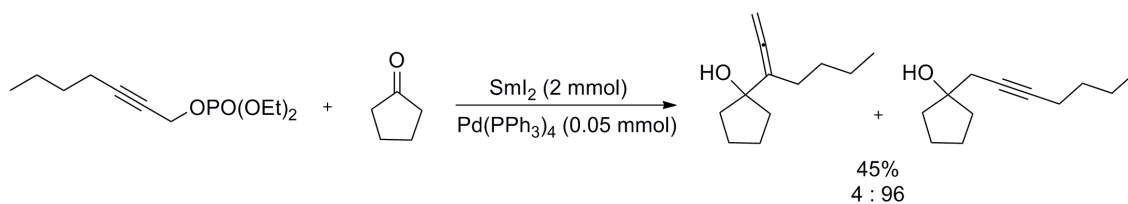
Esquema 156

Posteriormente, la regioselectividad del proceso fue mejorada empleando fosfatos propargílicos.¹⁴⁸

¹⁴⁷ T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 2275-2278.

¹⁴⁸ K. Mikaki, A. Yoshida, S. Matsumoto, F. Feng, Y. Matsumoto, A. Sugino, T. Hanamoto, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 907-908.

Antecedentes

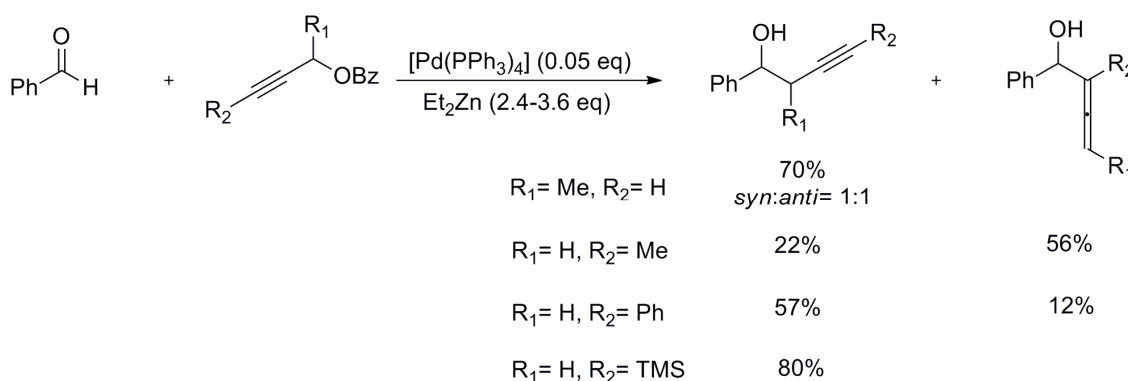


Esquema 157

ZINC(II)

Los protocolos tipo Barbier mediados por Zn han sido muy empleados en los primeros pasos de síntesis de productos naturales para la obtención de intermedios con la función alcohol homopropargílico a partir de los correspondientes haluros propargílicos.¹⁴⁹ Más recientemente, el desarrollo de metodologías basadas en la combinación de complejos de paladio con organozinc, ha permitido el empleo de nucleófilos menos activados como ésteres o mesilatos, lo que permite a su vez que este tipo de reacciones puedan aplicarse en las últimas etapas de síntesis.¹⁵⁰

Tamaru y col. llevaron a cabo por primera la reacción entre benzaldehído y benzoatos propargílicos de distinta sustitución empleando ZnCl_2 y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador. Aunque la regioselectividad es buena, en algunos casos se obtienen mezclas de alcohol alénico y propargílico. Además la reacción presenta una pobre estereoselectividad, obteniéndose mezclas 1:1 de productos de adición *syn*: *anti* cuando el derivado propargílico está α -sustituido.¹⁵¹



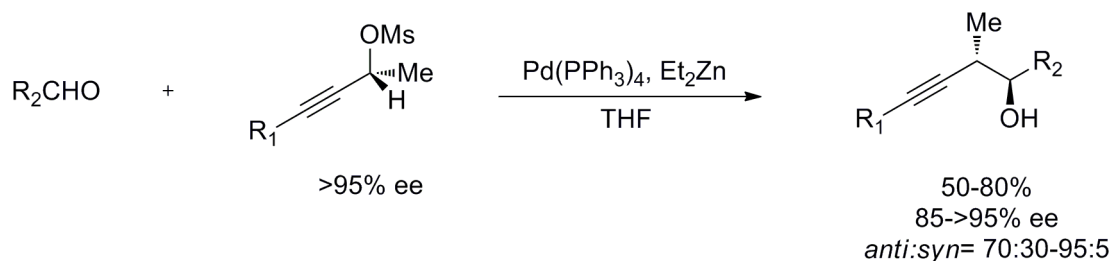
Esquema 158

¹⁴⁹ (a) A. K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 821-832; (b) Z. -Q. Yang, X. Geng, D. Solit, C. A. Pratilas, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881-7889; (c) R. L. Broadrup, H. M. Sundar, C. S. Swindell, *Bioorganic Chemistry* **2005**, *33*, 116-133.

¹⁵⁰ C. Monti, O. Sharon, C. Gennari, *Chem. Commun.* **2007**, 4271-4273.

¹⁵¹ Y. Tamaru, S. Goto, A. Tanaka, M. Shimizu, M. Kimura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 878-880.

Posteriormente, el grupo de Marshall aplicó este protocolo para la obtención de alcoholes propargílicos enantioenriquecidos a partir de aldehídos y mesilatos propargílicos no racémicos.¹⁵²



Esquema 159

TITANIO(II)

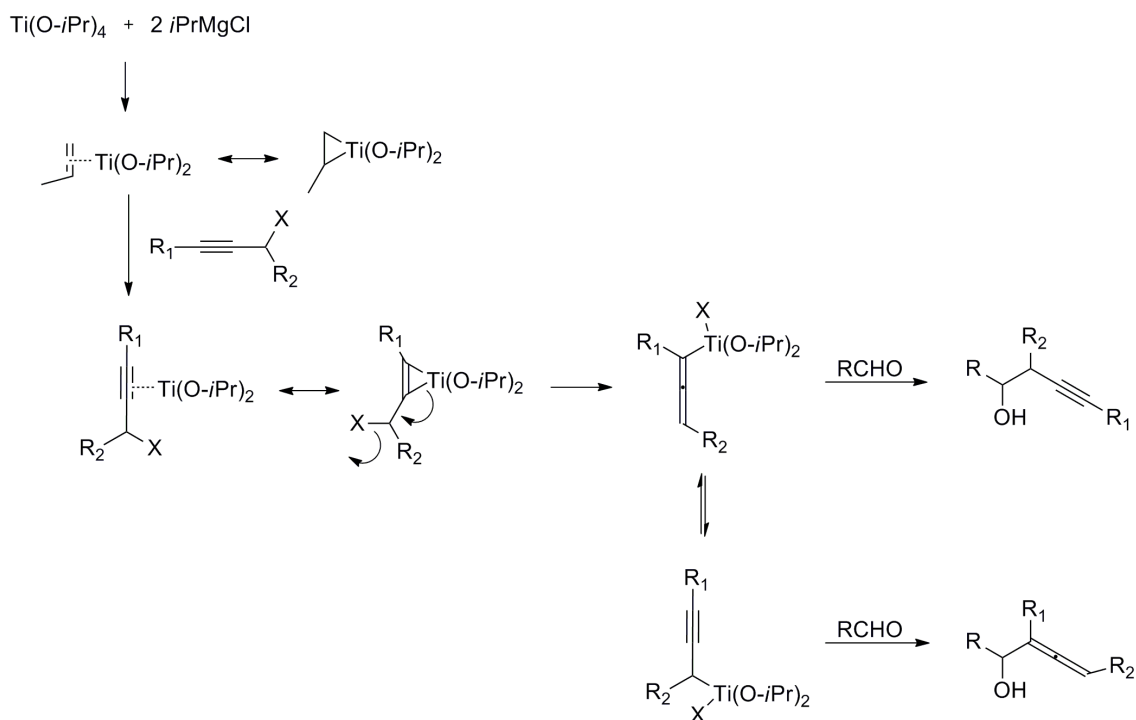
En 1995, Sato y col. desarrollaron una metodología para adición de haluros propargílicos a compuestos carbonílicos empleando cantidades estequiométricas de un complejo de Ti(II) generado in situ a partir de $Ti(O^iPr)_4$ y $i\text{-PrMgCl}$. Cabe destacar que la regioselectividad es buena, si bien la obtención de alcohol alenílico o propargílico depende del sustrato propargílico empleado. Además se obtienen buenos rendimientos para la reacción con cetonas (2-decanona) lo cual es muy infrecuente en este tipo de adiciones. El mecanismo propuesto¹⁵³ está basado en los trabajos previos del grupo de Yamamoto sobre la propargilación de aldehídos empleando derivados de propargil-litio y complejos de titanio.¹⁵⁴

¹⁵² (a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813; (b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204; (c) J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825-7831.

¹⁵³ T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3207-3210.

¹⁵⁴ M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225-2227.

Antecedentes



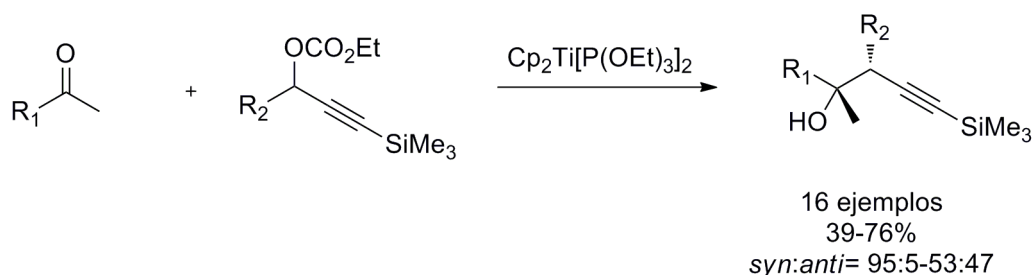
Esquema 160

Posteriormente la reacción se extendió a otros sustratos propargílicos menos activados que los haluros propargílicos. Por ejemplo, el grupo del Prof. Sato utilizó carbonatos propargílicos ópticamente activos para obtener alcoholes homopropargílicos quirales.¹⁵⁵ En 2001, Zhao y col. llevaron a cabo la reacción entre aldehídos y acetatos propargílicos empleando, como precursor del complejo de Ti(II), la mezcla de Cp_2TiCl_2 y Mg.¹⁵⁶ En 2010, Takeda y col. desarrollaron una metodología basada en el empleo de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{II}}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ para la obtención de alcoholes homopropargílicos *syn* a partir de aldehídos y cetonas y carbonatos propargílicos α,γ -sustituídos. Cabe destacar que, en general, los rendimientos son moderados, las diastereoselectividades son buenas para el caso de cetonas aromáticas y en todos los casos uno de los sustituyentes de las distintas cetonas empleadas es un grupo metilo.¹⁵⁷

¹⁵⁵ S. Okamoto, D. K. An, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4551-4554.

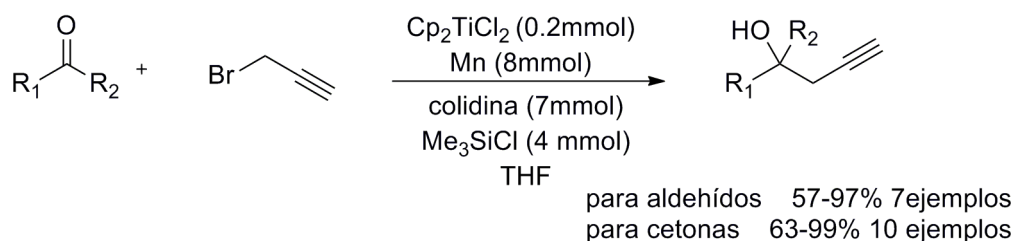
¹⁵⁶ F. Yang, G. Zhao, Y. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2839-2841.

¹⁵⁷ Y. Yatsumonji, T. Sugita, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1968-1971.



Esquema 161

Como se ha comentado en la introducción general, en 2009 nuestro grupo de investigación desarrolló un protocolo catalítico para la obtención exclusiva de alcoholes homopropargílicos a partir de compuestos carbonílicos y haluros propargílicos basado en la química del Cp_2TiCl .

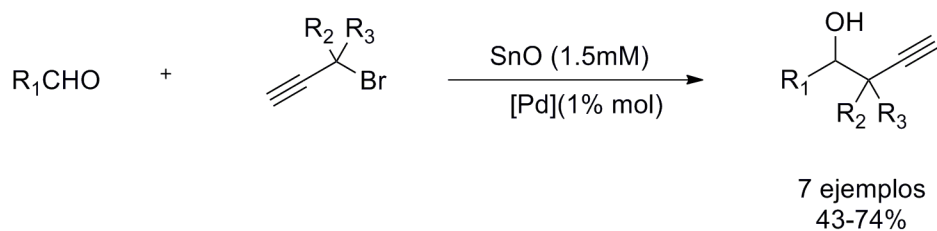


ESTAÑO(II)

La combinación Sn/Pd también se ha empleado para reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos. Así, en 2003 Roy y col. presentaron la reacción de haluros propargílicos con aldehídos aromáticos mediada por $\beta\text{-SnO}$ y catalizada por Pd. La utilización de este óxido de estaño tetragonal disminuye el reordenamiento metalotrópico del fragmento organometálico, obteniéndose completa regioselectividad hacia el alcohol homopropargílico al usar haluros propargílico terminales. Por contra, haluros propargílicos γ -sustituidos no reaccionan con esta metodología.¹⁵⁸

¹⁵⁸ M. Banarjee, S. Roy, *Chem. Commun.* **2003**, 534-535.

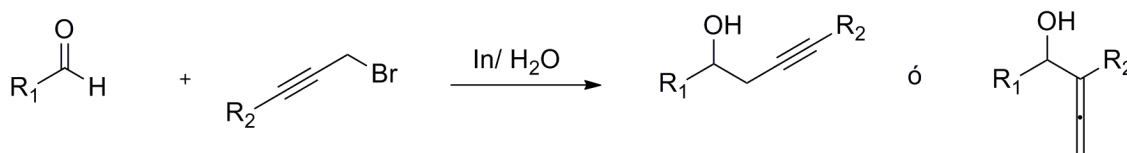
Antecedentes



Esquema 162

INDIO(0)

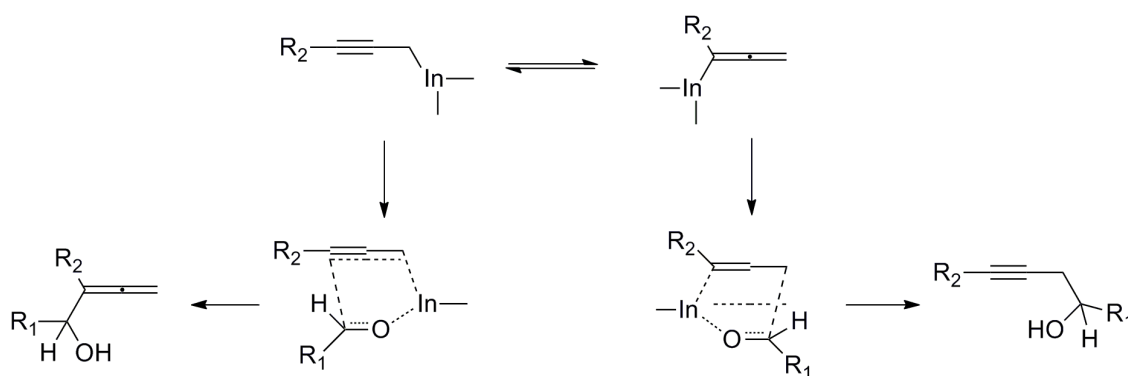
En 1995, Chan y col. desarrollaron un protocolo mediado por In(0) en medio acuoso en el que se consigue el acoplamiento regioselectivo de aldehídos con bromuros propargílicos, obteniéndose los correspondientes alcoholes homopropargílicos o alenílicos dependiendo del sustituyente y del bromuro propargílico.¹⁵⁹



Esquema 163

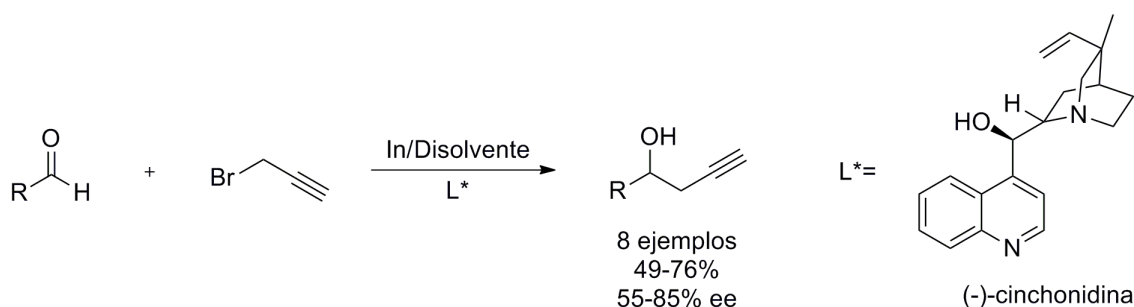
En estos trabajos se observa que si el bromuro propargílico no está γ -sustituido ($R_2 = H$) se obtiene el alcohol propargílico. Por contra si el bromuro propargílico está sustituido en la posición γ ($R_2 = Ph, TMS, Me$) se obtiene mayoritaria o exclusivamente el alcohol alénico. Esta regioselectividad se explica mediante un mecanismo modificado que involucra a especies de indio. El desplazamiento del equilibrio entre las especies propargil-In y alenil-In depende del patrón de sustitución. En el caso de $R_2 = H$, el equilibrio se encuentra desplazado hacia el alenil-In, sin embargo cuando $R_2 \neq H$, el equilibrio está favorecido a la formación del propargil-In. La reacción con el aldehído transcurre a través de un estado de transición cíclico similar en ambos casos, dando lugar a los correspondientes productos.

¹⁵⁹ (a) M. B. Isaac, T.-H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1003-1004; (b) T. H. Chan, M. B. Isaac, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 919-924.



Esquema 164

En 2003, se presentó la primera síntesis enantioselectiva empleando un ligando externo quiral aunque en cantidades estequiométricas.¹⁶⁰



Esquema 165

También se han llevado a cabo protocolos tipo Barbier similares empleando otros metales como Ce ¹⁶¹ o Ga .¹⁶² Sin embargo, tanto estos como los mostrados a lo largo de esta introducción presentan inconvenientes comunes derivados de la baja reactividad de cetonas, el empleo de derivados propargílicos activados o la escasa regioselectividad del proceso, ligada a la sustitución del sustrato propargílico y/o al metal empleado en cada caso.

¹⁶⁰ T.-P. Loh, M.-J. Lin, K.-L. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507-509.

¹⁶¹ T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904-3912.

¹⁶² P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1219-1222.

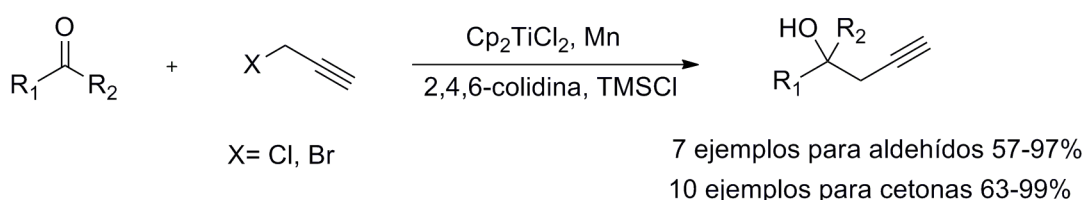
Antecedentes

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

En los últimos años los alquinos se han convertido en sintones muy versátiles en química orgánica. Muchas transformaciones interesantes están basadas en la reactividad de este grupo funcional¹⁶³ y, en el contexto de la síntesis de productos naturales, en muchos casos los alquinos están involucrados en el paso clave de la síntesis.¹⁶⁴ Por este motivo, son indispensables reacciones que permitan la introducción eficiente de este grupo funcional.

Una de las estrategias más directas es la propargilación de aldehídos y cetonas. En este sentido, como hemos comentado con anterioridad, nuestro grupo de investigación desarrolló una reacción de propargilación regioselectiva de aldehídos y cetonas a partir de haluros propargílicos catalizada por Cp_2TiCl . Sin embargo, esta reacción está limitada a la síntesis de alcoholes homopropargílicos terminales.³⁶



Esquema 166

Como objetivo de este capítulo nos propusimos conseguir la propargilación de aldehídos y cetonas empleando derivados propargílicos más estables como carboxilatos propargílicos, sustratos mucho más adecuados para su uso en las etapas finales de síntesis. Además también nos propusimos ampliar la metodología a compuestos propargílicos α - y/o γ -sustituidos.

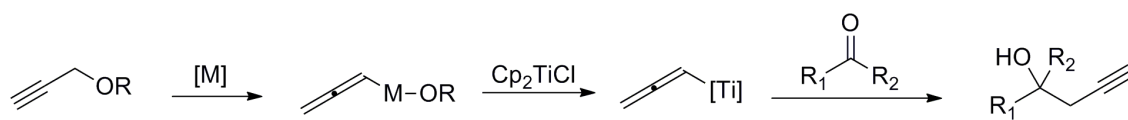
De nuevo, la limitación principal es que el Cp_2TiCl es incapaz de promover la ruptura homolítica del enlace C-O a temperatura ambiente. Se ha demostrado que el titanoceno(III) es capaz de promover dicha ruptura a altas temperaturas,¹⁶⁵ sin embargo estas condiciones son incompatibles con la presencia del grupo carbonilo debido a la tendencia del Cp_2TiCl de transferir un grupo Cp por reacción tipo Grignard. De acuerdo con lo expuesto en el Capítulo 1, el empleo de un metal de transición como co-catalizador nos permitiría la pre-activación del carboxilato propargílico de partida en condiciones de reacción suaves.

¹⁶³ (a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382; (b) E. Jiménez-Nuñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.

¹⁶⁴ (a) J. D. Trenkle, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5366-5368; (b) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517-3519.

¹⁶⁵ H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. A. Dobado, M. M. Herrador, J. F. Quílez de Moral, A. F. Barrero, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.

Objetivos



Esquema 167

CAPÍTULO II

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primer lugar decidimos probar distintos metales en combinación con Cp_2TiCl para ver si las reacciones de propargilación tenían lugar. Para ello, empleamos como sustrato de partida decanal **23** y 2-propil-etilcarbonato **100**. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

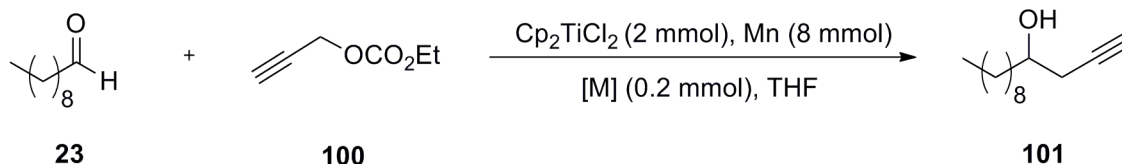


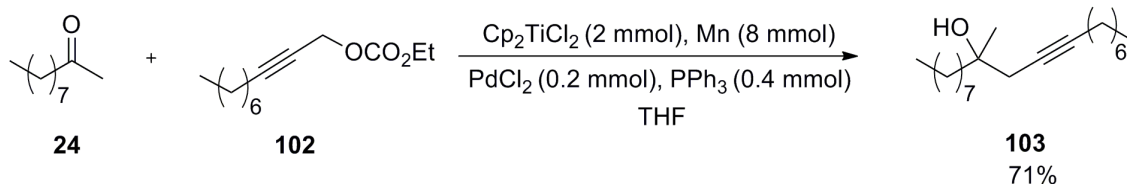
Tabla 15

Entrada	Complejo metálico	Rendimiento (%)
1	$\text{PdCl}_2/2\text{PPh}_3$	59
2	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	43
3	$\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_3$	8
4	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	-

Se observó que la reacción tenía lugar en presencia de co-catalizadores de paladio, níquel y rutenio, obteniéndose los mejores rendimientos en el caso de utilizar paladio. Es destacable que solo se obtiene un único regioisómero, el alcohol homopropargílico, no observándose trazas de aleno. Estos resultados iniciales fueron satisfactorios por lo que decidimos emplear este metal para desarrollar la reacción de propargilación de compuestos carbonílicos deseada.

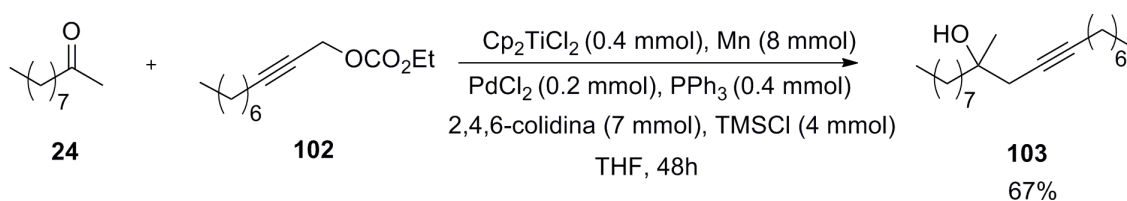
Inicialmente llevamos a cabo la adición de un carbonato propargílico γ -sustituido, el 2-decnil-etilcarbonato, sobre la 2-decanona en presencia de diferentes complejos de paladio (0.1 mmol), Cp_2TiCl_2 (2 mmol) y Mn (8 mmol), ya que esta reacción cumpliría requisitos propuestos en los objetivos: i) ampliar la reacción a alquinos sustituidos y ii) conseguir la reacción de cetonas como electrófilos. A pesar del número de catalizadores empleados ($[\text{PdPPh}_3]_4$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}]$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2$), así como de ligandos fosforados (PEt_3 , PCy_3 , PCy_2Ph , $\text{P}(o\text{-tol})_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, $\text{P}(\text{OPh})_3$, $\text{P}(\text{OEt})_3$, $\text{P}(1\text{-napht})_3$ o dppm), el mejor resultado (71%) se obtuvo utilizando una simple combinación de PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol).

Resultados y discusión



Esquema 168

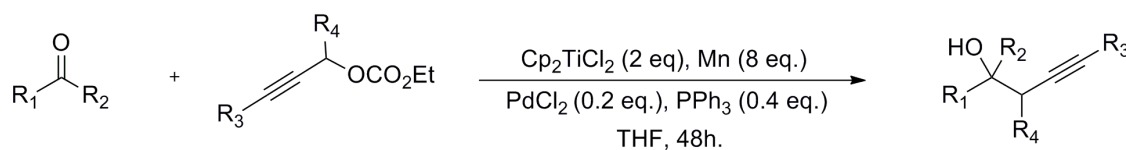
La regioselectividad del proceso es excelente, observándose exclusivamente el alcohol homopropargílico **103**. Además, la cantidad del complejo de Cp_2TiCl_2 se pudo disminuir hasta 0.4 mmol, obteniéndose resultados similares en cuanto a rendimiento (67%) y regioselectividad. Para ello fue necesario introducir la mezcla regeneradora de titanoceno(IV), TMSCl (4 mmol) y 2,4,6-colidina (8 mmol).



Esquema 169

A continuación decidimos estudiar el alcance de la reacción, por lo que llevamos a cabo la reacción empleando diferentes compuestos carbonílicos y derivados propargílicos con distinto patrón de sustitución. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Protocolo A



Protocolo B

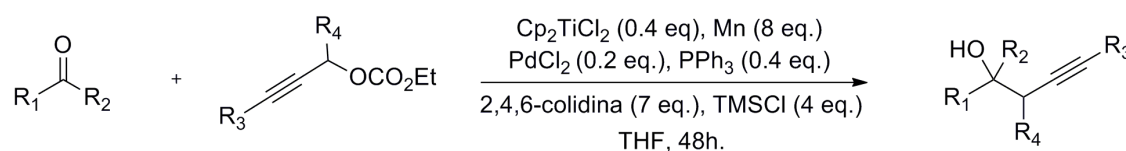
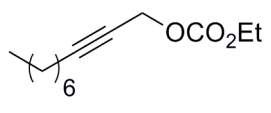
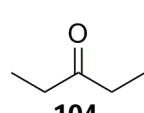
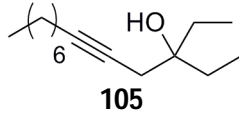
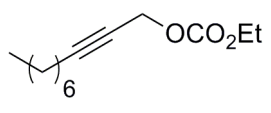
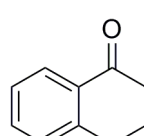
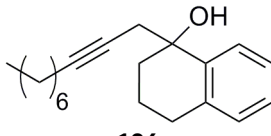
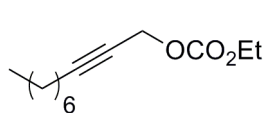
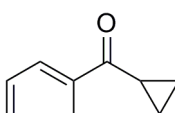
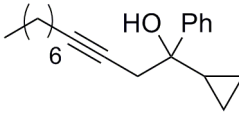
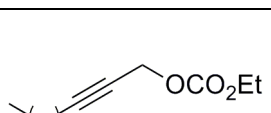
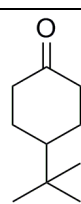
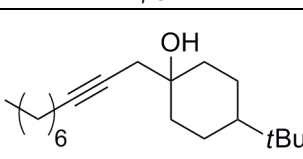
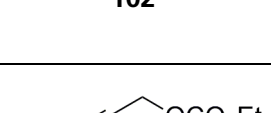
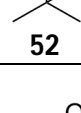
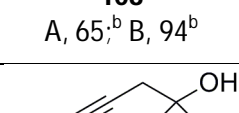
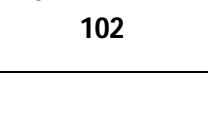
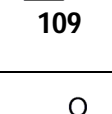
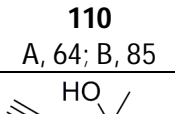
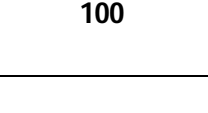
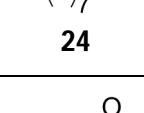
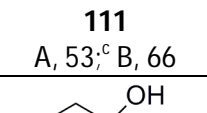
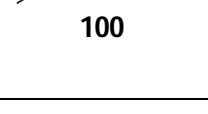
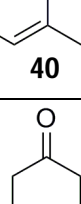
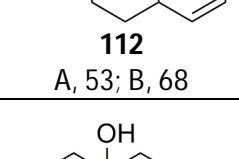
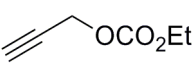
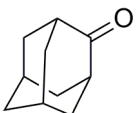
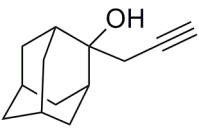
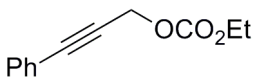
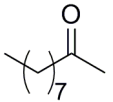
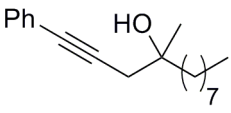
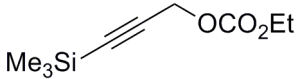
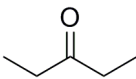
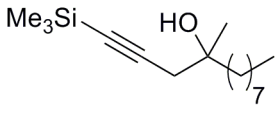
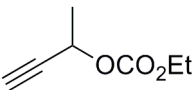
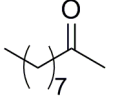
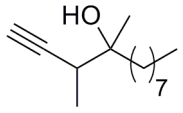
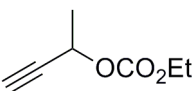
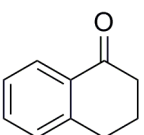
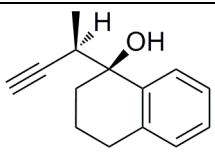
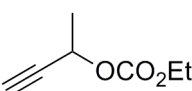
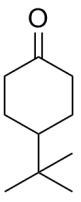
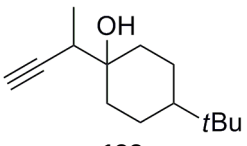
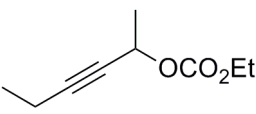
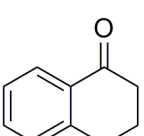
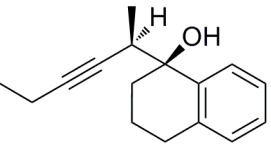
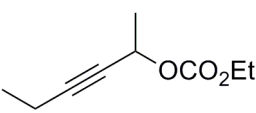
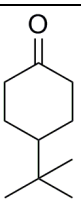
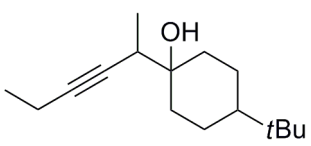
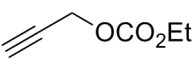
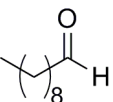
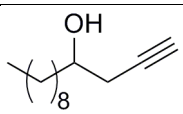
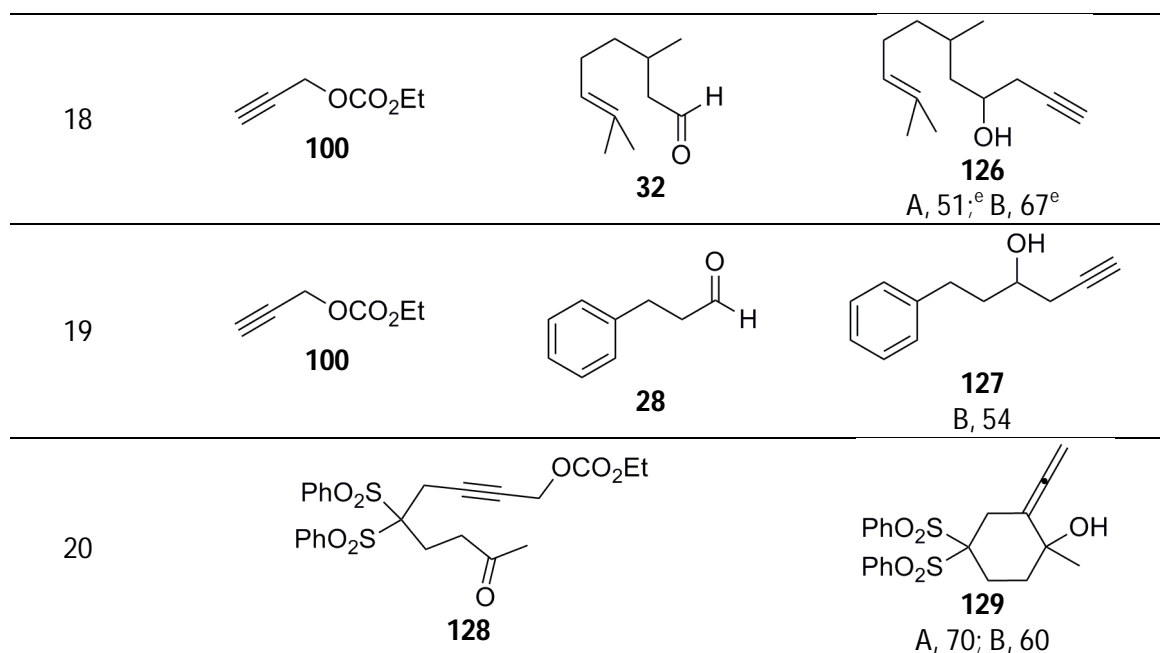


Tabla 16

Entrada	Carbonato propargílico	Compuesto carbonílico	Producto (Protocolo, ^a Rendimiento %)
1	 102	 104	 105 A, 88; B, 54
2	 102	 40	 106 A, 75
3	 102	 38	 107 B, 62
4	 102	 52	 108 A, 65; ^b B, 94 ^b
5	 102	 109	 110 A, 64; B, 85
6	 100	 24	 111 A, 53; ^c B, 66
7	 100	 40	 112 A, 53; B, 68
8	 100	 52	 113 A, 66; ^d B, 92 ^d

9	 100	 34	 114 B, 77
10	 115	 24	 116 A, 54
11	 117	 104	 118 A, 57
12	 119	 24	 120 B, 93
13	 119	 40	 121 A, 44
14	 119	 52	 122 A, 72; ^d B, 61 ^d
15	 123	 40	 124 A, 71; B, 76
16	 123	 52	 125 A, 99; ^d B, 90 ^d
17	 100	 23	 101 A, 59; B, 56



^a *Protocolo A*: compuesto carbonílico (1 mmol), carbonato propargílico (4 mmol), Cp_2TiCl_2 (2 mmol), PdCl_2 (0.1 mmol), PPh_3 (0.2 mmol), Mn (8 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 48 h. *Protocolo B*: compuesto carbonílico (1 mmol), carbonato propargílico (4 mmol), Cp_2TiCl_2 (0.4 mmol), PdCl_2 (0.2 mol), PPh_3 (0.4 mmol), Mn (8 mmol), Me_3SiCl (4 mmol), y 2,4,6-collidine (7 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 48 h.

^b Mezcla de alcohol axial:ecuatorial 55:45.

^c Se usó PCy_3 en lugar de PPh_3 .

^d Mezcla de alcohol axial:ecuatorial 45:55.

^e Mezcla de estereoisómeros *syn*: *anti* 1:1.

Esta metodología permitió la propargilación regioselectiva y eficiente de cetonas de diferentes características estéricas y electrónicas a temperatura ambiente con buenos rendimientos. Así, la reacción ocurrió con cetonas aromáticas (entradas 2, 3, 7, 13 y 15), cíclicas (entradas 4, 5, 8, 9 y 14) y acíclicas (entradas 1, 6, 10 y 11). Además, con respecto al pronucleófilo, tanto alquinos terminales como internos dieron buenos rendimientos. Es destacable que independientemente de la naturaleza del sustituyente en la posición γ , sea etilo (entradas 15 y 16), hexilo (entrada 1-5), fenilo (entrada 10) o trimetilsililo (entrada 11) se obtuvo exclusivamente el alcohol homopropargílico, sin observarse trazas de alcohol alenílico. Igualmente, la regioquímica de los alquinos de partida α -sustituidos se mantuvo en todos los casos (entradas 12-16). Además es remarcable que la adición de este tipo de pronucleófilos α -sustituidos sobre tetralona dió lugar a un único diastereoisómero (entradas 13 y 15).¹⁶⁶ La única diferencia en la regioselectividad se observa cuando se llevó a cabo la versión intramolecular de la reacción, obteniéndose exclusivamente el correspondiente aleno (entrada 20). En este caso, las restricciones conformacionales favorecen la formación del carbociclo de seis miembros.

¹⁶⁶ La estereoquímica se asignó por correlación química con los correspondientes alquenos: D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chem. Acta* **1982**, *65*, 1972-1981.

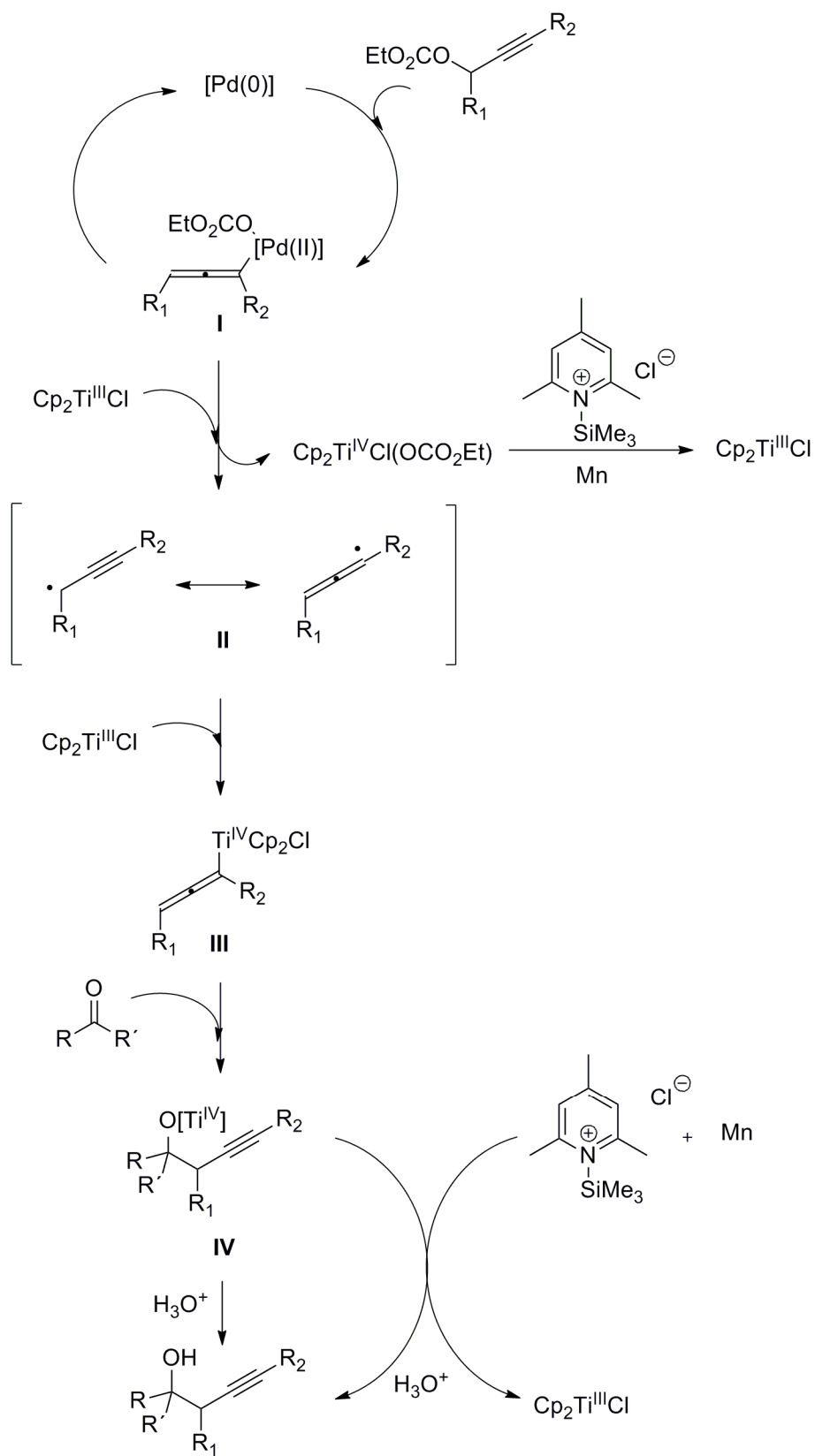
Como podemos ver en las entradas 17-19, los aldehídos también son sustratos para la reacción. Sin embargo, se obtuvieron rendimientos más bajos debido a que la reacción de propargilación compite con la transferencia del grupo ciclopentadienilo del Cp_2TiCl al aldehído, observándose como subproducto los correspondientes alcoholes derivados de una reacción tipo Grignard. Esto implica, además, tanto la descomposición del catalizador de titanio como el consumo del aldehído de partida.

Por último, es interesante destacar que, en general, los resultados obtenidos empleando cantidades subestequiométricas de titanoceno son similares o incluso mejores que en condiciones estequiométricas.

Con respecto al mecanismo, podemos decir que los radicales cetilo no están involucrados en esta transformación, debido a que no se observó la fragmentación del grupo ciclopropilo (entrada 4). Por otro lado, es conocido que los derivados de alenil-titanoceno se adicionan a grupos carbonilos dando lugar a buenas regioselectividades hacia alcoholes propargílicos.¹⁶⁷ Además, las regioselectividades observadas con esta metodología son similares a las obtenidas en el protocolo descrito en 2009 por nuestro grupo de investigación basado solo en Cp_2TiCl . Estos dos últimos datos, sugieren que intermedios de titanoceno están presentes en la transformación, probablemente alenil-titanocenos. Esta hipótesis es compatible con el hecho de que en ausencia de titanoceno(III) la reacción no tiene lugar. Por tanto, el papel del paladio estaría restringido a la activación inicial del carbonato propargílico de partida por adición oxidante.

¹⁶⁷ Referencias en *Introducción* de este Capítulo II, apartado del *Titanio(II)*.

Por todo esto, proponemos el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 170).



Esquema 170

El proceso comenzaría con la reacción entre el catalizador de paladio y el correspondiente carbonato propargílico, dando lugar al complejo de paladio(II) **I**. Una posterior transferencia monoeléctrica mediada por Cp_2TiCl provocaría la fragmentación del intermedio de paladio(I) generado, obteniéndose las especies propargílicas radicalarias **II** y el complejo de Pd(0) que cerraría el primer ciclo catalítico. Estos radicales pueden ser atrapados en el medio de reacción por una segunda especie de Cp_2TiCl dando lugar a los correspondientes intermedios alenil-titanoceno(III) **III**, que serían responsables de la completa regioselectividad del proceso. Finalmente, los correspondientes alcoholes propargílicos se obtienen tras la adición nucleófila (**IV**) y el tratamiento ácido de la reacción. En el protocolo B se emplea el regenerador de titanoceno(III), la mezcla $\text{TMSCl}/2,4,6\text{-colidina}/\text{Mn}$, para cerrar el segundo ciclo catalítico.

De todas formas, no se puede descartar un mecanismo basado en la adición directa del radical propargílico al compuesto carbonílico en presencia de titanoceno(III), tal y como proponen Fernández-Mateos y col. en reacciones intermoleculares de epóxidos con nitrilos¹⁶⁸ Este mecanismo también explicaría la excelente regioselectividad del proceso ya que en radicales propargílicos sustituidos predomina la especie alquino.¹⁶⁹

Por otro lado, experimentos control realizados demostraron que el primer ciclo catalítico no es tan simple. La reacción ocurre con una mezcla de un complejo de Pd(0) y $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$ preformado pero se acelera considerablemente en presencia de Mn. Como hemos comentado anteriormente, en ausencia de Cp_2TiCl_2 la reacción no se da. Una posible explicación podría ser que el Cp_2TiCl , además de ser el agente de transferencia monoeléctrica, también activaría el complejo de paladio intermedio **I** para su reducción. Así, una coordinación con el ligando aniónico etilcarbonato podría favorecer una transferencia monoeléctrica mediada por Mn(0). Esta hipótesis está apoyada en el carácter de ácido de Lewis del Cp_2TiCl , tal y como demostró nuestro grupo de investigación en 2009 en reacciones de acoplamiento pinacolínico.⁴⁵

¹⁶⁸ A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.

¹⁶⁹ C. L. Parker, A. L. Coosky, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2160-2169.

CAPÍTULO II

CONCLUSIONES

Como conclusiones de este Capitulo II podemos decir que:

Se ha desarrollado un procedimiento general para la propargilación regioselectiva de aldehídos y cetonas a temperatura ambiente, mediada por el sistema multimetálico Ti/Pd y empleando como pronucleófilos carbonatos propargílicos estables y fáciles de preparar. Además la reacción puede llevarse a cabo empleando cantidades subestequiométrica de ambos metales, manteniéndose los rendimientos y regioselectividades.

CAPÍTULO III

**REACCIONES DE ADICIÓN TIPO
MICHAEL CATALIZADAS POR EL
SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Pd**

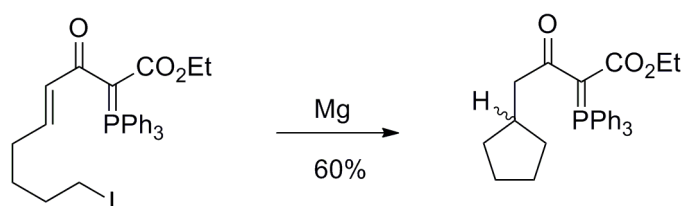
CAPÍTULO III

INTRODUCCIÓN

1. REACCIONES DE ADICIÓN 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.¹⁷⁰ En relación con esto, se han desarrollado distintos procedimientos de ciclación en los que el cierre de ciclo resulta 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 fósforo y enolatos de β -ceto-ésteres, aldehídos, cetonas y ésteres. Por contra, 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 1972, Cooke presentó una de las escasas reacciones intramoleculares tipo Michael iniciada, en este caso, por la generación de un reactivo de Grignard¹⁷¹ (Esquema 171). Posteriormente, Macdonald y Mahalingam emplearon organoestannanos menos reactivos como nucleófilos en presencia de un ácido de Lewis.¹⁷² (Esquema 172).

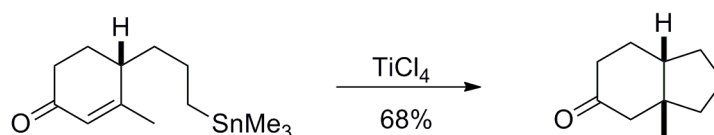


Esquema 171

¹⁷⁰ [Li]: (a) A. R. Chamberlin, S. H. Bloom, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 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**, 24, 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**, 25, 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**, 46, 6655-6658.

¹⁷¹ (a) M. P. Cooke, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2199-2202; (b) M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1144-1146.

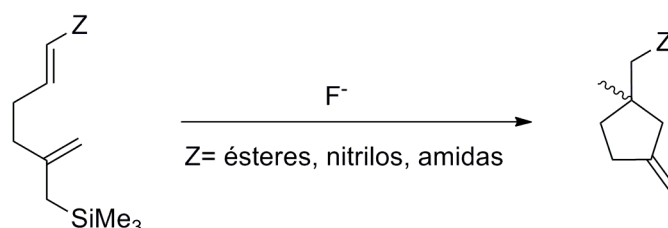
¹⁷² T. L. Macdonald, S. Mahalingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2113-2115.



Esquema 172

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 col. 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.¹⁷³ Estos estudios se basan en los estudios pioneros de Sakurai, Andersen y Fleming sobre la reactividad de dichos alil-silanos.¹⁷⁴



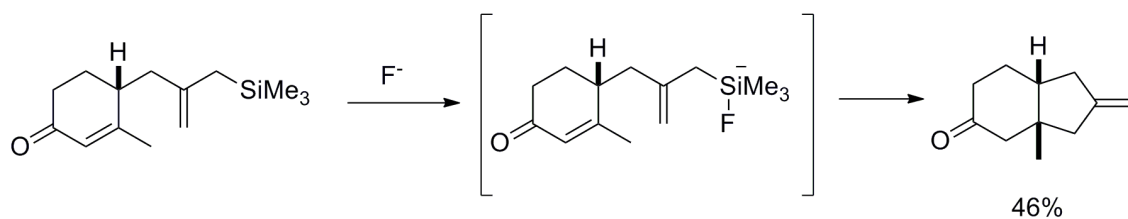
Esquema 173

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.¹⁷⁵

¹⁷³ G. Majetich, R. W. Desmond, J. J. Soria, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1753-1769.

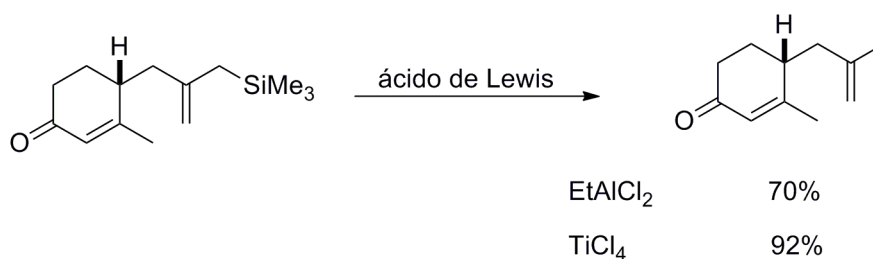
¹⁷⁴ (a) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1-22; (b) I. Fleming, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83-111.

¹⁷⁵ (a) A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3043-3046; (b) T. K. Sarkar, N. H. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3513-3516.



Esquema 174

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.

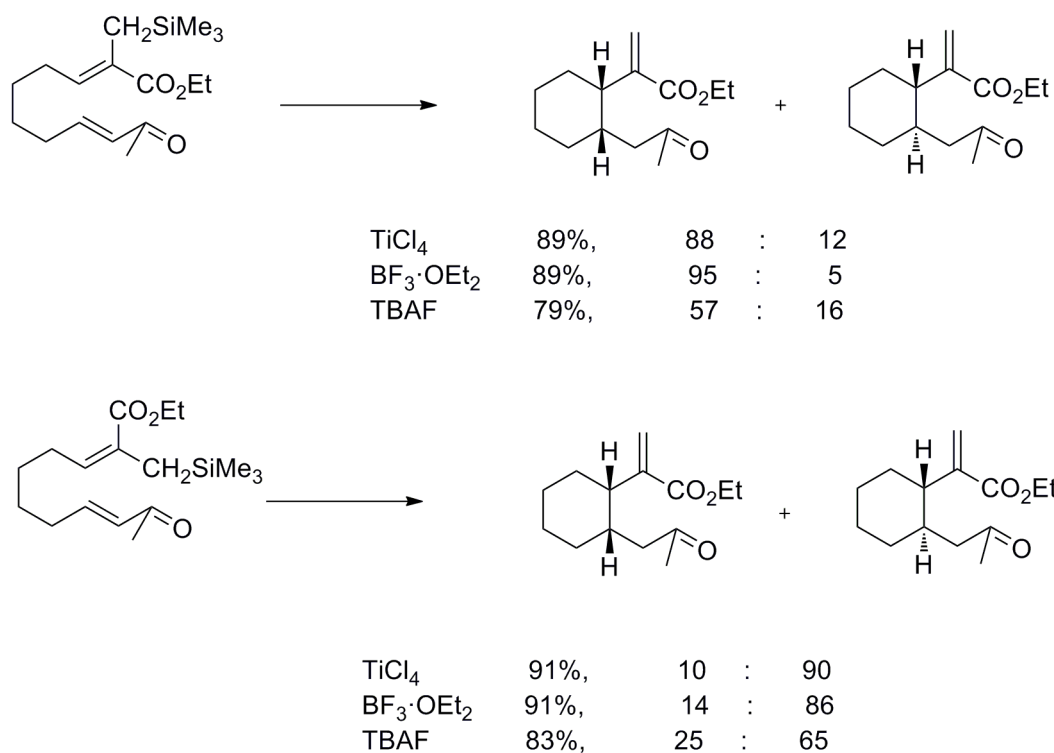


Esquema 175

Kuroda y col. llevaron a cabo 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.¹⁷⁶

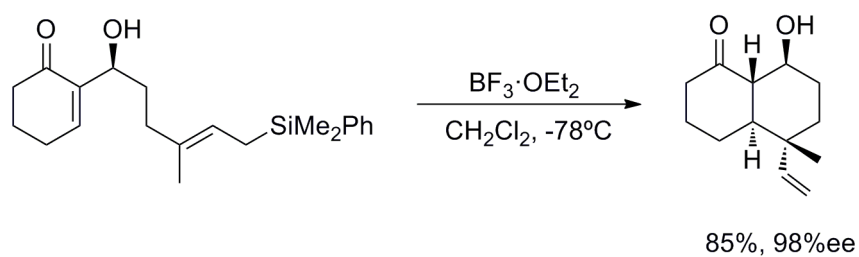
¹⁷⁶ C. Kuroda, H. Nogami, Y. Ohnishi, Y. Kimura, J. Y. Satoh, *Tetrahedron* **1997**, 53, 839-858.

Antecedentes



Esquema 176

El empleo de estas estrategias para llevar a cabo alilaciones tipo Michael intramoleculares también se ha aplicado en la síntesis de productos naturales. Por ejemplo en 2006, se llevó a cabo la construcción del esqueleto principal de decalina de diterpenos de la familia de los clerodanos, por reacción tipo Michael de alil-silanos sobre enonas promovida por BF₃·OEt₂ con excelente rendimiento.¹⁷⁷



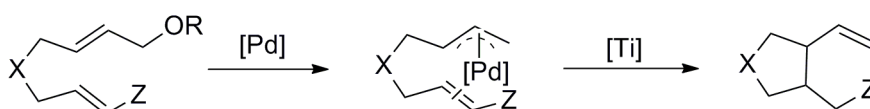
Esquema 177

¹⁷⁷ S. A. Rodgen, S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4929-4932.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

Siguiendo la estrategia llevada a cabo en los apartados anteriores de combinar un complejo de un metal de transición para activar el pronucleófilo para una posterior reacción radicalaria con titanoceno(III), en este capítulo desarrollaremos un protocolo para la reacción de alilación de carboxilatos alílicos sobre aceptores Michael de distinta naturaleza.



Esquema 178

Así conseguiremos carbociclos de forma directa a partir de pronucleófilos estables y fáciles de preparar en condiciones de reacción suaves, compatible con gran variedad de grupos funcionales.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE ADICIÓN INTRAMOLECULAR TIPO MICHAEL CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Pd¹⁷⁸

En primer lugar llevamos a cabo una serie de experimentos de control sobre el sustrato modelo seleccionado **130**, que posee un carbonato alílico como pronucleófilo estable y un éster α,β -insaturado como aceptor de Michael, para comprobar la viabilidad de la reacción.¹⁷⁹ Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

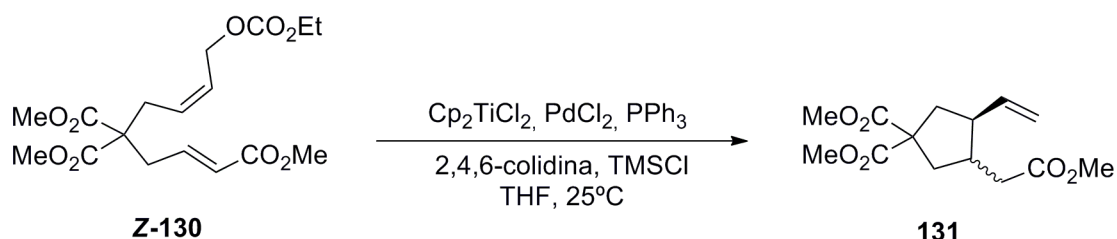


Tabla 17

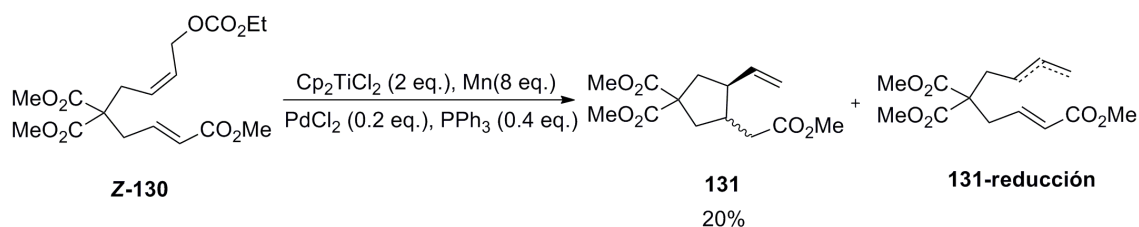
Entrada	[Ti] (%mol)	[Pd] (%mol)	L (%mol)	Mn (%mol)	TMSCl (%mol)	2,4,6- colidina (%mol)	%Rend. (cis:trans)
1	-	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	800	400	-	44 (4:1)
2	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	-	PPh ₃ (40)	800	400	700	0
3	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	PdCl ₂ (20)	-	800	400	700	0
4	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	-	400	700	0
5	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	800	400	-	71 (4:1)
6	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (20)	-	800	400	700	80 (4:1)
7	Cp ₂ TiCl ₂ (40)	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	800	400	700	72 (4:1)
8	Cp ₂ TiCl ₂ (200)	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	800	-	-	20 (4:1)
9	-	PdCl ₂ (20)	PPh ₃ (40)	800	400	700	44 (4:1)
10	Cp ₂ TiCl ₂ (10)	PdCl ₂ (10)	PPh ₃ (40)	800	400	700	80 (4:1)

¹⁷⁸ Este trabajo ha sido realizado en colaboración con la Dra. Delia Miguel Álvarez.

¹⁷⁹ Anteriormente, la Lda. Ana Martín Lasanta, realizó varios ensayos preliminares para comprobar la viabilidad de la reacción, *Tesis doctoral en curso*.

Resultados y discusión

Pudimos comprobar concluir que para que la reacción tuviera lugar eran imprescindibles Mn metálico, un catalizador de paladio y, al menos, un ácido de Lewis, bien Cp_2TiCl_2 o TMSCl (entradas 1, 5-10). Sin embargo, se observaron menos subproductos de reacción y, por tanto, los rendimientos fueron mayores cuando se emplea Cp_2TiCl_2 como ácido de Lewis (entrada 5-7). Esto puede estar relacionado con su capacidad para activar a los aceptores de Michael por coordinación y para atrapar especies radicalarias, evitando así reacciones secundarias paralelas, y/o la descomposición de las especies intermedias reactivas. También es destacable que la reacción tenga lugar utilizando cantidades subestequiométricas, de ambos catalizadores, paladio y titanio. En la entrada 10 podemos comprobar que la proporción de catalizadores se pudo disminuir hasta un 10% mol manteniéndose el rendimiento. Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones estequiométricas se observó mayoritariamente el producto de reducción con la consecuente disminución del rendimiento del carbociclo (entrada 8, ver Esquema 179). Por otro lado, también se observó que el empleo de 2,4,6-colidina no afecta al rendimiento de la reacción (entradas 1 y 9; entradas 5 y 7). Sin embargo con su uso se consiguen condiciones de reacción más suave y por tanto una compatibilidad mayor con diferentes sustratos de partida.



Esquema 179

Tras estos estudios iniciales que verificaron nuestra hipótesis de partida, decidimos, a continuación, ensayar la reacción empleando otros ligandos fosforados de distinta naturaleza estérica y electrónica, así como otros catalizadores de paladio y de titanio para ver su influencia en el rendimiento y estereoquímica de la reacción.

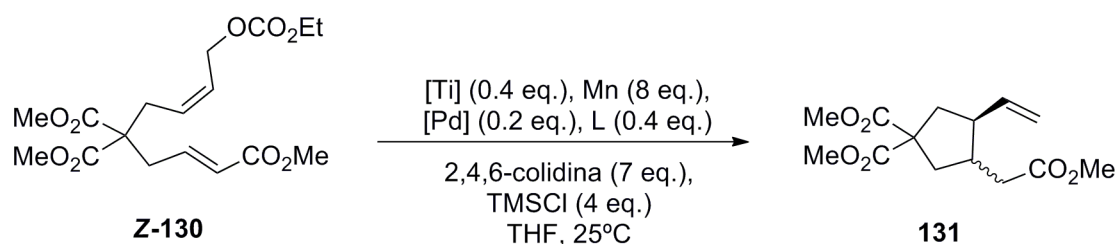
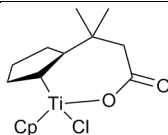


Tabla 18

Entrada	[Ti]	[Pd]	Ligando	Rendimiento ^a (%)
1	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	PCy ₃	0
2	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	P(C ₆ F ₅) ₃	0
3	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	<5
4	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	P(2-MeOC ₆ H ₄) ₃	0
5	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	dppm	0
6	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	dppe	0
7	-	PdCl ₂	PPh ₃	0
8	Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	80 (4:1)
9	Cp ₂ TiCl ₂	Pd(PPh ₃) ₄	-	51 (4:1)
10	-	Pd(PPh ₃) ₄	-	0
11	Cp ₂ TiCl ₂	Pd ₂ (dba) ₃ ·dba	PPh ₃	<5%
12	(<i>t</i> Bu)Cp ₂ TiCl ₂	PdCl ₂	PPh ₃	54 (4:1)
13		PdCl ₂	PPh ₃	62 (4:1)

^a Sustrato de partida (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol), Mn (8 mmol), TMSCl (4 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol).

Sorprendentemente, se observó que el producto de ciclación se obtiene únicamente cuando se emplea PPh₃ como ligando. Cuando se utilizó otra fosfina se obtuvo únicamente el producto de partida inalterado (entradas 1-6). También se comprobó que la mezcla de PdCl₂ y PPh₃ (Tabla 17, entrada 7) da un resultado similar a cuando se emplea el complejo previamente sintetizado (entrada 8). El empleo de complejos de Pd(0) (entradas 9-11) no mejoró sustancialmente el proceso. Por otro lado, aunque otros complejos de Ti(III) más voluminosos son capaces de promover la reacción no se observó una mejora en la estereoselectividad de la reacción (entrada 12 y 13).

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción, decidimos llevar a cabo la ciclación de diversos sustratos con distintos linkers (Z), patrones de sustitución, grupos salientes (OR) y aceptores de Michael (Z) para estudiar así la versatilidad del método.

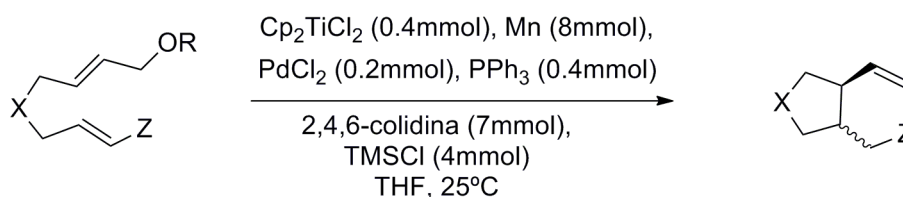


Tabla 19

Entrada	Sustrato	Producto final	Rend.% ^a (<i>cis:trans</i>)
1	<p>E-130</p>	<p>131</p>	73 (4:1)
2	<p>132</p>	<p>131</p>	73 (4:1)
3	<p>133</p>	<p>131</p>	95 (4:1)
4	<p>134</p>	<p>131</p>	52 ^b (4:1)
5	<p>135</p>	<p>136</p>	73 (5:1)
6	<p>137</p>	<p>138</p>	63 (6:1)
7	<p>139</p>	<p>140</p>	26 (3:2)
8	<p>141</p>	<p>142</p>	67 (3:2)
9	<p>143</p>	<p>144</p>	47 (1:1)

10	<p style="text-align: center;">145</p>	<p style="text-align: center;">146</p>	49 (3:2)
11	<p style="text-align: center;">147</p>	<p style="text-align: center;">148</p>	68 ^e (5:2)
12	<p style="text-align: center;">149</p>	<p style="text-align: center;">150</p>	35 (3:2)
13	<p style="text-align: center;">151</p>	<p style="text-align: center;">152</p>	64 ^d
14	<p style="text-align: center;">153</p>	<p style="text-align: center;">154</p>	80 (2:1)
15	<p style="text-align: center;">155</p>	<p style="text-align: center;">156</p>	47 (2:1)
16	<p style="text-align: center;">157</p>	<p style="text-align: center;">158</p>	53 (1:1)
17	<p style="text-align: center;">159</p>	<p style="text-align: center;">160</p>	61 (6:1)
18	<p style="text-align: center;">161</p>	<p style="text-align: center;">162</p>	60 (9:1)

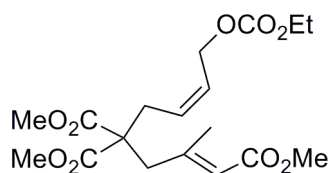
^a Condiciones de reacción: Cp₂TiCl₂ (40 mol%), Mn (800 mol%), PdCl₂ (20 mol%), PPh₃ (40 mol%), 2,4,6-colidina (700 mol%).

^b El producto final se aisló como racemato.

^c Basado en producto de partida recuperado.

^d Solo se pudo caracterizar un isómero y se asignó tentativamente una estereoquímica cis respecto a los carbonos C-3, C-7. La estereoquímica del C-8 no pudo ser determinada.

Como se puede observar en la tabla, esta metodología permite la obtención de diferentes carbo- y heterociclos de distinta naturaleza a temperatura ambiente con, en general, buenos rendimientos. Por ejemplo, la reacción tuvo lugar con diferentes pronucleófilos estables como carboxilatos (entradas 2-4 y 16) y carbonatos alílicos (entradas 1, 5-15, 17). En cuanto a la naturaleza del aceptor de Michael, tanto ésteres (entradas 1-5, 8-13, 17 y 18) como cetonas α,β -insaturadas (entrada 6) dieron lugar a los productos finales. La reacción también tuvo lugar cuando se emplea como producto de partida un aldehído α,β -insaturado, pero en este caso el acoplamiento pinacolínico del sustrato y la transferencia de Cp desde el complejo de titanio al aldehído limita el rendimiento de la reacción (entrada 7). También emplearon como precursores acíclicos ésteres y cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas (entradas 14-16), obteniéndose en estos casos el ciclo con un doble enlace no conjugado con el grupo carbonilo. La reacción también soporta sustitución tanto en el doble enlace del pronucleófilo (entradas 11 y 12) como en la posición α del alqueno activado (entrada 13). En este caso el impedimento estérico en la posición donde se crea el nuevo enlace C-C se relaciona con la disminución del rendimiento observado (entrada 12). En el caso de sustratos con sustitución en la posición β del aceptor de Michael, como **163**,¹⁸⁰ la ciclación no tuvo lugar (Figura 13) debido al fuerte impedimento estérico.

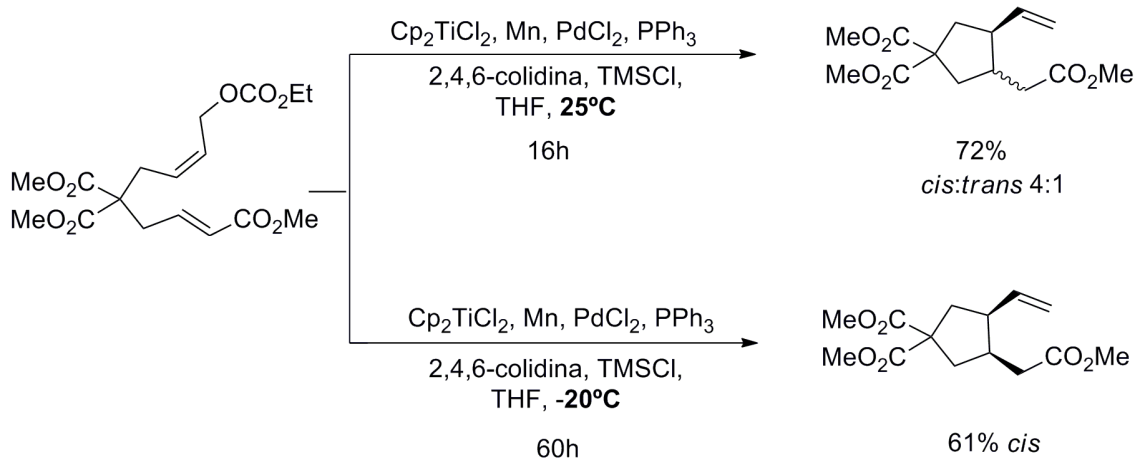


163

Figura 13

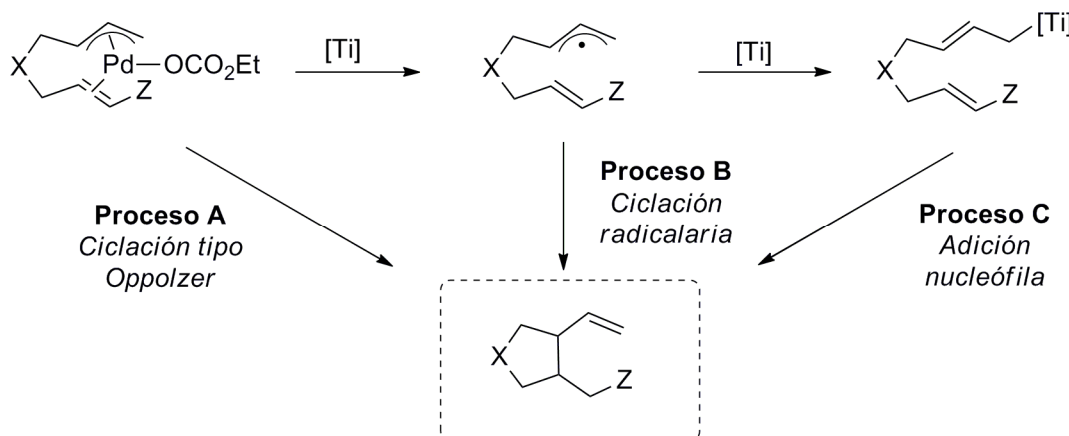
Por otro lado, también observamos que la estereoselectividad *cis:trans* puede ser mejorada a baja temperatura. Por ejemplo, el compuesto **131** pasó de ser una mezcla de estereoisómeros 4:1 a temperatura ambiente a obtenerse exclusivamente el estereoisómero *cis* a -20°C .

¹⁸⁰ Este sustrato de partida fue sintetizado por Ana Martín Lasanta, *Tesis doctoral en curso*.



Esquema 180

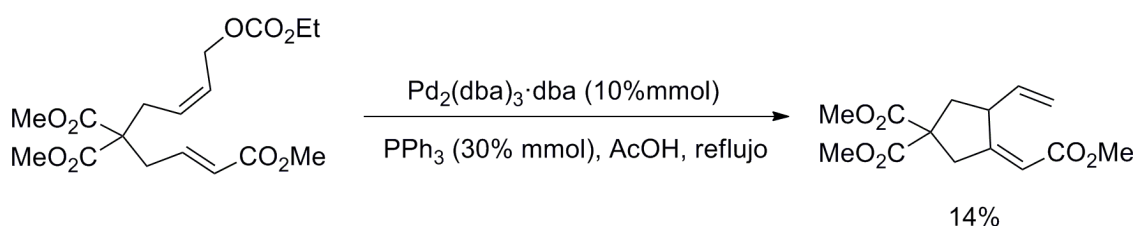
En cuanto al mecanismo de reacción podrían darse tres posibles procesos (Esquema 181).



Esquema 181

El primero de ellos (**Proceso A**) no tiene precedentes en literatura, ya que no existen ejemplos de carbociclación tipo Oppolzer de alquenos activados.¹⁸¹ Por ello, llevamos a cabo la reacción de ciclación tipo Oppolzer del compuesto **130** en dos condiciones de reacción distintas. En las condiciones originales de Oppolzer (catalizador de Pd(0), AcOH, reflujo) obtuvimos pequeñas cantidades del compuesto ciclado con un doble enlace adicional derivado del proceso de β -eliminación.

¹⁸¹ Para más información acerca de la reacción tipo Oppolzer consultar las siguientes referencias: (a) W. Oppolzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**; Vol 5, pp. 29; (b) W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 38-52; (c) E. Gómez-Bengoa, J. M. Cuerva, A. M. Echavarren, G. Martorell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769; (d) D. J. Cárdenas, M. Alcamí, F. Cossío, M. Méndez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 96-105.



Esquema 182

Bajo nuestras condiciones de reacción (THF, temperatura ambiente) no se observó producto de ciclación, aislándose el dieno proveniente de la eliminación del etilcarbonato. Estos experimentos indican que nuestra reacción no ocurre a través de un mecanismo tipo Oppolzer catalizado por paladio.

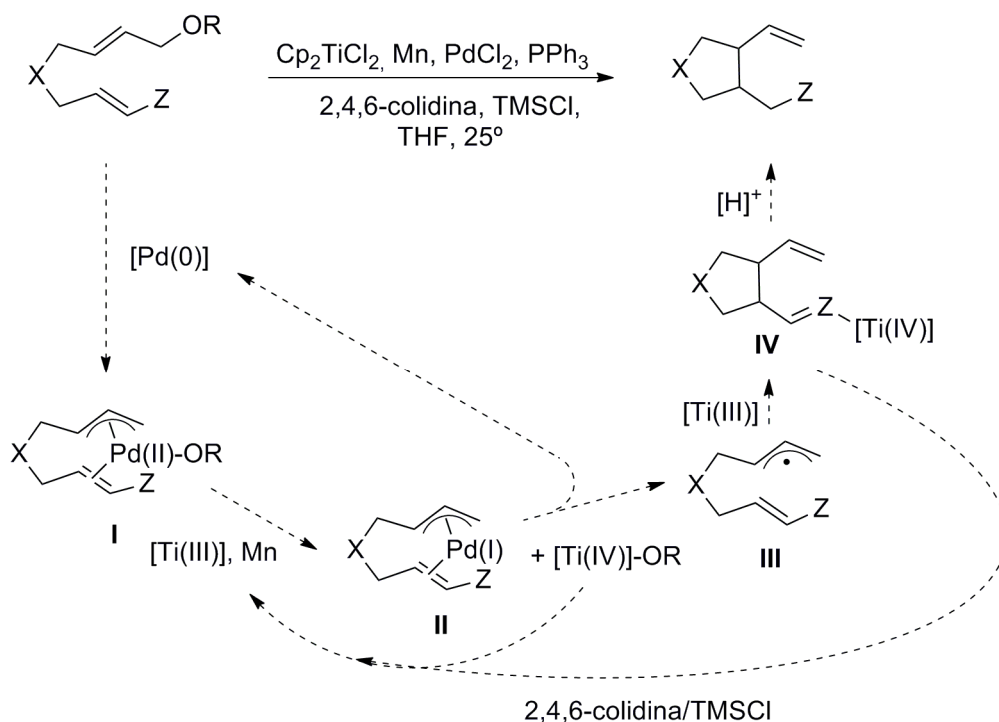
Otra de las posibles vías sería la generación in situ de un complejo de titanoceno(IV) nucleófilo (**Proceso C**). Sin embargo, este mecanismo no concuerda con los resultados experimentales, ya que un aumento en el impedimento estérico del complejo de titanoceno(III) ($(t\text{-Bu-Cp})_2\text{TiCl}$) no se correlaciona con un cambio en la proporción de estereoisómeros *cis-trans*. (Ver Tabla 2, Entrada 12)

Por tanto, un mecanismo de adición radicalaria (**Proceso B**) sería la única posibilidad para explicar los resultados obtenidos. Este tipo de adiciones alílicas radicalarias sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados son escasas en bibliografía debido a la tendencia a dimerizar de los radicales alilo. En los ejemplos descrito es necesaria la adición lenta del sustrato y altas diluciones.¹⁸² Para confirmar nuestro mecanismo, se llevó a cabo la reacción de adición radicalaria empleando el correspondiente bromuro del compuesto **130** con nuestra concentración estandar (10mM), no observándose producto de ciclación **131** sino una mezcla compleja de productos. Este resultado sugiere que el sistema multimetalico empleado genera pequeñas cantidades de radicales alílicos disminuyéndose la posible dimerización del mismo así como otras posibles reacciones secundarias.

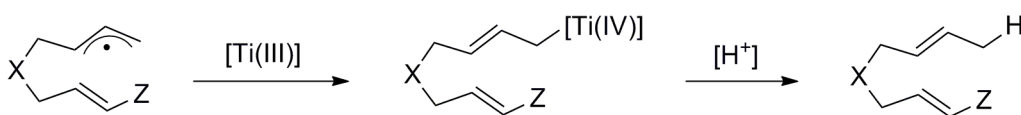
Con todos estos datos experimentales proponemos el siguiente mecanismo de reacción representado en el esquema 183. En primer lugar se produciría la adición oxidante del electrófilo alílico de partida sobre el complejo de Pd(0) dando lugar al correspondiente complejo de η^3 -alil-paladio(II) **I**. La reducción monoeléctronica de este complejo daría lugar a un intermedio de η^3 -alil-paladio(I) **II** que puede fragmentarse en tre nuevas especies: a) el correspondiente radical alilo **III**, b) el complejo de Pd(0), que

¹⁸² (a) N. C. Cox, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 621-624; (b) T. Morikawa, J. Uchida, K. Imamoto, T. J. Taguchi, *J. Fluorine Chem.* **1992**, 58, 119-125; (c) K. Mandal, S. Jana, C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6115-6117.

se reintroduce en el ciclo catalítico y c) un derivado de titanio(IV). A continuación ocurriría la adición radicalaria intramolecular asistida por la coordinación del Cp_2TiCl_2 al grupo carbonilo para dar el intermedio **IV**. El tratamiento final de la reacción daría lugar al compuesto cíclico deseado. Las especies de titanoceno(IV) formadas a lo largo del proceso se reintroducirían en el ciclo catalítico mediante la mezcla regeneradora 2,4,6-colidina/TMSCl/Mn.



Este mecanismo explicaría la obtención mayoritaria del producto de reducción de **130** al emplear cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 . En este caso, al ser la concentración de Cp_2TiCl_2 alta, el titanoceno(III) que no está coordinado al aceptor de Michael puede atrapar al radical alilo intermedio y dar lugar a una especie de titanio(IV) que tras posterior protonólisis da lugar al correspondiente producto de reducción.



CAPÍTULO III

CONCLUSIONES

Como conclusión a este Capítulo III podemos decir que:

Se ha desarrollado un método eficiente para la alilación intramolecular tipo Michael de grupos carbonilo α,β - insaturados, a partir de carboxilatos alílicos como pronucleófilos catalizado por la combinación de complejos de titanio y paladio. Con este procedimiento se pueden obtener estructuras complejas en un solo paso de reacción que son difíciles de obtener por otras metodologías.

CAPÍTULO IV

**REACCIONES DE CICLACIÓN DE
HALUROS ALQUÍLICOS Y ALQUENOS
CATALIZADAS POR EL SISTEMA
MULTIMETÁLICO Ti/Ni.**

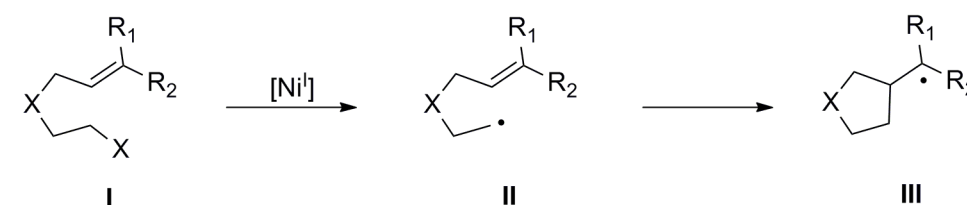
CAPÍTULO IV

ANTECEDENTES

Las reacciones de ciclación de haluros alquílicos utilizando metales de transición son un reto debido a su menor reactividad comparados con haluros arílicos, vinílicos, alílicos y propargílicos, así como debido a la presencia de hidrógenos en posición β . Esto ha hecho que estas reacciones hayan centrado parte de la atención de la síntesis orgánica en los últimos años. En estos antecedentes hemos ordenado la bibliografía existente en función del metal de transición empleado.

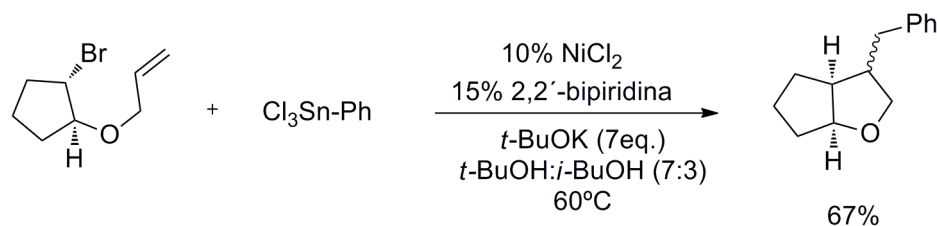
NIQUEL

En este tipo de ciclaciones la formación del enlace C-C suele ocurrir a través de un intermedio radicalario (Esquema 185, III) generado por complejos de Ni(I) que, posteriormente, reacciona con un radícílo para completar el proceso.¹⁸³



Esquema 185

Habitualmente, el radícílo es el propio complejo de Ni(I) de manera que la reacción subsiguiente suele ser una reacción de acoplamiento de Stille,¹⁸⁴ (Esquema 186) Kumada-Corriu¹⁸⁵ (Esquema 187) o Negishi¹⁸⁶ (Esquema 188).



Esquema 186

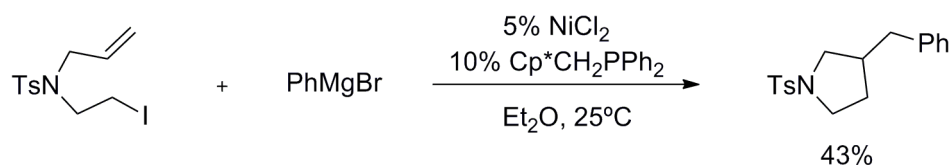
¹⁸³ X. Hu, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1867-1886.

¹⁸⁴ D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 510-511.

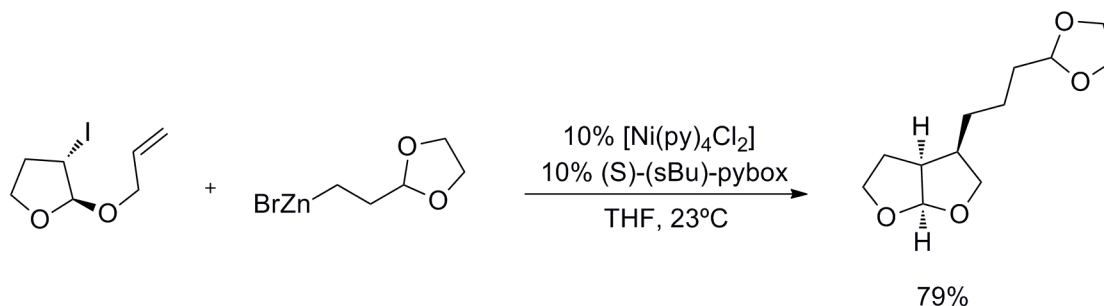
¹⁸⁵ M. Uemura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Comm.* **2006**, 4726-4728.

¹⁸⁶ (a) V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795; (b) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598-1607.

Antecedentes

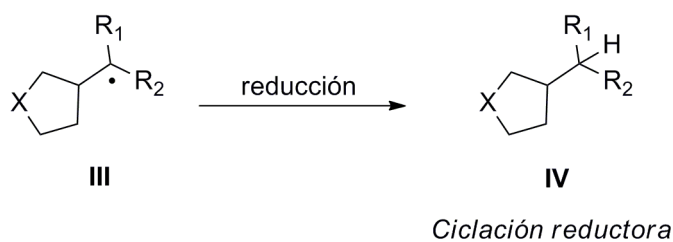


Esquema 187

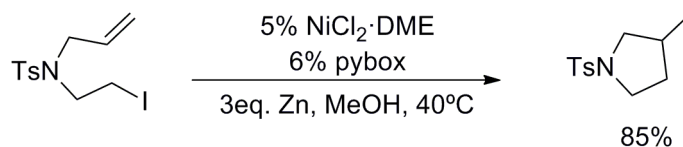


Esquema 188

Sorprendentemente, los ejemplos existentes en bibliografía para la obtención de los correspondientes alcanos cíclicos (Esquema 189) mediante la reducción *in situ* del radical intermedio **III** son muy escasos. De hecho, para ciclaciones de haluros alquílicos y alquenos simples catalizadas por níquel se limita a un único ejemplo (Esquema 190) dentro del desarrollo de una metodología para la ciclación de haluros alquílicos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados.¹⁸⁷



Esquema 189

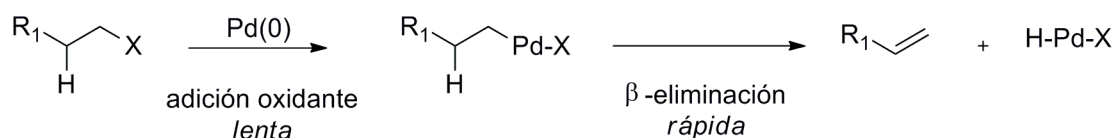


Esquema 190

¹⁸⁷ H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2050-2053.

PALADIO

Por otro lado, los procesos tipo Heck tampoco han sido muy estudiados ya que, en las condiciones originales presentada por R. Heck a finales de los años sesenta,¹⁸⁸ el catalizador de paladio no era compatible con sustratos alquílicos con hidrógenos en posición β debido a que: i) por un lado la adición oxidante es más lenta y ii) en presencia de paladio se produce un proceso de β -eliminación en el sustrato de partida formándose el correspondiente producto de deshidrohalogenación.¹⁸⁹



Esquema 191

Con el fin de evitar estos inconvenientes y poder ampliar así la reacción a dichos haluros alquílicos con hidrógenos en posición β ,¹⁹⁰ en los últimos años, se han desarrollado varios métodos empleando distintos ligandos, condiciones de reacción y metales con los que se consigue llevar a cabo la reacción de Heck intramolecular de alquenos simples con haluros alquílicos.¹⁹¹

En 2007, Fu y col. llevaron a cabo la primera reacción de Heck intramolecular de haluros alquílicos primarios y alquenos terminales catalizada por paladio(0). Gracias al empleo de ligandos tipo carbeno (SIMes) consiguieron controlar las velocidades relativas de reacción de los distintos intermediarios para un mecanismo típico de la

¹⁸⁸ (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; (b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526-5531; (c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531-5534; (d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535-5538; (e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538-5542; (f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542-5546; (g) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707-6714.

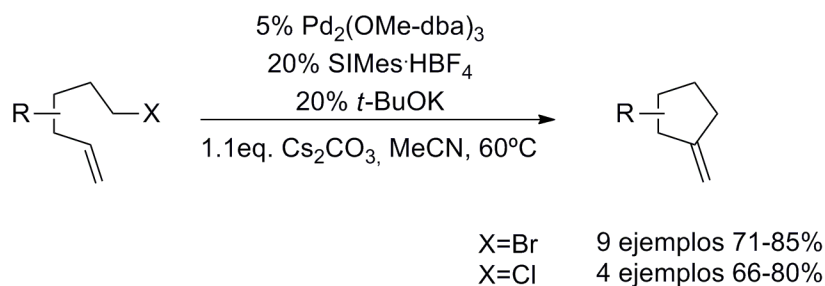
¹⁸⁹ B.-L. Lin, L. Liu, Y. Fa, S.-W. Luo, Q. Chen, Q.-X. Guo, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2114-2123.

¹⁹⁰ Existen diversas metodologías de reacción tipo Heck empleando sustratos de partida alquílicos que no presentan la posibilidad de pérdida de hidrógeno. *Haluros bencílicos*: (a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322; (b) G.-z Wu, F. Lamaty, E.-i Negishi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2507-2508; (c) Y. Pan, Z. Zhang, H. Hu, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2019-2029; (d) Y. Pan, Z. Zhang, H. Hu, *Synthesis* **1995**, 245-247; (e) L. Wang, Y. Pan, X. Jiang, H. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 725-727; (f) K. Higuchi, K. Sawada, H. Nambu, T. Shogaki, Y. Kita, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3703-3704; (g) H. Narahashi, A. Yamamoto, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **2004**, 348-349; (h) R. Matsubara, A. C. Gutiérrez, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19020-19023. *α -Halocarbonilos*: (a) M. Mori, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5315-5318; (b) F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5751-5754.

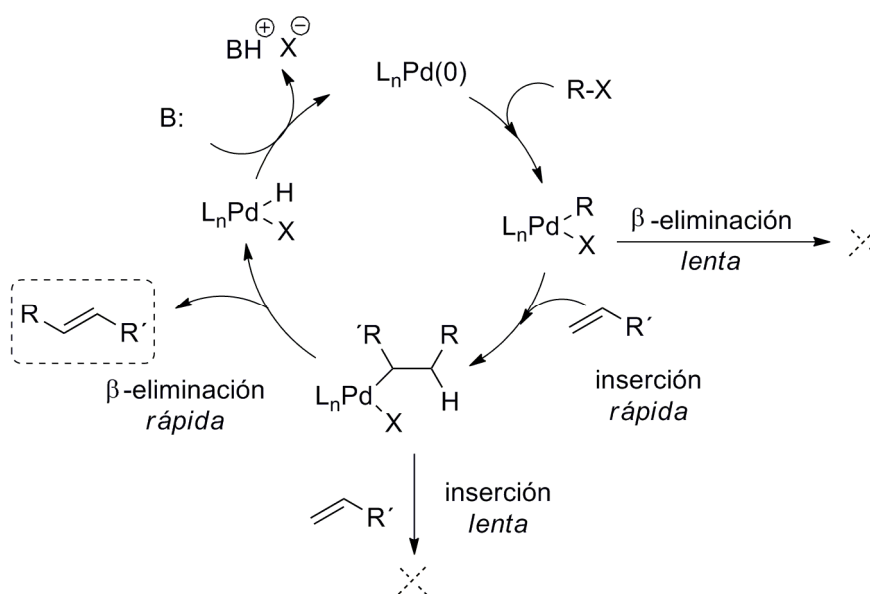
¹⁹¹ El empleo de otros metales se limita a la reacción intermolecular tipo Heck entre haluros de alquilo o arilo y alquenos activados. **[Ni]**: (a) S. A. Lebedev, V. S. Lopatina, E. S. Petrov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253-259; (b) R. Sustmann, P. Hopp, P. Hall, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 689-692; (c) C. Liu, S. Tang, D. Liu, J. Yuan, L. Zheng, L. Meng, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638-3641. **[Ti]**: J. Terao, H. Watanabe, M. Miyamoto, N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2209-2214.

Antecedentes

reacción de Heck, como se puede ver en el esquema 14. Así, la β -eliminación de hidrógeno del sustrato de partida es más lenta que la inserción del alqueno, siendo una nueva inserción de alqueno a su vez más lenta que la subsiguiente β -eliminación para dar el producto deseado¹⁹² (Esquema 193).



Esquema 192

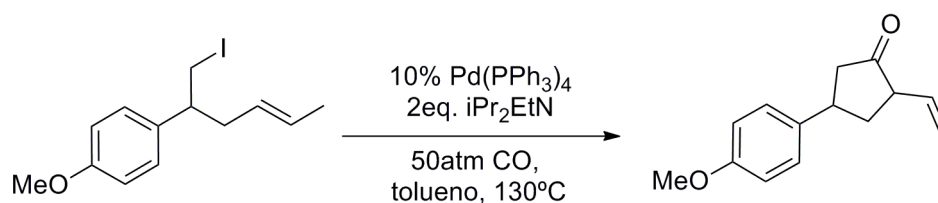


Esquema 193

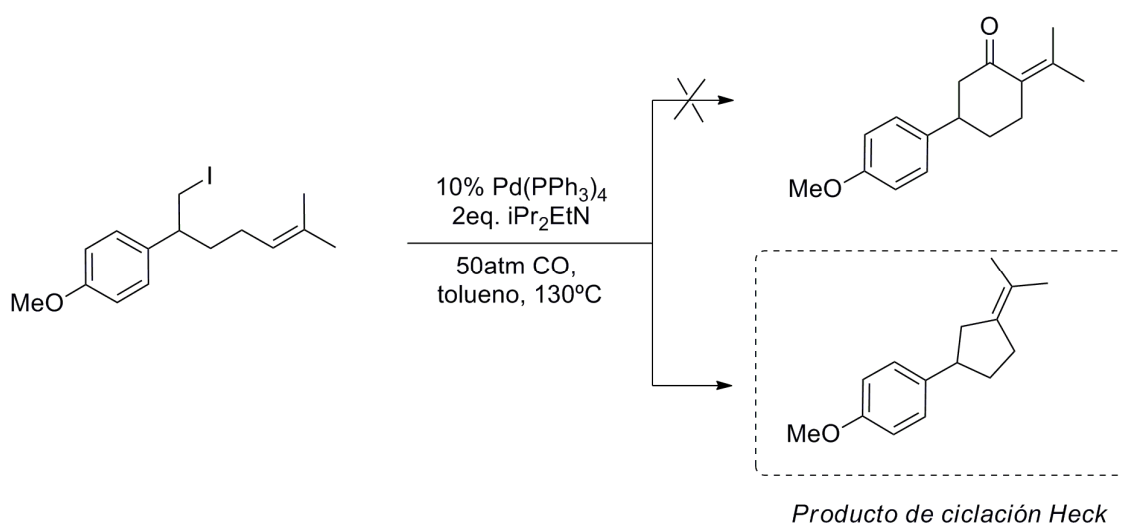
En los últimos años Alexanian y col. han desarrollado sendos trabajos acerca de la reacción de Heck. En primer lugar, llevaron a cabo la reacción de Heck intramolecular con inserción de CO de haluros de alquilo y alquenos sustituidos dando lugar a las correspondientes enonas cíclicas. La clave de este protocolo es que tras la adición oxidante del haluro de alquilo sobre el complejo de paladio, se produce una competencia entre la inserción de CO y el proceso de β -eliminación en el sustrato de partida, siendo más rápido el primer proceso y pudiéndose completar así la reacción

¹⁹² L. Firmansjah, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11340-11341.

de ciclación. A raíz de estos estudios comprobaron que en sustratos del tipo 5-halo-alquenos ocurre la ciclación carbonilativa de manera efectiva (Esquema 194).¹⁹³ Sin embargo, en sustratos tipo 6-halo-alquenos esta reacción no tiene lugar, obteniéndose directamente el producto de la reacción de Heck (Esquema 195).



Esquema 194



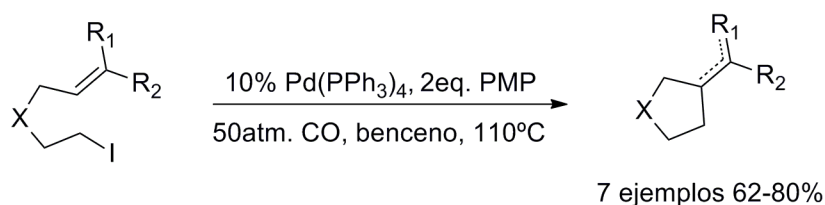
Esquema 195

Con estos resultados, decidieron desarrollar la reacción tipo Heck en este tipo de sustratos. En 2011, presentaron la ciclación de yoduros primarios y secundarios y alquenos sustituidos catalizada por paladio(0) en condiciones de reacción energéticas (110°C) (Esquema 196). En estos trabajos se propone un mecanismo radicalario para explicar el proceso (Esquema 197). La reacción comenzaría por una transferencia monoeléctrica desde el Pd(0) hasta el sustrato inicial, generándose un radical primario intermedio que ciclaría, obteniéndose de nuevo una especie radicalaria. La especie de Pd(I) atraparía ese radical, formándose un intermedio de alquil-paladio(II), que sufriría la β -eliminación de hidrógeno para dar el correspondiente producto de

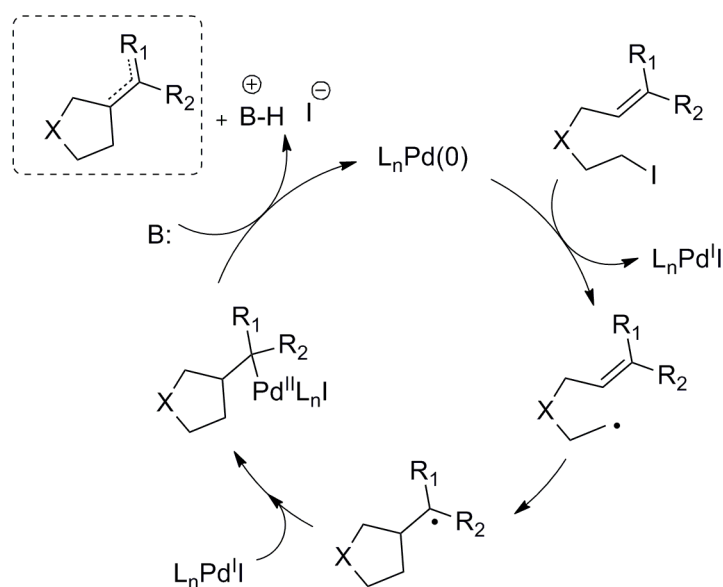
¹⁹³ K. S. Bloome, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12823-12825.

Antecedentes

ciclación, regenerándose la especie de paladio(0). El papel que desempeña el CO en la reacción no está claro.¹⁹⁴



Esquema 196

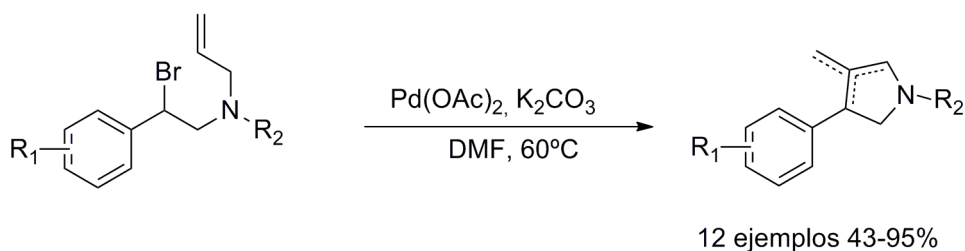


Esquema 197

También en 2011, Pan y colaboradores presentaron la reacción de Heck intramolecular de haluros bencílicos secundarios con hidrógenos en posición β y alquenos. La reacción es catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, sin necesidad de usar ligandos externos. Estudios mecanísticos realizados por los autores sugieren que la reacción ocurre vía un intermedio de bencil-paladio con un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ para la adición oxidante.¹⁹⁵

¹⁹⁴ K. S. Bloome, R. L. McMahan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146–20148.

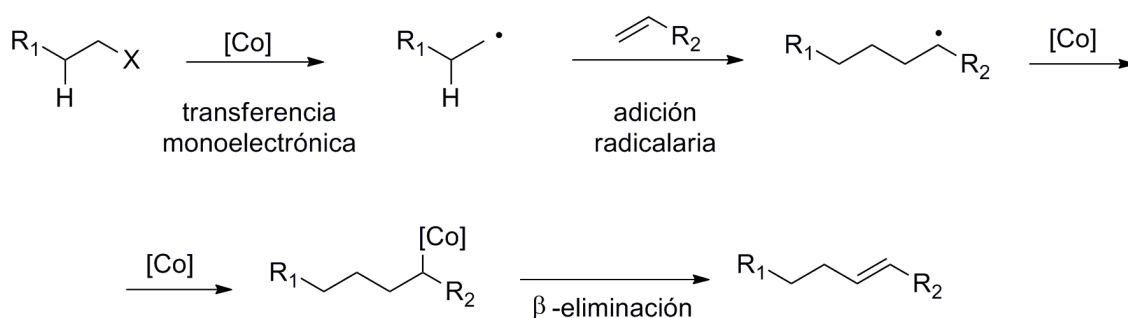
¹⁹⁵ W. Zhou, G. An, G. Zhang, J. Han, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5833-5837.



Esquema 198

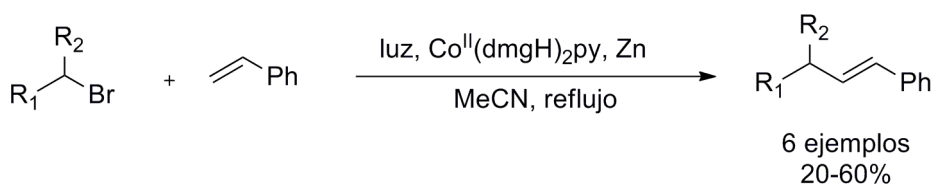
COBALTO

Los complejos de cobalto han sido los más empleados para el desarrollo de este tipo de reacciones debido a que presentan un carácter de agente de transferencia monoeléctrico y, por tanto, las reacciones ocurren a través de mecanismos radicalarios, donde no ocurren procesos de β -eliminación. De esta forma pueden emplearse sustratos de partida con hidrógenos en posición β del átomo de halógeno.



Esquema 199

En los primeros ejemplos de reacción de Heck con haluros de alquilo catalizada por complejos de cobalto se utilizó estireno como alqueno. Así, en 1991 Branchaud y col. desarrollaron una reacción tipo Heck intermolecular de estireno con bromuros de alquilo catalizada por cobaloxima en presencia de una fuente de luz aunque con rendimientos de bajos a moderados.¹⁹⁶

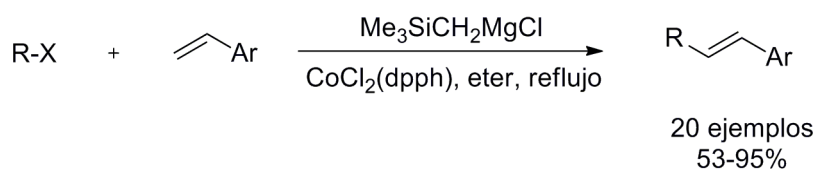


Esquema 200

¹⁹⁶ B. P. Branchaud, W. D. Detlefsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6273-6276.

Antecedentes

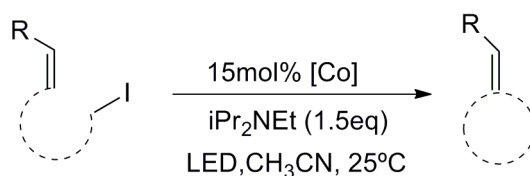
Posteriormente, Oshima y colaboradores presentaron una serie de trabajos en los que llevaron a cabo, de manera más efectiva, la reacción intermolecular entre haluros de alquilo y distintos derivados del estireno catalizada por complejos de cobalto en THF a reflujo, haciendo uso de cantidades sobre-estequiométricas de un organomagnesiano ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$) como iniciador de la reacción (Esquema 201).¹⁹⁷ Además extendieron esta metodología a reacciones intramoleculares de distintos 6-iodo-1-hexenos. Cabe destacar que los autores observaron hasta un 9% del cicloalcano proveniente de la abstracción de un hidrógeno del THF^{197b,198} (Esquema 202).



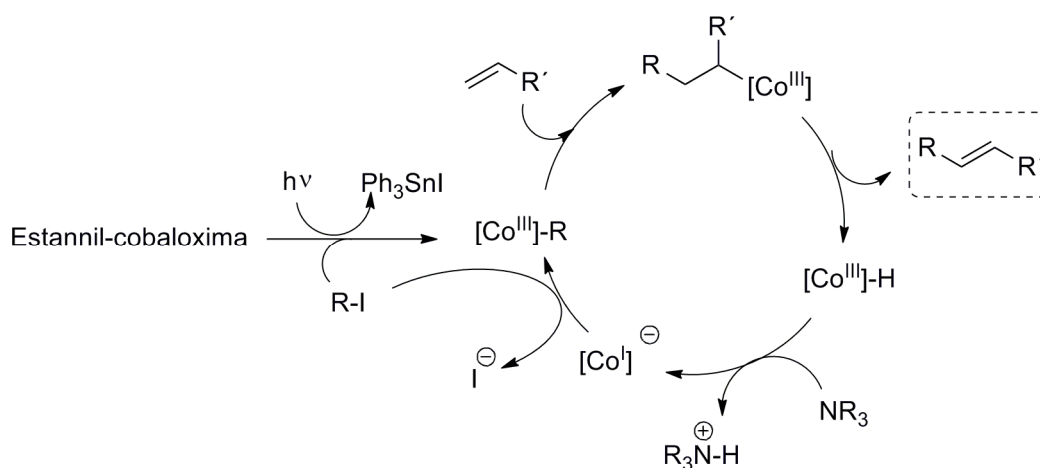
Esquema 201

¹⁹⁷ a.) Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514-6515; b.) W. Affo, H. Ohmiya, T. Fujioka, Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, Y. Imamura, T. Mizuta, K. Miyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068-8077.

¹⁹⁸ T. Fujioka, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2257-2259.



Esquema 203



Esquema 204

OTROS METALES

Existen otros procesos relacionados catalizados por otros metales de transición. Por ejemplo, en 2001 Oshima y colaboradores desarrollaron una reacción de ciclación radicalaria inducida por BET_3 catalizada por Cp_2ZrHCl generado in situ.²⁰⁰ En 2003, Hirao y col. llevaron a cabo la ciclación reductora de distintos iodo-éteres olefínicos catalizada por titanoceno(III) para dar los correspondientes derivados de tetrahidrofuranos.²⁰¹ En 2010, Smith y col. desarrollaron la ciclación radicalaria catalizada por cromo de distintos bromo y cloro acetales, empleando γ -terpineno como donador de átomo de hidrógeno.²⁰² Muy recientemente, el grupo de M. Malacria ha llevado a cabo este tipo de ciclaciones empleando un catalizador de hierro y NaBH_4 , demostrando la presencia de un hidruro de hierro(I) como especie activa.²⁰³

Podemos concluir de esta revisión bibliográfica que a pesar de las distintas metodologías desarrolladas para la ciclación de haluros alquílicos y alquenos simples,

²⁰⁰ K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3137-3138.

²⁰¹ L. Zhou, T. Hirao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1633-1635.

²⁰² K. C. MacLeod, B. O. Patrick, K. M. Smith, *Organometallics* **2010**, *29*, 6639-6641.

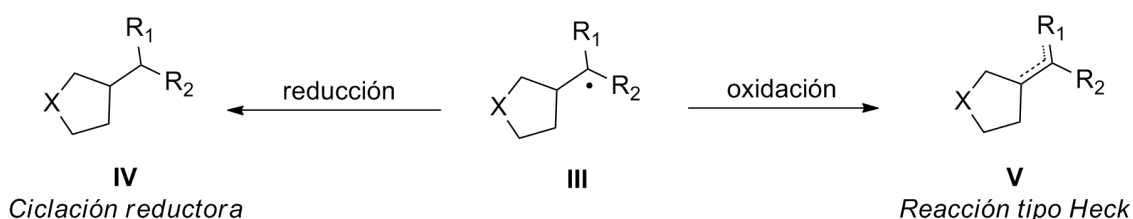
²⁰³ A. Ekomi, G. Lefèvre, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, DOI: 10.1002/anie.201200589.

estas no son completamente generales y presentan limitaciones en cuanto al patrón de sustitución en el alqueno y/o en cuanto a condiciones de reacción, siendo incompatibles en algunos casos con grupos funcionales comunes.

CAPÍTULO IV

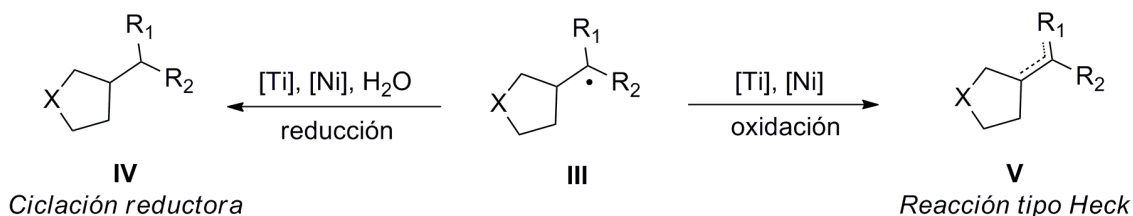
OBJETIVOS

Como hemos comentado en la introducción, las reacciones radicalarias intramoleculares entre haluros de alquilo y alquenos simples mediadas por níquel transcurren a través de un intermedio de reacción común **III**. En esta Tesis Doctoral se propone que la evolución del mismo puede ser controlada para dar los correspondientes productos de ciclación reductora **IV** u oxidado para dar los correspondientes productos de ciclación tipo Heck **V**.



Esquema 205

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha presentado distintos trabajos en los que empleando complejos de titanoceno(III) se consigue llevar a cabo la reducción^{55,49,58,204} o la oxidación^{17,18,54b} de radicales carbonados tipo **III**. Este control en el paso final de las reacciones depende en estos casos de la presencia de agua en el medio de reacción, debido a la excelente capacidad como donador de átomo de hidrógeno de los acuo-complejos de titanoceno(III). Por otro lado, como hemos visto en los capítulos anteriores, el titanoceno(III) es compatible con metales de transición en bajo estado de oxidación, como paladio o níquel. Nuestro objetivo en este capítulo será controlar el paso final en el intermedio radicalario **III** con la presencia de agua, empleando para ello la combinación de Cp_2TiCl y complejos de níquel. En ausencia de agua, el radical debería oxidarse dando lugar a los correspondientes productos Heck. Esta reacción de oxidación supondría un logro debido a las condiciones fuertemente reductoras en las que se desarrollaría la reacción.



Esquema 206

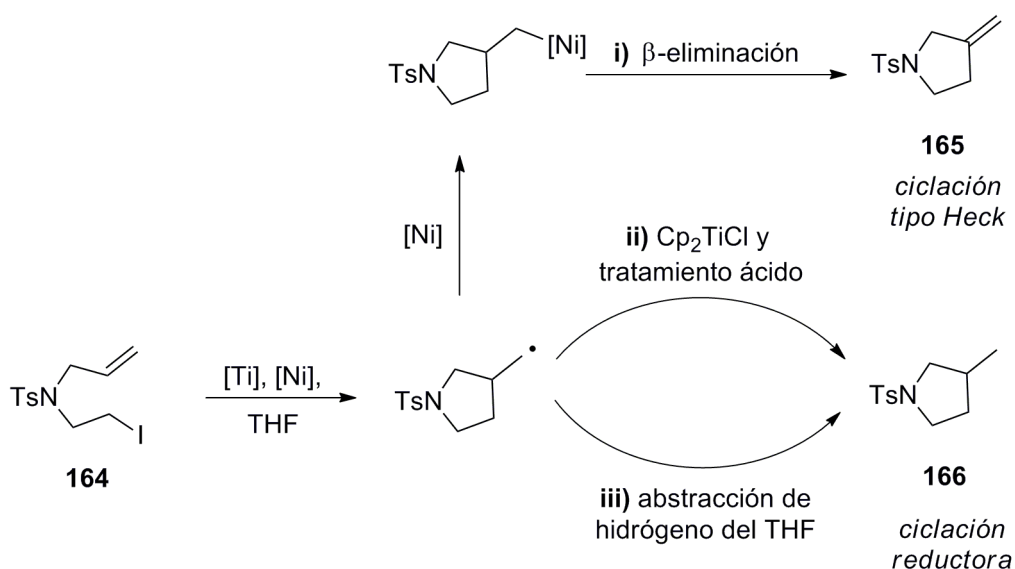
²⁰⁴ T. Jiménez, A. G. Campaña, B. Bazdi, M. Paradas, D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, A. Fernández-Gutiérrez, J. E. Oltra, R. Robles, J. Justicia and J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288-4295

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE CICLACIÓN DE HALUROS ALQUÍLICOS Y ALQUENOS CATALIZADAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Ni.²⁰⁵

Dentro de este objetivo estudiamos inicialmente la reactividad del yoduro alquílico modelo **164**. Nuestra experiencia previa en ciclaciones radicalarias, nos hizo proponer la hipótesis inicial mostrada en el Esquema 21. Con este patrón de sustitución en el alqueno se espera una ciclación 5-exo-trig, generando un radical primario, que puede evolucionar de diversas maneras. Mientras que su reducción no parece problemática, su oxidación al alqueno **165** supone un reto. Esta dificultad es debida a que la formación de dicho producto final solo puede ocurrir a través de la formación de un alquil-níquel intermedio y su posterior β -eliminación de hidrógeno (Proceso i). Por el contrario, existirían dos procesos competitivos para la formación del producto final reducido (**166**): ii) el radical primario que quedaría tras la ciclación podría ser atrapado fácil e irreversiblemente por Cp_2TiCl o iii) podría abstraer un átomo de hidrógeno del THF. El estudio de la reactividad de este sustrato nos orientaría en el desarrollo de condiciones de reacción para otro tipo de sustratos.

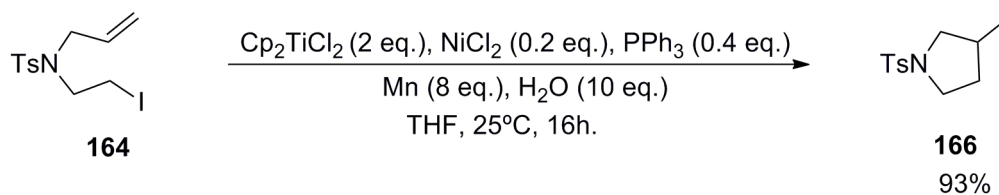


Esquema 207

Como cabía esperar la ciclación reductiva de **164** se pudo lograr con éxito utilizando las siguientes condiciones de reacción: Cp_2TiCl_2 (2 eq.), NiCl_2 (0.2 eq.), PPh_3 (0.4 eq.), Mn (8 eq.) y H_2O (10 eq.).

²⁰⁵ Este trabajo ha sido realizado en colaboración con la Dra. Delia Miguel Álvarez.

Resultados y discusión



Esquema 208

A continuación se muestra un resumen de los ensayos realizados para la optimización de la reacción de ciclación tipo Heck de **164** para dar **165**. Inicialmente se llevó a cabo un estudio sobre la influencia de la proporción de catalizador de titanio y níquel en el rendimiento y la selectividad (**165:166**) de la reacción. Comenzamos llevando a cabo pruebas con distintas cantidades tanto de catalizador de titanio como de níquel. Se comprobó que el empleo de TMSCl como aditivo mejoraba tanto el rendimiento como la selectividad de la reacción, ya que actuaría como regenerador del catalizador de titanio y además destruiría las trazas de agua del medio de reacción.

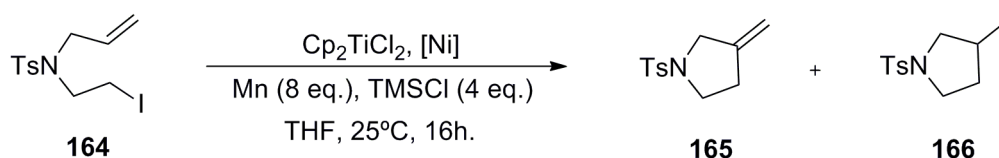


Tabla 20

Entrada	Cp_2TiCl_2 (eq)	[Ni] (eq)	PPh_3	Rendimiento (%)	165:166
1	2	$[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 0.1	-	66	25:75
2	1	$[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 0.1	-	51	35:65
3	1	$\text{Ni}(\text{COD})_2$ 0.1	PPh_3 (0.2)	91	40:60
4	0.7	$[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 0.1	-	-	60:40
5	0.4	$[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 0.1	-	63	20:80
6	0.2	$[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 0.4	-	65	20:80

Como se puede ver en la tabla 20, los rendimientos de reacción son de moderados a buenos en todas las proporciones ensayadas, aunque se obtiene una alta proporción el producto reducido **166** en lugar del alqueno deseado **165**. En un principio, según nuestra hipótesis inicial, cabría esperar que al variar el ratio [Ti]:[Ni] hacia una mayor proporción de níquel, se obtuviera mayor cantidad de alqueno. Esto ocurre hasta proporciones de titanio de 0.7 equivalentes (entradas 1-4). A continuación decidimos probar ligandos fosforados con distintas características estéricas y electrónicas en un nuevo intento de optimizar la proporción alqueno:alcano **165:166**.

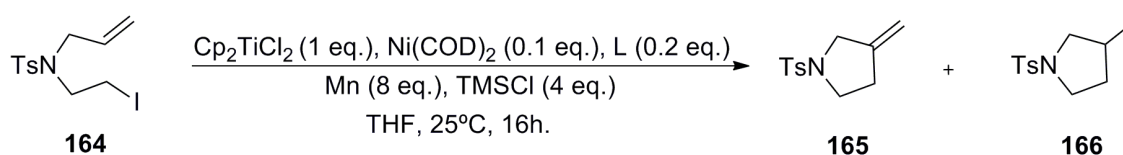


Tabla 21

Entrada	Ligando	Rendimiento (%)	165:166
1	PPh_3	91	40:60
2	PCy_3	93	0:100
3	$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	80	0:100
4	$\text{P}(2\text{-furyl})_3$	71	7:93
5	$\text{P}(\text{Bu})_3$	66	7:93
6	PPh_2Me	91	3:97
7	$\text{P}(\text{OEt})_3$	82	0:100
8	$\text{P}(\text{OPh})_3$	61	0:100
9	$\text{P}(p\text{-F-Ph})_3$	85	50:50
10	PPh_2tBu	90	0:100
11	-	31	0:100

Desafortunadamente, la mayoría de los ligandos ensayados dieron lugar al producto de reducción. Solo al emplear PPh_3 y $\text{P}(p\text{-F-Ph})_3$ obtuvimos cantidades aceptables del producto deseado.

También se llevaron a cabo ensayos a distintas temperaturas y utilizando otro complejo de titanoceno más voluminoso, $(\text{tBuCp})_2\text{TiCl}_2$, sin que la proporción de alqueno aumentara.

A pesar de que a bajas concentraciones de titanoceno el proceso i) del Esquema 207 se había minimizado, la proporción de alcano seguía siendo alta. Por tanto, debía existir una fuente alternativa de átomo de hidrógeno, probablemente el disolvente (Proceso ii, Esquema 207). Así, decidimos realizar otros ensayos cambiando el disolvente, de THF a benceno para evitar una posible abstracción de átomo de hidrógeno del mismo y, por tanto, minimizar la cantidad de producto de reducción. En este disolvente, el Cp_2TiCl solo se puede generar *in situ* utilizando Zn en lugar de Mn.

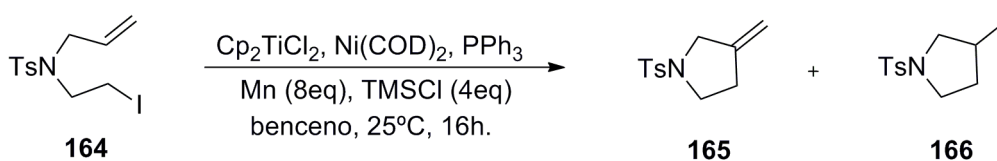


Tabla 22

Entrada	Cp ₂ TiCl ₂	Ni(COD) ₂	Rendimiento (%)	165:166
1	2	0.5	32	80:20
2	1	0.5	41	80:20
3	0.1	0.5	62	85:15
4	0.3	0.3	71	90:10

A pesar del buen resultado obtenido en la entrada 4, que confirmó además nuestra hipótesis, descartamos llevar a cabo la reacción en estas condiciones ya que al repetir los ensayos los resultados no eran reproducibles, ya que no todos los reactivos son solubles en benceno.

Con todos estos datos iniciales decidimos comprobar el efecto de la sustitución del alqueno en la quimioselectividad de la reacción. Así, pasamos al estudio del compuesto modelo **167**. En primer lugar, aplicamos las condiciones de reacción de la ciclación reductora encontradas previamente para el caso del sustrato alílico **164**, obteniéndose el compuesto **169** en un 90% de rendimiento (entrada 1, Tabla 23). Sin embargo, en este caso observamos, también, un 10% del alqueno **168**. Dado que el uso del ligando PCy₃ produjo exclusivamente el producto reducido para **164** (ver entrada 2, Tabla 21), decidimos emplearlo también en este caso, obteniéndose únicamente el producto reducido **169** en un 91% de rendimiento (entrada 2, Tabla 23).

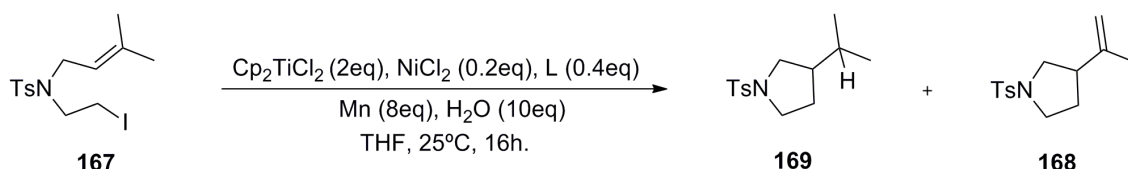
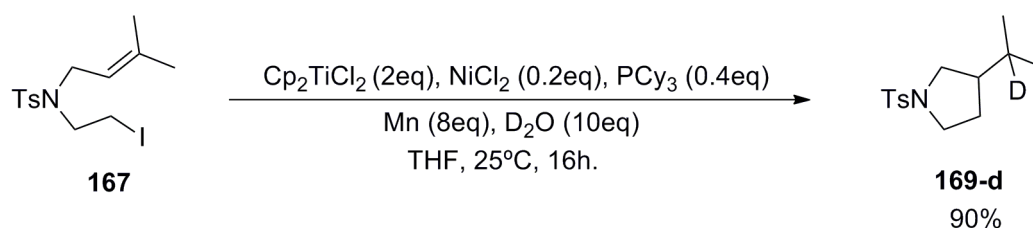


Tabla 23

Entrada	L	Rendimiento (%)	169:168
1	PPh ₃	90	90:10
2	PCy ₃	91	100:0

A continuación, llevamos a cabo el mismo ensayo pero empleando en este caso D₂O como aditivo, obteniéndose el producto de ciclación deuterado en buen rendimiento, lo que nos confirma la formación del acuoComplejo de titanoceno(III) y la correspondiente transferencia de átomo de hidrógeno desde el agua.⁵⁷



Una característica intrínseca de la química del titanoceno(III) es que es sencillo cerrar ciclos catalíticos. En este caso se podría utilizar clorohidrato de 2,4,6-colidinio como regenerador del catalizador de titanio, ya que es compatible con condiciones anhidras. A continuación llevamos a cabo la reacción empleando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 (40 mol%). Aunque la reacción tuvo lugar, el rendimiento es considerablemente menor, obteniéndose también el producto de ciclación tipo Heck.

Debido a la influencia observada de la proporción relativa del complejo de titanio y níquel en la ciclación tipo Heck del compuesto **164**, y dado que en este caso se espera un efecto sinérgico entre ellos, decidimos estudiar de nuevo dicha influencia en el caso de **167**.

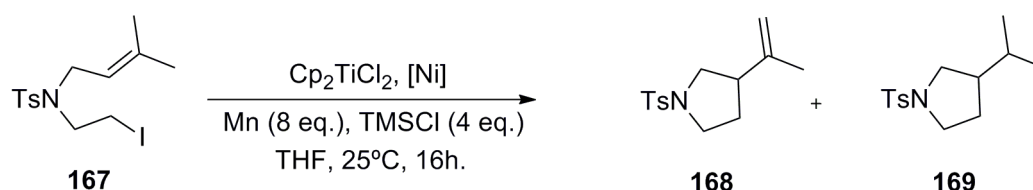


Tabla 24

Entrada	Cp_2TiCl_2	[Ni] (eq)	PPh_3	Rendimiento (%)	168:169
1	2	$\text{Ni}(\text{COD})_2$ 0.2	0.4	99	80:20
2	2	NiCl_2 0.2	0.4	93	85:15
3	1	NiCl_2 0.2	0.4	80	90:10
4	0.7	NiCl_2 0.2	0.4	84	87:13
5	0.5	NiCl_2 0.2	0.4	84	70:30

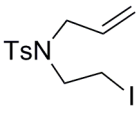
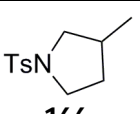
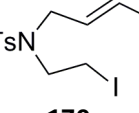
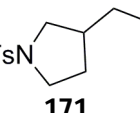
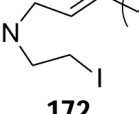
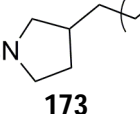
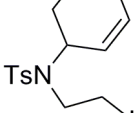
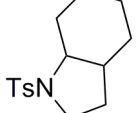
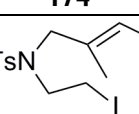
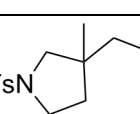
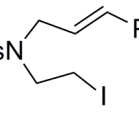
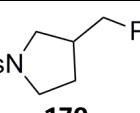
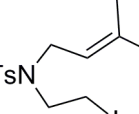
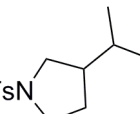
Como se puede comprobar en la Tabla 24, aunque los rendimientos son similares en todos los casos, la proporción **168:169** varía. Al emplear un complejo de Ni(II) como precatalizador la proporción de alqueno aumenta considerablemente (entradas 2, 3 y 4) con respecto al ensayo utilizando un complejo de Ni(0) (entrada 1). Por otro lado al disminuir demasiado la cantidad de titanio también disminuye la cantidad de alqueno obtenida (entrada 5). Por lo que finalmente decidimos emplear

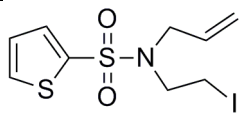
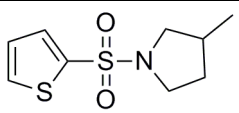
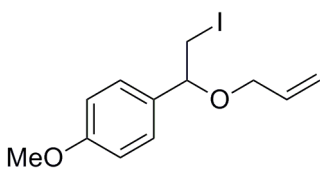
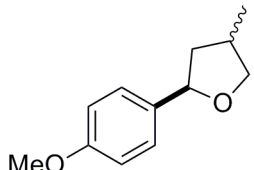
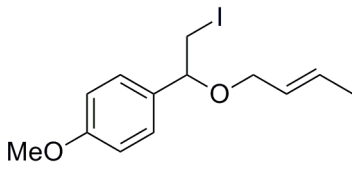
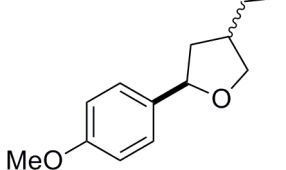
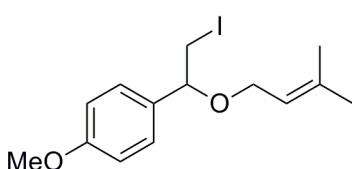
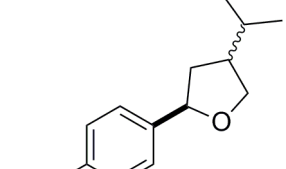
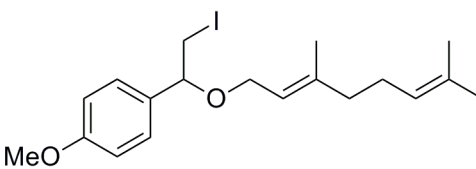
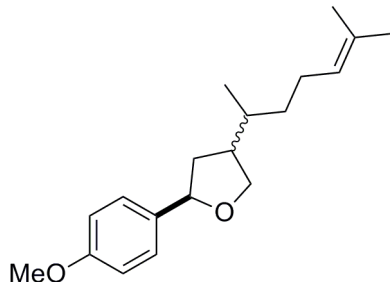
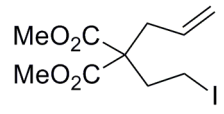
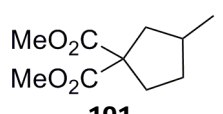
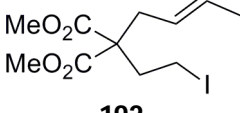
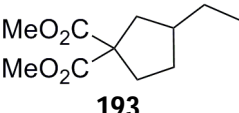
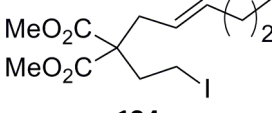
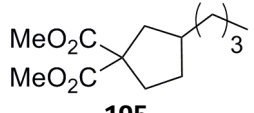
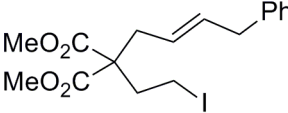
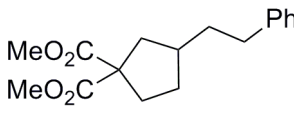
las condiciones de la entrada 5 como condiciones óptimas de reacción, siendo muy similares a las del caso de **164**.

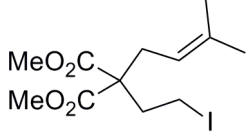
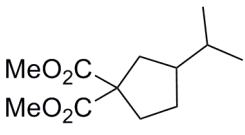
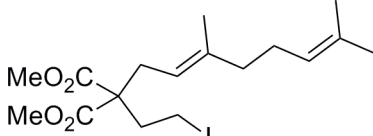
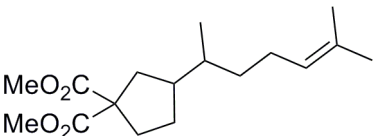
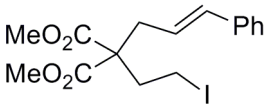
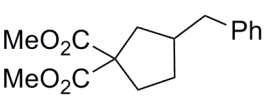
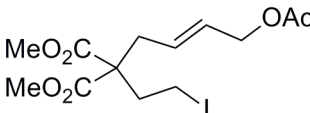
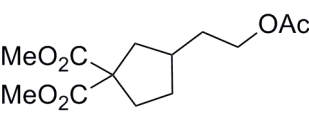
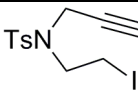
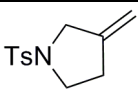
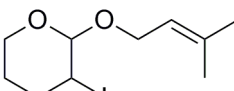
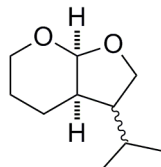
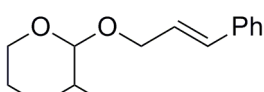
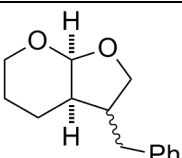
Con toda esta información, decidimos extender el estudio a otros sustratos para comprobar el alcance de la reacción en cuanto a sustitución en el doble enlace y tolerancia de diferentes grupos funcionales.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en ciclaciones reductoras de diferentes sustratos utilizando las condiciones optimizadas siguientes: Cp_2TiCl_2 (2 mmol), NiCl_2 (0.2 mmol), PCy_3 (0.4 mmol), Mn (8mmol) y H_2O (10 mmol) en THF (0.02mM) a temperatura ambiente durante 16 h.

Tabla 25

Entrada	Sustrato	Producto final	Rend (%)
1	 164	 166	93 ^a
2	 170	 171	82
3	 172	 173	90
4	 174	 175	78
5	 176	 177	68
6	 178	 179	77
7	 167	 169	91 ^a

8	 <p>180</p>	 <p>181</p>	98
9	 <p>182</p>	 <p>183</p>	98 ^b
10	 <p>184</p>	 <p>185</p>	98 ^b
11	 <p>186</p>	 <p>187</p>	81 ^c
12	 <p>188</p>	 <p>189</p>	90 ^c
13	 <p>190</p>	 <p>191</p>	84
14	 <p>192</p>	 <p>193</p>	85
15	 <p>194</p>	 <p>195</p>	87
16	 <p>196</p>	 <p>197</p>	89

17	 <p>198</p>	 <p>199</p>	92 ^a
18	 <p>200</p>	 <p>201</p>	78
19	 <p>202</p>	 <p>203</p>	83
20	 <p>204</p>	 <p>205</p>	54 ^d
21	 <p>206</p>	 <p>165</p>	46
22	 <p>207</p>	 <p>208</p>	62 ^c
23	 <p>209</p>	 <p>210</p>	78 ^e

^a Se prepararon los correspondientes isotopómeros deuterados.

^b Mezcla de estereoisómeros *cis:trans* 85:15.

^c Mezcla de estereoisómeros *cis:trans* 50:50.

^d Se emplearon 20 mmol de H₂O.

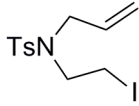
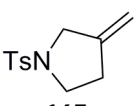
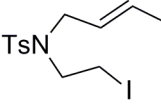
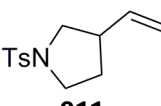
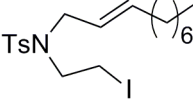
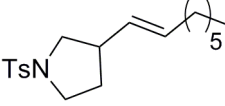
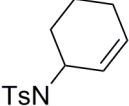
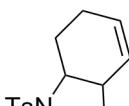
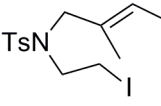
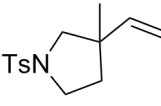
^e Mezcla de estereoisómeros *cis:trans* 70:30.

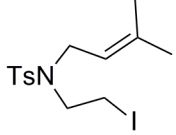
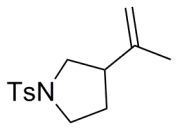
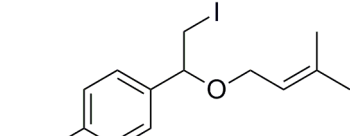
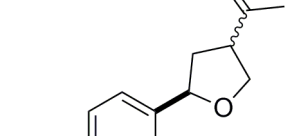
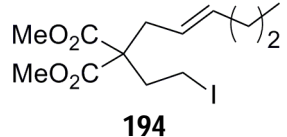
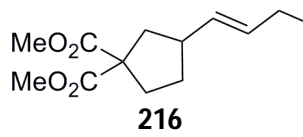
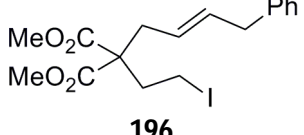
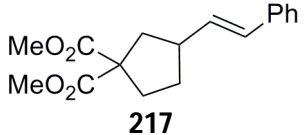
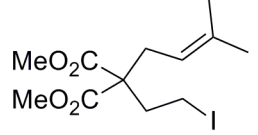
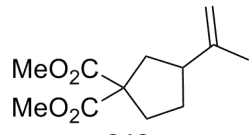
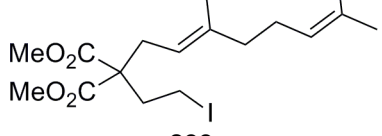
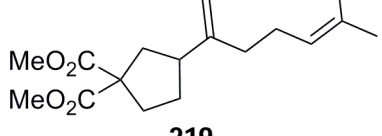
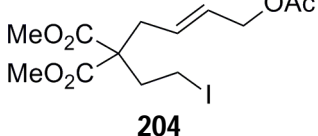
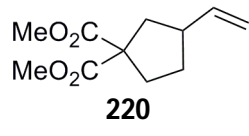
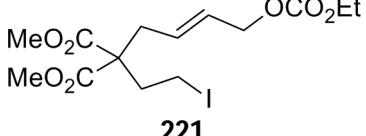
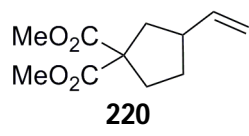
Como podemos comprobar la reacción de ciclación reductora tiene lugar con una amplia variedad de sustratos obteniéndose los correspondientes ciclos con rendimientos de buenos a excelentes. En este caso, la velocidad de ciclación es mayor que la transferencia de átomo de hidrógeno desde el acuo-complejo de titanio(III) a los intermedios radicalarios acíclicos, aun encontrándose estos en cantidades estequiométricas. Esto es una diferencia con respecto a otros protocolos en los que el donador de átomos de hidrógeno es añadido lentamente y/o la reacción se lleva a cabo en condiciones de alta dilución.

Como se muestra en la tabla, en nuestras condiciones de reacción han reducido diferentes radicales cíclicos: primarios (entradas 1, 8, 9 y 13), secundarios (entradas 2-5, 10, 14-16 y 20), terciarios (entradas 7, 11, 12, 17, 18 y 22) y bencílicos (entradas 6, 19 y 23). La reacción también tiene lugar con sustratos que involucran radicales intermedios β -oxigenados (entradas 9-12, 22 y 23), que pueden fragmentarse en presencia de titanoceno(III). Sin embargo, la presencia de 10 mmol de H_2O reduce la concentración efectiva de titanoceno(III), evitando así los procesos de fragmentación. Por otro lado, es destacable que la reacción puede llevarse a cabo empleando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III), empleando clorhidrato de 2,4,6-colidinio/Mn como sistema regenerador de Cp_2TiCl , aunque la reacción es menos quimioselectiva y los rendimientos son un 10-40% más bajos.

A continuación decidimos llevar a cabo la reacción de ciclación tipo Heck con yoduros alquílicos de distinta sustitución en el doble enlace en las condiciones previamente optimizadas: Cp_2TiCl_2 (0.7 mmol), $NiCl_2$ (0.2 mmol), PPh_3 (0.4 mmol), Mn (8 mmol) y TMSCl (4 mmol) en THF (0.02mM) a temperatura ambiente durante 16 h.

Tabla 26

Entrada	Sustrato	Producto final	Rendimiento (%)
1	 164	 165	55
2	 170	 211	59
3	 172	 212	82
4	 174	 213	87
5	 176	 214	30

6	 <p>167</p>	 <p>168</p>	73
7	 <p>186</p>	 <p>215</p>	86 ^{a,b}
8	 <p>194</p>	 <p>216</p>	75
9	 <p>196</p>	 <p>217</p>	80
10	 <p>198</p>	 <p>218</p>	83
11	 <p>200</p>	 <p>219</p>	69
12	 <p>204</p>	 <p>220</p>	80
13	 <p>221</p>	 <p>220</p>	70

^a Mezcla de estereoisómeros *cis:trans* 85:15.

^b Se añadieron 40 mmol de acetona como aditivo.

Como se puede observar en la tabla, el éxito de la reacción depende del patrón de sustitución del alqueno, como ocurre en otras ciclaciones tipo Heck de haluros alquílicos existentes en bibliografía y comentadas en los antecedentes de este capítulo. En nuestro caso, la reacción es más eficaz al aumentar la sustitución en la posición β del alqueno, incluso desde un grupo metilo a una cadena carbonada más larga. Para este tipo de sustratos, la reacción es sintéticamente útil y solo se observan mínimas

cantidades del producto reducido (menos del 10%). Sin embargo, para haluros alquílicos con alilos o crotilos simples se obtienen cantidades mayores de dicho producto reducido (hasta un 40%).²⁰⁶ El comportamiento diferente de estos sustratos puede ser atribuido a la incapacidad del titanoceno(III) de generar alquenos a partir de radicales no impedidos. En lugar de tener el proceso de desproporción mixta deseado, el Cp_2TiCl atraparía irreversiblemente los radicales intermedios dando lugar finalmente a los correspondientes alquenos después del tratamiento ácido acuoso de la reacción. Así el responsable de la formación del alqueno en este tipo de sustratos será el catalizador de níquel, que atraparé estos intermedios radicalarios antes que el Cp_2TiCl . En los demás sustratos el níquel y el titanoceno(III) actuarán de forma sinérgica.

Desde el punto de vista sintético, empleando esta metodología se prepararon distintos hetero- (entradas 1-7) y carbociclos (entradas 8-13). De nuevo se consiguió la ciclación de sustratos que involucran radicales intermedios β -oxigenados (entrada 7). En este caso es necesaria la presencia de acetona, un ligando inerte de titanoceno que sirve para disminuir la cantidad efectiva de titanoceno(III). También llevamos a cabo la reacción con alquenos que presentan en posición alílica una función oxigenada (entradas 12 y 13). En este caso el proceso de β -acetoxi-eliminación está favorecido frente al proceso de β -eliminación de hidrógeno.

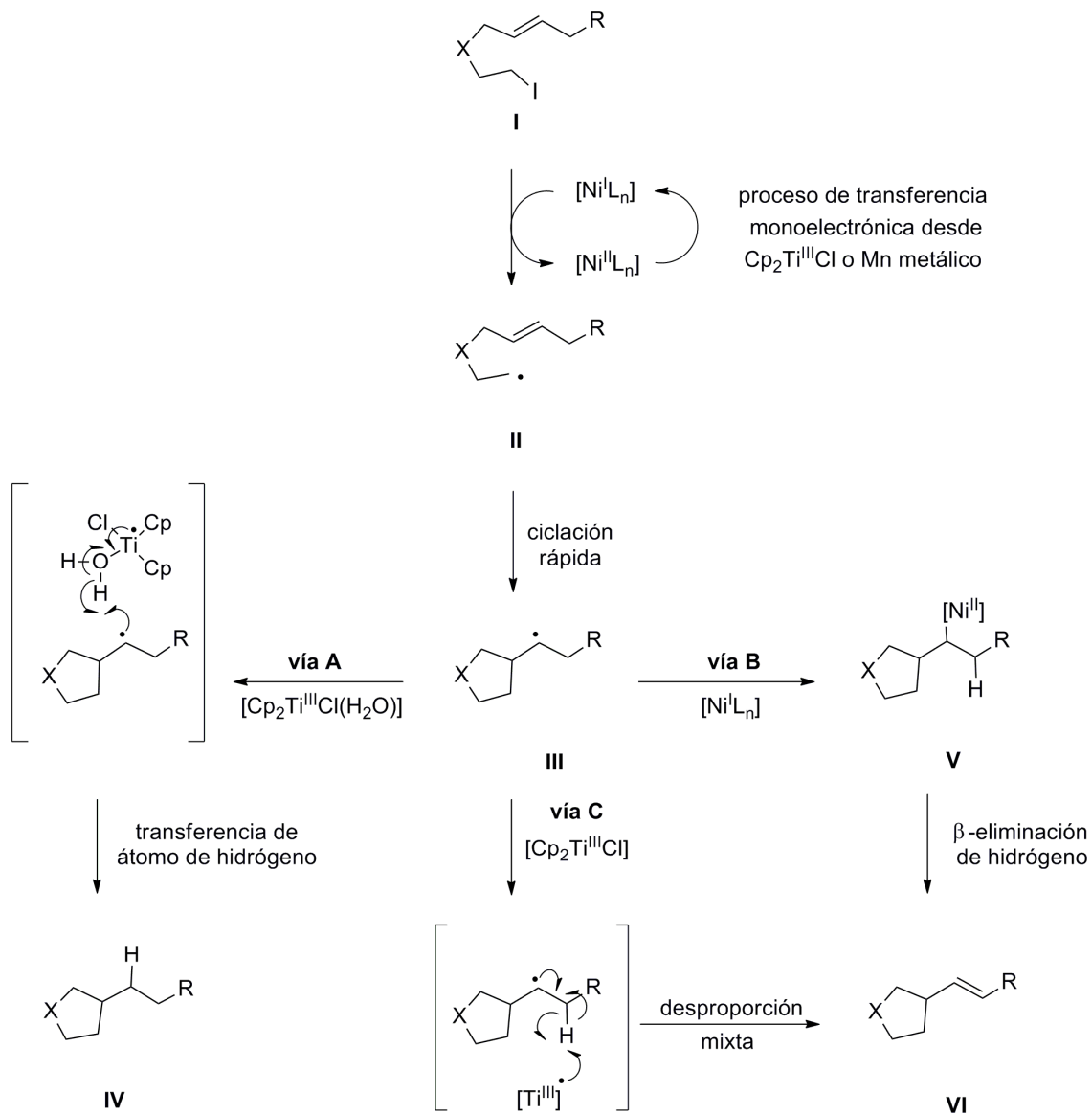
Todos estos resultados pueden ser explicados basándonos en la siguiente hipótesis mecanística. En primer lugar, se generaría el alquil-radical **II** en un proceso catalizado por níquel. En este punto el estado de oxidación del níquel no está claro. Estudios previos realizados por Cárdenas y col. sugieren que este tipo de reacciones están mediadas por complejos de Ni(I).^{186a} En nuestro caso, empleamos un complejo de Ni(II) como precatalizador, que puede ser fácilmente reducido a la especie activa de Ni(I). Sin embargo, la reacción también ocurre cuando se emplea un complejo de Ni(0) ($\text{Ni}(\text{COD})_2$) por lo que el paso inicial podría ser diferente. Cabe destacar que pueden prepararse complejos de Ni(I) a partir de mezclas de complejos de Ni(0) y Ni(II).²⁰⁷ Teniendo en cuenta que el $\text{Ni}(\text{COD})_2$ suele estar contaminado por otras especies oxidadas de níquel, no podemos descartar que en este caso la especie activa sea también un complejo de Ni(I). Tras la formación del radical **II**, tiene lugar la subsiguiente ciclación generándose una nueva especie radicalaria intermedia **III**, que puede evolucionar por diferentes vías dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. En presencia de un buen agente donador de átomo de hidrógeno como el

²⁰⁶ Ver Experimental Section.

²⁰⁷ B. R. Dible, M. S. Sigman, A. M. Arif, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3774-3776.

Resultados y discusión

acu-complejo de titanoceno(III) se obtiene el producto de ciclación reductora **IV** (vía **A**). Consecuentemente, el empleo de 10 mmol de D_2O en lugar de H_2O da lugar a los correspondientes isotopómeros deuterados. La formación del alqueno **VI** parece ser más compleja y podría explicarse por dos mecanismos distintos: una β -eliminación de hidrógeno del intermedio alquil-Ni(II) **V** (vía **B**) o una desproporción mixta del intermedio **III** (vía **C**).



Esquema 209

CONCLUSIONES

Como conclusiones a este Capítulo IV podemos decir que:

Se ha desarrollado un protocolo eficiente para la catálisis de dos reacciones diferentes: una reacción de ciclación reductora y una reacción de ciclación tipo Heck de yoduros alquílicos aplicable a una amplia variedad de sustratos. Ambas reacciones tienen lugar en condiciones de reacción suaves gracias a la buena combinación de la química radicalaria del titanoceno(III) y la química del níquel. Este protocolo, válido para ambos procesos de ciclación, es único, ya que es capaz de catalizar dos tipos de reacciones que suelen transcurrir por mecanismos de reacción diferentes. Además, esta combinación de química radicalaria y organometálica evita los inconvenientes de reacciones tipo Heck de haluros de alquilo. Cabe destacar que la excelente capacidad de donador de átomo de hidrógeno del acuo-complejo de titanoceno(III) asegura la prevalencia de un paso final reductor.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information

For the reactions employing titanocene all solvents and additives were rigorously deoxygenated prior to use. THF was previously distilled and dried over sodium. All commercially available reagents and solvents used in extraction and purification, dichlorometane, ether, hexane and ethyl acetate, were obtained from standard chemical suppliers and used without further purification. TLC was performed on aluminium-backed plates coated with silica gel 60 (230-240 mesh) with F₂₅₄ indicator. The spots were visualized with UV light (254 nm) and/or staining with Ce/Mo reagent or phosphomolybdic acid solution and subsequent heating.

NMR Spectra were measured at room temperature. ¹H NMR spectra were recorded at 300, 401 or 500 MHz. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CHCl₃: 7.26). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, br s: broad single, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet; m: multiplet, dd: doublet of doublets, dt: doublet of triplets, dq: doublet of quartets, td: triplet of doublets, bs: broad singlet), coupling constant (*J* in Hz) and integration. ¹³C-NMR spectra were recorded at 75.4, 101 or 126 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl₃: 77.16). Carbon multiplicities were assigned by DEPT techniques.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Micromass AutoSpec using EI at 70eV.

CHAPTER I.

General procedure for the synthesis of allyl carbonates from alcohols (GP 1):

Ethylchloroformate (2.0 mmol) was slowly added to a mixture of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (0.3 mmol), pyridine (3.0 mmol) and the corresponding alcohol (1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (25 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h and subsequently washed with 10% aqueous HCl solution, 10% aqueous NaOH solution and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) to give the corresponding carbonate.

General proceeding for the synthesis of allylic acetates from alcohols (GP 2):

Ac₂O (1.1 mmol) and DMAP (1.1 mmol) were added to a solution of the corresponding alcohol (1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h and subsequently the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) to give the corresponding acetate.

Ti/Pd-mediated Würt-type coupling reaction

Starting materials:

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **1**,²⁰⁸ **3**,²⁰⁹ **5**,²⁰⁹ **7**,²¹⁰ **E-10**,²¹¹ **Z-10**,²¹² **12**,²¹³ **E-14**,²¹⁴ **Z-14**,²¹⁴ **15**.²¹⁴

General procedure for Pd⁰/Ti^{III}-mediated Würtz-type coupling reaction of allylic derivatives (GP 3):

Rigorously dried and deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.1 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of allylic derivative (1.0 mmol) and 2,4,6-collidine

²⁰⁸ M. J. Pouy, A. Leitner, D. J. Weix, S. Ueno, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949-3952.

²⁰⁹ S. Cacchi, G. Fabrizi, P. Pace, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001-1004.

²¹⁰ E. Bemochi, S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Synlett* **1992**, 161-164.

²¹¹ C. Goux, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10321-10330.

²¹² M. Safi, R. Fahrang, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 527-530.

²¹³ P. A. Grieco, W. J. Dubai, L. J. Todd, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8707-8710.

²¹⁴ Base de datos de Sigma-Aldrich.

(7.0 mmol) in THF (2 mL) and Me₃SiCl (4.0 mmol) was then added. The mixture was stirred for 16 h and then diluted with EtOAc and washed with 10% aqueous HCl solution and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. Products were purified by flash chromatography on silica gel and characterized by spectroscopic techniques.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **2**,²¹⁵ **4**,²¹⁶ **6**,²¹⁷ **8**,²¹⁴ **9**,²¹⁸ **11**,²⁸ **13**.²¹⁹

Ti/Pd-mediated reduction of allylic carbonates and carboxilates

Starting materials:

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported:

General procedure for Pd⁰/Ti^{III}-mediated reduction of allylic carboxylates and carbonates (GP 4):

Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (2.0 mmol), PdCl₂ (0.1 mmol), PPh₃ (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of carbonate (1.0 mmol) and water (10 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 6 h and then diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. Products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane) and characterized by spectroscopic techniques.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **20**,²²⁰

²¹⁵ A. Yanagisawa, H. Hibino, S. Habaue, Y. Hisada, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6386-6389.

²¹⁶ A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981-1989.

²¹⁷ W. v. E. Doering, L. Birladeanu, K. Sarma, J. H. Teles, F.-G. Klärner, J.-S. Gehrke, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4289-4297.

²¹⁸ J. E. McMurry, M. G. Silvestri, M. P. Fleming, T. Hoz, M. W. Grayston, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3249-3255.

²¹⁹ C. K. Lau, C. Dufresne, P. C. Bélanger, S. Piètrè, J. Scheiget, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038-3043.

²²⁰ **20-α**: J. W. Faller, N. Sarantopoulos *Organometallics* **2004**, *23*, 2179-2185; **20-γ**: C. Kammerer, G. Prestat, T. Gaillard, D. Madec, G. Poli, *J. Org. Chem.* **2008**, *10*, 405-408.

Ti/Pd-mediated allylation, crotylation and prenylation of carbonyl compounds

General procedure for Pd⁰/Ti^{III}-mediated allylation, crotylation and prenylation of carbonyl compounds with carbonates (GP 5)

Protocol A: Rigorously dried and deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (2.0 mmol), PdCl₂ (0.1 mmol), PPh₃ (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol) and carbonate (4.0 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 6 h and then diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) and products were characterized by spectroscopic techniques.

Protocol B: Rigorously dried and deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol), 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 for 16 h and then diluted with EtOAc and washed with 10% aqueous HCl solution and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) and products were characterized by spectroscopic techniques.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **26**,²²¹ **27**,¹²⁹ **29**,²²² **31**,²²³ **33**,¹²⁹ **35**,¹²⁹ **37**,²²⁴ **39**,¹²⁸ **41**,²²⁵ **43**,²²⁶ **45**,²²⁵ **47**,²²⁷ **49**,^{109b} **51**,¹²⁸ **53**,²²⁸ **55**,²²⁹ **56**,¹²⁹ **57**,²³⁰ **62**,²³¹ **66**,¹²⁹ **67**.¹²⁹

²²¹ A. Dommissse, J. Wirtz, K. Koch, W. Barthlott, J. Kolter, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3508-3511.

²²² S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.

²²³ R. Guyon, P. Villa, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1375-1384.

²²⁴ S. Casolari, D. D'Addario, E. Tagliavini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061-1063.

²²⁵ S. J. Jong, J. M. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533-3537.

²²⁶ J. G. Kim, K. W. Waltz, I. F. Garcia, D. Kwiatkowski, J. P. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580-12585.

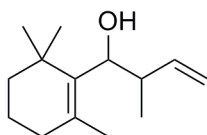
²²⁷ L. Zhao, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294.

²²⁸ L. A. Paquette, P. C. Lobben, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5604-5616.

²²⁹ S.-I. Sumida, M. Ohga, J. Mitani, J. Nokami, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310-1313.

²³⁰ D. Furlani, D. Marton, G. Taglianni, M. Zordan, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345-346.

²³¹ R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911.



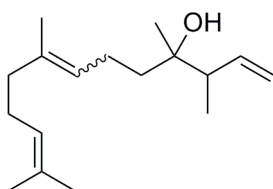
Compound 59

Following GP 5, **59** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.85-5.73 (m, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 3.94 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 2.90-2.73 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.73-1.32 (m, 4 H), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.06 (m, 3H), 1.01-0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.3 (CH), 141.7 (CH isom), 133.3 (C), 132.5 (C), 115.8 (CH₂), 113.3 (CH₂ isom), 75.4 (CH), 73.7 (CH isom), 44.3 (CH), 43.0 (CH isom), 40.4 (CH₂), 34.8 (C), 34.6 (CH₂), 34.4 (CH₂ isom), 29.1 (2xCH₃), 21.5 (CH₃), 19.5 (CH₂), 17.8 (CH₃), 17.3 (CH₃ isom).

HRMS(FAB): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₄ONa [M+Na]⁺: 231.1725; found: 231.1719.



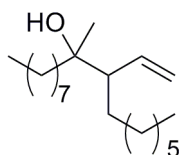
Compound 61

Following GP 5, **61** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.91-5.79 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 4H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 4 H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.68 (s, 6 H), 1.60 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 2 H), 1.10 (s, 3H), 1.03-0.97 (d, J=6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (CH), 134.3 (C), 130.5 (C), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 114.8 (CH₂), 72.7 (C), 46.3 (CH), 38.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.7 (CH₃), 22.6 (CH₃), 20.8 (CH₂), 16.7 (CH₃), 15.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

HRMS(FAB): A good quality mass spectrum of this compound could not be obtained.



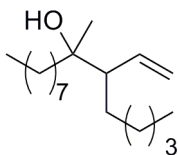
Compound 63

Following GP 5, **63** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.60 (m, 1H), 5.17 (d, J= 10.2 Hz, 1 H), 5.08 (d, J=17.0 Hz, 1H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.51-1.16 (m, 26H), 1.07 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.1 (CH), 118.4 (CH₂), 73.4 (C), 54.2 (CH), 39.8 (CH₂), 31.9 (2xCH₂), 30.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (2xCH₂), 28.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 24.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (2xCH₃)

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{20}H_{40}ONa$ $[M+Na]^+$: 319.2977; found: 319.2979.



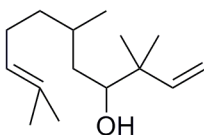
Compound 64

Following GP 5, **64** was obtained as a colourless oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.70-5.47 (m, 1H), 5.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.64-1.11 (m, 22H), 1.06 (s, 3 H), 0.86 (t, $J=6.3$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.1 (CH), 118.4 (CH_2), 73.4 (C), 54.2 (CH), 39.8 (CH_2), 31.8 (2x CH_2), 30.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 24.2 (CH_3), 23.13 (CH_2), 23.09 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3)

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{18}H_{36}ONa$ $[M+Na]^+$: 291.2664; found: 291.2676.



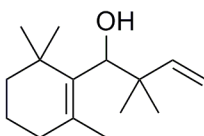
Compound 68

Following GP 5, **68** was obtained as a colourless oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.80 (ddd, $J=17.5, 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.13-4.98 (m, 3 H), 3.36 (bs, 1H, one isomer), 3.32 (bs, 1H, other isomer), 2.09-1.88 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.60 (m, 3 H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 2 H), 0.97 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, one isomer), 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, other isomer).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 145.5 (CH), 124.9 (C), 124.8 (CH), 113.1 (CH_2), 76.0 (CH), 75.6 (CH), 41.6 (C), 39.0 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.3 (CH_2), 35.7 (CH_2), 29.8 (CH) 29.2 (CH), 25.6 (2x CH_3), 25.2 (CH_2), 23.0 (CH_3), 22.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 18.8 (CH_3), 17.6 (CH_3).

HRMS (FAB): m/z calcd. for $C_{15}H_{28}ONa$ $[M+Na]^+$: 247.2037; found: 247.2029.



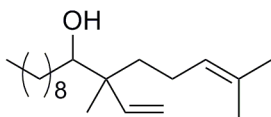
Compound 69

Following GP 5, **69** was obtained as a colourless oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.08 (dd, $J=17.6, 10.8$ Hz, 1H), 5.03-4.93 (m, 2H), 4.12 (bs, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.77 (s, 3 H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.07 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 147.8 (CH), 138.6 (C), 133.8 (C), 111.0 (CH_2), 77.6 (CH), 42.8 (CH_2), 40.6 (C), 34.8 (CH_2), 29.8 (C), 28.0 (4x CH_3), 25.3 (CH), 19.2 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{15}H_{26}O$ $[M-OH]^+$: 205.1956; found: 205.1958.



Compound 70

Following GP 5, **70** was obtained as a colourless oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.74-5.63 (m, 1H), 5.13 (dd, $J=10.9, 1.3$ Hz, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 2 H), 1.60 (s, 3H), 1.51 (s, 3 H), 1.43-1.08 (m, 18H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

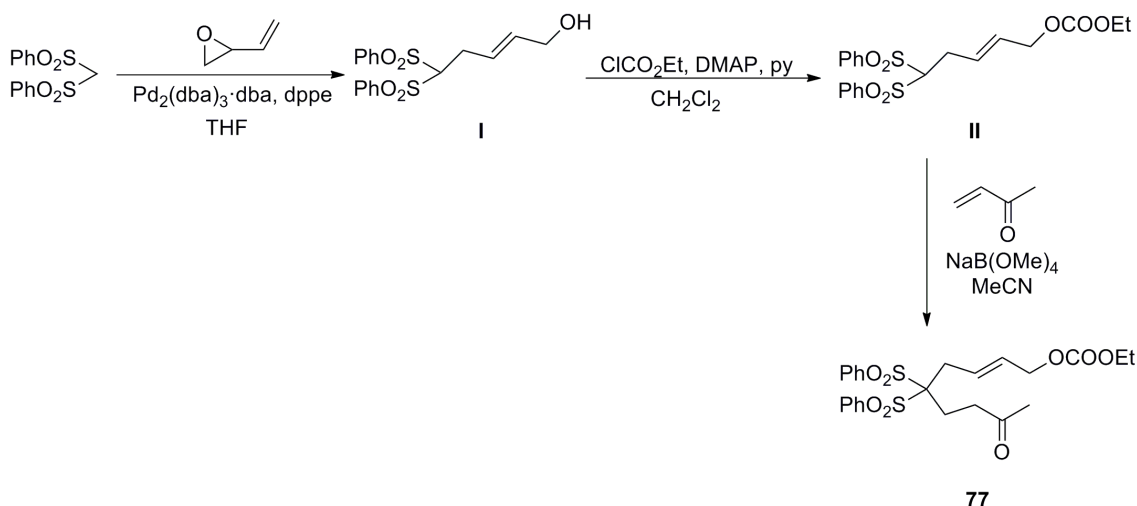
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.3 (CH), 131.2 (C), 124.8 (CH), 115.0 (CH_2), 77.1 (CH), 45.0 (C), 37.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.6 (CH_3), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 17.5 (CH_3), 16.6 (CH_3), 14.1 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$): m/z calcd. for $C_{20}H_{39}O$ $[M+1]^+$: 295.3001; found: 295.3000.

Intramolecular Ti/Pd-mediated allylation of carbonyl compounds

Synthesis of precursors of compounds **78**, **80**, **82**, **84** and **86**.

*Synthesis of **77**, precursor of compound **78**.*



Compound I: 1,3-butadiene monoxide (118 mg, 1.69 mmol) was added to a solution of bis(phenylsulfonyl)methane (500 mg, 1.69 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot dba$ (14 mg, 0.08 mmol) and dppe (32 mg, 0.08 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 2/8) to give **I** (615 mg, 98 %) as a vitreous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (dd, *J* = 5.3, 3.3 Hz, 4H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 4H), 5.73-5.52 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 137.9 (C), 134.8 (CH), 133.8 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 125.4 (CH), 83.5 (CH), 62.8 (CH₂), 28.6 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₈NaO₅S₂ [M+Na]⁺: 389.0493; found: 389.0477.

Compound II: Carbonate **II** (728 mg, 99%) was prepared following the general procedure GP 1 from alcohol **I** (615mg, 1.68 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.83-5.49 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.9 (C), 137.92 (C), 134.8 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.05 (CH), 82.9 (CH), 67.2 (CH₂), 64.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 14.4 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂NaO₇S₂ [M+Na]⁺: 461.0705; found: 461.0696.

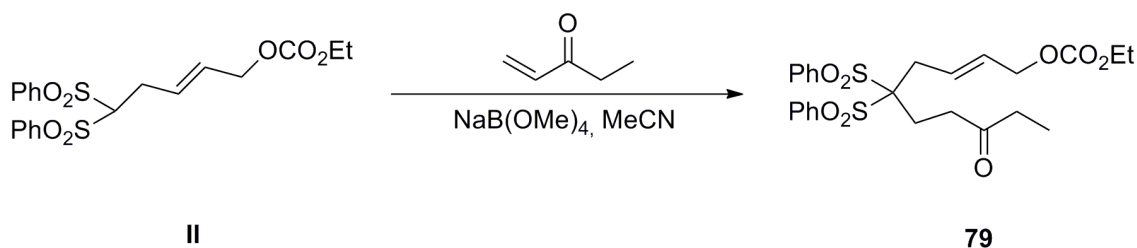
Compound 77: Compound **77** (341 mg, 82%) was prepared from carbonate **II** (350mg, 0.92 mmol) according to previously described general procedure.²³²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.64-5.50 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.9(C), 154.8 (C), 136.8 (C), 134.7 (CH), 131.3 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 127.1 (CH), 89.4 (C), 67.1 (CH₂), 64.0 (CH₂), 37.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 29.9 (CH₃), 24.1 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₈O₈S₂Na [M+Na]⁺: 531.1123; found: 531.1118.

Synthesis of 79, precursor of compound 80.



²³² 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.

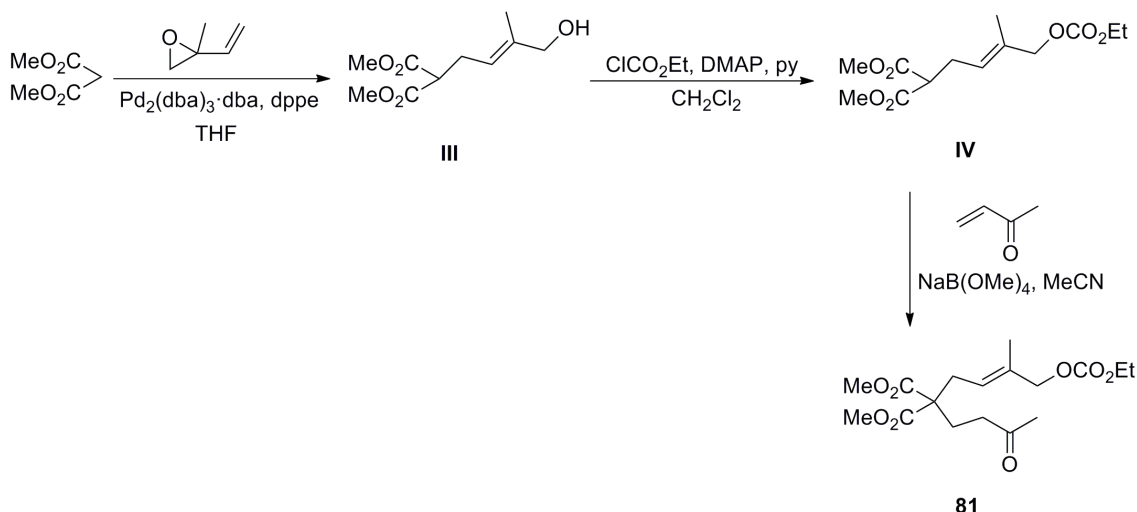
Compound 79: Compound **79** (279 mg, 64%) was prepared from carbonate **II** (350 mg, 0.92 mmol) according to previously described general procedure.²³²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 5.795.56 (m, 2H), 4.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 208.8 (C), 154.8 (C), 136.8 (C), 134.7 (CH), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 89.5 (C), 67.1 (CH₂), 64.1 (CH₂), 36.5 (CH₂), 33.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 24.3 (CH₂), 14.2 (CH₃), 7.7 (CH₃).

HRMS: A good quality mass spectrum of this compound could not be obtained.

*Synthesis of **81**, precursor of compound **82**.*



Compound III: Isoprene monoxide (223 mg, 3.19 mmol) was added to a solution dimethylmalonate (600 mg, 4.54 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ (39 mg, 0.22 mmol) and dppe (87 mg, 0.22 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was filter through a short silica pad. Compound **III** (955 mg, 97%) was obtained as colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³³

Compound IV: Carbonate **IV** (728 mg, 99%) was prepared following the general procedure GP 1 from alcohol **III** (900 mg, 4.16 mmol). The residue was submitted to

²³³ C. Fernández-Rivas, M. Mendez, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197-5201

flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give VI as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³³

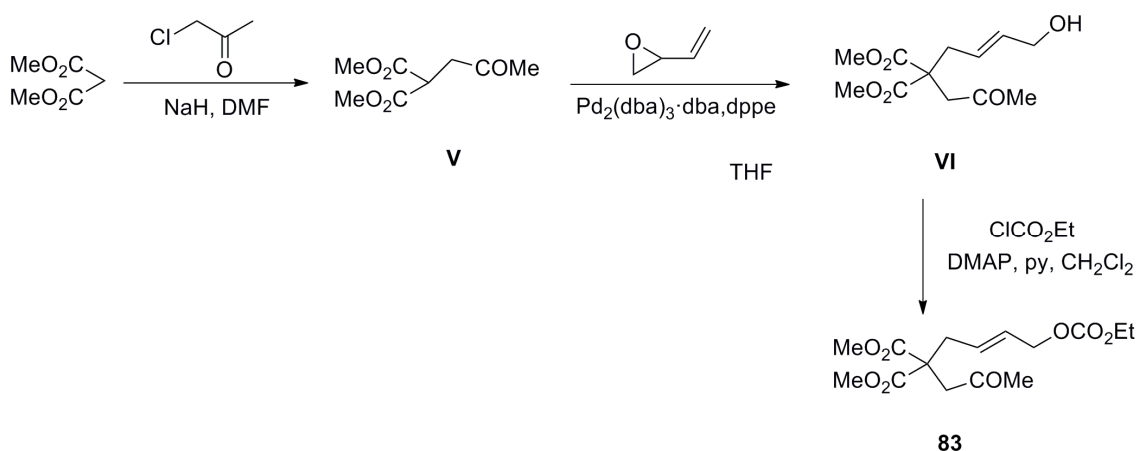
Compound 81: Compound **81** (700 mg, 2.71 mmol) was prepared from carbonate **IV** according to previously described general procedure. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **81** as 1:1 mixture of stereoisomers (868 mg, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H one isomer), 5.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H other isomer), 4.56 (s, 2H one isomer), 4.42 (s, 2H other isomer), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.71 (s, 3H one isomer), 1.63 (s, 3H other isomer), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.1 (C), 171.4 (2xC), 155.3 (C), 133.9 (C), 124.0 (CH one isomer), 123.1 (CH other isomer), 72.9 (CH₂), 65.9 (CH₂), 56.8 (C), 52.6 (2xCH₃), 38.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.9 (CH₃), 21.6 (CH₂), 16.7 (CH₃), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₆NaO₈ [M+Na]⁺: 381.1525; found: 381.1518.

Synthesis of **83**, precursor of compound **84**



Compound V: Chloroacetone (350 mg, 3.79 mmol) was added to a mixture of NaH (152 mg, 3.79 mmol) and dimethylmalonate (500 mg, 3.79 mmol) in DMF (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with 10% aqueous HCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **V** (641 mg, 90 %) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³⁴

²³⁴ X-P Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3192-3195.

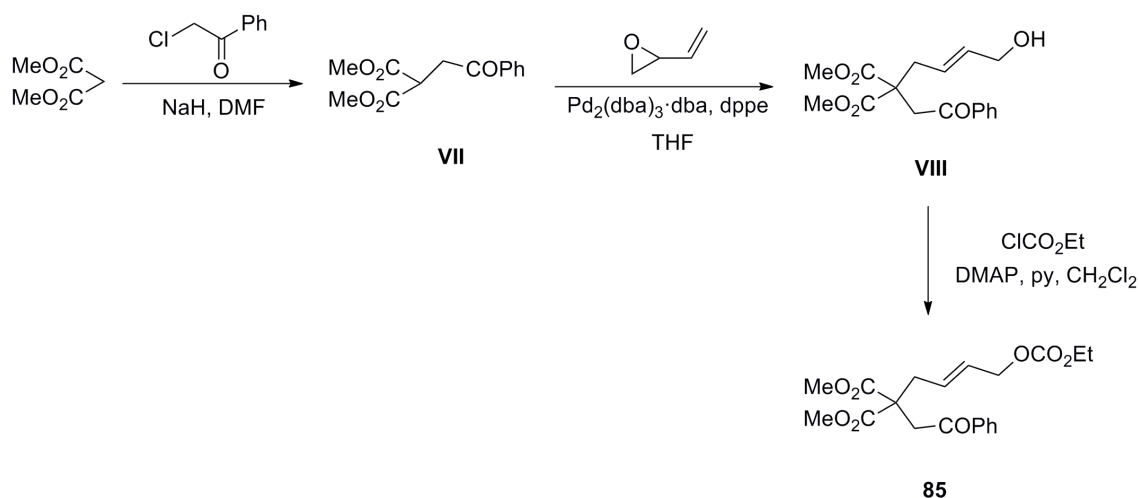
Compound VI and 83: 1,3-butadiene monoxide (223 mg, 3.19 mmol) was added to a solution of compound **V** (600 mg, 3.19 mmol), Pd₂(dba)₃·dba (28 mg, 0.16 mmol) and dppe (63 mg, 0.16 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad and general procedure GP1 was followed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane 4:6) to give **83** (418 mg, 99%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.57-5.52 (m, 2H), 4.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 204.8 (C), 170.4 (C), 154.8 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 67.3 (CH₂), 63.9 (CH₂), 54.9 (C), 52.6 (CH₃), 45.7 (CH₂), 36.1 (CH₂), 30.1 (CH₃), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₈Na [M+Na]⁺: 353.1212; found: 353.1219.

Synthesis of **85**, precursor of compound **86**



Compound VII: Chloroacetophenone (585 mg, 3.79 mmol) was added to a mixture of NaH (152 mg, 3.79 mmol) and dimethylmalonate (500 mg, 3.79 mmol) in DMF (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with 10% aqueous HCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **VII** (568 mg, 60 %) as a white solid. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³⁵

²³⁵ K. Miura, N. Fujisawa, H. Saito, D. Wang, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2591-2594.

Compound VIII and 85: 1,3-butadiene monoxide (140 mg, 2.00 mmol) was added to a solution of compound VII (500 mg, 2.00 mmol), Pd₂(dba)₃·dba (17 mg, 0.10 mmol) and dppe (40 mg, 0.10 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad and general procedure GP1 was followed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **85** (607 mg, 97%) as a vitreous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 196.5 (C), 170.7 (2xC), 154.8 (C), 136.5 (C), 133.4 (CH), 130.2 (CH), 128.6 (2xCH), 128.4 (CH), 128.0 (2xCH), 67.4 (CH₂), 63.9 (CH₂), 55.3 (C), 52.8 (2xCH₃), 41.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 14.2 (CH₃).

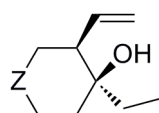
HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₄O₈Na [M+Na]⁺: 415.1369; found: 415.1353.

General procedure for Pd⁰/Ti^{III}-mediated cyclisation reactions (GP 6):

Protocol A: Rigorously dried and deoxygenated THF (15 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (2.0 mmol), PdCl₂ (0.1 mmol), PPh₃ (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of acyclic compound (1.0 mmol) in THF (1 mL) was then added. The mixture was stirred for 16 h and then diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) and products were characterized by spectroscopic techniques.

Protocol B: Rigorously dry and deoxygenated THF (15 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), PdCl₂ (0.2 mmol), PPh₃ (0.4 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned dark green (about 15 min). A solution of acyclic compound (1.0 mmol) and 2,4,6-collidine (7.0 mmol) in THF (1 mL) and Me₃SiCl (4.0 mmol) were then added. The mixture was stirred for 24 h and then diluted with EtOAc and washed with 10% aqueous HCl solution and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane) and products were characterized by spectroscopic techniques.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **72**,¹²⁹ **74**,¹²⁹ **76**,¹²⁸ **78**.¹²⁸



Z = C(SO₂Ph)₂

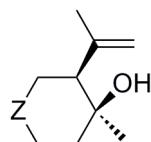
Compound 80

Following GP 6, **80** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (d, J=7.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.76-7.63 (m, 2 H), 7.58 (dt, J=17.3, 7.8 Hz, 4H), 5.86-5.65 (m, 1 H), 5.15 (t, J=14.4 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J=12.6, 8.5, 4.0 Hz, 1 H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.27 (tdd, J=8.5, 6.9, 2.4 Hz, 1 H), 2.11-1.99 (m, 1 H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 1.54 (ddd, J=14.7, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.0 (CH), 136.7 (C), 136.2 (C), 134.4 (CH), 134.3 (CH), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 131.2 (CH), 128.6 (CH), 118.0 (CH₂), 87.7 (C), 70.8 (C), 43.6 (CH), 33.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.2 (CH₂), 7.50 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₆O₅S₂Na [M+Na]⁺: 457.1119; found: 457.1126.



Z = C(CO₂Me)₂

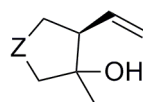
Compound 82

Following GP 6, **82** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.01 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 2.42-2.22 (m, 3H), 1.88 (t, J=13.6 Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.73 (dt, J=13.4, 3.5 Hz, 1 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.17 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (C), 171.2 (C), 144.8 (C), 114.8 (CH₂), 71.6 (C), 55.30 (C), 52.9 (CH₃), 52.7 (CH₃), 50.8 (CH), 38.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 29.0 (CH₂), 23.01 (CH₃), 22.0 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: 293.1365; found: 293.1374.



Z = C(CO₂Me)₂

Compound 84

Following GP 6, **84** was obtained as a colourless oil.

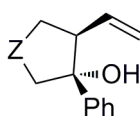
¹H NMR major isomer (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.68 (ddd, J=17.2, 10.4, 2.2 Hz, 1 H), 5.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3 H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.45 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.43 (s, 3H).

¹³C NMR major isomer (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C), 168.5 (C), 136.8 (CH), 118.7 (CH₂), 91.1 (C), 57.1 (C), 52.7 (CH₃), 49.8 (CH₃), 48.1 (CH), 45.1 (CH₂), 34.4 (CH₂), 17.3 (CH₃).

¹H NMR minor isomer (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.72 (ddd, J=17.2, 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 2.66-2.55 (m, 2 H), 2.45 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 2.34 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.17-2.13 (m, 2 H), 1.44 (s, 3H).

¹³C NMR minor isomer (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C), 168.3 (C), 135.1 (CH), 119.1 (CH₂), 90.3 (C), 57.8 (C), 52.7 (CH₃), 49.9 (CH₃), 48.1 (CH), 45.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 16.9 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₈O₅Na [M+Na]⁺: 265.1052; found: 265.1060.



Z = C(CO₂Me)₂

Compound 86

Following GP 6, **86** was obtained as a colourless oil.

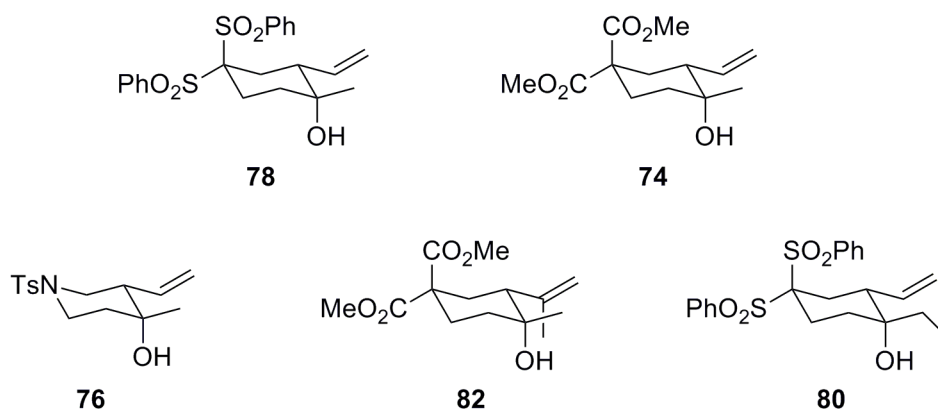
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.28 (m, 5H), 5.74 (dt, J=18.0, 9.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1 H), 2.66 (d, J= 11.0 Hz, 1 H), 2.58 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=13.4, 4.5, 2.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.8 (C), 163.3 (C), 130.1 (C), 129.2 (CH), 123.7 (2xCH), 120.4 (2xCH), 123.4 (CH), 114.3 (CH₂), 87.8 (C), 53.1 (C), 48.0 (2xCH₃), 46.1 (CH), 43.8 (CH₂), 29.2 (CH₂).

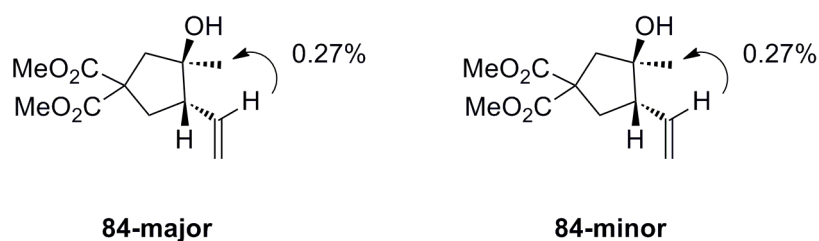
HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: 327.1208; found: 327.1210.

Stereochemistry of compounds **74-86**

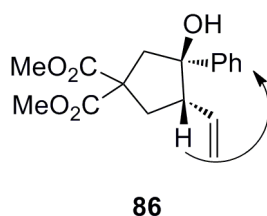
The stereochemistry of compound **74** was determined by nOe experiments.¹²⁹ The stereochemistry of compound **78** was determined by single crystal X-ray analysis.¹²⁸ The stereochemistry of compounds **76**, **80** and **82** was tentatively assigned based on the structure of cyclohexanes **74** and **78**.



The stereochemistry of cyclopentanol **84 major** and **84 minor** was determined by nOe experiments. We observed the key nOes marked with arrows.



The stereochemistry of cyclopentanol **86** was determined by nOe experiments based on closely related structures.²³⁶

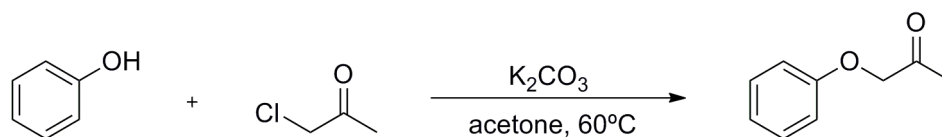


Ti/Ni-catalyzed allylation of carbonyl compounds

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **91**,²³⁷ **93**.²³⁷

²³⁶ L. A. Paquette, J. L. Mendez- Andino, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9061-9068.

²³⁷ J. L. C. Kachinsky, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1393-1401.

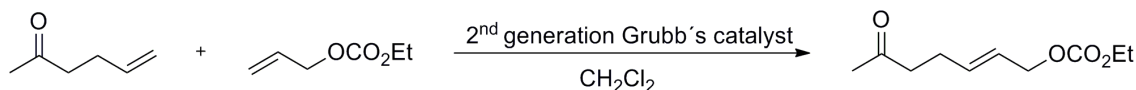
Synthesis of compound **89**:

A mixture of phenol (470 mg, 5 mmol), chloroacetone (693 mg, 7.5 mmol) and K_2CO_3 (1 g, 7.5 mmol) in acetone (10 mL) was stirred at $60^\circ C$ for 3 hours. Then, K_2CO_3 was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 1:9) to give **89** (618 mg, 82%) as a colourless oil.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.7 (C), 157.7 (C), 129.7 (2xCH), 121.7 (CH), 114.5 (2xCH), 72.9 (CH_2), 26.6 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_9H_{10}O_2$ $[M]^+$: 150.0681; found:150.0681.

Synthesis of compound **95**:

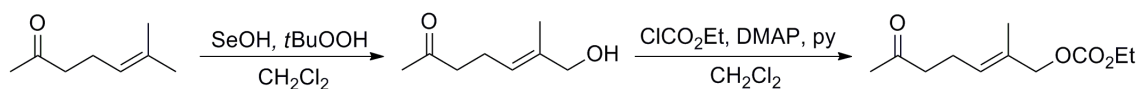
Allyl ethyl carbonate (260 mg, 2 mmol) was added to a solution of Grubbs's 2nd generation catalyst (21 mg, 0.025 mmol) and 5-hexen-2-one (98 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) and the mixture was stirred under reflux for 24h. The solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **95** (70 mg, 78 %) as a colourless oil.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.85-5.74 (m, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 207.8 (C), 155.1 (C), 135.1 (CH), 124.4 (CH), 68.2 (CH_2), 64.1 (CH_2), 42.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 26.3 (CH_3), 14.4 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_7H_{10}O$ $[M-OCO_2Et]^+$: 110.0732; found:110.0713.

Synthesis of compound **97**:



To a solution of 6-methylhept-5-en-2-one (2 g, 15.8 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) *t*-BuOOH (1.9 mL, 15.8 mmol) was added. The solution was stirred vigorously and then SeO_2 (1.76 g, 15.8 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 2 hours and then was diluted with CH_2Cl_2 , washed with NaOH (10%) and dried over anhydrous Na_2SO_4 .

The crude alcohol (642 mg, 4.6 mmol), DMAP (111 mg, 0.9 mmol), pyridine (711 mg, 9 mmol), were dissolved in CH_2Cl_2 and ethylchloroformate (500 mg, 4.6 mmol) was slowly added to the mixture. The reaction was stirred for 4 h and then subsequently washed with 10 % aqueous HCl, 10% aqueous NaOH and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **97** (925 mg, 94 %) as a colourless oil.

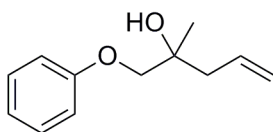
$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): δ = 5.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.9 (C), 155.0 (C), 130.6 (C), 128.2 (CH), 73.0 (CH_2), 63.8 (CH_2), 42.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 21.8 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.7 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ [$\text{M-OCO}_2\text{Et}$] $^+$: 141.0916; found: 141.0917.

General procedure for the $\text{Ni}^0/\text{Ti}^{\text{III}}$ -catalyzed allylation of carbonyl compounds with carbonates (GP 7):

Rigorously dried and deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (0.4 mmol), $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1 mmol), and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned dark green (about 5 min). A solution of the carbonyl compound (1.0 mmol), the allyl carbonate (4.0 mmol), and 2,4,6-collidine (7.0 mmol) in THF (2 mL) and Me_3SiCl (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 with anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexane).



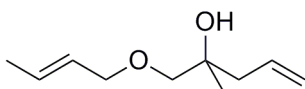
Compound **90**

Following GP 7, **90** was obtained as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.43-7.28 (m, 5H), 5.74 (dt, J =18.0, 9.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J =10.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J =17.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.58 (d, J =10.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J =13.4, 4.5, 2.3 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.8 (C), 163.3 (C), 130.1 (C), 129.2 (CH), 123.7 (2xCH), 120.4 (2xCH), 123.4 (CH), 114.3 (CH_2), 87.8 (C), 53.1 (C), 48.0 (2x CH_3), 46.1 (CH), 43.8 (CH_2), 29.2 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 327.1208; found: 327.1210.



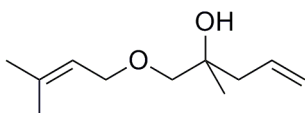
Compound 92

Following GP 7, **92** was obtained as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (dt, J = 23.6, 7.4 Hz, 1H), 5.70 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 5.64-5.52 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 2H), 3.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.38-2.17 (m, 3H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 134.1 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 118.2 (CH_2), 76.6 (CH_2), 72.2 (CH_2), 71.8 (C), 43.8 (CH_2), 23.9 (CH_3), 17.9 (CH_3).

LRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [M] $^+$: 170.13; found: 170.13. (A good HRMS of this compound could not be obtained).



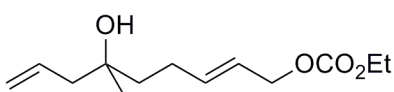
Compound 94

Following GP 7, **94** was obtained as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (ddd, J = 23.1, 15.6, 7.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 6.8, 5.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.40-2.16 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.0 (C), 134.1 (CH), 121.2 (CH), 118.2 (CH_2), 76.6 (CH_2), 71.8 (C), 67.9 (CH_2), 43.8 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.8 (CH_3), 18.2 (CH_3).

LRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M] $^+$: 184.15; found: 184.15. (A good HRMS of this compound could not be obtained).



Compound 96

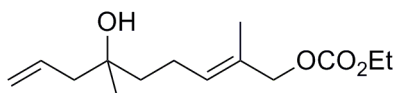
Following GP 7, **96** was obtained as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.83 (tt, J = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 5.59 (dt, J = 19.8, 5.9 Hz,

1H), 5.11 (dd, $J = 13.4, 12.1$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.58 (bs, 1H), 1.53 (dd, $J = 10.5, 6.3$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1$ (C), 137.2 (CH), 133.9 (CH), 123.5 (CH), 119.0 (CH_2), 72.0 (C), 68.4 (CH_2), 64.0 (CH_2), 46.5 (CH_2), 40.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.7 (CH_3), 14.3 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M}-1]^+$: 241.1440; found 241.1449.



Compound 98

Following GP 7, **98** was obtained as a colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.94$ -5.78 (m, 1H), 5.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.22-5.05 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (dd, $J = 16.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.3$ (C), 133.9 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (C), 118.9 (CH_2), 73.6 (CH_2), 72.1 (C), 64.0 (CH_2), 46.5 (CH_2), 41.0 (CH_2), 26.8 (CH_3), 22.4 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}-\text{OCO}_2\text{Et}]^+$: 166.1358; found: 166.1358.

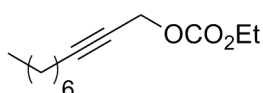
CHAPTER II.

Ti/Pd-mediated propargylation of carbonyl compounds.

General procedure for the synthesis of propargyl carbonates from alcohols. (GP 8):

Ethylchloroformiate (2.0 mmol) was slowly added to a mixture of DMAP (0.3 mmol), pyridine (3.0 mmol) and the corresponding propargyl alcohol (1 mmol) in CH₂Cl₂. The reaction was stirred for 3 h and then subsequently washed with 10% aqueous HCl, 10% aqueous NaOH and brine, dried over anhydrous NaSO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding propargyl carbonate.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **100**,²³⁸ **117**,²³⁹ **119**.²³⁸

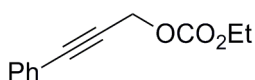
Compound **102**

Following GP 8, **102** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.71 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (tt, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.7 (C), 88.5 (C), 73.4 (C), 64.2 (CH₂), 56.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.75 (CH₂), 28.73 (CH₂), 28.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃).

HRMS: A good quality mass spectrum of this compound could not be obtained.

Compound **115**

Following GP 8, **115** was obtained as a colourless oil.

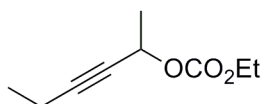
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.6 (C), 131.9 (2xCH), 128.8 (CH), 128.3 (2xCH), 122.0 (C), 87.1 (C), 82.3 (C), 64.5 (CH₂), 56.0 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₂O₃ [M]⁺: 204.0786; found: 204.0791.

²³⁸ V. Le Ravalec, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1115-1122.

²³⁹ S. Ogoshi, S. Nishiguchi, K. Tsutsumi, H. Kurosawa, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4650-4652.

Compound **123**

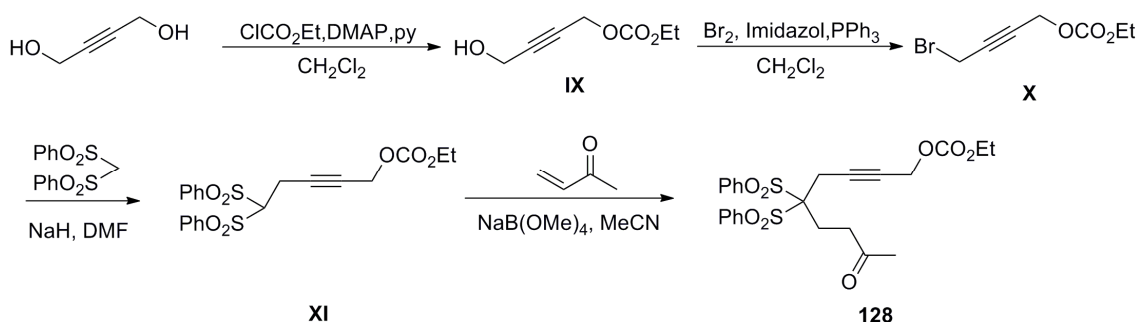
Following GP 8, **123** was obtained as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.25 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (dq, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.2 (C), 87.5 (C), 77.2 (C), 64.5 (CH_2), 63.9 (CH), 21.7 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.4 (CH_3), 12.3 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$: 142.0630; found: 142.0630.

Synthesis of **128**, precursor of **129**



Compound IX: Alcohol **IX** (1078 mg, 60%) was prepared following the general procedure GP 8 from 2-butyn-1,4-diol (2000 mg, 23.23 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.74 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 154.7 (C), 85.9 (C), 78.9 (C), 64.6 (CH_2), 55.4 (CH_2), 50.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

HRMS: A good quality mass spectrum of this compound could not be obtained.

Compound X: Following the described method,²⁴⁰ compound **X** was obtained as a colourless oil (1482 mg, 96%) from **IX** (1078mg, 6.195 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.74 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.29 (t, J = 6.7 Hz, 3H). A good quality ^{13}C and mass spectra of this compound could not be obtained.

²⁴⁰ N. Nicolaus, S. Strauss, J.-M. Neudörfl, A. Prokop, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341-344.

Compound XI: A sample of **X** (745 mg, 3.37 mmol) was added to a mixture of NaH (81 mg, 3.37 mmol) and $(\text{PhSO}_2)_2\text{CH}_2$ (1000 mg, 3.37 mmol) in DMF (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with 10% aqueous HCl, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 4/6) to give **XI** (1148 mg, 78 %) as a vitreous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07-7.94 (m, 4H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.08 (m, J = 6.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.4 (C), 137.6 (C), 134.9 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 81.7 (CH), 80.5 (C), 77.5 (C), 64.5 (CH_2), 55.1 (CH_2), 17.0 (CH_2), 14.2 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{NaS}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.0548; found: 459.0524.

Compound 128: Compound **XI** (500 mg, 1.15 mmol) and methylvinylketone (160 mg, 2.29 mmol) was added to a solution of $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ (5 mg, 0.03 mmol) in MeCN (5 mL).²³² After 6 h the solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 3/7) to give **128** (312 mg, 54%) as a vitreous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 4H), 7.72 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 206.0 (C), 154.4 (C), 136.6 (C), 134.9 (CH), 131.4 (CH), 128.8 (CH), 87.9 (C), 79.3 (C), 79.1 (C), 64.5 (CH_2), 54.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 30.0 (CH_3), 24.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 14.2 (CH_3).

HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 507.1069; found: 507.1143.

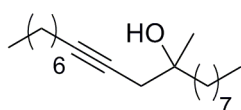
General Procedure for $\text{Pd}^0/\text{Ti}^{III}$ -mediated propargylation of carbonyl compounds with propargyl carbonates.(GP 9)

Protocol A: Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), PdCl_2 (0.1 mmol), PPh_3 (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an argon atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned dark green (about 15 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol) and propargyl carbonate (4.0 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 48 h and then diluted with EtOAc, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products.

Protocol B: Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (0.4 mmol), PdCl_2 (0.2 mmol), PPh_3 (0.4 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an argon

atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned dark green (about 15 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol), propargyl carbonate (4.0 mmol), 2,4,6-collidine (7.0 mmol) and Me₃SiCl (4.0 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 48 h and then diluted with EtOAc, washed with 10% aqueous HCl solution and washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported:**101**,²⁴¹ **111**,³⁶ **113**,³⁶ **114**,²⁴² **126**,²⁴³ **127**.²⁴⁴



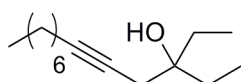
Compound 103

Following GP 9, **103** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.85 (bs, OH), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.39-1.23 (m, 20H), 1.22 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 83.6 (C), 76.1 (C), 71.7 (C), 41.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.85 (CH₂), 28.80 (CH₂), 26.2 (CH₃), 24.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.08 (CH₃), 14.05 (CH₃)

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₃₆ [M- H₂O]⁺: 276.2817; found: 276.2811.



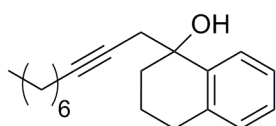
Compound 105

Following GP 9, **105** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.15 (tt, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 2H), 1.64-1.41 (m, 6H), 1.29 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 83.5 (C), 75.9 (C), 73.7 (C), 31.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.80 (CH₂), 28.75 (CH₂), 22.6 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 7.9 (CH₃).

HRMS: A good quality mass spectrum of this compound could not be obtained



Compound 106

Following GP 9, **106** was obtained as a colourless

²⁴¹ L.-J. Zhang, X.-S. Mo, Y.-Z. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 471, 77-85.

²⁴² M. Suzuki, Y. Morita, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 441-449.

²⁴³ N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 483-486.

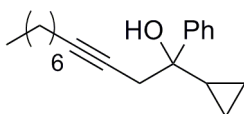
²⁴⁴ R. L. Danheiser, D. J. Carini, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3925-3927

oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 10H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.82 (C), 136.83 (C), 128.70 (CH), 127.28 (CH), 126.22 (CH), 126.22 (CH), 83.85 (C), 75.92 (C), 71.56 (C), 36.14 (CH₂), 33.93 (CH₂), 31.75 (CH₂), 29.72 (CH₂), 28.96 (CH₂), 28.82 (CH₂), 22.63 (CH₂), 20.17 (CH₂), 18.78 (CH₂), 14.07 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₆ [M - H₂O]⁺: 266.2035; found: 266.2041.



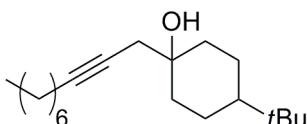
Compound 107

Following GP 9, **107** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.31 (s, OH), 2.12 (m, 2H), 1.52-1.18 (m, 11H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.67-0.49 (m, 2H), 0.46-0.35 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.7 (C), 127.9 (2xCH), 126.8 (CH), 125.6 (2xCH), 84.4 (C), 75.6 (C), 73.6 (C), 33.8 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.2 (CH), 18.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 1.6 (CH₂), 0.8 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₉O [M+1]⁺: 285.2140; found: 285.2201.



Compound 108

Following GP 9, **108** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR OH-axial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.26 (bs, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.83-1.44 (m, 6H), 1.42-1.17 (m, 11H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

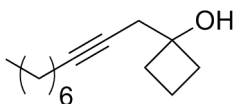
¹³C NMR OH-axial stereoisomer (100 MHz, CDCl₃): δ = 83.8 (C), 75.9 (C), 69.8 (C), 47.8 (CH), 37.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 34.7 (CH₂), 32.4 (C), 31.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.0 (CH₃).

¹H NMR OH-equatorial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.87-1.10 (m, 17H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR OH-equatorial stereoisomer (100 MHz, CDCl₃): δ = (C), 75.7 (C), 71.1 (C), 47.5

(CH), 43.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 31.8 (C), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.7 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₃₆O [M]⁺: 292.2766; found: 292.2758.



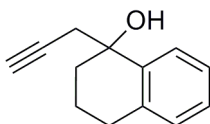
Compound 110

Following GP 9, **110** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 13H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 83.0 (C), 75.8 (C), 73.7 (C), 34.7 (2xCH₂), 31.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.84 (CH₂), 28.81 (CH₂), 22.6 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.1 (CH₂), 11.8 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₅O [M+1]⁺: 209.1905; found: 209.1903.



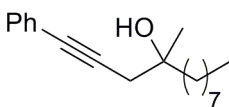
Compound 112

Following GP 9, **112** was obtained as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.92-2.62 (m, 4H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.09 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.4 (C), 136.8 (C), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 80.6 (C), 71.5 (C), 71.3 (CH), 36.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 20.0 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₁O [M-C₃H₃]⁺: 147.0810; found: 147.0790.



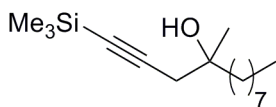
Compound 116

Following GP 9, **116** was obtained as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.78 (bs, OH), 1.54 (m, 2H), 1.42-1.09 (m, 12H), 1.25 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 131.6 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.8 (CH), 123.5 (C), 86.3 (C), 83.4 (C), 72.1 (C), 41.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 24.0 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₆ [M-H₂O]⁺: 254.2035; found: 254.2027.

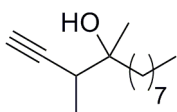
**Compound 118**

Following GP 9, **118** was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 2H), 1.72 (bs, OH), 1.55 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 0.13 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 103.3 (C), 87.8 (C), 73.5 (C), 30.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 7.8 (CH₃), 0.0 (3xCH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₂₀Si [M-H₂O]⁺: 180.1334; found: 180.1343.

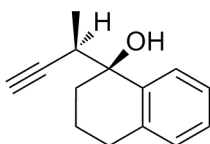
**Compound 120**

Following GP 9, **120** was obtained as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.57-2.44 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.50-1.15 (m, 14H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 86.4 (C), 73.5 (C), 70.6 (CH), 39.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 36.9 (CH), 31.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 24.1 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.7 (CH₂), 15.8 (CH₃), 15.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₂₁O [M-C₄H₅]⁺: 157.1592; found: 157.1593.

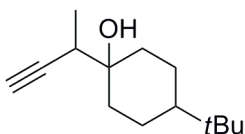
**Compound 121**¹⁶⁶

Following GP 9, **121** was obtained as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.12 (dq, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.1 (C), 137.4 (C), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 86.0 (C), 73.1 (C), 70.6 (CH), 36.6 (CH), 33.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 19.1 (CH₂), 15.3 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₄ [M-H₂O]⁺: 182.1096; found: 182.1096.

**Compound 122**

Following GP 9, **122-axial** was obtained as a white foam and **122-equatorial** as a colourless oil.

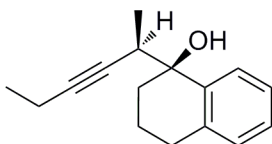
¹H NMR OH axial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ= 2.37 (ddd, *J* = 14.1, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 5H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H).

¹³C NMR OH axial stereoisomer (100 MHz, CDCl₃): δ = 86.2 (C), 71.8 (C), 70.9 (CH), 47.7 (CH), 38.3 (CH), 34.6 (CH₂), 34.1 (CH₂), 32.2 (C), 27.5 (CH₃), 22.2 (CH₂), 14.8 (CH₃).

¹H NMR OH equatorial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ= 2.79 (qd, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.87-1.18 (m, 6H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.79 (s, 9H).

¹³C NMR OH equatorial stereoisomer (100 MHz, CDCl₃): δ = 86.1 (C), 72.2 (C), 71.2 (CH), 47.3 (CH), 38.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 32.3 (C), 30.2 (CH), 27.7 (CH₃), 24.2 (CH₂), 23.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₂₀O [M-C₄H₄]⁺: 156.1514; found: 156.1508.



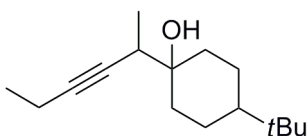
Compound 124

Following GP 9, **124** was obtained as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.55 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.5 (C), 137.3 (C), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 84.53 (C), 81.0 (C), 73.4 (C), 36.9 (CH), 34.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 19.3 (CH₂), 15.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 12.3 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₈ [M-H₂O]⁺: 210.1409; found: 210.1414.



Compound 125

Following GP 9, **125-axial** was obtained as a white foam and **125-equatorial** as a colourless oil.

¹H NMR OH axial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ= 2.41-2.33 (m, 1H), 2.18 (dq, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.12 (m, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).

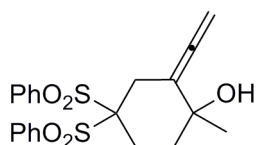
¹³C NMR OH axial stereoisomer (100 MHz, CDCl₃): δ = 84.6 (C), 80.9 (C), 71.6 (C), 47.9 (CH), 38.6 (CH), 35.3 (CH₂), 34.0 (CH₂), 32.4 (C), 27.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 15.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 12.4 (CH₂).

¹H NMR OH equatorial stereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ= 2.80 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H),

2.21-2.13 (m, 3H), 1.86 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.34 (td, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.14-1.09 (m, 6H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).

^{13}C NMR OH equatorial stereoisomer (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.0$ (C), 80.5 (C), 72.0 (C), 47.3 (CH), 38.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.2 (C), 30.3 (CH), 27.6 (CH_3), 24.2 (CH_2), 23.4 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 12.4 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26} [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 218.2035; found: 218.2033.



Compound 129

Following GP 9, **129** was obtained as a vitreous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 5.02 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 15.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 15.3, 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 13.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H).

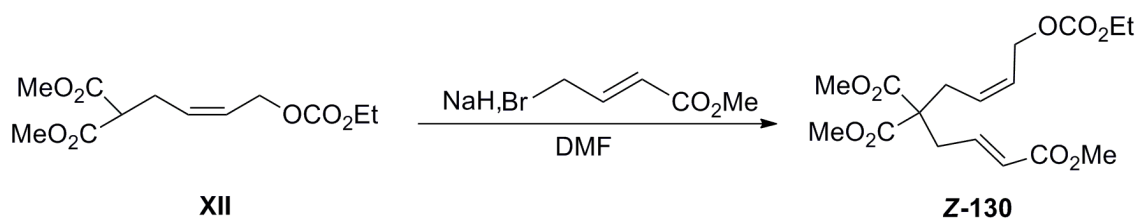
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0$ (C), 136.5 (C), 136.0 (C), 134.5 (CH), 131.5 (CH), 128.6 (CH), 102.0 (C), 86.7 (C), 78.8 (CH_2), 68.1 (C), 35.1 (CH_2), 28.1 (CH_3), 27.4 (CH_2), 23.2 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NaS}_2 [\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.0806; found: 441.0783.

CHAPTER III

Ti/Pd-promoted intramolecular Michael-type addition of allylic carboxylates to activated alkenes

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **XII**,²³² **XIII**,¹²⁹ **XIV**,²³³ **XIX**,¹²⁹ **XXI**,¹²⁸

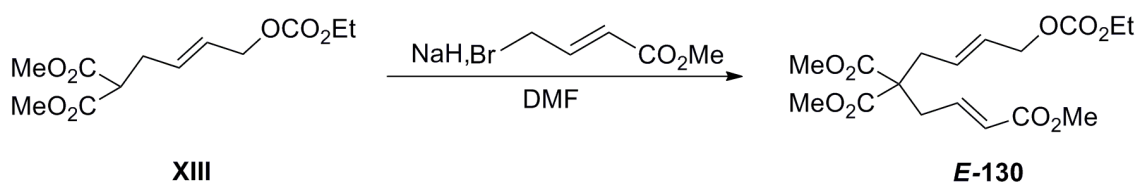
Synthesis of compound **Z-130**

Methyl 4-bromocrotonate (230mg, 1.1 mmol) was added to a mixture of NaH (44 mg, 1.1 mmol) and dimethylmalonate derivative **XII** (274 mg, 1 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 dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give a 6:1 mixture (253 mg, 68 %) of the *Z*- and *E*- isomers of the carbonate as a colourless oil.

¹H-NMR major isomer (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.76 (dt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.50 (ddd, *J* = 11.1, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, *J* = 3.3 Hz, 6H), 3.70 (s, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR mayor isomer (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (2xC), 166.2 (C), 155.1 (C), 142.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 125.1 (CH), 64.2 (CH₂), 63.1 (CH₂), 57.3 (C), 52.9 (2xCH₃), 51.7 (CH₃), 35.8 (CH₂), 31.3 (CH₂), 14.4 (CH₃)

HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄O₉ [M]⁺: 372.1420; found: 372.1403.

Synthesis of compound **E-130**

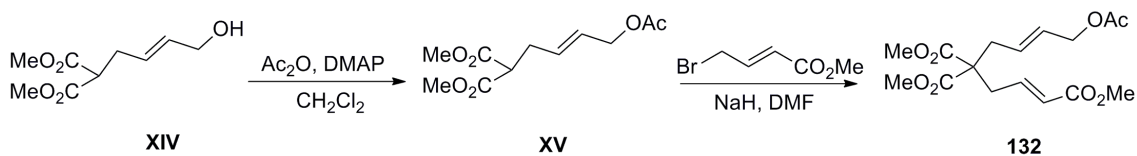
Methyl 4-bromocrotonate (979mg, 5.5 mmol) was added to a mixture of NaH (219 mg, 5.5 mmol) and dimethylmalonate derivative **XIII** (1 g, 3.7 mmol) in DMF (25 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give a 6:1 mixture (936 mg, 68%) of the *E*- and *Z*- isomers of the carbonate as a colourless oil.

¹H-NMR major isomer (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.75 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.72-5.52 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR major isomer (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.4 (2xC), 166.2 (C), 154.9 (C), 142.4 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 124.9 (CH), 67.5 (CH₂), 64.0 (CH₂), 57.3 (C), 52.7 (2xCH₃), 51.6 (CH₃), 36.0 (CH₂), 35.6 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄O₉ [M]⁺: 372.1420; found: 372.1418.

Synthesis of compound **132**



Compound XV: Ac₂O (102 mg, 1 mmol) was added to a solution of compound **XIV**²³³ (202 mg, 1 mmol) and DMAP (121 mg, 1mmol) in CH₂Cl₂ (15mL). The mixture was stirred for 1h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XV** (232 mg, 95%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.72-5.64 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (3xC), 130.8 (CH), 127.4 (CH), 64.6 (CH₂), 52.7 (2xCH₃), 51.4 (CH), 31.6 (CH₂), 21.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₇O₆ [M+1]⁺: 245.1025; found: 245.1017.

Compound 132: Methyl 4-bromocrotonate (220 mg, 1.23 mmol) was added to a mixture of NaH (49 mg, 1.23 mmol) and **XV** (200 mg, 0.82 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

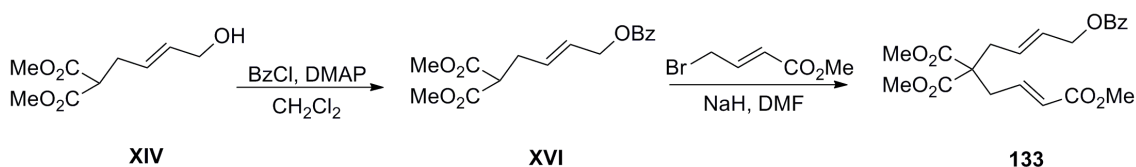
residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a 7:1 mixture (221 mg, 79%) of the *E*- and *Z*- isomers of the carbonate as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.73 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.68-5.49 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.70 (bs, 9H), 2.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (3xC), 166.2 (C), 142.5 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 125.0 (CH), 64.4 (CH₂), 57.3 (C), 52.7 (2xCH₃), 51.6 (CH₃), 36.0 (CH₂), 35.6 (CH₂), 20.9 (CH₃).

HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₆H₂₂O₈ [M]⁺: 342.1315; found: 342.1304.

Synthesis of compound 133



Compound XVI: Benzoyl chloride (140 mg, 1 mmol) was added to a solution of compound **XIV** (202 mg, 1 mmol) and DMAP (122 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). The mixture was stirred for 1 h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XVI** (281 mg, 92%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.80 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (2xC), 166.3 (C), 133.1 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (C), 129.7 (2xCH), 128.5 (2xCH), 127.5 (CH), 65.0 (CH₂), 52.6 (2xCH₃), 51.4 (CH), 31.6 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₈O₆ [M]⁺: 306.1103; found: 306.1103.

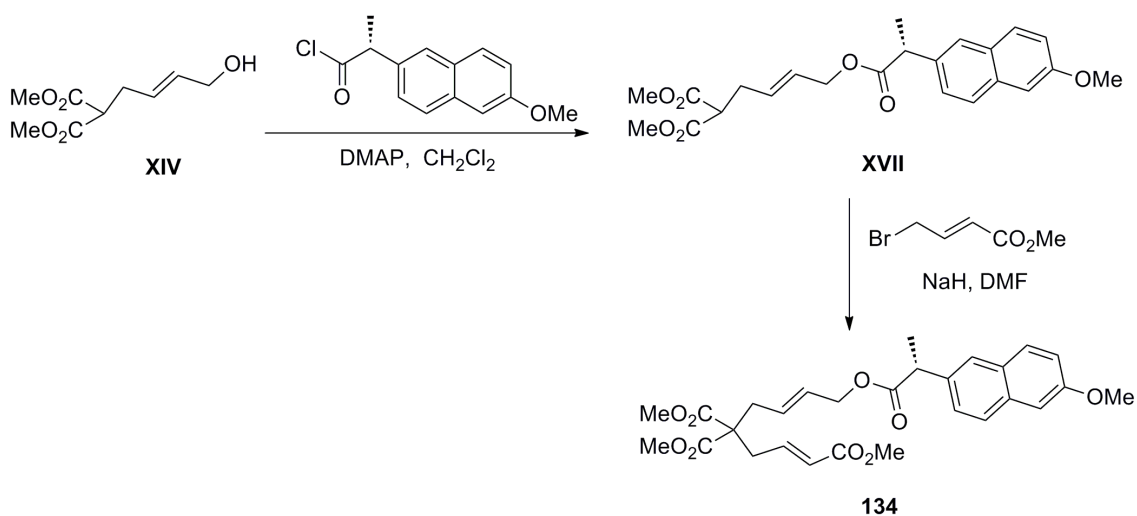
Compound 133: Methyl 4-bromocrotonate (220 mg, 1.23 mmol) was added to a mixture of NaH (49 mg, 1.23 mmol) and **XVI** (250 mg, 0.82 mmol) in DMF (15 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a 12:1 mixture (248 mg, 75%) of the *E*- and *Z*- isomers in the carbonate as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.72 (dt, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.76-5.56 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.65 (bs, 9H), 2.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3$ (3xC), 165.9 (C), 142.3 (CH), 132.8 (CH), 130.1 (C), 129.4 (2xCH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (2xCH), 124.8 (CH), 64.7 (CH_2), 57.1 (C), 52.5 (2x CH_3), 51.3 (CH_3), 35.9 (CH_2), 35.5 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8$ [M] $^+$: 404.1471; found: 404.1455.

Synthesis of compound **134**



Compound XVII: (*R*)-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)propanoyl chloride (248 mg, 1mmol) was added to a solution of compound **XIV** (202 mg, 1 mmol) and DMAP (122 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (15mL). The mixture was stirred for 3h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XVII** (364 mg, 88%) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 4.55- 4.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.63- 2.54 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C), 169.1 (2xC), 157.7 (C), 135.7 (C), 133.8 (C), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 119.1 (CH), 105.7 (CH), 64.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 52.5 (2x CH_3), 51.3 (CH), 45.8 (CH), 31.5 (CH_2), 18.6 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7$ [M] $^+$: 414.1679; found: 414.1681.

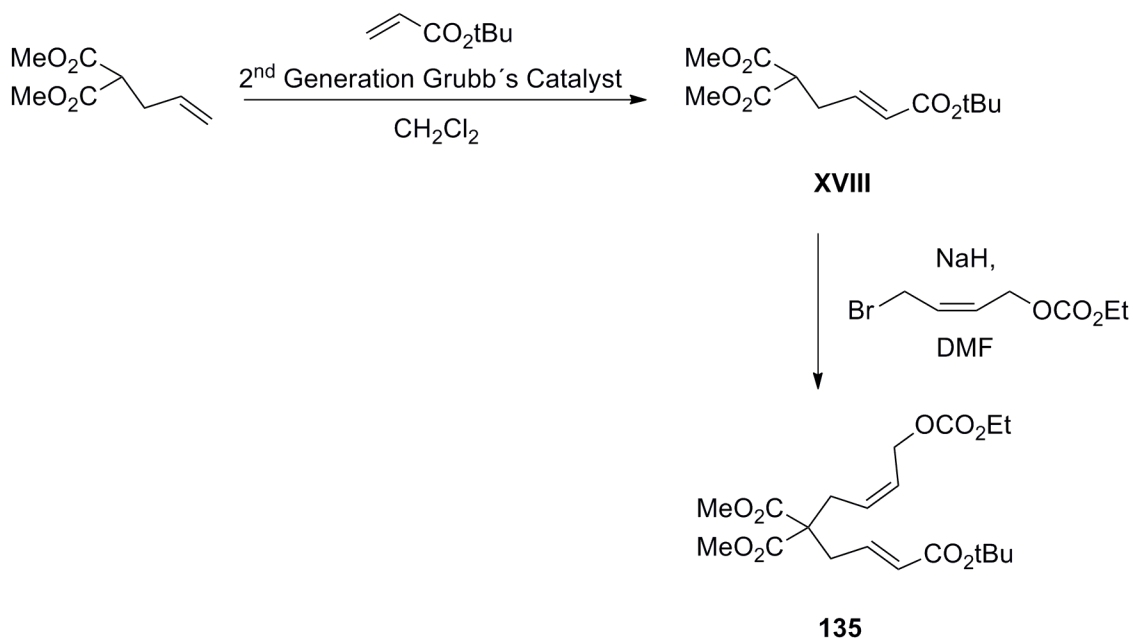
Compound 134: Methyl 4-bromocrotonate (193 mg, 1.08 mmol) was added to a mixture of NaH (43 mg, 1.08 mmol) and **XVII** (300 mg, 0.72 mmol) in DMF (15 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **134** (225 mg, 61%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.66-5.41 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.2 (C), 170.4 (2xC), 166.2 (C), 157.7 (C), 142.4 (CH), 135.6 (C), 133.7 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (C), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (CH), 119.0 (CH), 105.6 (CH), 64.6 (CH₂), 57.3 (C), 55.3 (CH₃), 52.6 (2xCH₃), 51.6 (CH), 45.5 (CH₃), 35.9 (CH₂), 35.4 (CH₂), 18.5 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₂O₉ [M]⁺: 512.2046; found: 512.2042.

Synthesis of compound 135



Compound XVIII: *Tert*-butylacrylate (0.192 g, 1.5 mmol) was added to a solution of Grubb's 2nd generation catalyst (21 mg, 0.025 mmol) and allyldimethylmalonate (86 mg, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) and the mixture was stirred under reflux for 24h. The

solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XVIII** (106 mg, 78 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (dt, *J* = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (2xC), 165.4 (C), 142.3 (CH), 125.7 (CH), 80.5 (C), 52.8 (2xCH₃), 50.5 (CH), 31.0 (CH₂), 28.1 (3xCH₃)

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₁O₆ [M+1]⁺: 273.1338; found: 273.1344.

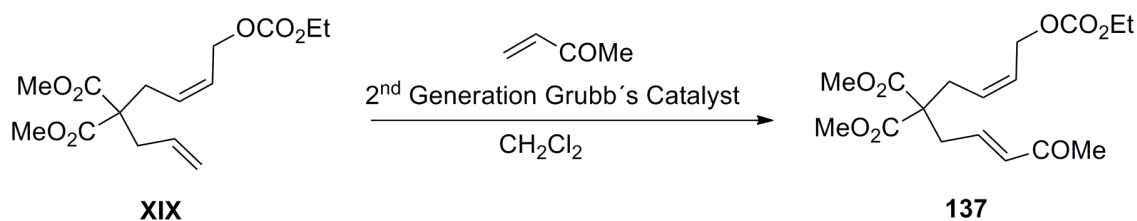
Compound 135: A sample of (*Z*)-BrCH₂CH=CHCH₂CO₂Et (120 mg, 0.54 mmol) was added to a mixture of NaH (22 mg, 0.54 mmol) and **XVIII** (98 mg, 0.36 mmol) in DMF (5 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **6** (132 mg, 89 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.63 (dtd, *J* = 12.1, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, *J* = 3.7 Hz, 6H), 2.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (2xC), 165.2 (C), 155.2 (C), 140.7 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 80.6 (C), 64.2 (CH₂), 63.2 (CH₂), 57.3 (C), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 35.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.2 (3x CH₃), 14.4 (CH₃)

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₀H₃₁O₉ [M+1]⁺: 415.1958; found: 415.1960.

Synthesis of compound **137**



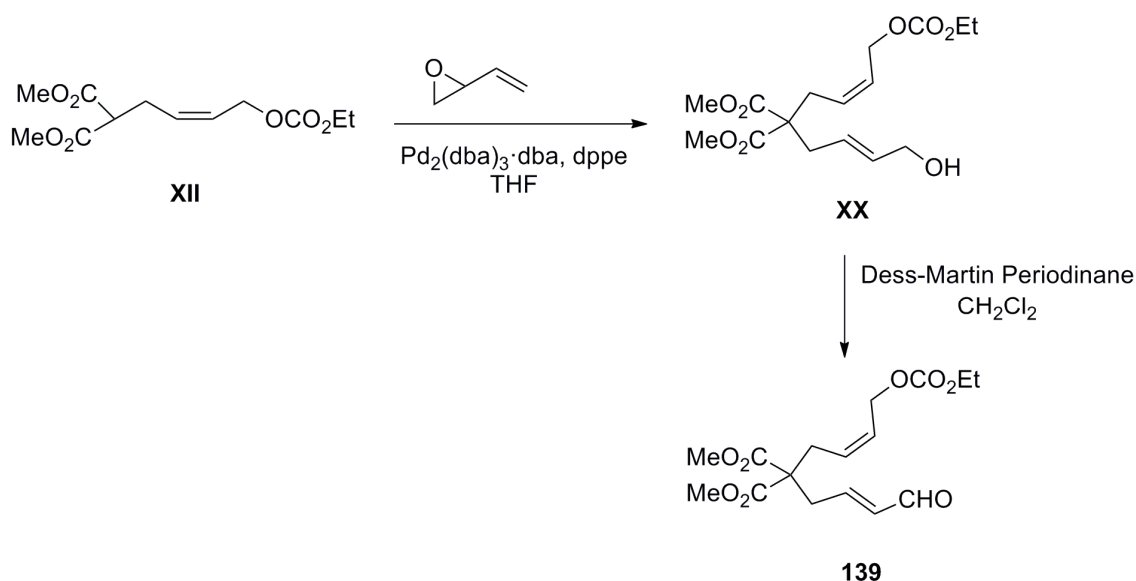
Methyl vinyl ketone (0.43 g, 5.2 mmol) was added to a solution of the Grubb's 2nd generation catalyst (210 mg, 0.25 mmol) and the allyldimethylmalonate derivative **XIX** (300 mg, 1.74 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) and the mixture was stirred under reflux for 24h. The solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **137** (353 mg, 95 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.68-6.58 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.73-5.59 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.75 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 198.1 (C), 170.6 (2xC), 155.1 (C), 141.4 (CH), 134.7 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 67.6 (CH₂), 64.2 (CH₂), 57.5 (C), 52.9 (2xCH₃), 36.4 (CH₂), 36.2 (CH₂), 27.2 (CH₃), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₈O₅ [M-C₃H₆O₃]⁺: 266.1154; found: 266.1150.

Synthesis of compound **139**



Compound XX: Butadiene monoxide (0.02 mL, 0.38 mmol) was added to a solution of the dimethylmalonate derivative **XII** (100 mg, 0.38 mmol), Pd₂(dba)₃·dba (3 mg, 0.019 mmol) and dppe (8 mg, 0.019 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad to give **XX** (71 mg, 54 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.77-5.49 (m, 4H), 4.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.64 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.2 (2xC), 155.2 (C), 134.6 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 125.2 (CH), 67.8 (CH₂), 64.2 (CH₂), 63.1 (CH₂), 58.0 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 35.8 (CH₂), 35.7 (CH₂), 14.5 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₁O₆ [M-CO₂Me]⁺: 285.1338; found: 285.1341.

Compound 139: Dess-Martin periodinane (DMP) (148 mg, 0.35 mmol) was added to a solution of **XX** (100 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting mixture was stirred

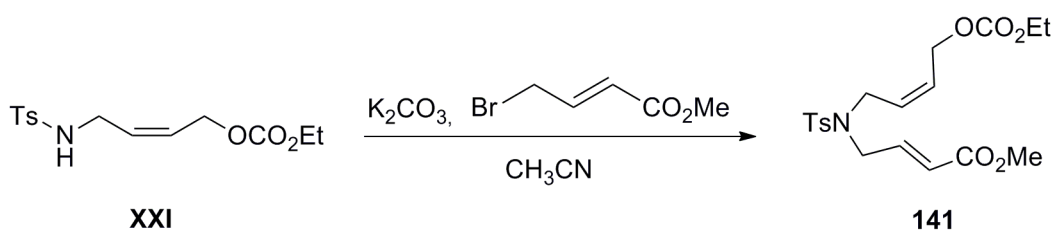
for 3 h at room temperature and then washed with saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 in 1:1 proportion, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give a 8:1 mixture (84 mg, 85 %) of the *Z*- and *E*- isomers in the carbonate as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77- 6.65 (m, 1H), 6.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 193.4 (C), 170.4 (2xC), 155.9 (C), 151.4 (CH), 136.1 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 67.5 (CH_2), 64.2 (CH_2), 57.4 (C), 53.0 (CH_3), 52.9 (CH_3), 36.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 14.4 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ [$\text{M-OCO}_2\text{Et}$] $^+$: 253.1076; found: 253.1071.

Synthesis of compound **141**



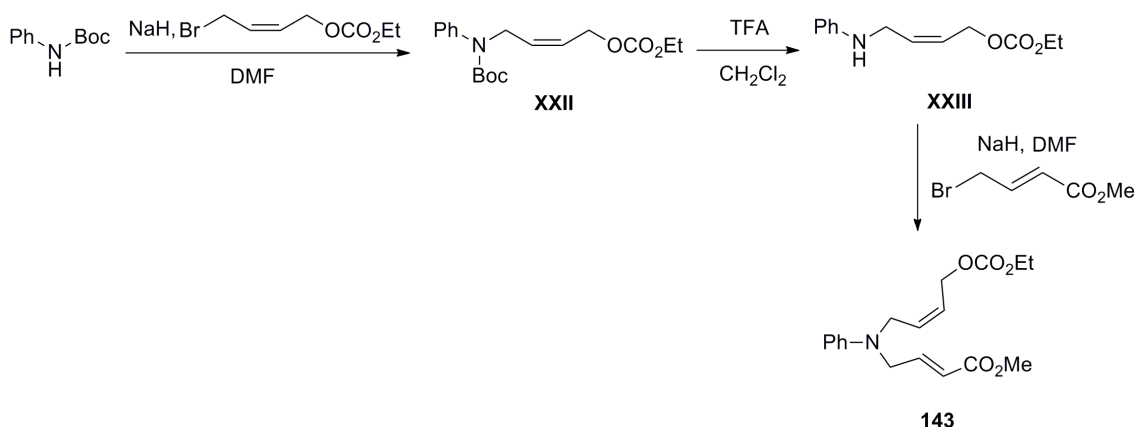
In a round-bottom flask methyl 4-bromocrotonate (230mg, 1.1 mmol), the tosyl amide derivative **XXI** (341 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (152 mg, 1.1 mmol) and CH_3CN (10 mL) were placed. The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h. Then K_2CO_3 was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **141** (298 mg, 68 %) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (dt, J = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 6.73 (dt, J = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 5.75- 5.45 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.1(C), 143.9 (C), 142.8 (C), 136.7 (C), 130.0 (2xCH), 129.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (CH), 123.7 (CH), 64.3 (CH_2), 62.5 (CH_2), 51.8 (CH_3), 48.2 (CH_2), 44.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.3 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{S}$ [$\text{M}+1$] $^+$: 412.1430; found: 412.1430.

Synthesis of compound **143**



Compound XXII: A sample of (*Z*)-BrCH₂CH=CHCH₂CO₂Et (1 g, 4.5 mmol) was added to a mixture of NaH (270 mg, 6.8 mmol) and *N*-Boc aniline (878 mg, 4.5 mmol) in DMF (20 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at 60°C for 15 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **XXII** (1 g, 70 %) as a colorless oil.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.28 (m, 2H), 7.24- 7.16 (m, 3H), 5.99-5.85 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 2H), 4.28-4.15 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C), 154.6 (C), 142.9 (C), 131.7 (CH), 128.9 (3xCH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 80.7 (C), 67.6 (CH₂), 64.2 (CH₂), 51.9 (CH₂), 28.5 (3xCH₃), 14.5 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₅NO₅ [M]⁺: 335.1733; found: 335.1733.

Compound XXIII: An excess of trifluoroacetic acid (TFA) was added to a solution of **XXII** (502 mg, 1.5mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h and then the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XXIII** (318 mg, 90%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21- 7.15 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.98- 5.90 (m, 1H), 5.89- 5.80 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 155.1 (C), 132.8 (CH), 129.3 (2xCH), 128.8 (C), 125.3 (CH), 117.8 (CH), 113.1 (2xCH), 67.6 (CH₂), 64.1 (CH₂), 45.3 (CH₂), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₁₇NO₃ [M]⁺: 235.1208; found: 235.1210.

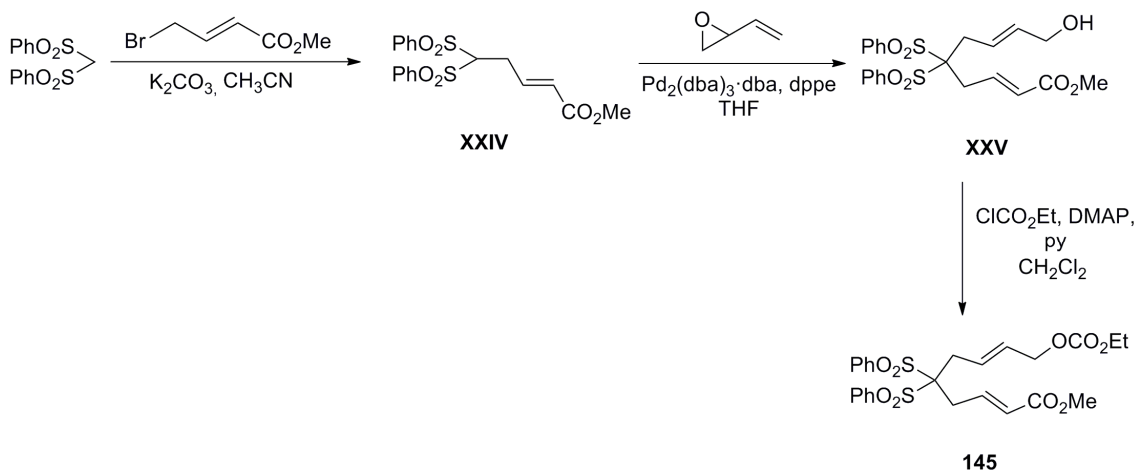
Compound 143: Methyl 4-bromocrotonate (314mg, 1.5 mmol) was added to a mixture of NaH (60 mg, 1.5 mmol) and **XXIII** (235 mg, 1 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with HCl (10%) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 4:6) to give **143** (111 mg, 33 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.80- 5.68 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.26- 4.18 (m, 2H), 4.08- 4.01 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C), 155.2 (C), 144.9 (C), 132.1 (CH), 129.5 (3xCH), 125.8 (CH), 121.9 (CH), 117.6 (CH), 112.9 (2xCH), 64.3 (CH₂), 63.0 (CH₂), 51.9 (CH₂), 51.7 (CH₃), 48.0 (CH₂), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₃NO₅ [M]⁺: 333.1576; found: 335.1575.

Synthesis of compound 145



Compound XXIV: In a round-bottom flask methyl 4-bromocrotonate (230mg, 1.1 mmol), bis(phenylsulfonyl)methane (296 mg, 1 mmol), K₂CO₃ (152 mg, 1.1 mmol) and CH₃CN (10 mL) were placed. The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h. Then K₂CO₃ was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 3:7) to give **XXIV** (276mg, 70 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.71 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (C), 141.7 (CH), 137.6 (2xC), 134.9 (2xCH), 129.7 (4xCH), 129.3 (4xCH), 124.4 (CH), 82.3 (CH), 51.7 (CH₃), 28.3 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈O₆S₂ [M⁺]: 394.0545; found: 394.0537.

Compound XXV: Butadiene monoxide (35mg, 0.5mmol) was added to a solution of **XXIV** (197mg, 0.5mmol), Pd₂(dba)₃·dba (4mg, 0.025mmol) and dppe (10mg, 0.025mmol) in THF (10mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad to give **XXV** (47mg, 63%) as a white foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.00-6.89 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C), 140.3 (CH), 136.4 (2xC), 136.2 (CH), 135.0 (2xCH), 131.5 (4xCH), 128.8 (4xCH), 125.5 (CH), 122.3 (CH), 89.6 (C), 62.8 (CH₂), 51.8 (CH₃), 32.9 (CH₂), 32.4 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₅O₇S₂ [M+1]⁺: 465.1042; found: 465.1044.

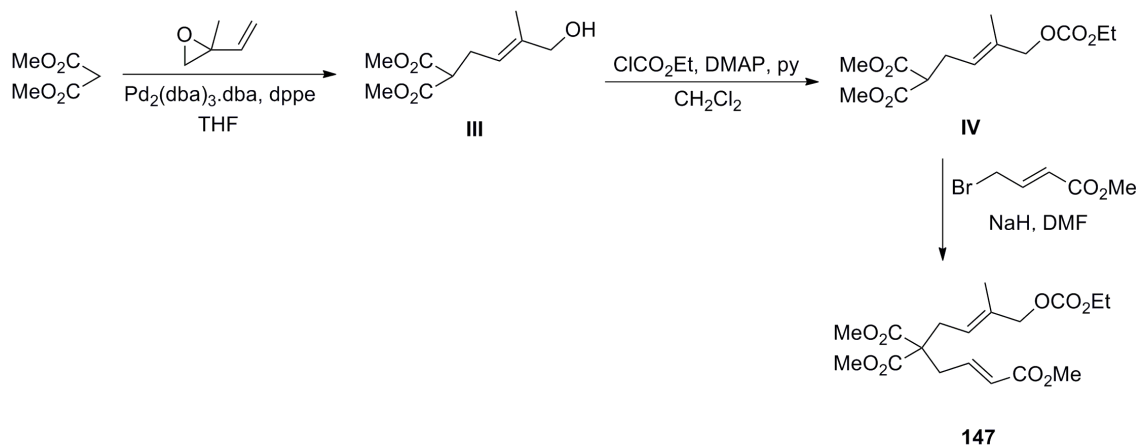
Compound 145: Ethyl chloroformate (31 mg, 0.29 mmol) was added to a solution of **XXV** (122 mg, 0.26 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP) (10 mg, 0.08 mmol), pyridine (62 mg, 0.8 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), and it was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl (10%), NaOH (10%) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 4:6) to give **145** (85 mg, 55%) as a colorless foam.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (C), 155.0 (C), 139.9 (CH), 136.5 (2xC), 135.1 (2xCH), 131.7 (4xCH), 130.4 (CH), 128.9 (4xCH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 89.6 (C), 67.3 (CH₂), 64.3 (CH₂), 51.8 (CH₃), 33.1 (CH₂), 32.6 (CH₂), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₈O₉S₂ [M]⁺: 536.1175; found: 536.1176.

Synthesis of compound 147



Compound III: Isoprene monoxide (191 mg, 2.27 mmol) was added to a solution dimethylmalonate (300 mg, 2.27 mmol), Pd₂(dba)₃·dba (20 mg, 0.11 mmol) and dppe (44 mg, 0.11 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad to give **III** (476 mg, 97%) as colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³³

Compound IV: Ethyl chloroformate (285 mg, 2.64 mmol) was added to a solution of **III** (476 mg, 2.20 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP) (81 mg, 0.66 mmol), pyridine (521 mg, 6.6 mmol) in CH₂Cl₂, and it was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl (10%), NaOH (10%) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **IV** (628 mg, 99%) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³³

Compound 147: Methyl 4-bromocrotonate (585 mg, 3.27 mmol) was added to a mixture of NaH (131 mg, 3.27 mmol) and **XV** (628 mg, 2.18 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 flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **147** (513 mg, 61%, 3:2 mixture of isomers) as a yellow oil.

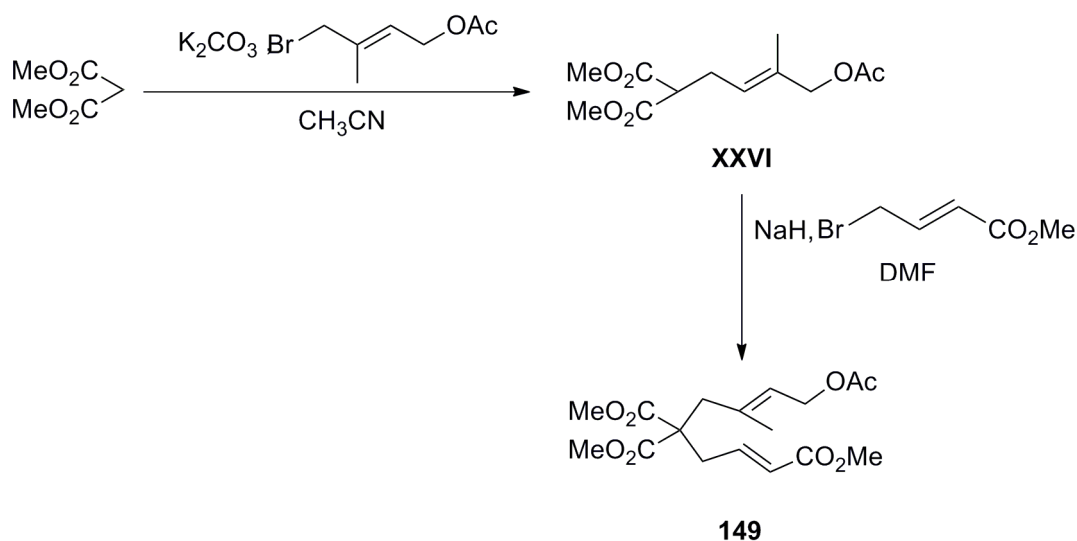
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.81-6.73 (m, 2H), 5.87 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H, major isomer), 5.84 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H, minor isomer), 5.33 (dd, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 1H, minor isomer), 5.25 (dd, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 1H, major isomer), 4.59 (s, 2H, major isomer), 4.48 (s, 2H, minor isomer), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.73 (s, 12H), 3.71 (s, 6H), 2.76 (d, *J* = 7.7 Hz,

4H), 2.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, major isomer), 2.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, minor isomer), 1.78 (s, 3H, major isomer), 1.67 (s, 3H, minor isomer), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (2xC), 166.3 (C), 155.3 (C), 142.7 (CH), 134.4 (C), 125.0 (CH), 123.6 (CH, major isomer), 122.5 (CH, minor isomer), 72.9 (CH_2), 65.9 (CH_2 , major isomer), 64.2 (CH_2 , minor isomer), 57.5 (C), 52.9 (2x CH_3), 51.7 (CH_3), 35.7(CH_2), 31.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 14.4 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_9$ $[\text{M}]^+$: 386.1577; found: 386.1581.

Synthesis of compound **149**



Compound XXVI: In a round-bottom flask dimethylmalonate (660 mg, 5 mmol), K_2CO_3 (760 mg, 5.5 mmol), *trans*-4-acetoxy-1-bromo-2-methyl-2-butene²⁴⁵ (1.13 g, 5.5 mmol), and CH_3CN (15 mL) were placed. The resulting mixture was stirred under reflux for 16 h. Then K_2CO_3 was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XXVI** (894mg, 69 %) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.34$ (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (C), 169.3 (2xC), 137.6 (C), 121.4 (CH), 60.9 (CH_2), 52.6 (2x CH_3), 50.3 (CH), 38.3 (CH_2), 21.0 (CH_3), 16.3 (CH_3).

HRSM: A good quality mass spectra could not be obtained.

²⁴⁵ K. Sato, S. Inoue, S. Ota, Y. Fujita, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 462-466.

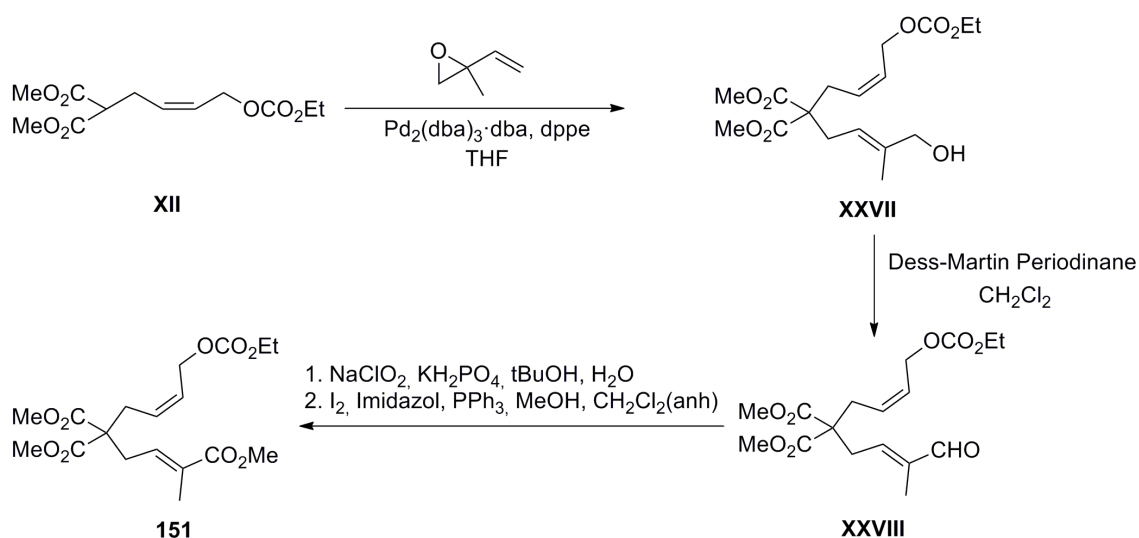
Compound 149: Methyl 4-bromocrotonate (107mg, 0.6 mmol) was added to a mixture of NaH (30 mg, 0.75 mmol) and **XXVI** (125 mg, 0.5 mmol) in DMF (5 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with aqueous NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **149** (90 mg, 50%) as a colourless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.78 (tt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 5.87 (t, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (2xC), 166.3 (C), 142.9 (CH), 136.0 (C), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 124.2 (C), 61.0 (CH₂), 57.3 (C), 52.8 (2xCH₃), 51.7 (CH₃), 42.8 (CH₂), 35.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 17.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄O₈ [M]⁺: 356.1471; found: 356.1462.

Synthesis of compound 151



Compound XXVII: Isoprene monoxide (0.04 mL, 0.38 mmol) was added to a solution of the dimethylmalonate derivative **XII** (100 mg, 0.038 mmol), Pd₂(dba)₃-dba (6 mg, 0.1 mmol) and dppe (16 mg, 0.038 mmol) in THF (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane,.) to give **XXVII** (105 mg, 79 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.74-5.58 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C), 154.9 (C), 139 (C), 129.9 (CH), 128.1 (CH), 120.5 (CH), 120.4 (CH), 67.6 (CH₂), 64.0 (CH₂), 61.2 (CH₂), 57.8 (C), 52.6 (CH₃), 52.6 (CH₃), 35.8 (CH₂), 31.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₁O₅ [M-OCO₂Et]⁺: 269.1389; found: 269.1361.

Compound XXVIII: Dess-Martin periodinane (DMP) (77 mg, 0.17 mmol) was added to a solution of **XXVII** (29 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature and then washed with saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ in 1:1 proportion, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane,) to give **XXVIII** (20 mg, 69 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.39 (s, 1H), 6.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 193.4 (CH), 170.4 (2xC), 155.0 (C), 151.4 (CH), 136.1 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 67.5 (CH₂), 64.2 (CH₂), 57.4 (C), 52.9 (2xCH₃), 36.6 (CH₂), 36.3 (CH₂), 29.8 (CH₃), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₁O₆ [M-CO₂Me]⁺: 297.1338; found: 297.1347.

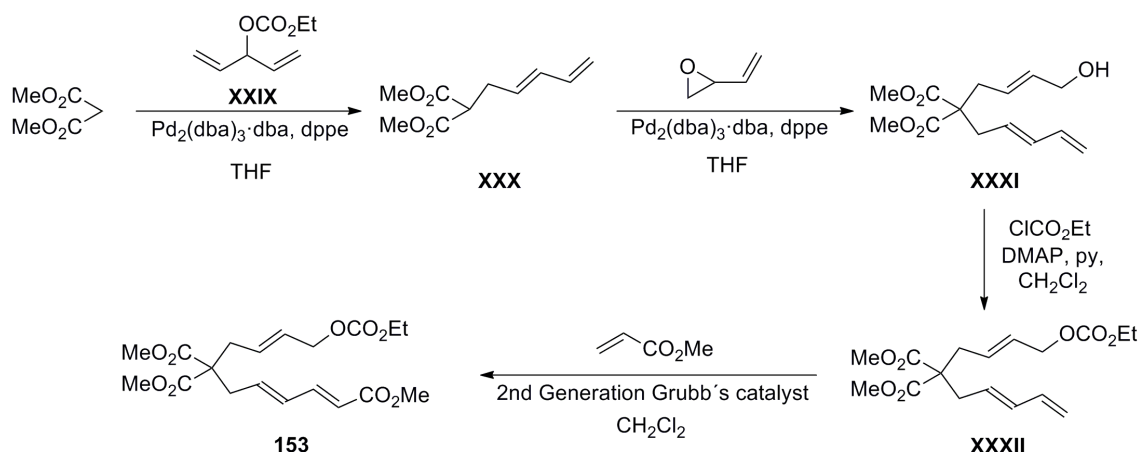
Compound 151: Sodium chlorite (660 mg, 7.25 mmol) and potassium dihydrogen phosphate (720 mg, 5.28 mmol) were added to a solution of **XXVIII** (190 mg, 0.55 mmol) in water (4 mL) and *t*-butanol (10 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with diethyl ether, washed with water, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. In a separated flask equipped with a magnetic stir bar, a solution of iodine (183 mg, 1.05 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) and triphenylphosphine (275 mg, 1.5 mmol) was prepared. Then, imidazole (160 mg, 3.3 mmol) was added and a white solid appeared. Subsequently, the carboxylic acid without further purification (160 mg, 0.7 mmol) and dissolved in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added and then dry MeOH (1 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with 2N HCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane,) to give **151** (148 mg, 70%) as a colourless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.7 (2xC), 167.9 (C), 155.0 (C), 134.8 (CH), 131.1 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 64.0 (CH_2), 63.0 (CH_2), 57.1 (C), 52.8 (2x CH_3), 51.9 (CH_3), 32.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 14.3 (CH_3), 12.6 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_9$ $[\text{M}]^+$: 386.1577; found: 386.1575.

Synthesis of compound 153



Compound XXX: Carbonate **XXIX**²⁴⁶ (590 mg, 3.79 mmol) was added to a solution of dimethylmalonate (500 mg, 2.27 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ (33 mg, 0.19 mmol) and dppe (75 mg, 0.19 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XXX** (549 mg, 73%) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.34-6.20 (m, 1H), 6.17-6.01 (m, 1H), 5.62 (dt, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 16.7, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.7 (2xC), 137.0 (CH), 134.3 (CH), 129.8 (CH), 117.1 (CH_2), 53.0 (2x CH_3), 52.1 (CH), 32.3 (CH_2).

LRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5]^+$: 145.05; found: 145.03. A good quality HRMS could not be obtained.

Compound XXXI: Butadiene monoxide (176 mg, 2.52 mmol) was added to a solution of compound **XXX** (500 mg, 2.52 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ (22 mg, 0.13 mmol) and dppe (50 mg, 0.13 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature

²⁴⁶ B. M. Trost, J. I. Luengo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8239-8241.

for 16 h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 4:6) to give **XXXI** (506 mg, 75%) as colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.26 (dt, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.51 (ddt, *J* = 18.1, 15.2, 7.5 Hz, 2H), 5.12 (dd, *J* = 16.6, 4.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.64 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (2xC), 136.5 (CH), 135.2 (CH), 134.0 (CH), 127.6 (CH), 125.8 (CH), 116.6 (CH₂), 63.2 (CH₂), 58.0 (C), 52.4 (2xCH₃), 35.9 (CH₂), 35.6 (CH₂).

LRMS (EI): *m/z* calcd. for C₆H₉O₄ [M-C₈H₁₁O]⁺: 145.05; found: 145.04. A good quality HRMS could not be obtained.

Compound XXXII: Ethyl chloroformiate (245 mg, 2.27 mmol) was added to a solution of **XXXI** (506 mg, 1.89 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP) (70 mg, 0.57 mmol) and pyridine (448 mg, 5.67 mmol) in CH₂Cl₂, and it was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl (10%), NaOH (10%) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XXXII** (513 mg, 80%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.23 (dt, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 14.6, 10.7 Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 2H), 5.44 (dt, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (2xC), 155.5 (C), 137.1 (CH), 135.9 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 117.2 (CH₂), 68.2 (CH₂), 64.6 (CH₂), 58.4 (C), 53.0 (2xCH₃), 36.6 (CH₂), 36.3 (CH₂), 14.9 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄O₇ [M]⁺: 340.1522; found: 340.1527

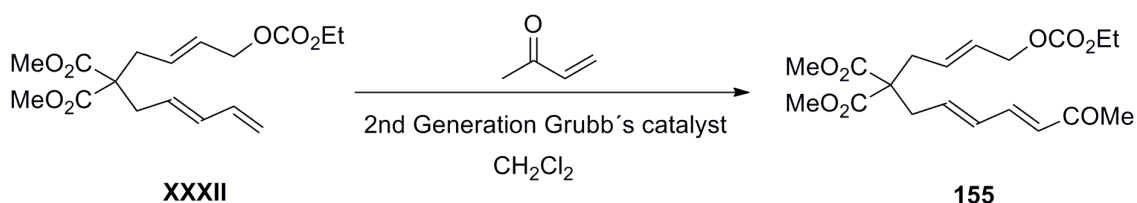
Compound 153: Methylacrilate (163 mg, 1.90 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's 2nd generation catalyst (11 mg, 0.03 mmol) and compound **XXXII** (215 mg, 0.63 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL). The resulting mixture was refluxed for 16 hours and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a 10: 1 mixture (120 mg, 48%) of the *E*- and *Z*- isomers in the carbonate as a colourless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (dd, *J* = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 6.24-6.10 (m, 1H), 5.98 - 5.86 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.70-5.57 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.8 (2xC), 167.5 (C), 155.1 (C), 144.1 (CH), 137.0 (CH), 132.4 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 120.8 (CH), 67.7 (CH_2), 64.2 (CH_2), 57.8 (C), 52.8 (2x CH_3), 51.7 (CH_3), 36.7 (CH_2), 36.2 (CH_2), 14.5 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_9$ [$\text{M}]^+$: 398.1577; found: 398.1566.

Synthesis of compound 155



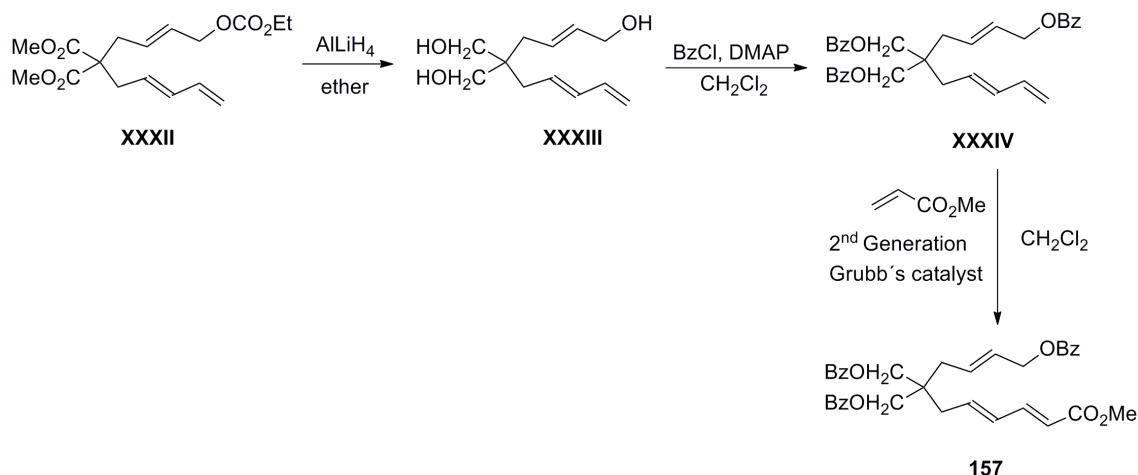
Methylvinylketone (185 mg, 2.65 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's 2nd generation catalyst (15 mg, 0.05 mmol) and compound **XXXII** (300 mg, 0.88 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL). The resulting mixture was refluxed for 16 hours and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a 5:1 mixture (100 mg, 30%) of the *E*- and *Z*- isomers in the carbonate as a colourless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.02 (dd, J = 15.7, 10.7 Hz, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 6.03 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.03-5.91 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 2H), 4.52 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 198.9 (C), 171.0 (2xC), 155.3 (C), 143.0 (CH), 138.0 (CH), 133.1 (CH), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 67.9 (CH_2), 64.4 (CH_2), 58.0 (C), 53.0 (2x CH_3), 37.0 (CH_2), 36.4 (CH_2), 27.5 (CH_3), 14.7 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8$ [$\text{M}]^+$: 382.1628; found: 382.1624.

Synthesis of compound 157



Compound XXXIII and XXXIV: AlLiH_4 (489 mg, 13.23 mmol) was added to a solution of compound **XXXII** (300 mg, 0.88 mmol) in THF (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The mixture was filtered through a short silica pad. The crude was diluted in CH_2Cl_2 (15 mL) and DMAP (313 mg, 2.56 mmol) and benzoyl chloride (360 mg, 2.56 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16h and then the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XXXIV** (113 mg, 25%) as a viscous liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.04-7.98 (m, 6H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.46-7.37 (m, 6H), 6.30 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.14 (ddd, J = 15.2, 12.3, 7.3 Hz, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 5.88-5.68 (m, 2H), 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 2.37 (d, J = 7.6 Hz, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 166.3 (3xC), 136.6 (CH), 135.5 (CH), 133.3 (3xCH), 133.0 (CH), 130.7 (CH), 130.0 (3xC), 129.7 (6xCH), 128.6 (6xCH), 128.0 (CH), 116.6 (CH_2), 66.9 (2x CH_2), 65.2 (CH_2), 41.6 (C), 36.0 (CH_2), 35.8 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6$ [M] $^+$: 524.2199; found: 524.2188.

Compound 157: Methylacrylate (46 mg, 0.53 mmol) was added to a deoxygenated solution of Grubb's 2nd generation catalyst (4 mg, 0.05 mmol) and compound **XXXIV** (93 mg, 0.18 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL). The resulting mixture was refluxed for 24 hours and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a 5:1 mixture (43 mg, 42%) of the *E*- and *Z*- isomers in the benzoate as a white foam.

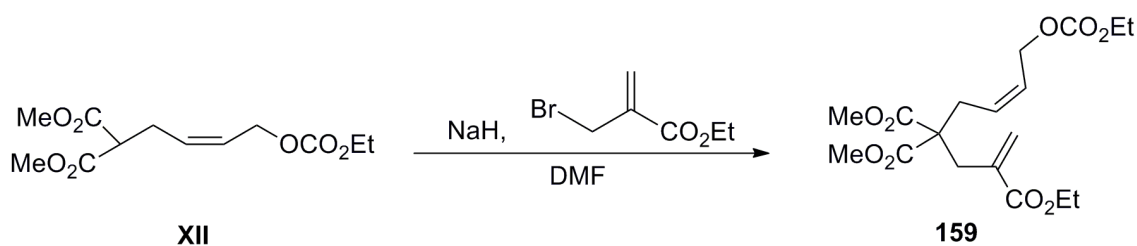
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.28-7.18 (m, 1H), 6.25-6.17 (m, 2H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.86-5.79 (m, 1H), 5.76

(d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (C), 166.2 (3xC), 144.1 (CH), 137.4 (CH), 133.4 (3xCH), 132.5 (CH), 130.2 (3xC), 129.7 (6xCH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (6xCH), 120.5 (CH), 66.6 (2xCH₂), 65.1 (CH₂), 51.6 (CH₃), 41.8 (C), 36.4 (CH₂), 35.8 (CH₂).

HRMS: A good quality mass spectra could not be obtained.

Synthesis of compound **159**



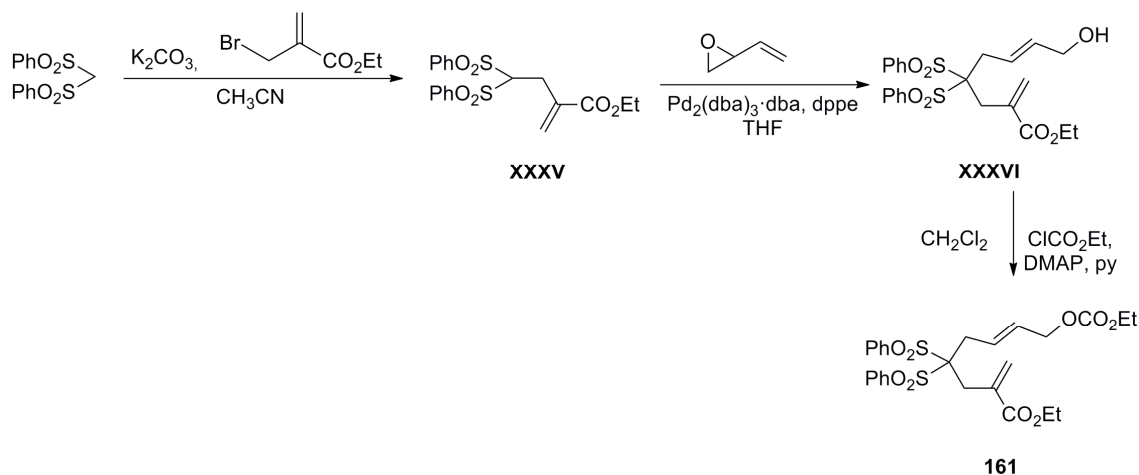
Ethyl (2-bromomethyl)acrylate (212 mg, 1.1 mmol) was added to a mixture of NaH (44 mg, 1.1 mmol) and **XII** (274 mg, 1 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with aqueous NH_4Cl , dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **159** (211 mg, 52%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.26$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.63-5.56 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.97 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (2xC), 166.9 (C), 155.2 (C), 136.1 (C), 129.1 (CH₂), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 64.1 (CH₂), 63.3 (CH₂), 61.1 (CH₂), 57.8 (C), 52.6 (2xCH₃), 34.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.3 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_9$ $[\text{M}]^+$: 386.1577; found: 386.1577.

Synthesis of compound **161**



Compound XXXV: In a round-bottom flask ethyl (2-bromomethyl)acrylate (213mg, 1.1 mmol), bis(phenylsulfanyl)methane (296 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (152 mg, 1.1 mmol) and CH_3CN (10 mL) were placed. The resulting mixture was stirred under reflux for 5 h. Then K_2CO_3 was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 3:7) to give **XXXV** (320 mg, 79 %) as a colourless oil.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.97-7.85 (m, 4H), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 6.24 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.4 (C), 134.6 (2xCH), 134.1 (C), 132.0 (C), 129.70 (CH_2), 129.67 (4xCH), 129.2 (4xCH), 128.7 (C), 81.2 (CH), 61.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 14.2 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{19}H_{20}O_6S_2$ [M] $^+$: 408.0701; found: 408.0703.

Compound XXXVI: Butadiene monoxide (53mg, 0.75mmol) was added to a solution of **XXXV** (306 mg, 0.75mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot dba$ (6 mg, 0.0375mmol) and dppe (15 mg, 0.0375mmol) in THF (10mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 4:6) to give **XXXVI** (230mg, 64%) as a colourless oil.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.68 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.63-5.56 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.171 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.166 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.97 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.4 (C), 137.3 (2xC), 134.8 (2xCH), 134.5 (CH), 133.7 (C), 132.7 (CH_2), 131.8 (4xCH), 128.8 (4xCH), 124.5 (CH), 90.8 (C), 63.2 (CH_2), 61.5 (CH_2), 33.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{23}H_{26}O_7S_2 [M]^+$: 478.1120; found: 478.1119.

Compound 161: Ethyl chloroformate (52 mg, 0.48 mmol) was added to a solution of **XXXVI** (208 mg, 0.44 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP) (16 mg, 0.13 mmol), pyridine (103 mg, 1.30 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), and it was stirred at room temperature for 16 h. Then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with saturated NH_4Cl and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 3:7) to give **161** (110 mg, 49%) as a colourless oil.

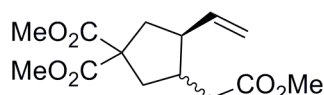
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.1 (C), 155.1 (C), 137.4 (2xC), 134.8 (2xCH), 133.5 (C), 132.6 (CH_2), 131.9 (4xCH), 128.8 (4xCH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 90.7 (C), 67.7 (CH_2), 64.2 (CH_2), 61.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.2 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{26}H_{30}O_9S_2 [M]^+$: 550.1331; found: 550.1331.

General procedure for Pd^0 - Ti^{III} catalyzed intramolecular Michael-type addition of allylic carboxylates to activated alkenes (GP10):

Rigorously deoxygenated THF (10 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (0.1 mmol), $PdCl_2$ (0.05 mmol), PPh_3 (0.1 mmol) and Mn dust (2 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned dark green (about 15 min). A solution of the activated alkene (0.25 mmol) and 2,4,6-collidine (1.75 mmol) in THF (2 mL) and Me_3SiCl (1 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature for 21 h and then diluted with AcOEt, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding cyclic products.



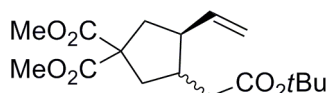
Compound 131

Following GP 10, **131** was obtained as a colourless oil

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.58 (ddt, J = 13.3, 8.3, 6.7 Hz, 1H, major isomer), 5.53-5.47 (m, 1H, minor isomer), 5.00-4.88 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 16.0, 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.2 (2xC), 172.9 (C), 139.2 (CH, minor isomer), 137.4

(CH, major isomer), 116.5 (CH₂, major isomer), 116.4 (CH₂, minor isomer), 59.0 (C, major isomer), 58.5 (C, minor isomer), 52.94 (CH₃), 52.90 (CH₃), 51.6 (CH₃, major isomer), 50.2 (CH₃, minor isomer), 45.9 (CH, major isomer), 41.5 (CH, minor isomer), 40.5 (CH₂, minor isomer), 40.0 (CH₂, minor isomer), 39.2 (CH₂, major isomer), 39.1 (CH), 38.8 (CH₂, major isomer), 37.6 (CH₂, minor isomer), 35.3 (CH₂, major isomer).
HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₄H₂₀O₆ [M]⁺: 284.1260; found: 284.1265.

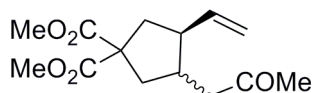
**Compound 136**

Following GP 10, **136** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (ddd, J = 16.7, 10.6, 8.7 Hz, 1H, major isomer), 5.62-5.56 (m, 1H, minor isomer), 5.06-4.97 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H, major isomer), 2.66-2.60 (m, 1H, minor isomer), 2.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H, minor isomer), 2.50-2.47 (m, 2H, major isomer), 2.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.42 (s, 9H, minor isomer), 1.41 (s, 9H, major isomer).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1 (C, minor isomer) 173.01 (C, major isomer), 172.97 (C, major isomer), 172.9 (C, minor isomer), 172.1 (C, major isomer), 172.0 (C, minor isomer), 139.4 (CH, minor isomer), 137.6 (CH, major isomer), 116.4 (CH₂), 80.5 (C, minor isomer), 80.4 (C, major isomer), 59.0 (C, major isomer), 58.5 (C, minor isomer), 52.92 (CH₃, major isomer), 52.87 (CH₃, major isomer), 52.85 (2xCH₃, minor isomer), 50.1 (CH, minor isomer), 45.9 (CH, major isomer), 41.7 (CH, minor isomer), 40.5 (CH₂, minor isomer), 39.9 (CH₂, minor isomer), 39.3 (CH, major isomer), 39.2 (CH₂, major isomer), 39.1 (CH₂, minor isomer), 38.9 (CH₂, major isomer), 36.8 (CH₂, major isomer), 28.23 (3xCH₃, minor isomer), 28.21 (3xCH₃, major isomer).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₇H₂₇O₆ [M+1]⁺: 327.1808; found: 327.1806.

**Compound 138**

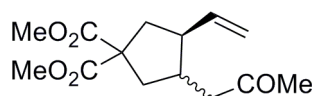
Following GP 10, **138** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.69-5.58 (m, 1H), 5.07-4.94 (m, 2H), 3.721 (s, 3H), 3.716 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.62 (ddd, J = 19.5, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 17.4, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (dd, J = 13.7, 9.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.7 (C), 173.2 (C), 173.0 (C), 137.9 (CH), 116.3 (CH₂), 58.9 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 45.7 (CH₂), 44.5 (CH₂), 39.3 (CH₂), 38.89 (CH₂), 38.0

(CH₂), 30.6 (CH₃).

HRMS: A good high resolution mass spectra could not be obtained.



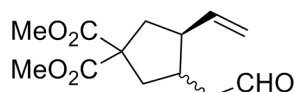
Compound 138

Following GP 10, **138** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.69-5.58 (m, 1H), 5.07-4.94 (m, 2H), 3.721 (s, 3H), 3.716 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 19.5, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 17.4, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (dd, *J* = 13.7, 9.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.7 (C), 173.2 (C), 173.0 (C), 137.9 (CH), 116.3 (CH₂), 58.9 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 45.7 (CH₂), 44.5 (CH₂), 39.3 (CH₂), 38.89 (CH₂), 38.0 (CH₂), 30.6 (CH₃).

HRMS: A good high resolution mass spectra could not be obtained.



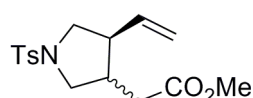
Compound 140

Following GP 10, **140** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.75 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, minor isomer), 9.74 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, major isomer), 5.63 (dddd, *J* = 18.2, 17.2, 10.2, 8.4 Hz, 1H, major isomer), 5.59-5.56 (m, 1H, minor isomer), 5.10-4.98 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, major isomer), 3.73 (s, 3H, minor isomer), 3.73 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H, minor isomer), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.56 (dd, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 19.4, 13.6, 10.0 Hz, 1H, major isomer), 1.92-1.86 (m, 1H, minor isomer).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.5 (C, minor isomer), 201.4 (C, major isomer), 173.0 (2xC, major isomer), 172.9 (C, minor isomer), 172.8 (C, minor isomer), 139.1 (CH, minor isomer), 137.6 (CH, major isomer), 116.9 (CH₂, minor isomer), 116.8 (CH₂, major isomer), 59.0 (C, major isomer), 58.7 (C, minor isomer), 53.03 (2xCH₃, minor isomer), 52.98 (2xCH₃, major isomer), 50.4 (CH, minor isomer), 47.5 (CH₂, minor isomer), 45.9 (CH, major isomer), 45.1 (CH₂, major isomer), 40.4 (CH₂, minor isomer), 40.0 (CH₂, major isomer), 39.5 (CH, minor isomer), 39.3 (CH₂, minor isomer), 38.9 (CH₂, major isomer), 37.1 (CH, major isomer).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₁₈O₅ [M]⁺: 254.1154; found: 254.1155.



Compound 142

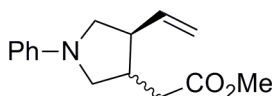
Following GP 10, **142** was obtained as a colourless

oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.45 (dt, *J* = 18.7, 9.6 Hz, 2H), 5.10-4.94 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 3.50 (ddd, *J* = 22.4, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 18.6, 9.0 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.51 (tt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (C, major isomer), 172.2 (C, minor isomer), 143.64 (C, minor isomer), 143.62 (C, major isomer), 136.0 (CH, minor isomer), 134.5 (CH, major isomer), 134.0 (C, minor isomer), 134.1 (C, major isomer), 129.83 (2xCH, minor isomer), 129.82 (2xCH, major isomer), 127.63 (2xCH, minor isomer), 127.57 (2xCH, major isomer), 118.2 (CH₂, minor isomer), 118.1 (CH₂, major isomer), 53.0 (CH₂, minor isomer), 52.5 (CH₂, major isomer), 51.9 (CH₂, minor isomer), 51.81 (CH₃, minor isomer), 51.79 (CH₃, major isomer), 51.7 (CH₂, major isomer), 48.9 (CH, minor isomer), 45.1 (CH, major isomer), 40.5 (CH, minor isomer), 38.4 (CH, major isomer), 35.9 (CH₂, minor isomer), 33.2 (CH₂, major isomer), 21.64 (CH₃, minor isomer), 21.63 (CH₃, major isomer).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₂NO₄S [M+1]⁺: 324.1270; found: 324.1271.



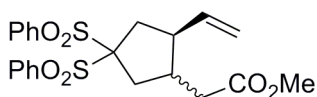
Compound 144

Following GP 10, **144** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.20 (m, 2H), 6.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 3.70 (s, 3H, one isomer), 3.69 (s, 3H, other isomer), 3.51 (ddd, *J* = 12.1, 9.6, 4.5 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H, one isomer), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.83 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, one isomer), 2.63 (dt, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H, other isomer), 2.56 (dt, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 1H, one isomer), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (C), 172.9 (C), 147.7 (C), 147.5 (C), 137.9 (CH), 136.3 (CH), 129.3 (4xCH), 117.5 (CH₂), 117.2 (CH₂), 116.0 (CH), 115.9 (CH), 111.6 (4xCH), 53.4 (CH₂), 53.0 (CH₂), 52.2 (CH₂), 52.0 (CH₂), 51.8 (2xCH₃), 49.2 (CH), 45.3 (CH), 40.7 (CH), 38.4 (CH), 36.6 (CH₂), 34.1 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₉NO₂ [M]⁺: 245.1416; found: 254.1410.



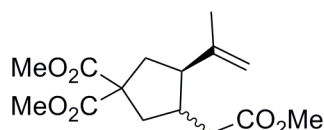
Compound 146

Following GP 10, **146** was obtained as a white foam

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 4H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.60 (tdd, *J* = 10.7, 6.1, 4.5 Hz, 4H), 5.81-5.71 (m, 1H, minor isomer), 5.48 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.5 Hz, 1H, major isomer), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, minor isomer), 3.64 (s, 3H, major isomer), 3.06-2.96 (m, 1H, minor isomer), 2.86 (dt, *J* = 21.8, 9.1 Hz, 1H, major isomer), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 14.3, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 15.8, 4.0 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.9 (C), 172.3 (C), 137.6 (CH), 136.6 (CH), 136.3 (C), 136.1 (C), 134.8 (2xCH), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 131.6 (2xCH), 131.5 (2xCH), 131.46 (2xCH), 131.45 (2xCH), 129.8 (C), 129.2 (C), 128.94 (2xCH), 128.89 (2xCH), 128.87 (2xCH), 128.8 (2xCH), 118.1 (CH₂), 117.3 (CH₂), 93.8 (C), 91.8 (C), 51.73 (CH₃), 51.71 (CH₃), 49.9 (CH), 46.5 (CH), 41.5 (CH), 39.1 (CH), 38.2 (CH₂), 37.9 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 35.0 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₄O₆S₂ [M]⁺: 448.1014; found:448.1011.



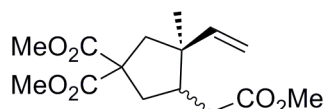
Compound 148

Following GP 10, **148** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.86 (s, 1H, major isomer), 4.79 (s, 1H, minor isomer), 4.76 (s, 1H, minor isomer), 4.69 (s, 1H, major isomer), 3.73 (s, 6H, minor isomer), 3.72 (s, 6H, major isomer), 3.64 (s, 3H, major isomer), 3.63 (s, 3H, minor isomer), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 15.4, 4.3 Hz, 1H, minor isomer), 2.39 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H, major isomer), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 16.1, 10.4 Hz, 1H, major isomer) 1.97-1.89 (m, 1H, minor isomer), 1.71 (s, 3H, major isomer), 1.67 (s, 3H, minor isomer).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (C), 173.1 (2xC), 144.0 (C, minor isomer), 143.6 (C, major isomer), 112.9 (CH₂, minor isomer), 111.8 (CH₂, major isomer), 58.3 (C), 53.1 (CH₃, minor isomer), 53.0 (CH₃, major isomer), 51.6 (CH), 48.9 (2xCH₃), 39.9 (CH₂, minor isomer), 39.4 (CH₂, major isomer), 39.1 (CH₂, minor isomer), 38.9 (CH, minor isomer), 37.9 (CH₂, minor isomer), 37.1 (CH major isomer), 36.1 (CH₂, major isomer), 34.4 (CH₂, major isomer), 23.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₆ [M]⁺: 298.1416; found: 298.1412.



Compound 150

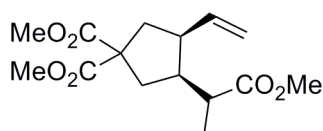
Following GP 10, **150** was obtained as a

colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.73 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 2H), 3.72 (s, 6H, minor isomer), 3.72 (s, 6H, major isomer), 3.65 (s, 3H, minor isomer), 3.63 (s, 3H, major isomer), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, minor isomer), 2.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, major isomer), 2.28 (dt, *J* = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 2.25-2.03 (m, 4H), 1.13 (s, 3H, minor isomer), 0.88 (s, 3H, major isomer).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C), 173.3 (2xC), 173.2 (C), 173.04 (C), 172.97 (C), 145.7 (CH), 141.5 (CH), 113.8 (CH₂), 113.09 (CH₂), 57.9 (C), 57.8 (C), 53.1 (CH₃), 52.9 (CH₃), 51.69 (CH₃), 51.66 (CH₃), 47.6 (2xCH₂), 47.4 (C), 47.3 (C), 46.2 (CH₂), 46.11 (CH), 44.7 (2xCH), 39.4 (CH₂), 38.7 (CH₂), 34.8 (CH₂), 34.1 (CH₂), 24.1 (CH₃), 17.6 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₆ [M]⁺: 298.1416; found: 298.1420.



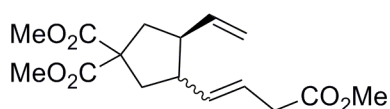
Compound 152

Following GP 10, **152** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (dd, *J* = 16.6, 10.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.36-2.09 (m, 5H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.6 (C), 173.0 (C), 172.98 (C), 137.0 (CH), 116.5 (CH₂), 58.8 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 51.6 (CH₃), 46.6 (CH), 45.2 (CH), 40.9 (CH), 39.9 (CH₂), 37.3 (CH₂), 16.0 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₆ [M]⁺: 298.1416; found: 298.1415.



Compound 154

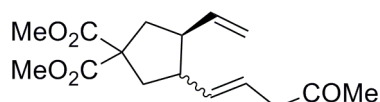
Following GP 10, **154** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.73-5.60 (m, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (2xC), 173.0 (C), 139.2 (CH, minor isomer), 138.3 (CH, major isomer), 135.0 (CH, minor isomer), 134.3 (CH, major isomer), 123.1 (CH, minor isomer), 122.9 (CH, major isomer), 115.6 (CH₂), 59.2 (C), 53.0 (2xCH₃), 51.9 (CH₃), 49.8 (CH, minor isomer), 48.6 (CH, minor isomer), 47.3 (CH, major isomer), 46.1 (CH, major isomer), 40.4 (CH₂, minor isomer), 40.2 (CH₂, major isomer), 39.2 (CH₂, minor

isomer) 39.1 (CH₂, major isomer), 38.0 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₂O₆ [M]⁺: 310.1416; found: 310.1420.



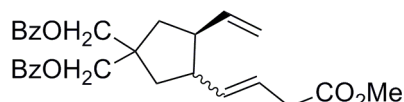
Compound 156

Following GP 10, **156** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.74-5.57 (m, 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.99 (dd, *J* = 15.6, 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.57-2.43 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 207.3 (C), 172.9 (2xC), 139.2 (CH, minor isomer), 138.3 (CH, major isomer), 135.6 (CH, minor isomer), 134.7 (CH, major isomer), 123.4 (CH, minor isomer), 123.2 (CH, major isomer), 115.8 (CH₂, minor isomer), 115.6 (CH₂, major isomer), 59.1 (C, major isomer), 58.4 (C, minor isomer), 53.0 (2xCH₃), 49.9 (CH, minor isomer), 48.7 (CH, major isomer), 47.7(CH₂), 47.3 (CH, major isomer), 46.1 (CH, minor isomer), 40.4 (CH₂, minor isomer), 40.2 (CH₂, major isomer), 39.3 (CH₂, major isomer), 38.9, (CH₂, minor isomer) 29.8 (CH₃, major isomer), 29.4 (CH₃, minor isomer).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₁O₅ [M-1]⁺: 293.1389; found: 293.1390.



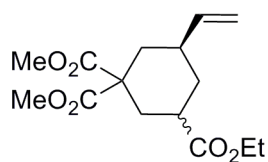
Compound 158

Following GP 10, **158** was obtained as a white foam

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 4H, minor isomer), 4.34 (s, 4H, major isomer), 3.67 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (C), 166.7 (2xC), 139.8 (CH, one isomer), 139.1 (CH, other isomer), 135.7 (CH, one isomer), 134.9 (CH, other isomer), 133.2 (2xCH), 130.1 (2xC), 129.7 (4xCH), 128.6 (4xCH), 122.8 (CH, one isomer), 122.7 (CH, other isomer), 115.4 (CH₂), 69.3 (CH₂, one isomer), 68.8 (CH₂, other isomer), 68.7 (CH₂, one isomer), 68.1 (CH₂, other isomer), 51.9 (CH₃), 49.6 (CH, one isomer), 48.3 (CH, other isomer), 47.2 (CH, one isomer), 45.9 (CH, other isomer), 44.6 (C), 39.2 (CH₂, one isomer), 39.0 (CH₂, other isomer), 38.0 (CH₂), 37.9 (CH₂, one isomer), 37.7 (CH₂, other isomer).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₀O₆ [M]⁺: 462.2042; found: 462.2030.

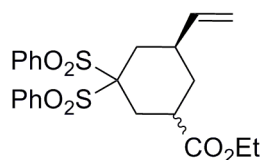
**Compound 160**

Following GP 10, **160** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.72 (ddd, J = 23.4, 10.9, 5.7 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, J = 2.6 Hz, 3H), 2.89 (dq, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.74 (dt, J = 19.0, 9.6 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J = 13.3, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.25 (td, J = 7.1, 2.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (C), 172.3 (C), 171.8 (C), 141.4 (CH), 114.0 (CH₂), 60.6 (CH₂), 52.8 (CH₃), 54.9 (C), 52.70 (CH₃), 52.66 (CH₃), 36.4 (CH), 35.7 (CH₂), 34.0 (CH), 31.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₅H₂₂O₆ [M-CH₂]⁺: 298.1416; found: 298.1408

**Compound 162**

Following GP 10, **162** was obtained as a white foam

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (m, 4H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 4H), 5.70 (ddd, J = 16.7, 10.8, 7.0 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.71-2.47 (ddd, J = 20.9, 15.6, 7.4 Hz, 2H), 2.39-1.99 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

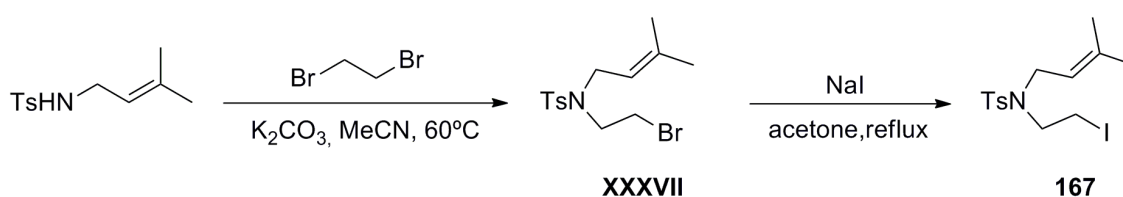
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.0 (C), 140.8 (CH), 136.2 (2xC), 134.8 (2xCH), 131.7 (2xCH), 131.5 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 114.9 (CH₂), 87.1 (C), 61.1 (CH₂), 35.6 (CH), 33.2 (CH), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₂₃H₂₇O₆S₂ [M+1]⁺: 463.1249; found: 463.1241.

CHAPTER 4

Ti/Ni-MEDIATED CYCLIZATION OF ALKYL HALIDES AND UNACTIVATED ALKENES.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **164**,¹⁹⁹ **166**,¹⁸⁷ **174**,¹⁹⁴ **176**,¹⁹⁴ **180**,¹⁹⁹ **182**,²⁴⁷ **184**,²⁴⁷ **186**,²⁴⁸ **206**,¹⁸⁷ **207**,²⁴⁹

Synthesis of compound **167**

Compound XXXVII: 1,2-dibromoethane (945 mg, 5.03 mmol) was added over a solution of 4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide²⁵⁰ (800 mg, 3.35 mmol) and K₂CO₃ (694 mg, 5.03 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 60°C during 3 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XXXVII** (464 mg, 40%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (C), 138.1 (C), 136.6 (C), 129.8 (2xCH), 127.3 (2xCH), 118.7 (CH), 49.0 (CH₂), 46.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.6 (CH₃), 17.9 (CH₃).

HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₀BrNO₂S [M]⁺: 345.0398; found: 345.0396, [M+2]⁺: 347.0378; found: 347.0416.

Compound 167: NaI (502 mg, 3.35 mmol) was added to a solution of **XXXVII** (464 mg, 1.34 mmol) in dry acetone (5 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **1** (469 mg, 89%) as a colourless oil.

²⁴⁷ J. A. Murphy, T. A. Khan, S.-Z. Zhou, D. W. Thomson, M. Mahesh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1356-1360.

²⁴⁸ H. Nambu, G. Anilkumar, M. Matsugi, Y. Kita, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 77-86.

²⁴⁹ C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727.

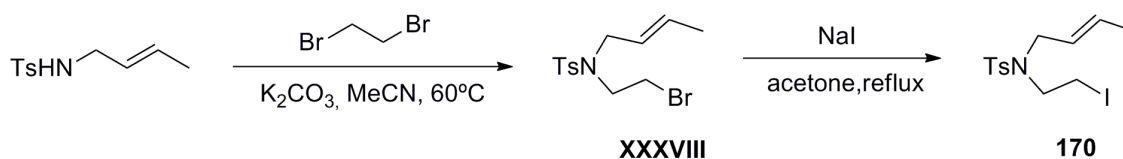
²⁵⁰ D. Xing, D. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5, 1068-1071.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 143.6 (C), 138.1 (C), 136.7 (C), 129.8 (2xCH), 127.2 (2xCH), 118.8 (CH), 50.2 (CH_2), 46.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 21.6 (CH_3), 17.9 (CH_3), 2.5 (CH_2).

HRMS (EI, 70 eV) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}_2\text{S}$ [M] $^+$: 393.0259; found: 393.0250.

Synthesis of compound **170**



Compound XXXVIII: 1,2-dibromoethane (1026 mg, 5.46 mmol) was added over a solution of (*E*)-*N*-(but-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide²⁵¹ (819 mg, 3.64 mmol) and K_2CO_3 (753 mg, 5.46 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 60°C during 16 h. Then K_2CO_3 was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XXXVIII** (400 mg, 33%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.68-5.55 (m, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 3.73 (d, J = 6.8, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 143.7 (C), 136.6 (C), 131.4 (CH), 129.9 (2xCH), 127.3 (2xCH), 125.6 (CH), 51.4 (CH_2), 48.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 17.8 (CH_3).

HRMS (EI, 70 eV) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ [$\text{M}+2$] $^+$: 333.0221; found: 333.0229, [M^+] 331.0242 ; found: 331.0242.

Compound 170: NaI (450 mg, 3.00 mmol) was added to a solution of **XXXVIII** (400 mg, 1.20 mmol) in dry acetone (5 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **170** (521 mg, 93%) as a colourless oil. Mixture of isomers, 10:2. Data of the major isomer.

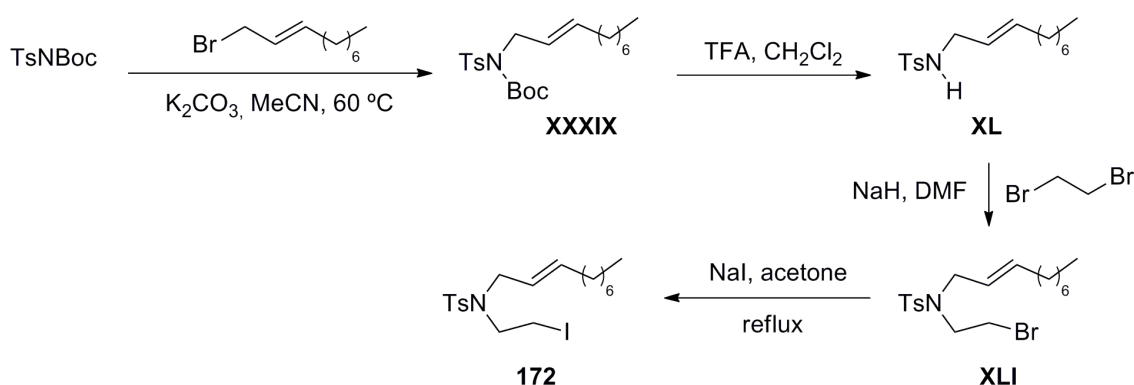
²⁵¹ C. A. M. Cariou, B. M. Kariuki, J. S. Snaith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3337-3348.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (ddt, *J* = 15.2, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 5.30 (dddd, *J* = 8.5, 5.3, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 143.7 (C), 131.4 (CH), 130.0 (C), 129.9 (2xCH), 127.3 (2xCH), 125.7 (CH), 51.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 2.3 (CH₂).

HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₃H₁₈INO₂S [M]⁺: 379.0103; found: 379.0102.

Synthesis of compound 172



Compound XXXIX: A suspension of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide (675 mg, 2.5 mmol), (*E*)-1-bromodec-2-ene (709 mg, 3.25 mmol) and K₂CO₃ (450 mg, 3.25 mmol) in MeCN (10 mL) was stirred at 60°C for 3h. The solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XXXIX** (982 mg, 96%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.32-1.17 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 150.9 (C), 144.0 (C), 137.6 (C), 135.8 (CH), 129.2 (2xCH), 128.2 (2xCH), 124.7 (CH), 84.1 (C), 48.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.29 (CH₂), 29.25 (CH₂), 29.18 (CH₂), 28.0 (3xCH₃), 22.8 (CH₂), 21.7 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₂H₃₅NO₄S [M+1]⁺: 410.2365; found: 410.2366.

Compound XL: To a solution of **XXXIX** (900 mg, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added an excess of trifluoroacetic acid (TFA). The resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. Then the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give a **XL** (590 mg, 90%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.59-5.47 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.37-1.12 (m, 10H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 143.4 (C), 137.2 (C), 135.2 (CH), 129.7 (2xCH), 127.3 (2xCH), 124.4 (CH), 45.5 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.20 (CH₂), 29.16 (CH₂), 29.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₇NO₂S [M]⁺: 309.1762; found: 309.1766.

Compound XLI: 1,2-dibromoethane (416 mg, 2.2mmol) was added over a solution of **XL** (500 mg, 1.7 mmol) and K₂CO₃ (305 mg, 2.2 mmol) in MeCN (10 mL). The mixture was stirred at 60°C for 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 2:8) to give **XLI** (238 mg, 35%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.64-5.53 (m, 1H), 5.28 (dt, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.48-3.34 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.37-1.16 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 143.6 (C), 137.0 (CH), 136.5 (C), 129.9 (2xCH), 127.3 (2xCH), 124.1 (CH), 51.5 (CH₂), 48.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.19 (CH₂), 29.15 (CH₂), 29.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₃₀BrNO₂S [M+1]⁺: 416.1214; found: 416.1240.

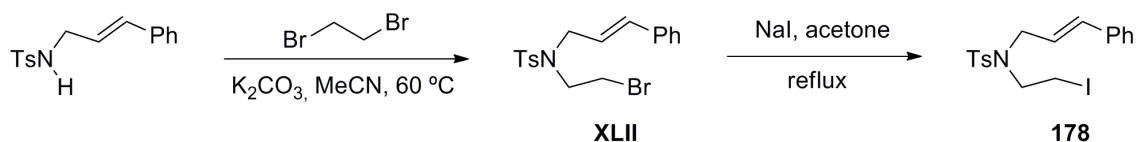
Compound 172: NaI (248 mg, 1.65 mmol) was added to a solution of **XLI** (225 mg, 0.55 mmol) in dry acetone (3 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **172** (228 mg, 91%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.64-5.52 (m, 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.37-1.16 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 143.6 (C), 136.9 (CH), 136.5 (C), 129.9 (2xCH), 127.2 (2xCH), 124.2 (CH), 51.1(CH₂), 49.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃), 2.3 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₃₀I NO₂S [M]⁺: 463.1042; found: 463.1038.

Synthesis of compound 178



Compound XLII: 1,2-dibromoethane (301 mg, 1.6 mmol) was added over a solution *N*-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide²⁵² (374 mg, 1.3 mmol) and K_2CO_3 (221 mg, 1.6 mmol) in MeCN (10 mL). The mixture was stirred for 24h at 60°C and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XLII** (296 mg, 58%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 6.7, 1.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 143.9 (C), 136.6 (C), 136.0 (C), 134.6 (CH), 130.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.3 (CH), 127.4 (2xCH), 126.7 (2xCH), 123.9 (CH), 51.7 (CH_2), 49.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 21.7 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ [M]⁺: 393.0398; found: 393.0395.

Compound 178: NaI (450 mg, 3 mmol) was added to a solution of **XLII** (500 mg, 1.4 mmol) in dry acetone (3 mL). The mixture was refluxed for 7h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **9** (228 mg, 91%) as a white solid.

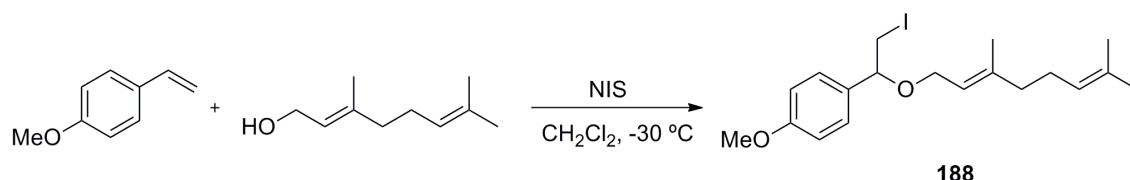
$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 5H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 143.8 (C), 136.6 (C), 136.0 (C), 134.4 (CH), 130.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.3 (CH), 127.3 (2xCH), 126.6 (2xCH), 123.9 (CH), 51.3 (CH_2), 50.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 2.21 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INO}_2\text{S}$ [M]⁺: 441.0259; found: 441.0259.

Synthesis of compound 188

²⁵² A. Farwick, J. U. Engelhart, O. Tverskoy, C. Welter, N. S. Umlauf, A. Quendolin, F. Rominger, G. Helmchen, K. Guenter; W. J. Kerr, *Adv. Syn. Catal.* **2011**, 353, 349-370.



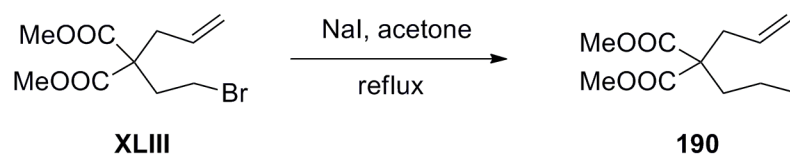
Compound 188: To a solution of 4-methoxystyrene (134 mg, 1mmol) and geraniol (308 mg, 2mmol) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) at -30°C , *N*-yodosuccinimide (338 mg, 1.5 mmol) was added. The solution was stirred at -30°C for 3 h. Then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat., with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95) to give **188** (390 mg, 94%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (ddd, J = 7.5, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.7 (C), 141.0 (C), 132.4 (C), 131.7 (C), 128.0 (2xCH), 124.1 (CH), 120.5 (CH), 114.1 (2xCH), 80.4 (CH), 65.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 39.7(CH_2), 26.4 (CH_2), 25.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 16.6 (CH_3), 11.3 (CH_2).

LRMS (EI, 70eV) m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2$ [M-I] $^+$: 287.20; found: 287.19.

Synthesis of compound 190



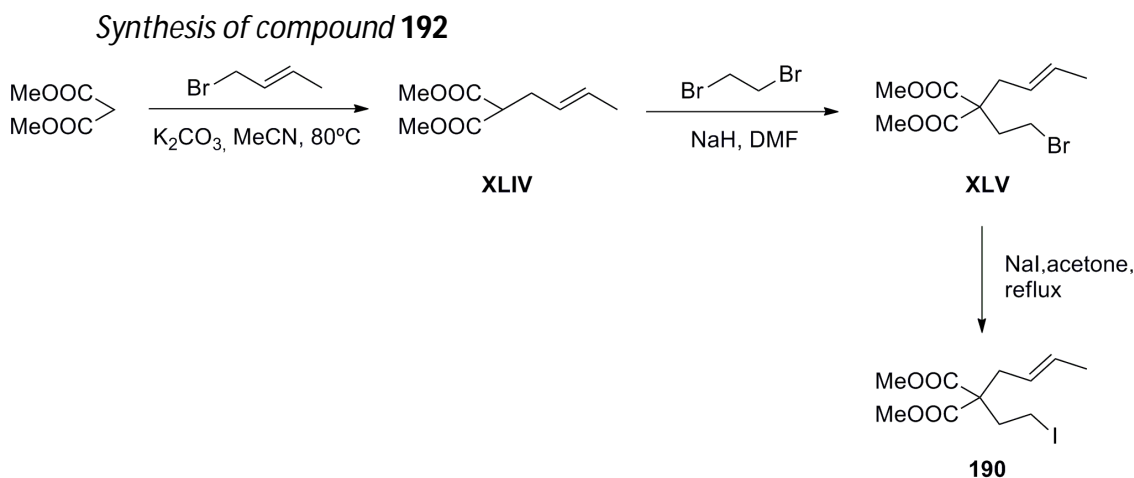
Compound 190: NaI (547 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of **VII**²⁵³ (500 mg, 1.8 mmol) in dry acetone (3 mL). The mixture was refluxed for 7h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **190** (554 mg, 94%) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 5.59 (ddd, J = 16.9, 15.8, 7.5 Hz, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.05 (dd, J = 8.9, 8.2 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.5 (2xC), 131.8 (CH), 119.8 (CH_2), 59.2 (C), 52.7 (2x CH_3), 37.9 (CH_2), 37.7 (CH_2), -2.5 (CH_2).

²⁵³ M. Szostak, A. Michal, J. Aube, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3878-3881.

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{10}H_{15}IO_4$ $[M+1]^+$: 327.0093; found: 327.0094.



Compound XLIV: 1-bromo-2-butene (1533 mg, 11.36 mmol) was added over a solution of dimethylmalonate (1000 mg, 7.57 mmol) and K_2CO_3 (1253 mg, 9.08 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 80°C during 3 h. Then K_2CO_3 was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **XLIV** (1077 mg, 76%) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²⁵⁴

Compound XLV: 1,2-dibromoethane (1619 mg, 8.61 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (344 mg, 8.61 mmol) and **XLIV** (1077 mg, 5.74 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 Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95) to give **XLV** (767 mg, 45%) as a yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.60-5.48 (m, 1H), 5.29-5.17 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 174.6 (C), 170.0 (C), 131.2 (CH), 124.1 (CH), 66.2 (CH_2), 54.0 (C), 53.0 (2x CH_3), 36.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 17.9 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{11}H_{17}BrO_4$ $[M]^+$: 292.0310; found: 292.0320.

Compound 192: NaI (982 mg, 6.55 mmol) was added to a solution of **XLV** (767 mg, 2.62 mmol) in dry acetone (10 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered

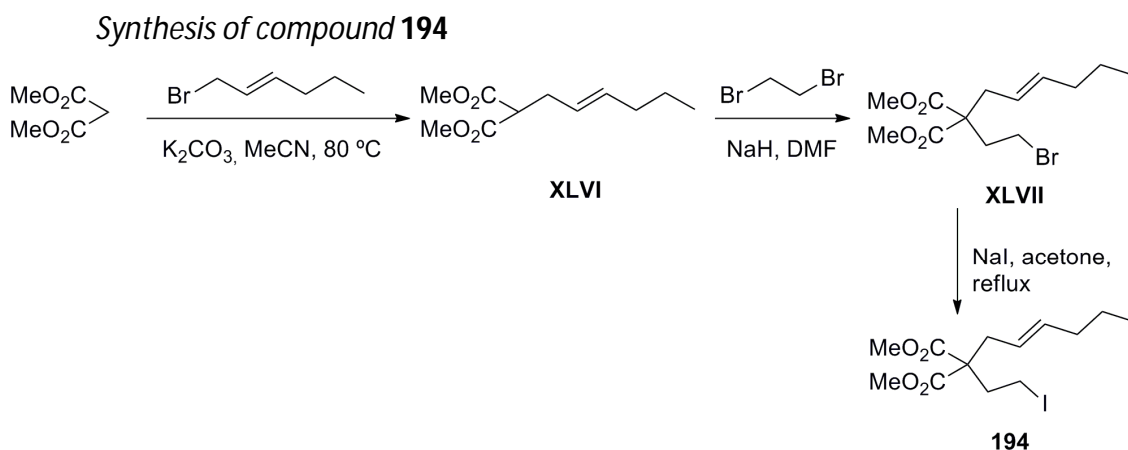
²⁵⁴ B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469-1473.

and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 5:95) to give compound **192** (890 mg, 82%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.55-5.46 (m, 1H), 5.24-5.14 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.7 (2xC), 130.5 (CH), 124.1 (CH), 59.4 (C), 52.6 (2xCH₃), 37.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 18.1 (CH₃), -2.2 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₇IO₄ [M]⁺: 340.0172; found: 340.0159.



Compound XLVI: 1-bromo-2-hexene (1180 mg, 7.28 mmol) was added to a solution of dimethylmalonate (800 mg, 6.07 mmol) and K₂CO₃ (1000 mg, 7.28 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 80°C during 16 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **XLVI** (610 mg, 47%) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²⁵⁵

Compound XLVII: following a similar procedure to the previously described for the preparation of compound **XLV**, compound **XLVII** was isolated as yellow oil (52 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.55-5.45 (m, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (2xC), 136.1 (CH), 123.0 (CH), 58.0 (C), 52.7 (2xCH₃), 36.8 (CH₂), 36.3 (CH₂), 34.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.7 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₁BrO₄ [M]⁺: 320.0623; found: 320.0614; [M+2]⁺: 322.0603, found: 322.0597.

²⁵⁵ F. Glorius; A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141-144.

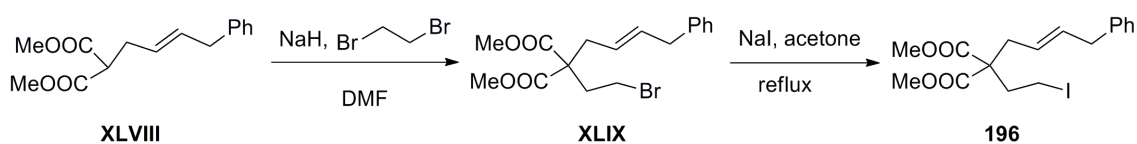
Compound 194: following a similar procedure to the previously described for the preparation of compound **192**, compound **194** was isolated as yellow oil (88 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.55-5.45 (m, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.8 (2xC), 136.1 (CH), 123.0 (CH), 59.5 (C), 52.7 (2xCH₃), 37.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.7 (CH₃), -2.2 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₁IO₄ [M]⁺: 368.0485; found: 368.0488.

Synthesis of compound 196



Compound XLIX: 1,2-dibromoethane (263 mg, 1.4 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (56 mg, 1.4 mmol) and **XLVIII**²⁵⁶ (190 mg, 0.7 mmol) in DMF (5 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 Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95) to give **XLIX** (128 mg, 50%) as a 10:1 mixture of *E*:*Z* isomers. Data of the major isomer:

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.69 (dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.37 (ddd, *J* = 15.0, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.8 (2xC), 140.1 (C), 134.7 (CH), 128.6 (4xCH), 126.2 (CH), 124.5 (CH), 58.0 (C), 52.7 (2xCH₃), 39.2 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 27.2 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₁BrO₄ [M]⁺: 368.0623, found: 368.0627. [M+2]⁺: 370.0603, found: 370.0607.

Compound 196: NaI (242 mg, 1.6 mmol) was added to a solution of **XLIX** (119 mg, 0.32 mmol) in dry acetone (3 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 5:95) to give compound **196** (110 mg, 83%) as a colourless oil.

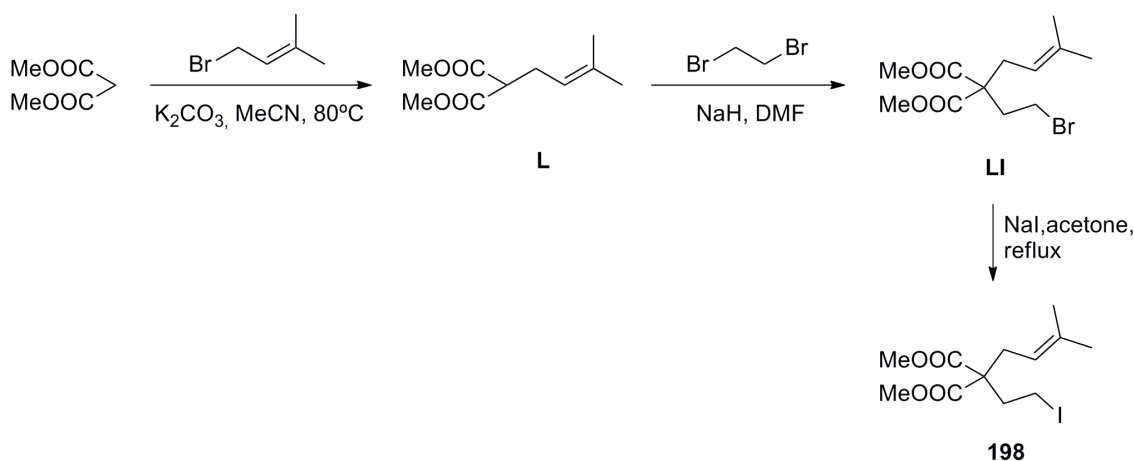
¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.37 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 2H).

²⁵⁶ J. Piera, K. Naerhi, J.-E. Baeckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6914-6917.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.6 (2xC), 140.1 (C), 134.6 (CH), 128.54 (2xCH), 128.53 (2xCH), 126.2 (CH), 124.5 (CH), 59.4 (C), 52.7 (2xCH₃), 39.1 (CH₂), 38.1 (CH₂), 36.5 (CH₂), -2.33 (CH₂).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IO}_4$ $[\text{M}]^+$ 416.0485, found: 416.0479.

Synthesis of compound **198**



Compound L: 1-bromo-3-methyl-2-butene (1353 mg, 9.08 mmol) was added over a solution of dimethylmalonate (1000 mg, 7.57 mmol) and K_2CO_3 (2089 mg, 15.14 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 80°C during 3 h. Then K_2CO_3 was filtrated and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **L** (1462 mg, 96%) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²⁵⁷

Compound LI: 1,2-dibromoethane (2062 mg, 10.97 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (439 mg, 10.97 mmol) and **L** (1462 mg, 7.31 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 Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95) to give **XV** (1270 mg, 55%) as a yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (2xC), 136.7 (C), 117.1 (C), 57.9 (2xCH₃), 52.8 (C), 36.4 (CH₂), 32.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.2 (CH₃), 18.0 (CH₃).

²⁵⁷ E. Nyfeler, P. Renaud, *Org. Lett.* **2008**, 10, 985-988.

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{12}H_{19}O_4$ $[M-Br]^+$: 227.13; found: 227.13.

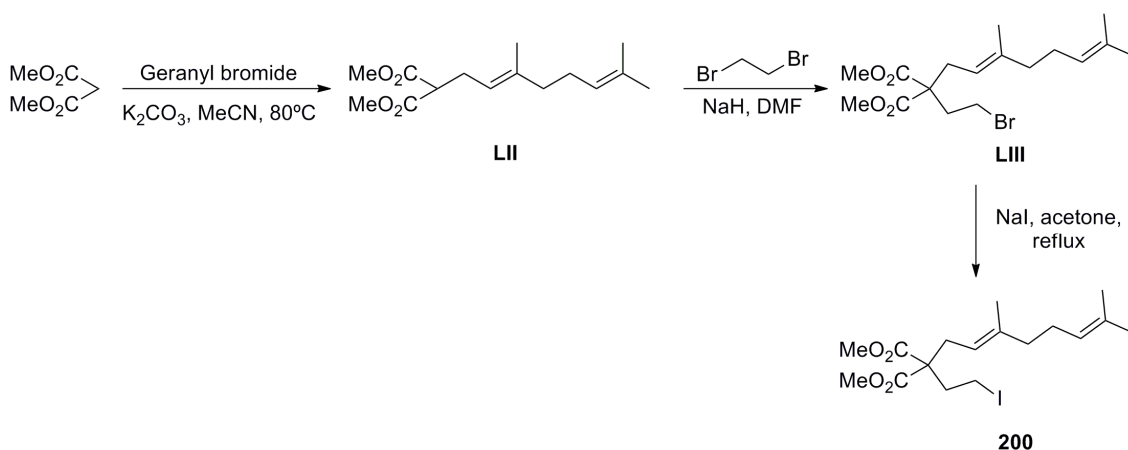
Compound 198: NaI (1466 mg, 9.77 mmol) was added to a solution of **LI** (1200 mg, 3.91 mmol) in dry acetone (10 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 5:95) to give compound **198** (1134mg, 82%) as a colourless oil.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = δ 4.91 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.0 (2xC), 136.6 (C), 117.1 (CH), 59.2 (C), 52.8 (CH_3), 52.4 (CH_3), 38.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 26.2 (CH_3), 18.0 (CH_3), -2.0 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{12}H_{19}IO_4$ $[M]^+$: 354.0328 ; found: 354.0330.

Synthesis of compound 200



Compound LII: Geranyl bromide (904 mg, 4.16 mmol) was added to a solution of dimethylmalonate (500 mg, 3.78 mmol) and K₂CO₃ (785 mg, 4.16 mmol) in MeCN (15 mL). The mixture was stirred at 80°C during 5 h. Then K₂CO₃ was filtrated and the solvent was removed. The residue was used for the next step without any further purification.

Compound LIII: Following a similar procedure to the previously described for the preparation of compound **XLV**, compound **LIII** was isolated as yellow oil (53 %, 2 steps).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.04-5.01 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.33 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (2xC), 140.1 (C), 131.7 (C), 123.9 (CH), 117.1 (CH), 57.9 (C), 52.7 (2x CH_3), 40.0 (CH_2), 36.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 16.2 (CH_3).

HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrO}_4$ $[\text{M}]^+$: 374.1093; found:.

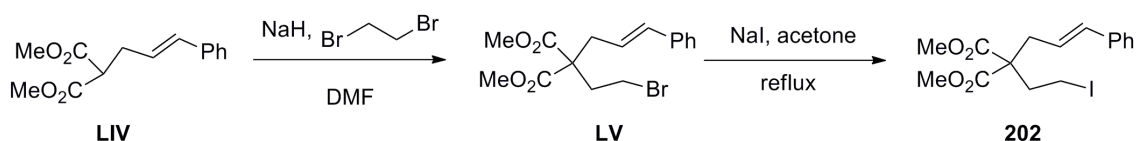
Compound 200: following a similar procedure to the previously described for the preparation of compound **192**, compound **200** was isolated as yellow oil (61 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.06 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.9 (2xC), 140.0 (C), 131.7 (C), 123.9 (CH), 117.1 (CH), 59.3 (C), 52.6 (2x CH_3), 40.0 (CH_2), 37.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 16.2 (CH_3), -2.0 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{IO}_4$ $[\text{M}]^+$: 422.0954; found: 422.0949.

Synthesis of compound **202**



Compound LV: 1,2-dibromoethane (1130 mg, 6 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (240 mg, 6 mmol) and **LV**²⁵⁸ (992 mg, 4 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 Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95) to give **LV** (665 mg, 47%) as a yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.14 (m, 5H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.02 (td, J = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.2 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.8 (2xC), 136.9 (C), 134.7 (CH), 128.7 (2xCH), 127.8 (CH), 126.4 (2xCH), 123.2 (CH), 58.2 (C), 52.9 (2x CH_3), 37.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 27.2 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$ $[\text{M}]^+$: 354.0467; found: 354.0462.

²⁵⁸ K. K. Kukkadapu, A. Ouach, M. Vaultier, M. Pucheault, P. Lozano, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4132-4135.

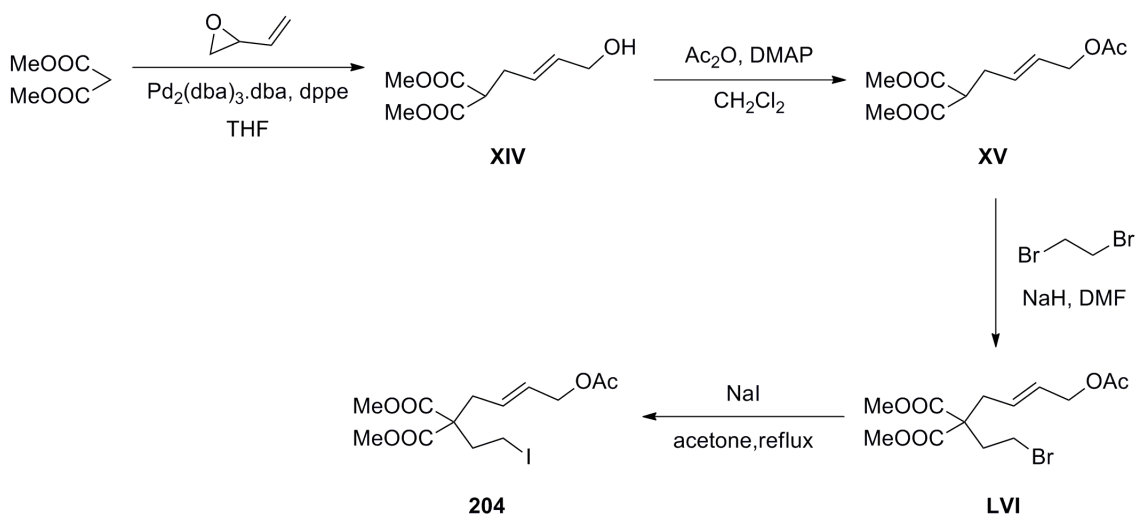
Compound 202: NaI (450 mg, 3 mmol) was added to a solution of **LV** (500 mg, 1.4 mmol) in dry acetone 5 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 5:95) to give compound **202** (467mg, 83%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.19 (m, 5H), 6.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.01 (dt, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, J = 3.4 Hz, 6H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 170.7 (2xC), 136.9 (C), 134.7 (CH), 128.7 (2xCH), 127.8 (CH), 126.4 (2xCH), 123.3 (CH), 59.7 (C), 52.9 (2xCH₃), 38.4 (CH₂), 37.3 (CH₂), -2.4 (CH₂).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₆H₁₉IO₄ [M]⁺: 402.0328; found: 402.0324

Synthesis of compound 204



Compound XIV: Butadiene monoxide (530 mL, 7.57 mmol) was added to a solution of the dimethylmalonate (1000 mg, 7.57 mmol), Pd(dba)₃.dba (66 mg, 0.38 mmol) and dppe (151 mg, 0.38 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then solvent was removed. The residue was filtered through a short silica pad to give **XX** (1345 mg, 88 %) as a colourless oil. Its spectroscopic data were identical to the reported compound.²³³

Compound XV: Ac₂O (678 mg, 6.65 mmol) was added to a solution of compound **XIV** (1345 mg, 6.65 mmol) and DMAP (811 mg, 6.65 mmol) in CH₂Cl₂ (15mL). The mixture was stirred for 1h and then solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 2:8) to give **XV** (1297 mg, 80%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.72-5.64 (m, 2H), 4.48 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.2 (3xC), 130.8 (CH), 127.4 (CH), 64.6 (CH_2), 52.7 (2x CH_3), 51.4 (CH), 31.6 (CH_2), 21.1 (CH_3).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_6$ $[\text{M}+1]^+$: 245.1025; found: 245.1017.

Compound LVI: 1,2-dibromoethane (1499 mg, 7.97 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (319 mg, 7.97 mmol) and **XV** (1297 mg, 5.31 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 Na_2SO_4 . The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 1:9) to give **LVI** (880 mg, 47 %) as a colourless oil.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.73-5.51 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.7 (C), 170.6 (2xC), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 64.4 (CH_2), 57.7 (C), 52.8 (2x CH_3), 36.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 26.9 (CH_2), 21.0 (CH_3).

HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrO}_6$: $[\text{M}+1]^+$: 350.0443, found: 351.0446; $[\text{M}+3]^+$: 353.0423, found: 353.0429.

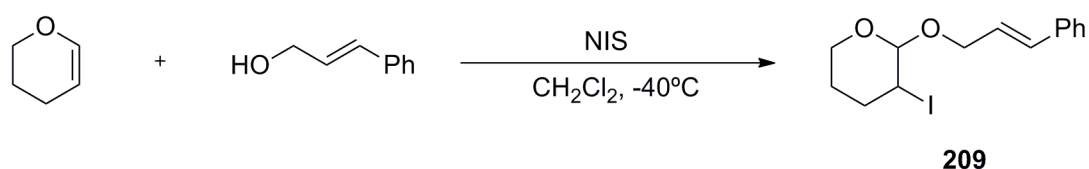
Compound 204: NaI (747 mg, 4.98 mmol) was added to a solution of **LVI** (700 mg, 1.99 mmol) in dry acetone (10 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **204** (650mg, 77%) as a colourless oil.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.70-5.47 (m, 2H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.3 (3xC), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 64.3 (CH_2), 59.1 (C), 52.7 (2x CH_3), 38.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 20.9 (CH_3), -2.7 (CH_2).

LRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M}-1]^+$: 271.12; found: 271.11.

Synthesis of compound 209



Under nitrogen atmosphere, the allylic alcohol (670 mg, 6 mmol) was added to a solution of 3,4-dihydro-2H-pyran (504 mg, 5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) at room temperature. After 5 min, the reaction mixture was cooled to -40°C , added *N*-

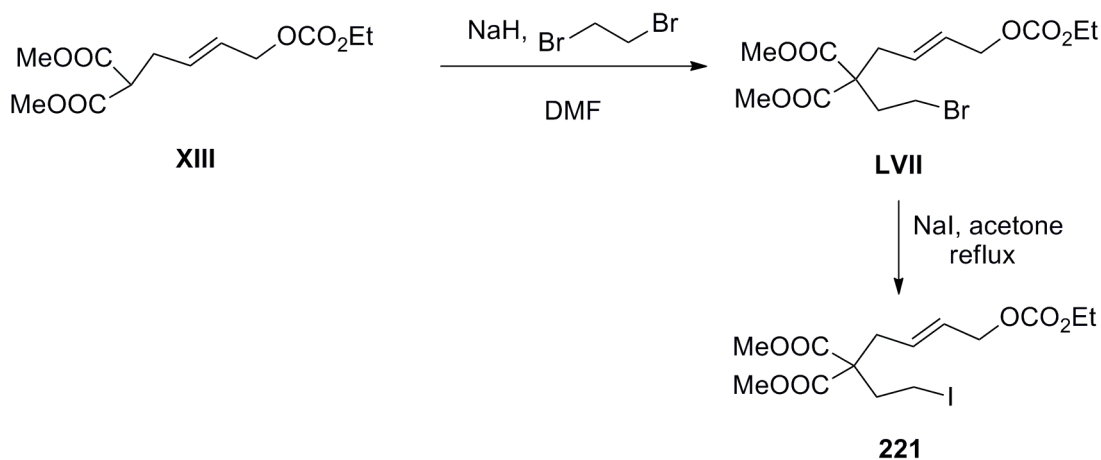
iodosuccinimide (1125 mg, 5 mmol) and allowed to reach 0°C in 3 hours. To the reaction mixture, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added, and stirred vigorously for 5 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Na₂SO₄ and solvent was removed. The residue was purified by column chromatography (EtOAc:Hexane, 5:95). to give compound **209** (1263mg, 73%) as a yellow oil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 136.7 (C), 133.0 (CH), 128.6 (2xCH), 127.8 (CH), 126.6 (2xCH), 125.2 (CH), 101.6 (CH), 68.7 (CH₂), 63.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 29.3 (CH), 25.7 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₇IO₂ [M]⁺: 344.0273, found: 344.0278.

Synthesis of compound **221**



Compound LVII: 1,2-dibromoethane (846 mg, 4.5 mmol) was added to a mixture of NaH (60%) (180 mg, 4.5 mmol) and **XIII**¹²⁹ (815 mg, 3 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 Na₂SO₄. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc:Hexane, 1:9) to give **LVII** (588 mg, 52 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 5.74-5.55 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.17 (tdd, *J* = 7.2, 5.9, 1.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.5 (2xC), 155.0 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 67.5 (CH₂), 64.1 (CH₂), 57.7 (CH₂), 52.8 (2xCH₃), 36.61 (CH₂), 36.55 (CH₂), 26.9 (CH₂), 14.4 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₄H₂₂BrO₇ [M+1]⁺: 380.0549, found: 381.0531; [M+2]⁺: 383.0528, found: 383.0551.

Compound 221: NaI (225 mg, 1.5 mmol) was added to a solution of **LVII** (190 mg, 0.5 mmol) in dry acetone (3 mL). The mixture was refluxed for 16h. Then NaI was filtered and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc: Hexane, 1:9) to give **48** (173 mg, 81%) as a colourless oil.

¹H-NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 5.77-5.56 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.08 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 9.1, 8.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.5 (2xC), 155.0 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 67.6 (CH₂), 64.2 (CH₂), 59.3 (C), 52.9 (2xCH₃), 38.2 (CH₂), 36.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), -2.7 (CH₂).

HRMS (EI, 70 eV) m/z calcd. for C₁₁H₁₆IO₄ [M-OCO₂Et]⁺: 339.0093, found: 339.0094.

General procedure for the Ni^I-Ti^{III} catalyzed reductive-type cyclization with H₂O (GP 11):

Ti^{III} stoichiometric procedure: Rigorously deoxygenated THF (10 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), NiCl₂ (0.04 mmol), PCy₃ (0.08 mmol) and Mn dust (1.6 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned dark green (about 15 min). A solution of the yodoalkyl derivative (0.2 mmol) and water (2 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred at room temperature for 16-24 h and then diluted with AcOEt, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding cyclic alkanes.

Ti^{III} catalytic procedure: Rigorously deoxygenated THF (10 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.08 mmol), NiCl₂ (0.04 mmol), PCy₃ (0.08 mmol), pyridinium chlorhidrate (0.4 mmol) and Mn dust (1.6 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (about 15 min). A solution of the yodoalkyl derivative (0.2 mmol) and water (2 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred at room temperature for 16-24 h and then diluted with AcOEt, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding products **175** (88 % yield), **181** (54% yield), **193** (75%, isolated as a 78:22 mixture of the reductive:Heck cycles), **199** (91%, isolated as a 2:1 mixture of the reductive:Heck cycles) and **203** (36% yield).

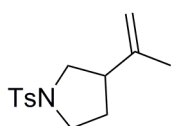
General procedure for the Ni^I-Ti^{III} catalyzed reductive-type cyclization with D₂O (GP 12):

Rigorously deoxygenated THF (10 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), NiCl₂ (0.04 mmol), PCy₃ (0.08 mmol) and Mn dust (1.6 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (about 15 min). A solution of the yodoalkyl derivative (0.2 mmol) and D₂O (2 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred at room temperature for 16-24 h and then diluted with AcOEt, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding deuterated products.

General procedure for the Ni^I-Ti^{III} catalyzed Heck-type cyclization (GP-13):

Rigorously deoxygenated THF (10 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.14 mmol), NiCl₂ (0.04 mmol), PPh₃ (0.08 mmol) and Mn dust (1.6 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (about 15 min). A solution of the yodoalkyl derivative (0.2 mmol) in THF (2 mL) and Me₃SiCl (0.8 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature for 16-24 h and then diluted with AcOEt, washed with HCl (10%), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding cyclic alkenes.

The following known compounds were isolated as pure samples and NMR spectra matched those previously reported: **165**,¹⁹⁹ **169**,²⁵⁹ **171**,²⁶⁰ **175**,^{56b} **179**,²⁶¹ **183**,²⁶² **185**,²⁶² **187**,²⁶² **208**,²⁶³ **210**,²⁶⁴ **211**,²⁶⁵ **213**,¹⁹⁴ **214**.¹⁹⁴

**Compound 168**

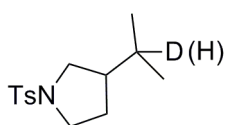
Following GP 13, **168** was obtained as a colourless oil

The reaction also gives a 11% of **169**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 11.2, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.73-1.56 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.8 (C), 143.5 (C), 134.1 (C), 129.8 (2xCH), 127.6 (2xCH), 110.9 (CH₂), 51.7 (CH₂), 47.8 (CH₂), 45.2 (CH), 30.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₉NO₂S [M]⁺: 265.1136; found: 265.1133.

**Compound 169**

Following GP 12, **169-d** was obtained as a colourless oil

²⁵⁹ K.-I. Min, T.-H. Lee, C. P. Park, D.-P. Kim, Z.-Y. Wu, H. H. Girault, I. Ryu, T. Fukuyama, M. Y. Takahide *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7063-7067.

²⁶⁰ M. Hojo, J. Yoshizawa, Y. Funahashi, R. Okada, S. Nakamura, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Heterocycles* **1998**, *49*, 85-88.

²⁶¹ H. Ohmiya, K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207-2213.

²⁶² Y. Kita, H. Nambu, N. Ramesh, G. Namakkal, G. Anilkumar, M. Gopinathan, M. Matsugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1157-1160.

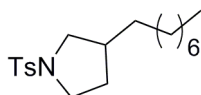
²⁶³ K. Takami, S. Mikami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6627-6636.

²⁶⁴ K. Fujita, H. Yorimitsu, K. Koichiro *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1727-1736.

²⁶⁵ I. Coldham, J.-C. Fernandez, K. N. Price, D. J. Snowden, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3788-3795.

Compound **169-d** was isolated with 80% yield and 43% of deuterium incorporation (calculated by analysing the HRMS).

HRMS (EI, 70 eV) m/z calcd. for $C_{14}H_{20}NO_2SD$ $[M]^+$: 268.1356; found: 269.1353.



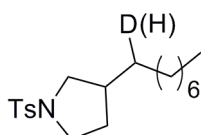
Compound 173

Following GP 11, **173** was obtained as a colourless oil

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.39-1.11 (m, 15H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.3 (C), 134.2 (C), 129.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 53.4 (CH₂), 47.7 (CH₂), 39.0 (CH), 33.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{19}H_{31}NO_2S$ $[M]^+$: 337.2075; found: 337.2076.

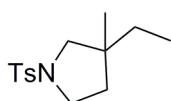


Compound 173-d

Following GP 12, **173-d** was obtained as a colourless oil

Compound **173-d** was isolated with 85% yield and 39% of deuterium incorporation (calculated by analysing the HRMS).

HRMS (EI, 70 eV) m/z calcd. for $C_{19}H_{30}NO_2SD$ $[M]^+$: 338.2138; found: 338.2130.



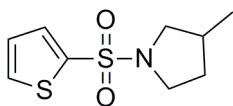
Compound 177

Following GP 11, **177** was obtained as a colourless oil

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.3 (C), 134.2 (C), 129.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 59.0 (CH₂), 46.9 (CH₂), 42.3 (C), 37.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 22.8 (CH₃), 21.66 (CH₃), 9.28 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for $C_{14}H_{21}NO_2S$ $[M]^+$: 267.1293; found: 267.1293



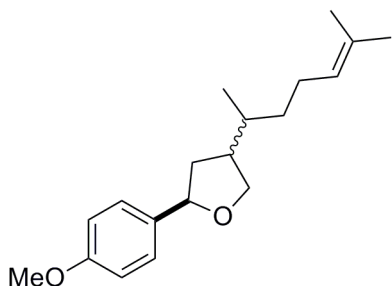
Compound 181

Following GP 11, **181** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.55 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 10.0, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.13 (tq, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.38 (dq, *J* = 12.4, 8.3 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C), 132.1 (CH), 131.6 (CH), 127.5 (CH), 55.1 (CH₂), 48.0 (CH₂), 33.5 (CH₂), 33.4 (CH), 17.6 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₉H₁₃NO₂S₂ [M]⁺: 231.0388; found: 231.0393.



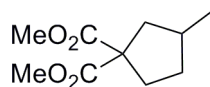
Compound 189

Following GP 11, **189** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.72 (td, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 19.5, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.53-1.30 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (C), 158.8 (C), 136.3 (C), 135.32 (C), 135.26 (C), 131.63 (C), 131.61 (C), 131.58 (C), 127.12 (CH), 127.10 (CH), 126.9 (CH), 124.69 (CH), 124.68 (CH), 124.65 (CH), 113.9 (CH), 113.8 (CH), 81.54 (CH), 81.46 (CH), 80.4 (CH), 80.3 (CH), 73.1 (CH₂), 72.9 (CH₂), 72.7 (CH₂), 55.42 (CH₃), 55.41 (CH₃), 46.9 (CH), 46.8 (CH), 45.0 (CH), 40.7 (CH), 40.4 (CH₂), 39.2 (CH₂), 38.9 (CH₂), 36.50 (CH), 36.45 (CH), 36.2 (CH), 36.13 (CH), 36.08 (CH₂), 35.92 (CH₂), 35.89 (CH₂), 35.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 25.9 (2xCH₃), 25.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 18.02 (CH₃), 17.95 (CH₃), 17.9 (CH₃), 17.80 (CH₃), 17.79 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₈O₂ [M]⁺: 288.2089; found: 288.2085.

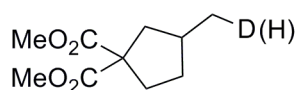
**Compound 191**

Following GP 11, **191** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 (s, 6H), 2.44 (dd, *J* = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.14 (dt, *J* = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.84 (td, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 1.24 (dq, *J* = 18.8, 9.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (2xC), 60.4 (C), 52.72 (CH₃), 52.71 (CH₃), 42.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.2 (CH), 19.7 (CH₃).

A good quality HRMS could not be obtained.

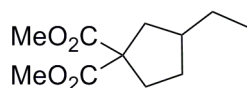
**Compound 191-d**

Following GP 12, **191-d** was obtained as a colourless oil

Compound **191-d** was isolated with 86% yield. The % of deuterium incorporation could not be calculated because a good quality HRMS could not be obtained. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra suggest an approximate 40-50% of deuterium incorporation. Representative NMR signals of the deuterated compound are:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02-1.95 (m, 2H, CH₂D).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (t, *J* = 19 Hz, CH₂D).

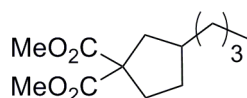
**Compound 193**

Following GP 11, **193** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.69 (s, 6H), 2.43 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.91 -1.75 (m, 2H), 1.67 (dd, *J* = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 1.33 (dq, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (2xC), 60.1 (C), 52.7 (2xCH₃), 41.7 (CH), 40.7 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 13.0 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₈O₄ [M]⁺: 214.1205; found: 214.1208.

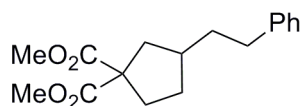
**Compound 195**

Following GP 11, **195** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 (s, 6H), 2.44 (dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.95 -1.80 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.35-1.19 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (2xC), 60.1 (C), 52.7 (2xCH₃), 41.1 (CH₂), 39.9 (CH), 35.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₂O₄ [M]⁺: 242.1518; found: 241.1443.



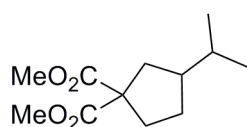
Compound 197

Following GP 11, **197** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.721 (s, 3H), 3.717 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 13.5, 9.3, 7.4 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 13.3, 9.8 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 12.6, 7.5, 3.8 Hz, 2H), 1.39-1.25 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C), 173.2 (C), 142.5 (C), 128.41 (2xCH), 128.40 (2xCH), 125.8 (CH), 60.1 (C), 52.7, (2xCH₃), 40.8 (CH₂), 39.5 (CH), 37.3 (CH₂), 35.0 (CH₂), 34.0 (CH₂), 32.1 (CH₂).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₂O₄ [M]⁺: 290.1518, found: 290.1521.



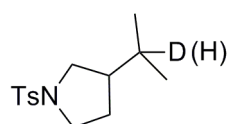
Compound 199

Following GP 11, **199** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 13.6, 9.7, 7.6 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.75 (dd, *J* = 13.1, 10.9 Hz, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.41 (qd, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.30 (ddd, *J* = 19.2, 12.6, 10.0 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (2xC), 61.4 (C), 54.02 (CH₃), 53.99 (CH₃), 48.7 (CH), 40.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 34.6 (CH₂), 31.7 (CH), 22.9 (CH₃), 22.8 (CH₃).

A good quality HRMS could not be obtained.

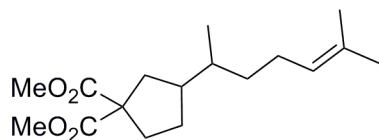


Compound 199-d

Following GP 12, **199-d** was obtained as a colourless oil

Compound **199-d** was isolated with a % of the Heck-type product and with 96% yield and 98% of deuterium incorporation (calculated by analysing the HRMS).

HRMS (EI, 70 eV) *m/z* calcd. for C₁₂H₂₀O₄D [M+1]⁺: 230.1503; found: 230.1502.

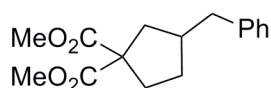
**Compound 201**

Following GP 11, **201** was obtained as a colourless oil. \approx 1:1 mixture of diastereoisomers

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.11-5.06 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H, one diastereoisomer), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H, other diastereoisomer).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.36 (C) (one diastereoisomer), 173.35 (C) (other diastereoisomer), 131.34 (C) (one diastereoisomer), 131.31 (C) (other diastereoisomer), 124.90 (CH), 60.0 (C) (one diastereoisomer), 59.9 (C) (other diastereoisomer), 52.73 (CH_3) (one diastereoisomer), 52.71 (CH_3) (other diastereoisomer), 45.80 (CH) (one diastereoisomer), 45.77 (CH) (other diastereoisomer), 39.3 (CH_2) (one diastereoisomer), 38.9 (CH_2) (other diastereoisomer), 37.4 (CH), 35.7 (CH_2) (one diastereoisomer), 35.6 (CH_2) (other diastereoisomer), 34.1 (CH_2) (one diastereoisomer), 34.0 (CH_2) (other diastereoisomer), 30.3 (CH_2) (one diastereoisomer), 29.9 (CH_2) (other diastereoisomer), 25.8 (CH_2) (one diastereoisomer), 25.5 (CH_2) (other diastereoisomer), 17.8 (CH_3), 17.59 (CH_3) (one diastereoisomer), 17.54 (CH_3) (other diastereoisomer).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 296.1988; found: 296.1986.

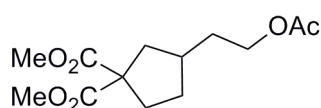
**Compound 203**

Following GP 11, **203** was obtained as a colourless oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.15 (dt, J = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 21.5, 10.7 Hz, 2H), 1.44-1.31 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.3 (C), 173.2 (C), 141.3 (C), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 126.0 (CH), 60.0 (C), 52.78 (CH_3), 52.77 (CH_3), 41.7 (CH_2), 41.4 (CH_2), 40.7 (CH), 34.0 (CH_2), 32.1 (CH_2).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 276.1362, found: 276.1366.

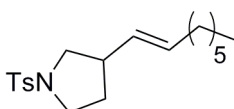
**Compound 205**

Following GP 11, **205** was obtained as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.48 (dd, *J* = 13.3, 7.2 Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.6, 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.36-1.22 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1 (2xC), 171.2 (C), 63.7 (CH), 59.9 (C), 52.8 (2xCH₃), 40.8 (CH₂), 36.8 (CH₂), 34.00 (CH₂), 33.99 (CH₂), 32.1 (CH₂), 21.1 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₁O₆ [M+1]⁺: 273.1338; found: 273.1332.



Compound 212

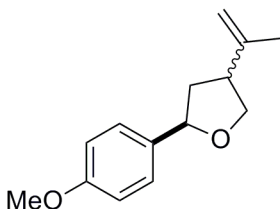
Following GP 13, **212** was obtained as a colourless oil

The reaction also gives a 10% of **173**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.43-5.36 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 9.8, 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 9.8, 8.7, 7.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.33-1.20 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (2xC), 132.4 (CH), 129.8 (2xCH), 129.1 (CH), 127.7 (2xCH), 53.2 (CH₂), 47.7 (CH₂), 41.8 (CH), 32.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 21.7 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₉NO₂S [M]⁺: 335.1919; found: 335.1921



Compound 215

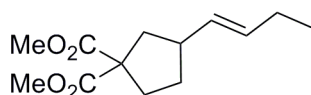
Following GP 13, **215** was obtained as a colourless oil.

4:1 mixture of *trans*:*cis* isomers.

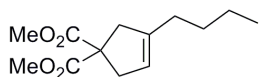
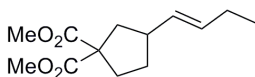
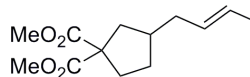
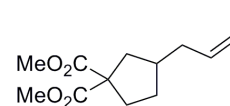
¹H NMR major (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (dd, *J* = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.98 (quint, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.5, 8.4, 5.9 Hz, 1H), 1.79 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H).

¹³C NMR major (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (C), 144.7 (C), 135.7 (C), 126.8 (2xCH), 113.7 (2xCH), 110.4 (CH₂), 80.1 (CH), 72.3 (CH), 55.3 (CH₃), 45.6 (CH₂), 39.1 (CH₂), 21.3 (CH₃).

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₈O₂ [M]⁺: 218.1307; found: 218.1309.

Compound 216

Following GP 13, **216** was obtained as a colourless oil. Mixture of diastereoisomers in variable ratio depending mainly on the reaction time. In a typical reaction, after 16 h at room temperature the ratio shown below is obtained.

**216-a****216-b****216-c****216-d**

(216-a : 216-b : 216-c : 216-d) = (1 : 0.6 : 1 : 1)

Compound 216-a:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.21-5.20 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (sext, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.0 (2xC), 142.3 (C), 120.1 (CH), 59.3 (C), 52.9 (2xCH₃), 43.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₃H₂₀O₄ [M]⁺: 240.1362; found: 240.1358.

Compound 216-c:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (dqt, J = 13.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dtq, J = 13.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.47 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.37-1.29 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (2xC), 129.0 (CH), 124.8 (CH), 60.1 (C), 52.8 (2xCH₃), 40.6 (CH₂), 40.1 (CH), 34.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 13.0 (CH₃).

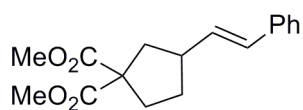
HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₃H₂₀O₄ [M]⁺: 240.1362; found: 240.1365.

Compound 216-b and 216-d:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.55-5.29 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.60-2.51 (m, 1H, **54-b**), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H, **54-b**), 2.30-2.27 (m, 1H, **54-d**), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 3H, **54-d**), 1.97-1.92 (m, 2H, **54-b**), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 1H, **54-d**), 1.64 (d, J = 5.1 Hz, 3H, **54-d**), 1.48-1.40 (m, 1H, **54-b**), 1.39-1.36 (m, 1H, **54-b**), 1.37-1.26 (m, 1H, **54-d**), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H, **54-b**).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C), 131.9 (CH, **54-b**), 131.5 (CH, **54-b**), 129.9 (CH, **54-d**), 126.1 (CH, **54-d**), 60.1 (C), 52.8 (CH₃), 43.0 (CH, **54-b**), 41.2 (CH₂, **54-b**), 40.6 (CH₂,

54-d), 39.9 (CH, **54-d**), 38.2 (CH₂, **54-d**), 34.1 (CH₂, **54-d**), 32.9 (CH₂, **54-b**), 31.8 (CH₂, **54-d**), 29.9 (CH₂, **54-b**), 25.6 (CH₂, **54-b**), 18.1 (CH₃, **54-d**), 14.0 (CH₃, **54-b**).



Compound 217

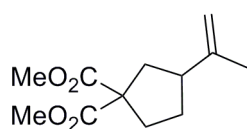
Following GP 11, **217** was obtained as a colourless oil

The reaction also gives a 3% of **197**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.30 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.40 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.5, 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 13.6, 9.7, 7.5 Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.14 (C), 173.06 (C), 137.5 (C), 132.8 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (2xCH), 127.2 (CH), 126.2 (2xCH), 60.1 (C), 52.87 (CH₃), 52.85 (CH₃), 43.4 (CH), 41.0 (CH₂), 34.1 (CH₂), 32.8 (CH₂).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₇H₂₀O₄ 288.1362, found: 288.1371.



Compound 218

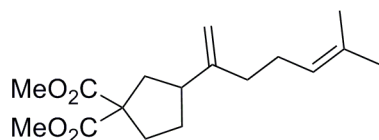
Following GP 11, **218** was obtained as a colourless oil

The reaction also gives a 15% of **199**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.50 (dt, J = 12.2, 7.6 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 13.5, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.97 (dt, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C), 173.1 (C), 146.7 (C), 109.5 (CH₂), 59.8 (C), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 46.6 (CH), 39.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 21.2 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₂H₁₈O₄ [M]⁺: 226.1205, found: 226.1206



Compound 219

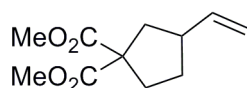
Following GP 11, **219** was obtained as a colourless oil

The reaction also gives a 12% of **201**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.11 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.39 (ddd, J = 13.6, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 173.2 (2xC), 150.8 (C), 131.9 (C), 124.2 (CH), 108.0 (CH₂), 59.7 (C), 52.9 (2xCH₃), 45.5 (CH), 39.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.8 (CH₃), 17.9 (CH₃).

HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 294.1831; found: 294.1826.



Compound 220

Following GP 11, **220** was obtained as a colourless oil

When the reaction was performed starting from **204**, 19% of the reduction product **205** was also obtained. When it was performed starting from **221**, 16% of the reduction product was also obtained.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.74 (ddd, J = 17.3, 10.1, 7.3 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 13.7, 8.7 Hz, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.47 (td, J = 19.0, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1 (2xC), 141.0 (CH), 114.0 (CH₂), 60.0 (C), 52.8 (2xCH₃), 43.8 (CH), 40.6 (CH₂), 34.0 (CH₂), 32.3 (CH₂).

A good quality HRMS could not be obtained by EI technique.

GENERAL CONCLUSIONS

- We have demonstrated that Ti^{III} can catalyse allylation, crotylation and prenylation of carbonyl compounds, Würtz-type coupling and reduction reactions, in the presence of palladium complexes, from stable and easily handled allylic carboxylate starting materials. The addition reaction can also be carried out intramolecularly to yield five- and six-membered cyclic products with good stereoselectivities. Notably, this Ti/Pd bimetallic system is especially convenient for the allylation of ketones, which are infrequent substrates in other related protocols. From a mechanistic point of view, the role of all the involved metallic species must be clarified to develop an enantioselective version of this reaction. In this sense, Ti(III) intermediates seem to play a key role in the Barbier-type reactions.

- We have developed a general Ti/Pd mediated regioselective propargylation of aldehydes and ketones using stable propargylic carbonates as pronucleophiles, which takes place at room temperature under mild conditions. Regardless of its interest for organic synthesis, this reaction has scarce precedents in literature. Interestingly, the reaction can be carried out using substoichiometric amounts of both Ti and Pd precatalysts, retaining in most of the cases the yields and the regio- and stereochemical profile.

- We have developed a novel Ti/Pd mediated intramolecular Michael-type allylation reaction, which takes place at room temperature or below, under mild conditions. Novel complex structures difficult to achieve by other methodologies are obtained in one step by this procedure.

We have developed an efficient protocol for the catalysis of two interesting reactions, namely a reductive and a Heck-type cyclization of alkyl iodides of broad substrate scope. Both reactions proceed under very mild conditions and benefit from the good match between the Ti(III) free radical agent and the Ni chemistry. The bivalency of this protocol makes it unique because is able to catalyse two kind of reactions which normally proceed via two different reaction mechanisms. Moreover this hybrid organometallic-radical process allows circumventing some drawbacks of a formal Heck reaction of alkyl halides. Noteworthy the excellent HAT capabilities of the Ti(III)-aquacomplexes ensure the preference for a reductive ending step using similar reaction conditions, yielding the corresponding cyclic products in high yields.

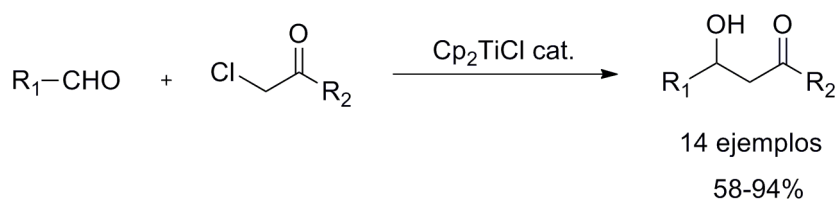
ANEXOS

A. REACCIONES TIPO REFORMATSKY CATALIZADA POR Ti^{III} ENTRE α -HALOCETONAS Y ALDEHÍDOS.

De forma general se puede definir la reacción de Reformatsky como el proceso resultante de la inserción de un metal en un enlace carbono-halógeno activado por un grupo carbonilo (carbonil-derivado) en posición vecinal, seguido del acoplamiento del enolato que forma un aldehído, cetona u otro electrófilo presente en el medio. Esta reacción fue desarrollada en 1887 por Reformatsky, presentando en sus trabajos originales el acoplamiento entre etil- α -haloacetatos y aldehídos o cetonas promovido por Zn en polvo.²⁶⁶

Como se ha comentado en la Introducción General de esta Tesis Doctoral, el complejo Cp₂TiCl es capaz de promover la adición tipo Reformatsky de α -haloésteres no ramificados sobre aldehídos.^{37,38}

En el artículo adjunto se extiende la reactividad del titanoceno(III) en este tipo de reacciones tipo Reformatsky, desarrollándose un nuevo método para el acoplamiento de α -halocetonas y aldehídos con el que se obtienen α -hidroxi-cetonas en condiciones de reacción neutra.



²⁶⁶ S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1212.

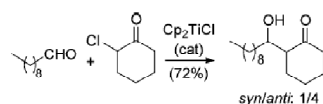
Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between α -Halo Ketones and Aldehydes

Rosa E. Estévez, Miguel Paradas, Alba Millán, Tania Jiménez, Rafael Robles,* Juan M. Cuerva,* and J. Enrique Oltra*

Department of Organic Chemistry, University of Granada, Faculty of Sciences, Campus Fuentenueva s/n, E 18071 Granada, Spain

roltra@ugr.es; jmcuerva@ugr.es; rrobles@ugr.es

Received October 9, 2007



We describe the first Ti-catalyzed Reformatsky-type coupling between α -halo ketones and aldehydes. The reaction affords β -hydroxy ketones under mild, neutral conditions compatible with ketones and other electrophiles. The catalytic cycle possibly proceeds via bis(cyclopentadienyl)titanium enolates.

As long ago as 1887, Reformatsky reported the coupling between ethyl α -haloacetates and aldehydes or ketones promoted by zinc dust, thus establishing the basis of the Reformatsky reaction.¹ Currently, the Reformatsky reaction is considered in a broad sense as being the process that results from the insertion of a metal into a carbon–halogen bond activated by a carbonyl-, carbonyl-derived, or carbonyl-related group in a vicinal (or vinylogous) position, followed by coupling of the enolate thus formed with aldehydes, ketones, or other kinds of electrophile.^{2a} In recent years, the Reformatsky reaction has been the subject of renewed interest, due largely to the replacement of heterogeneous zinc dust by homogeneous metals and metal derivatives, which have helped to improve the poor stereochemical control of the classic Reformatsky reaction and facilitated the development of metal-catalyzed versions of the process, among other advantages.^{2,b} In this context, Little and co-workers introduced the use of Cp_2TiCl_2 , a mild, homogeneous, single-electron-transfer reagent⁴ to promote the Reformatsky-type reaction between α -halo esters and aldehydes.⁵ This method proceeds at room temperature under mild conditions and affords good yields (78–95%) of β -hydroxy esters but requires stoichiometric proportions of Cp_2TiCl_2 . Subsequently, Cozzi and co-workers developed a titanium-catalyzed version of the process, using

$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ as scavenger, which gives moderate yields of β -hydroxy esters.⁶ Here we extend the Ti-based procedure to the Reformatsky-type coupling between α -halo ketones and aldehydes to obtain β -hydroxy ketones (aldol-like products) under neutral conditions. The reaction is catalyzed by substoichiometric proportions of the titanium complex, using Mn dust as stoichiometric reductant and a combination of Me_3SiCl and 2,4,6-collidine, developed in our laboratory, as titanocene-regenerating agent.⁷

Because Mn dust (unlike Zn) does not promote Reformatsky reactions,^{5,6,8} we chose this metal to generate Cp_2TiCl_2 for our experiments to avoid Zn-derived competing processes, which might generate misleading observations.^{5,6,9} Thus, on the basis of our own experience with Ti-catalyzed reactions,¹⁰ we anticipated the catalytic cycle depicted in Scheme 1.

According to our hypothesis, an α -halo ketone such as **1** would react with 2 equiv of $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ to give a titanium(IV) enolate such as **2**, releasing 1 equiv of $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ (Scheme 1). Enolate **2** could subsequently react with an aldehyde (**3**) to give adduct **4**. Titanocene-regenerating agent **5**, presumably derived from the Me_3SiCl /collidine mixture used,^{7a} would generate Cp_2TiCl_2 from **4**, releasing **6**, which after the final acidic quenching would give the desired β -hydroxy ketone **7**. Eventually the Mn present in the medium would reduce $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ to $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}_2$, thus closing the catalytic cycle.

(4) Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride (Nugent's reagent) can be generated in situ by stirring commercial Cp_2TiCl_2 with Zn or Mn dust in THF, where it exists as an equilibrium mixture of the monomer Cp_2TiCl_2 and the dinuclear species $(\text{Cp}_2\text{TiCl}_2)_2$; see: (a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 986–997. (b) Encmarck, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7853–7864. (c) Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 2041–2044. (d) Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1359–1371. For the sake of clarity, we represent this complex as Cp_2TiCl_2 .

(5) Parrish, J. D.; Shelton, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* 2003, 5, 3615–3617.

(6) Sgreccia, L.; Bandini, M.; Morganti, S.; Quintavalla, A.; Umami-Rouchi, A.; Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* 2007, 692, 3191–3197.

(7) For the Me_3SiCl /2,4,6-collidine combination as titanocene-regenerating agent, see: (a) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* 2003, 5, 1933–1938. For pioneering work on collidine hydrochloride and other pyridine hydrochloride derivatives, see: (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12849–12859.

(8) In fact, after 6 h of stirring decanal (**8**) with 9 (2 equiv), Mn dust (8 equiv), 2,4,6-collidine (8 equiv), and Me_3SiCl (4 equiv) in the absence of **11**, an 81% yield of **8** was recovered unchanged and only a trace of coupling product **10** was detected. Comparison of this result with that presented in entry 1 of Table 1 (80% yield of **10** after the same reaction time) indicated that under our conditions the potential Reformatsky reaction promoted by $\text{Mn}/\text{Me}_3\text{SiCl}$ would be substantially slower than the Ti-catalyzed process.

(9) It may be presumed that not only Cp_2TiCl_2 but also Zn plays an important role in $\text{Zn}/\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ -promoted Reformatsky reactions; see: (a) Ding, Y.; Zhao, Z.; Zhou, C. *Tetrahedron* 1997, 53, 2899–2906. (b) Chen, L.; Zhao, G.; Ding, Y. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2611–2614.

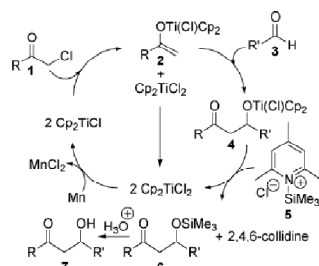
(10) (a) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* 2004, 2628–2629. (b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 1778–1788. (c) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5803–5806. (d) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14911–14921. (e) Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* 2006, 8, 3433–3436.

(1) Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887, 20, 1210–1212.

(2) For a recent review, see: (a) Ocampo, R.; Dolbier, W. R., Jr. *Tetrahedron* 2004, 60, 9325–9374. For recent reports on Reformatsky-type reactions catalyzed by SmI_2 , $[\text{C}(\text{Mn}(\text{salen}))]$, low-valent Fe, and Co, see: (b) Lannou, M. I.; Hélon, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron* 2003, 59, 10551–10565. (c) Orsini, F.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1909–1911. (d) Cozzi, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 2951–2954. (e) Durandetti, M.; Périchon, J. *Synthesis* 2006, 1542–1548. (f) Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 465–468.

(3) Cozzi, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 2568–2571.

SCHEME 1. Anticipated Cycle for the Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between α -Halo Ketones and Aldehydes



To check our hypothesis, we treated decanal (**8**) with chloroacetone (**9**) (2 equiv), a substoichiometric proportion of Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv), Mn dust (8 equiv), 2,4,6-collidine (8 equiv),¹¹ and Me_2SiCl (4 equiv) in THF at rt. Thus, after 6 h of stirring we obtained an 80% yield (isolated product) of 4-hydroxytridecan-2-one (**10**) (Table 1). No formation of the corresponding conjugated alkenone (dehydration product) was detected under the mild conditions employed. This preliminary result in support of our hypothesis prompted us to study the Ti-catalyzed Reformatsky-type coupling between **9** and other aliphatic aldehydes (**11**, **13**, **15**, **17**, **19**, and **21**) under the same conditions (Table 1). Thus, we obtained the expected β -hydroxy ketones (**12**, **14**, **16**, **18**, **20**, and **22**) in yields (isolated products) ranging from a moderate 58% to a good 92%. Ti-catalyzed coupling between **9** and **13** gave a 7/3 mixture of Cram/anti-Cram addition products, showing moderate diastereofacial selectivity. Moreover, the Ti-catalyzed coupling of **9** with carbohydrate derivative **21** gave a 9/1 mixture of 1'*R* and 1'*S* epimers of **22**. In contrast, the Ti-catalyzed coupling between **9** and citronellal (**15**), the stereogenic center of which is farther than in **13**, showed no stereoselection. Neither was stereoselection observed for the Ti-catalyzed coupling of **9** with the glyceraldehyde derivative **19**.

Subsequently, we studied the Ti-catalyzed coupling between decanal (**8**) and different α -halo ketones (**23**, **25**, **26**, **28**, **30**, **31**, and **33**) (Table 2).

In this way, we obtained β -hydroxy ketones **24**, **27**, **29**, **32**, and **34** in yields (isolated products) ranging from an acceptable 61% to a high 94% (Table 2). It should be noted that chloro (**23** and **28**) and bromo ketones (**25** and **30**) gave similar results, suggesting that the nature of the halide atom is irrelevant for our process, at least as far as chlorides and bromides are concerned. Moreover, Ti-catalyzed coupling between 2-chlorocyclohexanone (**33**) and **8** gave mainly the 2*R**,1'*R** stereoisomer of **34**.¹⁴ This stereoselectivity is similar to that reported for bis(cyclopentadienyl)titanium enolates.¹⁵ Nevertheless, we observed no stereoselection for the Ti-catalyzed coupling of acyclic halo ketones **28**, **30**, and **31** with decanal (**8**) (Table 2).

(11) 2,4,6-Collidine can be recovered at the end of the experiment by simple acid–base extraction; see ref 7b.

(12) Stereochemical assignments were made by comparing NMR data with those previously described. For product **14**, see: (a) Heathcock, C. H.; Flippin, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667–1668. For product **22**, see: (b) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2749–2754.

TABLE 1. Ti-Catalyzed Coupling between Chloroacetone (**9**) and Aliphatic Aldehydes **8**, **11**, **13**, **15**, **17**, **19**, and **21**

Aldehyde	Product	Yield
8	10	80%
11	12	92%
13	14	69% ^a
15	16	91% ^b
17	18	68%
19	20	38% ^c
21	22	61% ^c

^a Mixture of 4*R**,5*R** and 4*S**,5*R** diastereomers¹² in a ratio of 7/3. ^b 1/1 mixture of stereoisomers. ^c Mixture of 1'*R* and 1'*S* epimers¹² in a ratio of 9/1.

In contrast to the results described above for aliphatic aldehydes, aromatic aldehydes were not suitable substrates for our reaction, it being well-known that they are prone to undergo pinacolization reactions in the presence of Cp_2TiCl_2 .¹⁶ In fact, when we treated a mixture of benzaldehyde and chloroacetone under our conditions we did not detect any formation of 4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one. Furthermore, other substrates, such as ketones (2-decanone, acetophenone), esters (ethyl benzoate, ethyl acetoacetate), and nitriles (benzyl cyanide), proved to be inert under our conditions. These observations

(13) Stereochemical assignments were made by comparing NMR data with those previously described for the closely related 2-(1-hydroxybutyl)-cyclohexanone; see: Le Roux, C.; Gaspard-Houglumane, H.; Dubac, J.; Jaud, J.; Vignaux, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835–1839.

(14) Stereoselectivity increased until a 8/1 ratio of 2*R**,1'*R** and 2*S**,1'*R** diastereomers when we carried out the reaction at -20 °C using 1.1 equiv of Cp_2TiCl_2 .

(15) Murphy, P. J.; Procter, G.; Russell, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2037–2040.

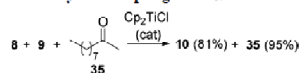
(16) (a) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718. (b) Ganssler, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457–458. (c) Ganssler, A.; Dauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070–2071. (d) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248. (e) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125–131.

JOC Note

TABLE 2. Ti-Catalyzed Coupling between Decanal (8) and α -Halo Ketones 23, 25, 26, 28, 30, 31, and 33

α -Halo Ketone	Product	Yield
		93%
		94%
		80%
		72% ^a
		71% ^a
		61% ^a
		72% ^a

^a 1/1 mixture of stereoisomers. ^b Mixture of 2*R**,1*R** and 2*S**,1*R** diastereomers in a 4/1 ratio.¹²

SCHEME 2. Discrimination between Aldehyde 8 and Ketone 35 by the Ti-Catalyzed Coupling with α -Halo Ketone 9

suggested that our procedure might be chemospecific for aldehydes. Thus, when we treated an equimolar mixture of decanal (8) (1 equiv) and 2-decanone (35) (1 equiv) with chloroacetone (9) (2 equivs) and a substoichiometric proportion of Cp_2TiCl (0.2 equiv) we obtained an 81% yield of β -hydroxy ketone 10, recovered 2-decanone unchanged, and (consequently) did not detect 4-hydroxy-4-methyldodecan-2-one (Scheme 2).

This discrimination between an aldehyde and a ketone is noteworthy, especially because this has not been reported for Reformatsky-type reactions catalyzed by other metals.^{2b-f}

In conclusion, we describe here the first Ti-catalyzed Reformatsky-type coupling between α -halo ketones and aldehydes. The reaction affords medium-to-high yields of β -hydroxy ketones at room temperature under mild, neutral conditions compatible with ketones and other electrophiles. Stereochemical evidence supports the idea that the catalytic cycle proceeds via bis(cyclopentadienyl)titanium enolates. At the moment we are undertaking a more thorough investigation into this reaction mechanism and trying to develop an enantioselective version of the process.

Experimental Section

The following known compounds were isolated as pure samples and their NMR spectra matched those reported: 12,¹⁷ 14,^{12a} 18,¹⁸ and 22.^{12b}

1618 *J. Org. Chem.*, Vol. 73, No. 4, 2008

General Procedure for Ti-Catalyzed Couplings between α -Halo Ketones and Aldehydes. Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred until it turned lime green (about 15 min). Subsequently, a solution of aldehyde (1 mmol), α -halo ketone (2 mmol), and 2,4,6-collidine (8 mmol) in THF (2 mL) and Me_3SiCl (4 mmol) were added, and the mixture was stirred for 6 h. A saturated solution of KHSO_4 (40 mL) was then added, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc), and isolated products were characterized by spectroscopic techniques. When water was used instead of the KHSO_4 solution, a β -trimethylsilyloxy ketone was obtained (see product 36 in the Supporting Information).

Ti-Catalyzed Chemospecific Coupling of Chloroacetone with Decanal in the Presence of 2-Decanone. Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial Cp_2TiCl_2 (31 mg, 0.13 mmol) and Mn dust (282 mg, 3.84 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred until it turned lime green. Subsequently, a solution of decanal (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanone (100 mg, 0.64 mmol), and chloroacetone (118 mg, 1.28 mmol) in THF (2 mL) followed by 2,4,6-collidine (542 mg, 4.48 mmol) and Me_3SiCl (278 mg, 2.56 mmol) were added, and the mixture was stirred for 6 h. A saturated solution of KHSO_4 (40 mL) was then added, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc 4/1) giving β -hydroxy ketone 10 (101 mg, 81%) and 2-decanone (95 mg, 95%).

Compound 10: colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.10–3.95 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.60–1.20 (m, 16H), 0.85 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 210.3 (C), 67.7 (CH), 50.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.3 (CH_3) (one carbon signal was not observed); IR (film) 3391, 1637 cm^{-1} ; FAB/HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Na m/z 237.1830, found m/z 237.1832.

Compound 16: colorless oil; 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16–4.04 (m, 1H), 3.00 (brs, 1H, OH), 2.62–2.42 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.00–1.86 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40–1.00 (m, 5H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 210.1 (C), 131.3 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 65.9 (CH), 65.4 (CH), 50.9 (CH_2), 50.4 (CH_2), 44.0 (CH_2), 43.9 (CH_2), 37.0 (CH_2), 36.8 (CH_2), 30.9 (CH_3), 29.2 (CH), 28.8 (CH), 25.8 (CH_3), 25.6 (CH_2), 25.5 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.2 (CH_3), 17.8 (CH_3), 17.8 (CH_2) (some carbon signals were not observed); IR (film) 3426, 1636 cm^{-1} ; FAB/HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ Na m/z 235.1674, found m/z 235.1673.

Compound 20: colorless oil; 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.12–4.08 (m, 1.5H, isomer a), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.5H, isomer a), 3.98–3.90 (m, 1.5H, isomer b), 3.84 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 0.5H, isomer b), 3.14 (brs, 0.5H, OIL, isomer a), 2.84 (dd, $J = 17.4, 2.0$ Hz, 0.5H, isomer a), 2.75 (brs, 0.5H, OIL, isomer b), 2.70 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 0.5H, isomer b), 2.60 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 0.5H, isomer a), 2.57 (dd, $J = 17.4, 3.0$ Hz, 0.5H, isomer b), 2.20 (s, 3H), 1.44 (s, 1.5H, isomer a), 1.39 (s, 1.5H, isomer b), 1.35 (s, 1.5H, isomer a), 1.33 (s, 1.5H, isomer b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 209.8 (C), 208.2 (C), 109.7 (C), 109.6 (C), 77.8 (CH), 77.6 (CH), 69.2 (CH), 67.9 (CH), 67.1 (CH_2), 65.7 (CH_2), 46.6 (CH_2), 46.4 (CH_2), 31.0 (CH_3), 30.9 (CH_3), 26.8 (CH_3), 26.5 (CH_3), 25.3 (CH_3), 25.2 (CH_3); IR (film) 3428,

(17) Shulman, H.; Markarov, C.; Ogawa, A. K.; Romesberg, F.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10743–10753.

(18) Tang, Z.; Yang, Z.; Chen, X.; Cun, L.; Mi, A.; Jing, Y.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9285–9289.

1637 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 211.0946, found m/z 211.0946.

Compound 24: white solid; mp 97–98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.29 (brs, 1H, OH), 3.14 (dd, $J = 17.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 17.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.62–1.25 (m, 16H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 201.0 (C), 136.8 (C), 133.5 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 67.8 (CH), 45.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) (one carbon signal was not observed); IR (KBr) 3378, 1679 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 299.1987, found m/z 299.1987.

Compound 27: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.94–3.88 (m, 1H), 3.12 (brs, 1H, OH), 2.60 (dd, $J = 17.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 17.8, 9.1$ Hz, 1H), 1.48–1.16 (m, 16H), 1.06 (s, 9H), 0.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 218.0 (C), 68.0 (CI), 44.5 (C), 43.2 (CI₂), 36.6 (CI₂), 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.4 (CH_3), 25.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3) (two carbon signals were not observed); IR (film) 3433, 1638 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 279.2300, found m/z 279.2301.

Compound 29: colorless oil; roughly 1:1 mixture of *syn/anti* stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (m, 0.5H, *syn* isomer), 3.64 (m, 0.5H, *anti* isomer), 2.85–2.70 (m, 1H, OH), 2.58 (quint, $J = 7.3$ Hz, 0.5H, *anti* isomer), 2.53 (dq, $J = 7.3, 3.3$ Hz, 0.5H, *syn* isomer), 2.23 (s, 3H), 1.53–1.16 (m, 14H), 1.10 (d, $J = 7.3, 1.5$ Hz, *syn* isomer), 1.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.5H, *anti* isomer), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 213.9 (C), 213.8 (C), 76.8 (CH), 70.1 (CH), 52.3 (CH), 51.0 (CH), 34.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_3), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_3), 26.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.7 (CH_3), 10.2 (CH_3) (some carbon signals were not observed); IR (film) 3414, 1698, 1635 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 251.1987, found m/z 251.1988.

Compound 32: colorless oil; 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98–7.90 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.42–7.18 (m, 7H), 4.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H, *isomer a*), 4.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.5H, *isomer b*), 4.38–4.28 (m, 1H), 2.90 (brs, 1H, OH) 1.42–1.16 (m, 16H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 201.2 (C), 201.0 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 135.2 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 73.8 (CH), 72.6 (CH), 60.9 (CH), 58.8 (CH), 34.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3) (some carbon signals were not observed); IR (film) 3430, 1637 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 375.2300, found m/z 375.2298.

Compound 34:¹⁹ colorless oil; mixture of *syn/anti* stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (m, 0.5H, *syn* isomer), 3.72 (m, 0.5H, *anti* isomer), 3.41 (d, $J = 4.0, 0.5$ Hz, OII, *anti* isomer), 2.45–1.21 (m, 25H), 0.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H); IR (film) 3464, 1701 cm^{-1} .

Acknowledgment. We thank the Spanish MEC (project CTQ2005-08402/BQU, grant to R.E.E.) and the “Junta de Andalucía” (group FQM339, grant to M.P.) for financial support. We also thank our English colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

Supporting Information Available: Reformatsky-type reactions promoted by stoichiometric proportions of Cp_2TiCl . Copies of NMR spectra for all products reported. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO702189K

(19) Findlay, J. A.; Desai, D. N.; Macaulay, J. B. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 3303–3304.

B. REACCIONES TIPO BARBIER DE CROFILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS POR TITANOCENO(III)

El desarrollo de metodologías que permitan la obtención de productos de forma regio- y estereoselectiva es uno de los principales objetivos en química orgánica. Si, además, en este tipo de reacciones se generan dos centros estereogénicos adyacentes, el interés por este proceso es mayor. Este es el caso de las reacciones de crofilación de grupos carbonilos.

En este contexto, como se ha comentado en la Introducción al Capítulo I de esta Tesis Doctoral, se han desarrollado multitud de protocolos tipo Barbier mediados por distintos metales (Sn, Sm, Zn, B, In, Cr entre otros) para la alilación de compuestos carbonílicos, que en algunos casos son aplicables a reacciones de crofilación. Sin embargo, estas metodologías suelen estar limitadas al empleo de aldehídos como electrófilos.

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado distintas reacciones basadas en la química del titanoceno(III), como reacciones de alilación, prenilación o propargilación de compuestos carbonílicos empleando los correspondientes haluros como pronucleófilos, que tienen como intermedio común un complejo nucleofílico de titanoceno(IV). Por otro lado es conocido que los complejos de crofil-titanio presentan una excelente γ -regioselectividad y *anti* estereoselectividad en adiciones a grupos carbonilos.

En el artículo adjunto, se presentan los resultados obtenidos en la reacción de crofilación de aldehídos y cetonas empleando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III).

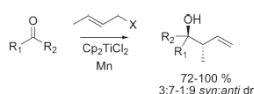
Titanocene(III)-Promoted Barbier-type Crotylation of Carbonyl Compounds

Iris Sancho-Sanz, Delia Miguel, Alba Millán,
Rosa E. Estévez, Juan L. Oller-López,
Enrique Álvarez-Manzaneda, Rafael Robles,
Juan M. Cuerva, and José Justicia*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences,
University of Granada, C. U. Fuentenueva s/n,
18071 Granada, Spain

jjusti@ugr.es

Received November 13, 2010

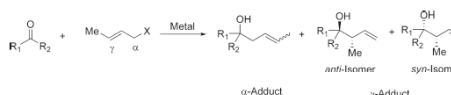


A mild, highly regio- and stereoselective method for the crotylation of aldehydes and ketones mediated/catalyzed by titanocene(III) is described. Optimized conditions permit the selective generation of γ -adducts in high yields together with high stereoselectivity, with a predominance of *anti* stereoisomers.

Regio- and stereoselective addition of crotyl metals to carbonyl compounds allows the creation of two new adjacent stereogenic centers in only one step (see Scheme 1), which is an important process in organic synthesis.¹ Within this context, Barbier-type protocols,² in which the crotyl metal intermediates are generated “in situ” from the crotyl halide and the corresponding metal, are attractive from a practical point of view because prior preparation of the organometallic intermediate is circumvented. Thus, for example, Barbier-type protocols

based on Cr,³ Sm,⁴ Mn,⁵ Zn,⁶ Cd,⁷ Sn,⁸ or In⁹ have been developed. Among them, those in which the active metal is in a homogeneous phase present some advantages derived from a better control of the reaction conditions and reproducibility. One remarkable example of this case is the *anti* stereoselective Cr(II)-mediated³ crotyl additions, although it is restricted to aldehydes as electrophiles. Therefore, the development of a general regioselective and stereoselective Barbier-type crotyl addition under homogeneous conditions is desirable.

SCHEME 1. General Crotylation Reaction under Barbier Conditions



In this sense, we have recently described that Cp₂TiCl₂, a mild single-electron transfer (SET) reagent extensively studied by RajanBabu and Nugent,¹⁰ Gansäuer,¹¹ and our group,¹² is able to promote mild, chemo- and regioselective

(5) (a) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics* **1982**, *1*, 1249–1251. (b) Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049–7052.

(6) (a) Pétrier, C.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910–912. (b) Maton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731–2737. (c) Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1297–1300.

(7) Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4795–4797.

(8) (a) Nakami, J.; Otera, J.; Suzio, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 191–193. (b) Zha, Z.; Quiao, S.; Jiang, J.; Wang, Y.; Miao, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2521–2527.

(9) (a) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831–1835. (b) Li, X.-R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1535–1538.

(10) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.

(11) (a) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859. (b) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltenmeyer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910. (c) Gansäuer, A.; Rosales, A.; Justicia, J. *Synlett* **2006**, 927–929. (d) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127. (e) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gorenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371. (f) Gansäuer, A.; Fan, C.-A.; Keller, F.; Keil, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485. (g) Gansäuer, A.; Fan, C.-A.; Piestert, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916–6917. (h) Gansäuer, A.; Fleckhaus, A.; Lafont, M. A.; Okkel, A.; Kotsis, K.; Anoop, A.; Neese, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999. (i) Gansäuer, A.; Worgull, D.; Knebel, K.; Huth, I.; Schnakenburg, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882–8885. (j) For relevant reviews, see: Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573. (k) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Fan, C.-A.; Worgull, D.; Piestert, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.

(12) (a) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788. (b) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921. (c) Justicia, J.; Campaña, A. G.; Bazzi, B.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576. (d) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526. (e) Campaña, A. G.; Bazzi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519. (f) Paradás, M.; Campaña, A. G.; Jiménez, T.; Robles, R.; Oltra, J. E.; Buñuel, E.; Justicia, J.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748–12756. (g) For a relevant review, see: Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91.

(1) (a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, **2001**; p 1210. (b) For a list of metals capable of promoting Barbier-type allylations, see: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**; pp 1126–1133.

(2) Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110–111.

(3) (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181. (b) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *118*, 12349–12357. (c) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140–1141. (d) Lee, J.-Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837–1839. (e) Cr(II) with *syn* selectivity: Bandani, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327–2329. (f) For relevant reviews, see: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991–1045. (g) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424.

(4) Sm(II) usually gives mixtures of α - and γ -regioisomers: (a) Collin, J.; Bied, C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 629–630. (b) Hamman-Gaudinet, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6585–6588. (c) Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hélon, F.; Lannon, M.-I.; Namy, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989–2995. (d) Cp₂Sm yields preferably *anti* diastereoisomers: Takaki, K.; Kusudo, T.; Uehori, S.; Nishiyama, T.; Kamata, T.; Yokoyama, M.; Takehira, K.; Mokioka, Y.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4299–4304. (e) Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187–189.

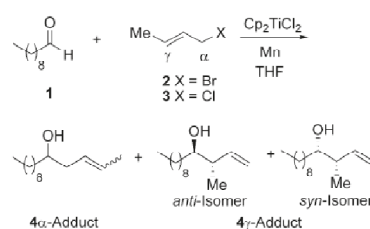
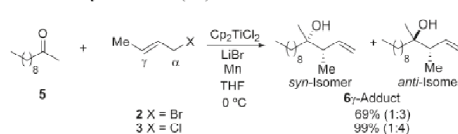
Sancho-Sanz et al.

TABLE 1. Titanocene(III)-Mediated Barbier-type Crotylation of **1**

entry	halide	temp	LiBr (mol %)	products, yield, ($\alpha\gamma$)	isomeric relationship (<i>syn:anti</i>)
1	2	rt		4 α + 4 γ 50%, (1:1)	2:3
2	3	rt		4 α + 4 γ 92%, (1:9)	1:3
3	2	0 °C		4 α + 4 γ 77% (1.5:8.5)	1:3.4
4	2	-20 °C		4 α + 4 γ 93%, (1:9)	1:9
5	2	rt	150	4 γ 50%	1:4
6	2	0 °C	150	4 γ 99%	1:4
7	2	-20 °C	150	4 γ 90%	1:4
8	3	0 °C		4 α + 4 γ 92%, (1.5:8.5)	3:7
9	3	-20 °C		N. R.	
10	3	rt	150	4 γ 75%	3:7
11	3	0 °C	150	4 γ 80%	1:3
12	3	-20 °C	150	4 γ 75%	1:3

allylation, prenylation, and propargylation reactions of aldehydes and also ketones using the corresponding activated halides as pronucleophiles.¹³ The efficiency of this protocol seems to be based in the in situ generation of the corresponding nucleophilic titanocene(IV) complexes. Taking into account that it is known that crotyl titanium complexes have shown excellent γ -regio- and *anti* stereoselectivity when they are added to carbonyl compounds,¹⁴ we wonder if the previously reported Ti-based procedures¹³ could be extended to the corresponding regio- and stereoselective crotylation reaction. Herein, we want to communicate a novel and mild Cp₂TiCl-promoted method for the crotylation of aldehydes and ketones with complete regioselectivity and interesting *anti* stereoselectivities. Additionally, this method can be carried out using substoichiometric amounts of Cp₂TiCl.

We began the study of this reaction using decanal (**1**) as model aldehyde (Table 1 and Scheme 2). In this case, stoichiometric amounts of Cp₂TiCl (2.5 mmol), generated in situ by stirring of commercial Cp₂TiCl₂ (2.5 mmol) and Mn dust (8 mmol), and crotyl halides **2** and **3** (2 mmol) in THF, were first tried at different temperatures. At room temperature, mixtures of α - and γ -regioisomers were

SCHEME 2. Barbier-type Crotylation of Aldehyde **1** Mediated by Titanocene(III) under Different ConditionsSCHEME 3. Barbier-type Crotylation of 2-Decanone (**5**) Mediated by Titanocene(III) under Different Conditions

obtained, although in different ratios (Table 1, entries 1 and 2). When the temperature was decreased to 0 °C, we could observe in the case of crotyl halide **2** an improvement in yield and regioselectivity (entry 3). At -20 °C, an even better yield and regioselectivity could be obtained (entry 4). On the other hand, Cp₂TiCl is unable to promote the homolytic dissociation of the C–Cl bond at that temperature, and therefore, no reaction takes place when crotyl chloride **3** was used (entry 9). Although a 9:1 mixture of regioisomers could be considered acceptable if both isomers can be separated by column chromatography, as it is the case, we fortunately found that the addition of LiBr (1.5 mmol) was able to remove the undesirable α -regioisomer (entries 5–7 and 10–12). In agreement with the previous results, the better yield was obtained at 0 °C using crotyl bromide **2** as a pronucleophile (entry 6) with a minor reduction of stereoselectivity.

With these precedents in mind, we used these optimized reaction conditions (0 °C and LiBr) in the crotylation of a model ketone, 2-decanone (**5**). To our delight, regioisomer **6 γ** was exclusively obtained using both crotyl halides **2** (69%) and **3** (99%) as pronucleophiles (Scheme 3). Regarding the stereoselectivity, an interesting 1:3 and 1:4 mixture of *syn:anti* stereoisomers was obtained (Scheme 3). It is worth noting that stereoselective reaction of the γ -substituted allylic metals with simple ketones instead of aldehydes has been rarely reported.¹⁵ This fact is probably due to the difference in steric demand between two substituents on the carbonyl carbon, which leads to smaller stereoselection in ketones than in aldehydes.

This result shows that the better conditions for the selective crotylation of ketones were identical to those used above

(13) (a) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* 2004, 2628–2629. (b) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazzi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chem.—Eur. J.* 2009, 15, 2774–2791. (c) Justicia, J.; Sancho-Sanz, I.; Álvarez-Manzaneda, E.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 2295–2300.

(14) *anti* selectivity: (a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* 1985, 118, 1441–1454. (b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 1140–1141. (c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 921–922. (d) Collins, S.; Dean, W. P.; Ward, D. G. *Organometallics* 1988, 7, 2289–2293. (e) Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4154–4158. (f) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3881–3882. (g) *syn* selectivity: Reetz, M. T.; Saurwald, M. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2292–2293. (h) Dolle, R. E.; Nicolou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1691–1694.

(15) (a) Nowrouzi, F.; Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 2631–2634, and references cited therein. (b) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 6313–6316, and references cited therein.

TABLE 2. Titanocene(III)-Mediated Barbier-type Crotylation of Carbonyl Compounds 7–17

Entry	Carbonyl compound	halide	Products, (yields, (<i>syn:anti</i>))
1		2	 18 (84%, (1:4))
2		2	 19 (86%, (0:4:1)) ^a
3		2	 20 (75%, (1:4))
4		2	 21 (72%, (1:4)) ^b
5		2	 22 (34%, (3:7)) ^c
6		3	 23 (87%) ^b
7		3	 24 (100%, (1:4)) ^b
8		3	 25 (96%, (3:7)) ^b
9		3	 26 (50%, (3:7)) ^b
10		3	 27 (98%, (1:4))
11		3	 28 (84%, (3:7))

^aIsomer proportions refer to 1,2-*syn*:1,2-*anti*:2,3-*anti*. ^bStereochemistry has been tentatively assigned based on the known compounds **4γ**, **18**–**20**, and **27**–**28**. ^c1:1 mixture of α : γ regioisomers.

for aldehydes, but using chloride **3** instead of bromide **2**. This halide preference has been observed and explained by us in precedent papers.^{13b,c,16}

We then decided to extend our study to other carbonyl compounds with different substitution patterns. We submitted these carbonyl compounds to the optimized reaction conditions mentioned above. The results are listed in Table 2.

We obtained good to excellent yields (50–100%) for crotylation products **18**–**28**, with complete regioselectivity to the γ -isomers, and, in general, with good stereoselectivities (entries 1–4, 7, and 10). The reaction took place with

(16) Moreover, it is known that the nature of the halide coordinated to titanocene(III) also affects the *syn:anti* stereoselection; see ref 14b.

TABLE 3. Titanocene(III)-Catalyzed Barbier-type Crotylation of Carbonyl Compounds 1, 5, 12, 14, 16, and 17

entry	carbonyl compound	halide	products, (yields, (<i>syn:anti</i>))
1	1	2	4 γ (92%, (1:4))
2	5	3	6 γ (93%, (3:7))
3	12	3	23 (70%)
4	14	3	25 (100%, (3:7))
5	16	3	27 (90%, (3:7))
6	17	3	28 (100%, (3:7))

aliphatic, aromatic, and α,β -unsaturated aldehydes and ketones, which are normally unreactive in Cr(II)-mediated reactions,³ showing the versatility and usefulness of our method. Interestingly, the absence of cyclopropane-opening compounds in the crotylation of ketone **15** (entry 9) suggests that ketyl radical intermediates are not involved in this reaction.^{13b,c} One exception to this excellent behavior is constituted by benzaldehyde (**11**) (entry 5). In this case, a mixture of α : γ regioisomers and pinacol coupling products¹⁷ was obtained. Interestingly, the addition of crotyl bromide to benzaldehyde (**11**) has been described under similar conditions by Roy et al., obtaining exclusively the γ -regioisomer as a 1:1 mixture of *syn:anti* stereoisomers.¹⁸ The only difference between the protocols is the use of different metals, Zn dust instead Mn dust, for the reduction of Cp₂TiCl₂ to generate the active complex Cp₂TiCl. A control reaction pointed out that the use of Zn dust in the absence of Cp₂TiCl₂ gives the same results in yield and stereochemistry (*syn:anti* 1:1) as those reported by Roy. Noteworthy, similar control reactions using Mn dust showed that, in our reaction conditions, this metal is unable to promote Barbier-type reactions.

Taking into account that organometallic catalysis plays an important role in both laboratory and industrial organic synthesis,¹⁹ we decided to assay a Ti-catalyzed version of our crotylation process. To this end, we require a Ti(III)-regenerating agent able to reintroduce the final Ti(IV) species in the catalytic cycle. In this case, a simple mixture of Mn dust (8 equiv), Me₃SiCl (4 equiv), and 2,4,6-collidine (7 equiv) as a regenerating agent allows the use of substoichiometric amounts of Cp₂TiCl₂ (0.2 equiv).^{12,13,20} Under these reaction conditions, we treated carbonyl compounds **1**, **5**, **12**, **14**, **16**, and **17** with halides **2** or **3**, obtaining in excellent yields the corresponding alcohols **4γ**, **6γ**, **23**, **25**, **27**, and **28**, respectively (Table 3), retaining the *anti* stereoselectivity. These results support the viability of the catalytic version, using titanocene amounts 1 order of magnitude lower than in the stoichiometric procedure, and point out the potential synthetic value of the Ti-catalyzed Barbier-type crotylation process for a wide range of substrates, as aliphatic, aromatic, and α,β -unsaturated carbonyl compounds.

From a mechanistic point of view, the isolation of two different regioisomers can be correlated with the existence of

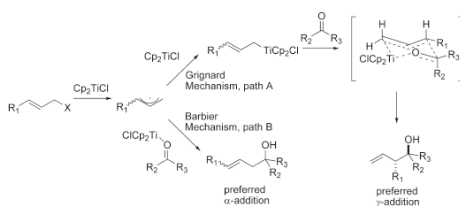
(17) (a) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* 1997, 457–458. (b) Paradas, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Alvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3616–3619.

(18) Jana, S.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6575–6577.

(19) For recent overviews on organometallic catalysts, see: (a) Shibasaki, M.; Yamamoto, Y., Eds. *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*; Wiley VCH: Weinheim, Germany, 2004. (b) Roberts, S. M.; Xiao, J.; Whittall, J.; Pickett, T. E., Eds. *Catalysis for Fine Chemical Synthesis. Metal Catalysed Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions*; Wiley: New York, 2004; Vol. 3.

(20) The excess of Mn and 2,4,6-collidine can be recovered at the end of the experiments by filtering and simple acid–base extraction. Subsequently, both recovered collidine and Mn dust can be used in further experiments.

SCHEME 4. Barbier-type Crotylation of Aldehydes and Ketones with Crotyl Halides



two main mechanistic pathways. After the initial Cp_2TiCl -promoted SET event, a crotyl radical is generated from the corresponding crotyl halide. A subsequent trapping of this radical by Cp_2TiCl yields a crotyltitanocene(IV) complex, which can undergo the corresponding γ -regioselective Grignard-type addition to the carbonyl compound via a chair-like transition state (Scheme 4, path A).²¹ This mechanism also justifies the high *anti* selectivity observed in the final products. On the other hand, α -regioisomers are proposed to derive from the direct addition of the transient crotyl radical²² to Cp_2TiCl -coordinated carbonyl compound²³ (Scheme 4, path B). Moreover, our experimental observations can be also correlated with this assumption. Thus, for example, a decrease in temperature would only affect mechanism B, owing to the fact that the formation of crotyltitanocene(IV) by combination of two radicals has a small energy of activation.^{13b,24} Therefore, an increase of γ -regioisomers was observed. Additionally, the use of Li^+ as an additive to avoid the generation of the α -regioisomer can be related to its Lewis acidity. It can compete with titanium species for the coordination with the carbonyl group, disfavoring the mechanism B. Moreover, the counteranion (Cl^-) can also coordinate with the titanocene(III), generating a coordinatively saturated complex unable to interact with the carbonyl compound.^{25,26}

In conclusion, we have described a novel procedure for the crotylation of a wide range of aldehydes and ketones promoted by the titanocene(III) complex under mild reaction conditions that is compatible with many functional groups. Mixtures of α - and γ -adducts in different proportions were

(21) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243–246.

(22) The existence of crotyl radicals as intermediates in this reaction was confirmed by carrying out some experiments with 3-chloro-1-butene as a pronucleophile. The results were identical to those obtained from crotyl chloride.

(23) Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.

(24) It is generally assumed that coupling reactions between free radicals do not require any activation energy because new bonds are formed rather than existing ones broken; see: Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Harper & Row: New York, 1987; p 738.

(25) This assumption is supported by the fact that LiBF_4 cannot completely drive the reaction to the γ -isomer.

(26) Eneærker, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864.

obtained under standard conditions. Interestingly, a single change in the reaction conditions (temperature and addition of LiBr) allowed the selective production of γ -adducts in high yield and stereoselectivity. The *anti* isomer was formed predominantly. The use of substoichiometric amounts of titanocene(III) was also studied, yielding similar results. This method constitutes an excellent alternative for other well-known crotylation processes, such as the Nozaki–Hiyama–Kishi reaction, which do not work with ketones as electrophiles.

Experimental Section

General Procedure for Ti^{III} -Mediated Barbier-type Crotylation of Carbonyl Compounds. Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (2.5 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of carbonyl compound (1 mmol), allylic halide (2 mmol), and LiBr (1.5 mmol when indicated) in THF (1 mL) was then added dropwise for 5 min, and the mixture was stirred for a further 6 h at room temperature, 0 °C, or –20 °C (when indicated). The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc . The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. Products **4**, **6**, and **18–28** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.²⁷ The yields are listed in Tables 1 and 2.

General Procedure for Ti^{III} -Catalyzed Barbier-type Crotylation of Carbonyl Compounds. Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of carbonyl compound (1 mmol), allylic halide (2 mmol), LiBr (1.5 mmol), and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (1 mL) was then added dropwise for 5 min, and finally, Me_3SiCl (4 mmol) was added. The mixture was stirred for a further 6 h at 0 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of KHSO_4 and extracted with EtOAc . The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. Products **4y**, **6**, **23**, **25**, **27**, and **28**, were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.²⁷ The yields are listed in Table 3.

Acknowledgment. We thank the Regional Government of Andalucía (project P09-FQM-1745) for financial support. I.S.-S. and A.M. thank MICINN for their FPI and FPU grants. J.J. thanks the University of Granada for his contract. We thank Prof. J. E. Oltra for his early contribution to this work. Finally, we thank Dr. J. Trout of the University of Granada Scientific Translation Service for revising our English text.

Supporting Information Available: General experimental details and ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra of all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(27) All new compounds are fully described in the Supporting Information.