

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DOCTORADO EN QUÍMICA

NUEVAS APLICACIONES DE LA QUÍMICA DEL
TITANOCENO(III):
REDUCCIÓN DE RADICALES CARBONADOS
Y SÍNTESIS BIOINSPIRADA
DE ESQUELETOS TERPÉNICOS

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL
presentada por

TANIA JIMÉNEZ TRUJILLO

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA
con mención de DOCTOR INTERNACIONAL

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Tania Jiménez Trujillo
D.L.: GR 1726-2013
ISBN: 978-84-9028-564-0

La doctorando TANIA JIMÉNEZ TRUJILLO y los directores de la tesis JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL y JOSÉ JUSTICIA LADRÓN DE GUEVARA, 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, Diciembre 2012

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva
Carvajal

Fdo.: M. Tania Jiménez
Trujillo

Fdo.: Dr. José Justicia Ladrón
de Guevara

Los doctores JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL y JOSÉ JUSTICIA LADRÓN DE GUEVARA,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “NUEVAS APLICACIONES DE LA QUÍMICA DEL TITANOCENO(III): REDUCCIÓN DE RADICALES CARBONADOS Y SÍNTESIS BIOINSPIRADA DE ESQUELETOS TERPÉNICOS ”, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada Tania Jiménez Trujillo y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Diciembre 2012.

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Dr. José Justicia Ladrón de Guevara

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN GENERAL.

LOS COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) COMO HERRAMIENTAS EN QUÍMICA RADICALARIA. 13

Introducción.	13
Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizadas por Ti(III).	17
Reacciones de haluros activados catalizadas por Ti(III).	24
Reacciones de grupos carbonilo catalizadas por Ti(III).	33
Sistemas mutimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni.	39

CAPITULO 1.

EL AGUA COMO AGENTE DONADOR DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO..... 43

ANTECEDENTES.	45
OBJETIVOS.	55
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	59

1. EL AGUA COMO AGENTE DONADOR DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO..... 61

2. APLICACIÓN DEL SISTEMA TI(III)/H₂O A LA REDUCCIÓN RADICALARIA DE EPÓXIDOS. SÍNTESIS DE ALCOHOLES β-DEUTERADOS..... 89

Introducción.	89
Resultados.	91

3. DESPROPORCIÓN MIXTA FRENTE A LA CAPTURA DEL RADICAL EN LA APERTURA DE EPÓXIDOS MEDIADA POR TITANOCENO(III). SÍNTESIS DE ALCOHOLES ALÍLICOS Y ALQUENOS..... 103

Introducción.	103
Resultados.	106

4. REDUCCIÓN QUIMIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS MEDIADA POR EL SISTEMA Mn(0)-H₂O. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE ALCOHOLES α-DEUTERADOS..... 113

Introducción.	113
Resultados.	115

CAPITULO 2.

APLICACIÓN DE LA QUÍMICA DE TI(III) A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES: CICLACIONES RADICALARIAS EN CASCADA. 123

ANTECEDENTES. 125

RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... 163

1. SÍNTESIS DE ESQUELETOS POLICÍCLICOS HIDROXILADOS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES..... 165

Introducción. 165

Resultados y discusión: 168

Síntesis de Productos Naturales..... 183

2. CICLACIONES DE TIPO 6-EXO VS 7-ENDO DE EPOXIPOLIPRENOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III). 199

Introducción. 199

Resultados..... 204

EXPERIMENTAL SECTION.

Chapter 1..... 214

3.1. Water as hydrogen atom donor source. 214

3.2. Radical Reduction of Epoxides using a Ti(III)/Water System: Synthesis of β -Deuterated Alcohols and their use as Internal Standards in Food Analysis..... 219

3.3. Mixed disproportionation versus radical trapping in Ti(III)-promoted epoxide openings. 230

3.4 Mn(0)-Mediated chemoselective reduction of aldehydes; Application to the Synthesis of α -Deuterioalcohols..... 234

Chapter 2..... 242

1. Combining the Power of Ti(III)-Mediated Processes for Easy Access to Hydroxylated Polycyclic Terpenoids: Synthesis of Sesterstatin 1 and C-D Rings of Aspergilloxide. 242

2. Titanocene(III)-catalyzed 6-exo versus 7 endo cyclizations of epoxydiprenes. 266

GENERAL CONCLUSIONS..... 285

ANEXOS.

A. REACCIONES TIPO REFORMATSKY CATALIZADAS POR TITANOCENO(III) ENTRE α -HALOCETONAS Y ALDEHÍDOS..... 293

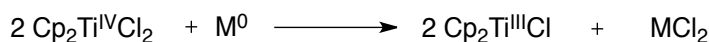
B. UNEXPECTED Ti(III)/Mn-PROMOTED PINACOL COUPLING OF KETONES..... 299

INTRODUCCIÓN GENERAL

LOS COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) COMO HERRAMIENTAS EN QUÍMICA RADICALARIA.

Introducción.

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), Cp_2TiCl o titanoceno(III), fue caracterizado por Green en 1972,¹ y ha demostrado ser un reactivo muy útil en química orgánica debido a sus características particulares. En primer lugar, se puede generar fácilmente *in situ* por agitación de un complejo comercial de titanio(IV), Cp_2TiCl_2 , con metales reductores como Zn, Mn y Mg (esquema 1).²



Esquema 1

Estos complejos cristalizan como especies trinucleares en estado sólido $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MCl}_2$ (figura 1),³ y se encuentran como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear Cp_2TiCl (I) y su correspondiente dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ (II) cuando se utiliza THF como disolvente (figura 2).⁴

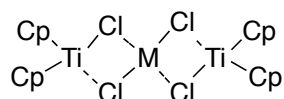


Figura 1

¹ M. L. H. Green, C. R. L. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

² a) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382; b) D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199; c) D. W. Stepahn, *Organometallics*, **1992**, *11*, 996-999.

³ D. J. Sekutowski, R. Jungst, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848-1855.

⁴ a) R. J. Enemaerke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

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

INTRODUCCIÓN

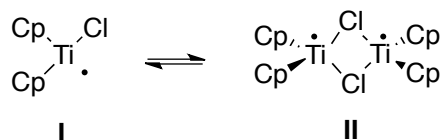


Figura 2

Este complejo posee una configuración electrónica d^1 en su capa de valencia, que es la responsable de sus propiedades como agente de transferencia monoeléctrica. Tanto **I** como **II** presentan un carácter de reductor monoeléctrico suave ($E^\circ = -0.8$ V vs Fc^+/Fc).⁵ Además, Cp_2TiCl (**I**) es un complejo de 15 electrones que presenta una vacante de coordinación, lo que facilita la coordinación sustrato-reactivo y por tanto las reacciones de transferencia electrónica de esfera interna.^{4a} Ambas características hacen del titanoceno(III) un agente capaz de promover una gran variedad de procesos radicalarios.

Los procesos mediados por los complejos de titanoceno(III) se han revelado en las últimas décadas como una poderosa herramienta en síntesis orgánica, dando lugar a nuevos métodos de formación de enlaces C-C que transcurren a través de química de radicales libres a temperatura ambiente, en condiciones de reacción bastante suaves y siendo compatibles con gran número de grupos funcionales.⁶

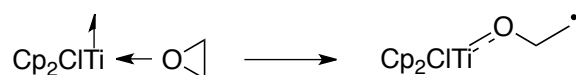
Por otro lado, sabemos que la química de radicales libres desempeña un papel muy importante en síntesis orgánica,⁷ debido a la fácil generación de radicales en condiciones de reacción muy suaves, la amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales y disolventes, y la alta selectividad que presentan en las distintas transformaciones. Además, los intermedios de naturaleza radicalaria son estables en condiciones prácticas, por lo que alcoholes e incluso agua se pueden usar como disolventes en química de radicales.

⁵ R. J. Enemaerke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2004**, *23*, 1866- 1874.

⁶ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, Vol. 2, pp 207; c) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91; d) A. Gansäuer, J. Justicia, C. A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25-52.

⁷ P. Renaud, M. P. Sibi, en *Radicals in Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, vol 1-2.

Los trabajos pioneros llevados a cabo por Nugent y RajanBabu demostraron que los anillos de oxirano se podían abrir de forma homolítica en presencia de Cp_2TiCl ,⁸ generando radicales carbonados que se pueden emplear posteriormente en muchas transformaciones interesantes, como son ciclaciones radicalarias, adiciones de tipo Michael, desoxigenaciones de epóxidos en condiciones suaves, etc.



Esquema 2

Sin embargo, una limitación importante de este reactivo es su utilización en cantidades estequiométricas. Una posible solución sería emplear en la reacción un regenerador de Cp_2TiCl_2 y un metal reductor, que cerrarían el ciclo catalítico. Esto ha impulsado el desarrollo de diversos agentes regeneradores de titanoceno(IV). El uso de clorosilanos o de clorhidrato de 2,4,6-colidina (**III**, Figura 3) permite la regeneración del complejo inicial de Ti(IV) a partir de especies alcoxi-Ti(IV).^{9,10} La regeneración de Cp_2TiCl_2 a partir de otros derivados de Ti(IV) como $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$ o $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$ es posible gracias al derivado aprótico cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio (**IV**), generado a partir de la mezcla 2,4,6-colidina/TMSCl, desarrollado en nuestro laboratorio.¹⁰ Este derivado también permite la regeneración de titanoceno(IV) a partir de alcóxidos de Ti(IV).

⁸ W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

⁹ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Ed.* **1998**, *37*, 101-103.

¹⁰ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

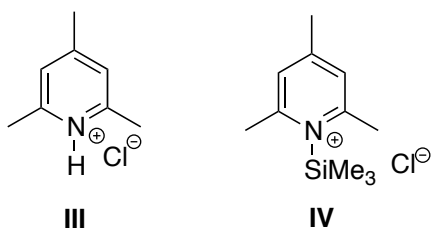


Figura 3

El uso de cantidades subestequiométricas del complejo metálico permite, de manera más efectiva, el desarrollo de las versiones enantioselectivas de este tipo de reacciones, ya que la mayoría de los complejos de titanio(IV) quirales¹¹ empleados son caros y/o difíciles de sintetizar. Algunos de estos complejos se muestran en la siguiente figura.

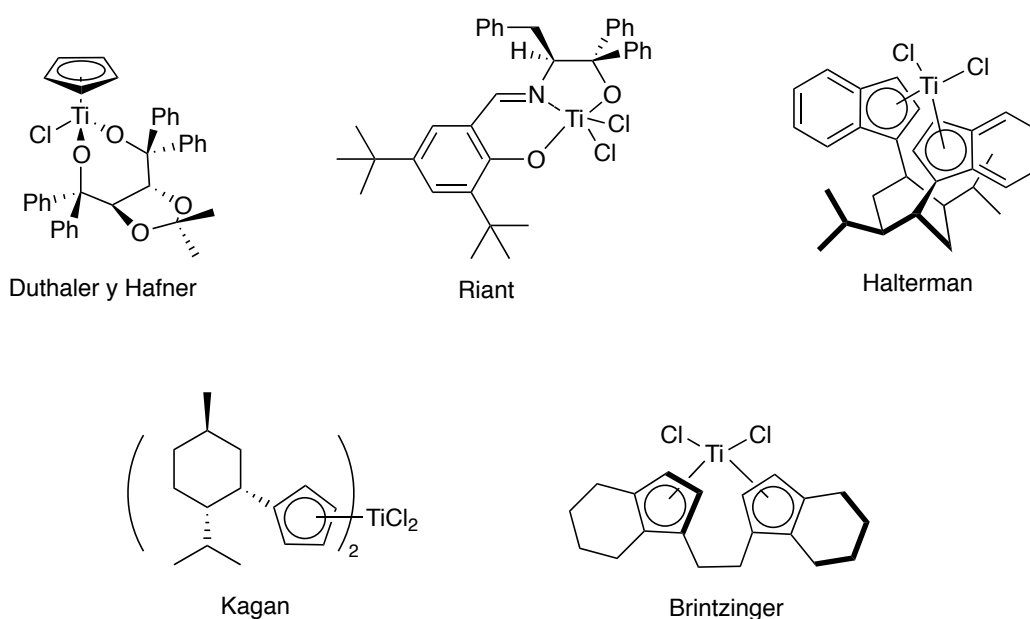


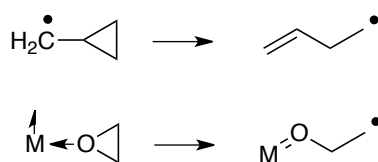
Figura 4

¹¹ 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.

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

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en química orgánica, que se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida muy accesibles como alquenos, dioles o compuestos carbonílicos.¹² Además, la existencia de distintos métodos de epoxidación asimétrica, como los desarrollados por Sharpless, Jacobsen, Shi y otros autores permiten utilizarlos como sustratos en síntesis enantioselectivas.¹³

En presencia de agentes nucleófilos o ácidos se producen las aperturas heterolíticas de los mismos. Entre 1988 y 1994, Rajanbabu y Nugent describieron el proceso de apertura homolítica de epóxidos mediado por Cp_2TiCl .^{8,14} En presencia de un exceso de titanoceno(III), el enlace C-O se rompe homolíticamente dejando un radical carbonado, de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de un radical ciclopropilmetilo.



Esquema 3

La regioselectividad de la apertura del anillo de oxirano vendrá determinada tanto por las diferentes estabilidades de los radicales que se forman¹⁵ como por las interacciones estéricas entre los ligandos del catalizador y el sustrato.¹⁶

¹² R. C. Larock, en *Comprehensive Organic Transformations*, ed. Wiley, New York. **1999**, vol. 2, pp1126-1133.

¹³ a) M. B. Smith, J. March, en *Advanced Organic Chemistry*, ed. Wiley-VCH, Weinheim; b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768 – 2771; c) Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806 – 9807; d) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.

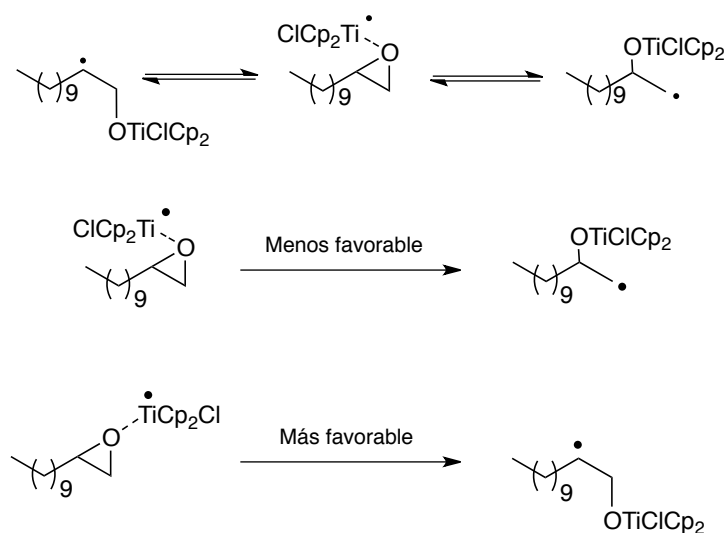
¹⁴ a) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527; b) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; c) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

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

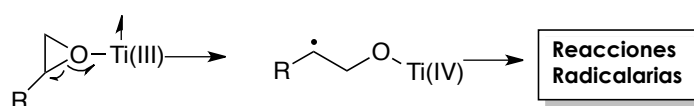
¹⁶ A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359-1371.

INTRODUCCIÓN

De forma general, el radical se generará en la posición más sustituida, tanto por la estabilidad del radical como por la modulación que ejercen los ligandos de ciclopentadienilo en las propiedades redox y el volumen del complejo, evitando interacciones estéricas desfavorables entre el mismo y los sustituyentes del epóxido.^{6a}

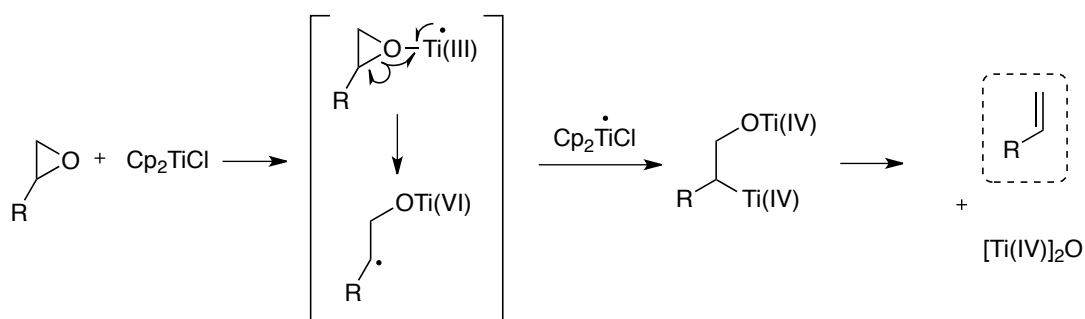


El β -titanoxi radical así generado puede dar lugar no solo a los correspondientes procesos de desoxigenación o reducción, sino también a reacciones de formación de enlace C-C mediante adición intermolecular o intramolecular a olefinas o a grupos carbonílo, como veremos a continuación.



a) Reacciones de desoxigenación de epóxidos

El complejo Cp_2TiCl permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.^{14b,c} El proceso consiste en dos transferencias monoeléctricas consecutivas, a través de un intermedio estable β -titanoxiradical.

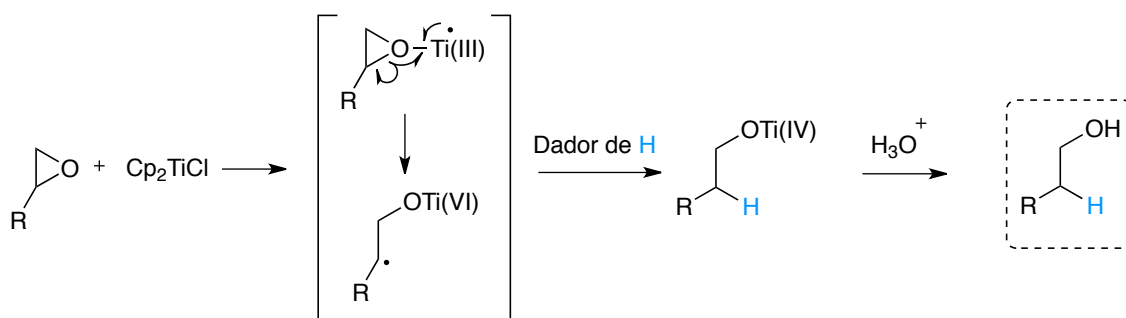


Esquema 6

Tras la formación del complejo entre el epóxido y el titanoceno(III), se produce la ruptura homolítica del enlace C-O formando el β -titanoxiradical, que es atrapado por otra molécula de Ti(III). Posteriormente tiene lugar el proceso de desoxigenación, dando lugar al alqueno correspondiente.

b) Reacciones de reducción de epóxidos.

En presencia de dadores de hidrógeno atómico, el β -titanoxiradical formado se reduce antes de que se produzca la captura del radical intermedio por parte de otra molécula de titanoceno(III), dando lugar a los correspondientes alcoholes.^{14b,c}



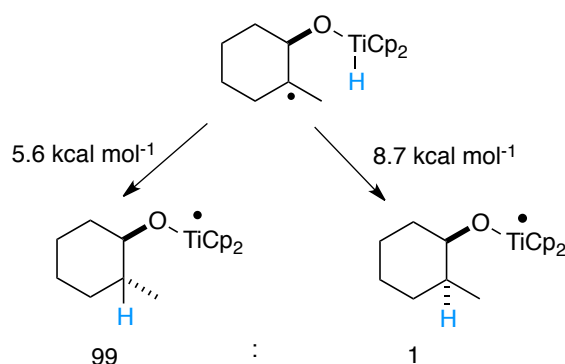
Esquema 7

INTRODUCCIÓN

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

Los donadores de hidrógeno más comunes para las reacciones de transferencia de hidrógeno atómico (HAT) son 1,4-ciclohexadieno^{14b} y tioles¹⁷ pero recientemente se ha descubierto que el agua puede actuar como donador de hidrógeno atómico en la química del titanoceno(III),¹⁸ como se describirá en el capítulo 1. También se han empleado otros reactivos como son H_2 ¹⁹ y γ -terpineno.²⁰

Recientemente, el grupo del Profesor Gansäuer ha llevado a cabo la apertura reductiva de epóxidos empleando una nueva especie de titanoceno(III), un hidruro de titanoceno(III), Cp_2TiH ,²¹ que es capaz de generar la especie radicalaria en el epóxido, y a su vez promover el proceso HAT intramolecular generando el alcohol deseado. De esta manera, la reducción del epóxido al correspondiente alcohol presenta una estereoselectividad tipo *syn*.



Esquema 8

¹⁷ D. Armstrong, Q. Sun, G. N. R. Tripathi, R. H. Schuler, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5611-5617.

¹⁸ 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.

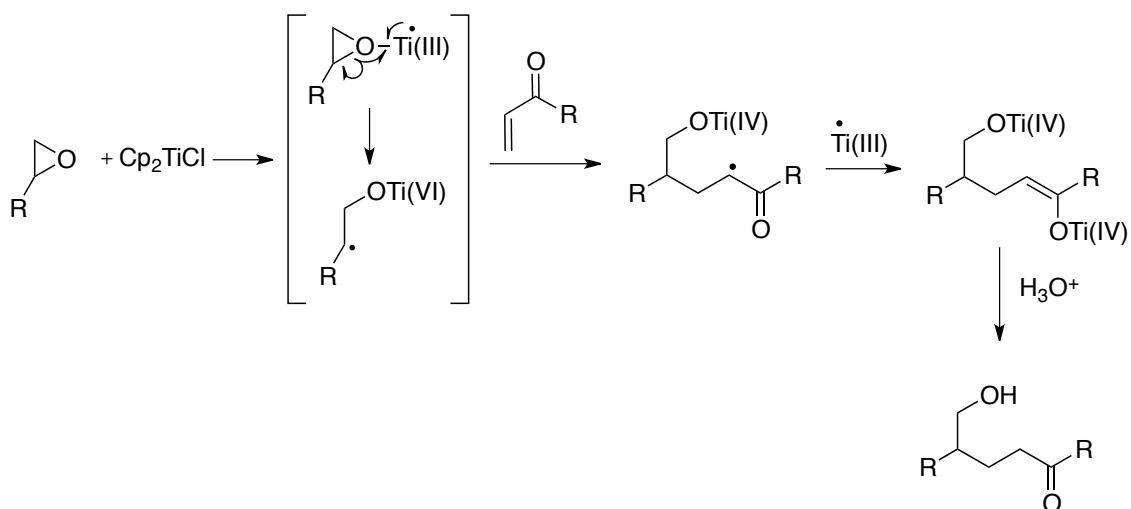
¹⁹ a) A. Gansäuer, C. A. Fan, F. Piester, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6916-6917; b) A. Gansäuer, M. Otte, F. Piester, C. A. Fan, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4984-4991.

²⁰ A. Gansäuer, A. Barchuk, D. Fielenbach, *Synthesis* **2004**, 2567-2573.

²¹ A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1-5.

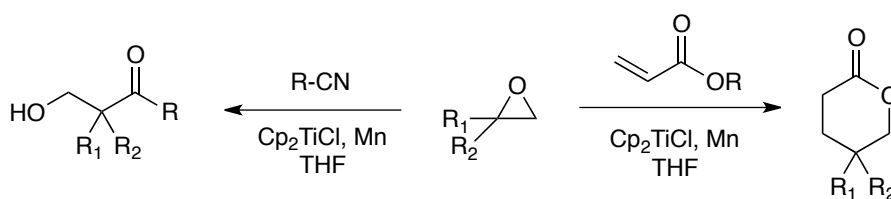
c) Reacciones de adición intermolecular.

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



Esquema 9

De la misma manera, el radical β -titanoxi puede adicionarse a otras especies aceptoras tipo Michael^{22,23} y a nitrilos²⁴ (Esquema 10).



Esquema 10

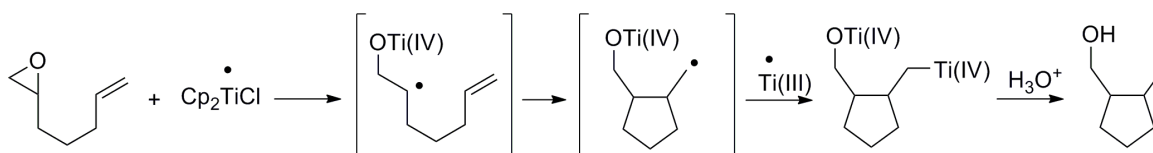
²² A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144.

²³ a) J. D. Parrish, R. D. Little, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1439-1442; b) G. A. Nishiguchi, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5249-5256.

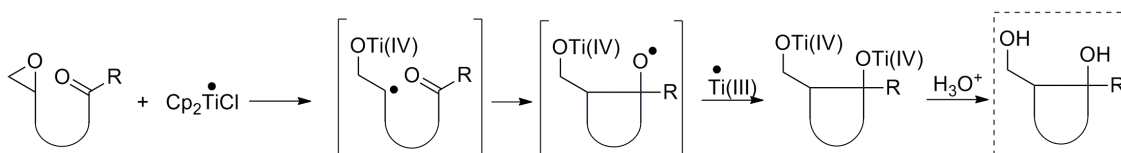
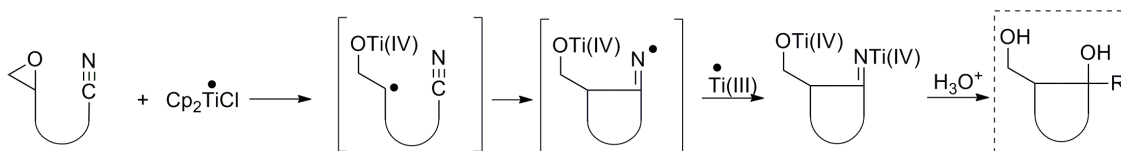
²⁴ A. Fernández-Mateos, S. Encinas-Madrado, P. Herrero-Tejón, R. Rubio-González, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3913-3918.

d) Reacciones de ciclación.

La adición intramolecular del β -titanoxiradical sobre una olefina permite la obtención de ciclos de manera fácil y directa. Tras la ciclación, se genera un nuevo radical que es atrapado por una segunda molécula de titanoceno(III) y sufre la consiguiente protólisis en el procesado de la reacción.⁸

**Esquema 11**

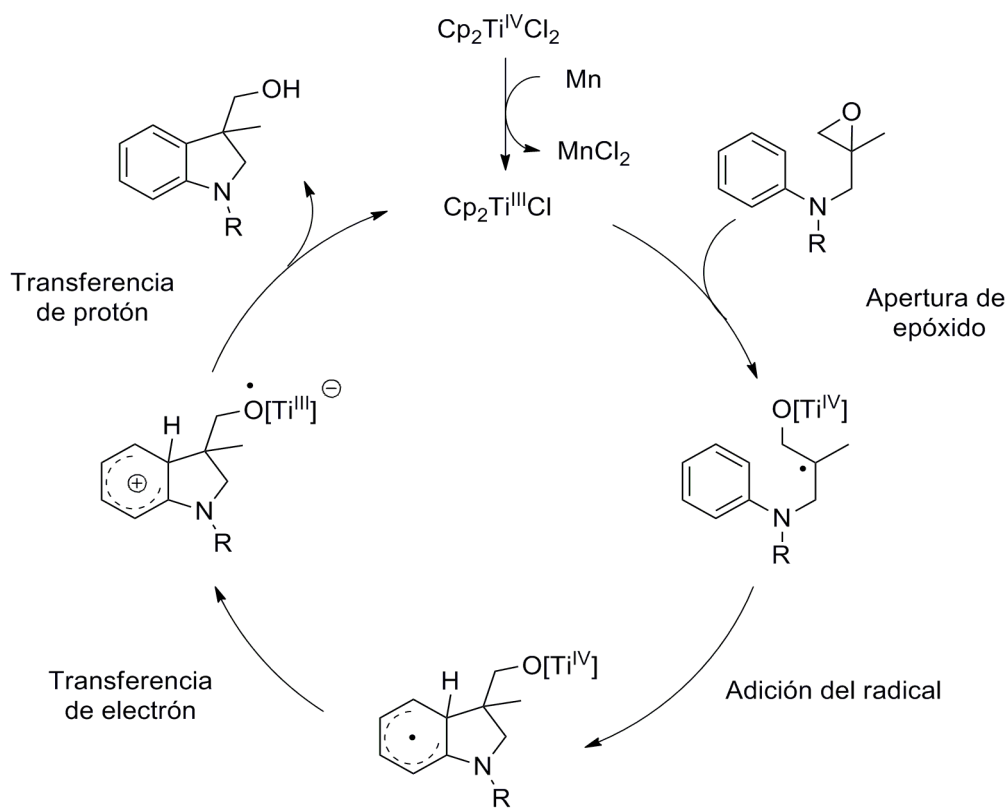
En este contexto, el titanoceno(III) también promueve la adición intramolecular de epóxidos sobre grupos carbonilos²⁵ (Esquema 12) y sobre nitrilos^{25b} (Esquema 13).

**Esquema 12****Esquema 13**

Recientemente, también se ha descrito la adición intramolecular de algunos radicales sobre anillos aromáticos, lo cual es infrecuente en química radicalaria.²⁶ La reacción transcurre a través del siguiente mecanismo:

²⁵ 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.

²⁶ 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.



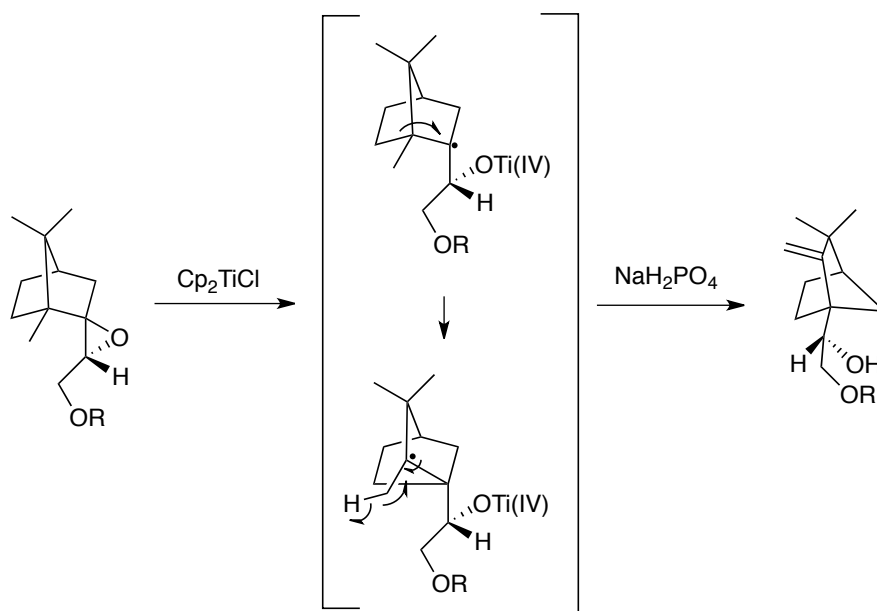
Esquema 14

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

Otro ejemplo interesante son las aperturas de epóxidos seguida de un reordenamiento tipo Wagner-Meerwein en sistemas cíclicos con estructura de tipo alcanfor.²⁷

²⁷ S. Jana, C. Guin, S. C. Roy *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8252-8254.

INTRODUCCIÓN



Esquema 15

Estas reacciones de adición a alquenos no solo están restringidas a procesos de monociclación, sino que pueden darse también procesos de ciclación en cascada promovido por titanoceno(III), especialmente de epoxipoliprenos. Estos resultados han permitido obtener de una forma sencilla y directa compuestos que presentan varios anillos fusionados. Este tema se encuentra detallado en la introducción del capítulo 2.

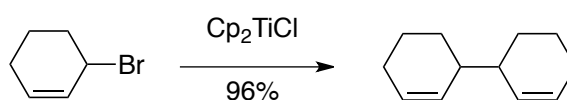
Reacciones de haluros activados catalizadas por Ti(III).

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar con haluros activados (haluros alílicos, propargílicos o bencílicos) obteniéndose las correspondientes especies dímeras a través de un acoplamiento tipo Würtz. Estas reacciones de dimerización también pueden darse con monoepóxidos de dieno. En presencia de grupos carbonilos se pueden llevar a cabo reacciones de adición de tipo Barbier. Por otro lado, con α -halocetonas o α -haloésteres tienen lugar reacciones de tipo Reformatsky.

a) Reacciones de acoplamiento tipo Wurtz

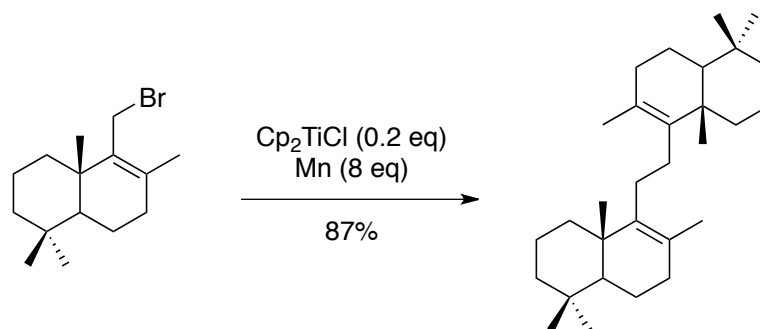
La reacción de Wurtz es una reacción de acoplamiento de dos haluros alquílicos que reaccionan para dar un nuevo enlace C-C. Normalmente se genera el dímero del haluro de partida.

Diversos metales pueden mediar reacciones de dimerización tipo Würtz de haluros alílicos.²⁸ En 1990, los trabajos de Yanlong y col.²⁹ mostraron que el titanoceno(III) es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos, bencílicos y de α -halocetonas (Esquema 16).



Esquema 16

En este contexto, en 2005, se llevó a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por bis-(ciclopentadienil)titanio(III), siendo esta reacción la etapa clave en la síntesis de distintos terpenoides simétricos (Esquema 17).³⁰



Esquema 17

Otra aplicación de esta reacción sería la apertura de monoepóxidos de dienos, con la consiguiente dimerización tipo Wurtz del radical generado.³¹

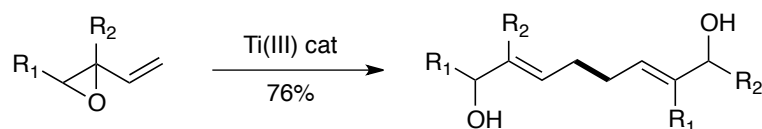
²⁸ R. Baker, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 487-530.

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

³⁰ 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.

³¹ A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Org. Lett.* **2006**, 8, 669-672.

INTRODUCCIÓN

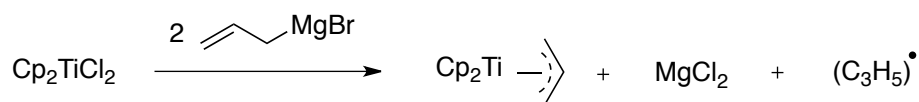


Esquema 18

b) Reacciones tipo Barbier.

En 1899, Phillippe Barbier llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre una cetona y un haluro de alquilo empleando cantidades estequiométricas de Mg, obteniendo el correspondiente alcohol secundario.³² Debido a la importancia sintética de este tipo de reacciones de alilación, se han realizado numerosos estudios en este campo usando una gran variedad de metales de transición,¹² incluyendo Sn, Pb, In, Zn, Mn, Cr (reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi)³³ y SmI_2 .³⁴

En el campo de los complejos de titanoceno, los trabajos pioneros del Prof. Reetz demostraron que los complejos de tipo aliltitanio son de gran interés como especies alilantes, debido a su alta quimio, regio, diastereo y enantioselectividad.³⁵ Dependiendo de la coordinación del grupo alilo al centro metálico, podemos encontrar complejos μ^3 ó μ^1 -alil-titanio. Los complejos μ^3 -alil-titanio(III) se obtienen fácilmente por reacción de Cp_2TiCl_2 con alilmagnesianos (Esquema 19).³⁶



Esquema 19

³² P. Barbier, *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110 – 111.

³³ A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991 – 1045.

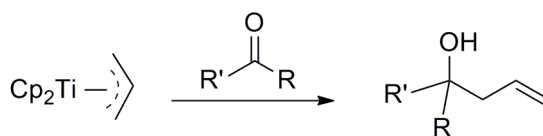
³⁴ H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351–10372.

³⁵ a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 1044-1045;

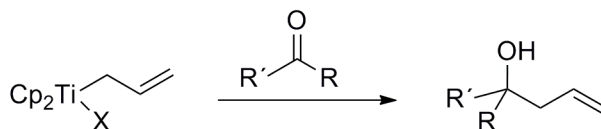
b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1-54.

³⁶ (a) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 115-128. (b) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 149-161.

Los grupos de Sato y Teuben demostraron que las especies μ^3 -alil-titanio se comportan como agentes nucleófilos.³⁷ Así, en presencia de electrófilos, como grupos carbonilos, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C-C, obteniéndose los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 20). Por otro lado, otros complejos de aliltitanoceno,³⁸ como los de μ^1 -aliltitanoceno(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). Estos complejos presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 21).

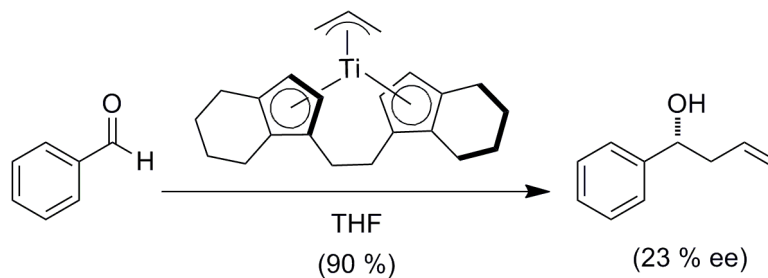


Esquema 20



Esquema 21

En 1989, el grupo de Collins empleó complejos de μ^3 -aliltitanoceno(III) con ligandos quirales para el desarrollo de reacciones de alilación enantioselectivas, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos, pero con bajos excesos enantioméricos.³⁹



Esquema 22

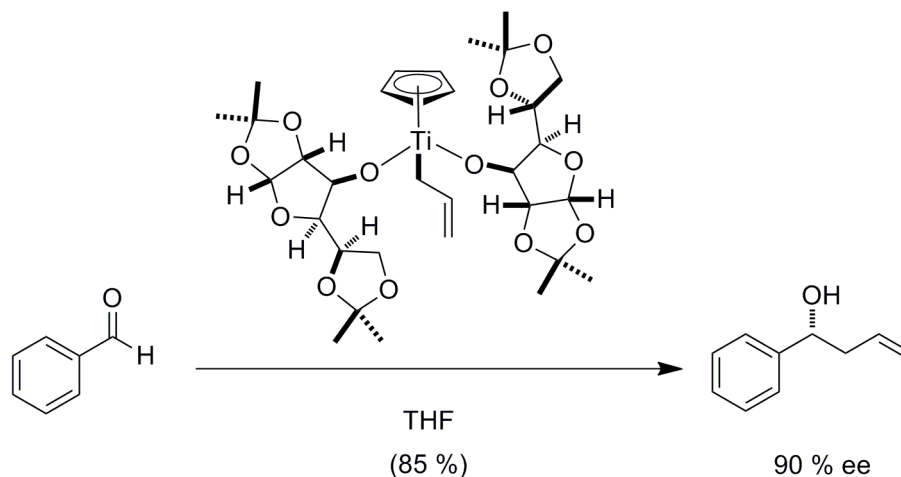
³⁷ a) F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-246; b) E. Klei, J. H. Teuben, H. J. De Liefde Meijer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 224, 327-339.

³⁸ 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.

³⁹ S. Collins, B. A. Kuntz, Y. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4154-4158.

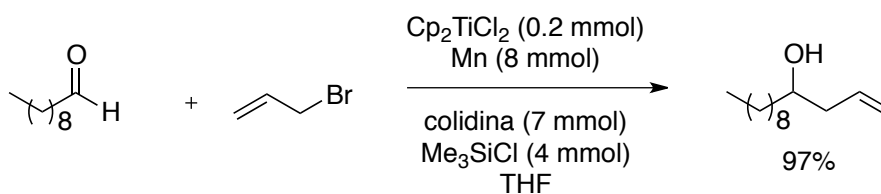
INTRODUCCIÓN

Por otra parte, Duthaler y col. consiguieron mejorar la enantioselectividad del proceso empleando complejos μ^{-1} -aliltitanoceno(IV) de tipo ciclopentadienil-alcoxi-titanio (Esquema 23).^{11a,40}



Esquema 23

Una limitación de estos protocolos es el empleo de cantidades estequiométricas de los complejos de titanio. Es por ello que en nuestro grupo de investigación se desarrollaron nuevos procesos de alilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III), empleando la mezcla 2,4,6-colidina y Me_3SiCl como regenerador de Cp_2TiCl_2 (Esquema 24).⁴¹



Esquema 24

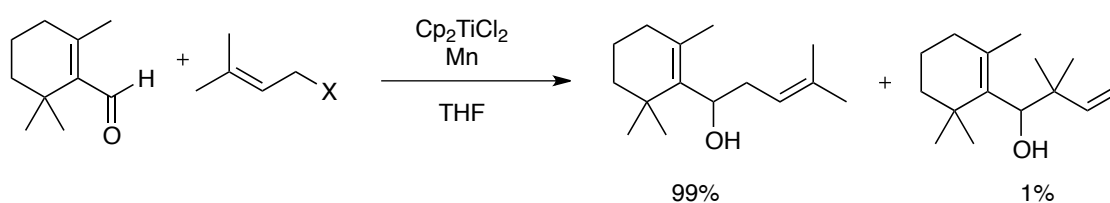
Este método catalítico utiliza como reactivos tanto haluros alílicos, como bencílicos y propargílicos. También se estudió, de forma preliminar, la versión enantioselectiva de este tipo de procesos, pero la reacción transcurre con bajos excesos enantioméricos.

⁴⁰ M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495.

⁴¹ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628-2629.

Recientemente, se ha llevado a cabo en nuestro grupo de investigación un estudio más amplio de esta metodología, que implica la alilación tipo Barbier, crotilación intramolecular (ciclación), y la prenilación catalizada por titanoceno(III).⁴²

En el caso de aldehídos conjugados la reacción de prenilación es regioespecífica, generando el aducto α , lo cual no tiene precedentes en este tipo de procesos. Además, mediante este proceso se prepararon de manera fácil y rápida varios productos naturales (Figura 5).



Esquema 25

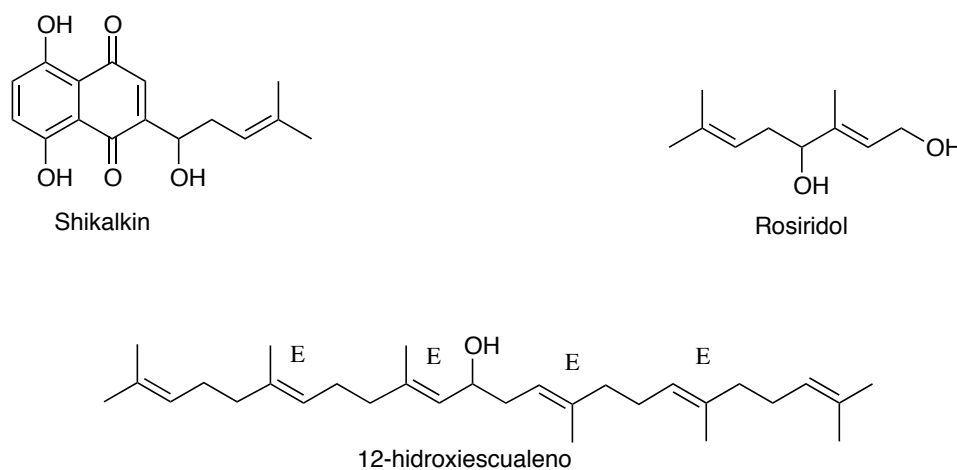
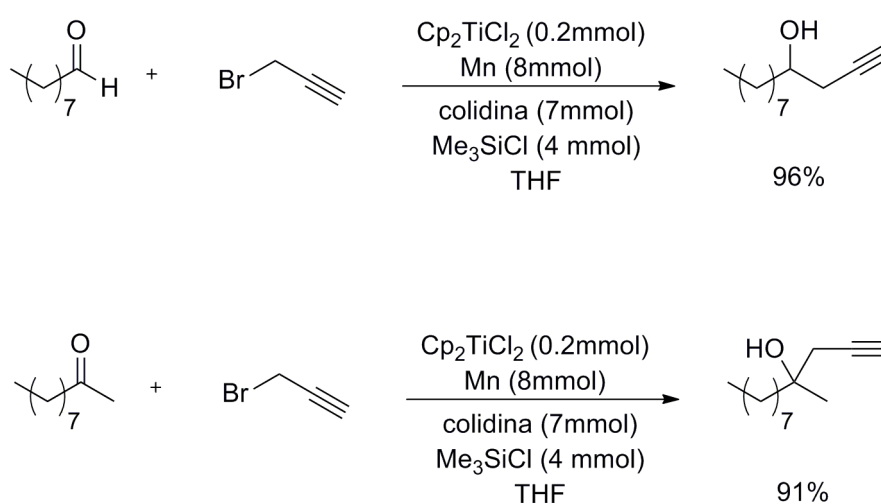


Figura 5

⁴² 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.

c) Reacciones de propargilación y crotilación.

Mediante una metodología similar a la desarrollada para las reacciones de alilación de grupos carbonilo, nuestro grupo de investigación demostró que el complejo de titanoceno(III) también puede catalizar la reacción entre haluros propargílicos y compuestos carbonílicos, tanto aldehídos como cetonas.⁴³ En todos los casos se obtiene exclusivamente el alcohol homopropargílico correspondiente, sin observarse trazas de aleno.

**Esquema 26**

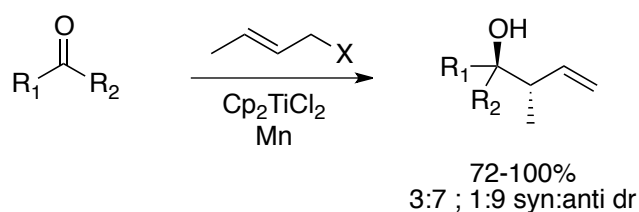
Recientemente, se ha extendido esta metodología utilizando una gran variedad de compuestos carbonílicos.⁴⁴

De la misma manera, también es capaz de catalizar la reacción entre haluros de crotilo y compuestos carbonílicos, esta vez generando el aducto γ , junto con una alta estereoselectividad hacia el estereoisomero *anti* (Esquema 27).⁴⁵

⁴³ J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2295-2300.

⁴⁴ J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Alvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14479-14486.

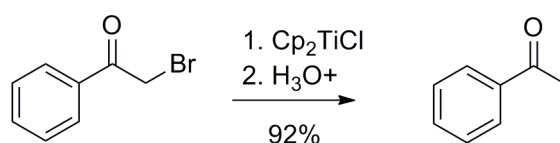
⁴⁵ I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 732-735.



Esquema 27

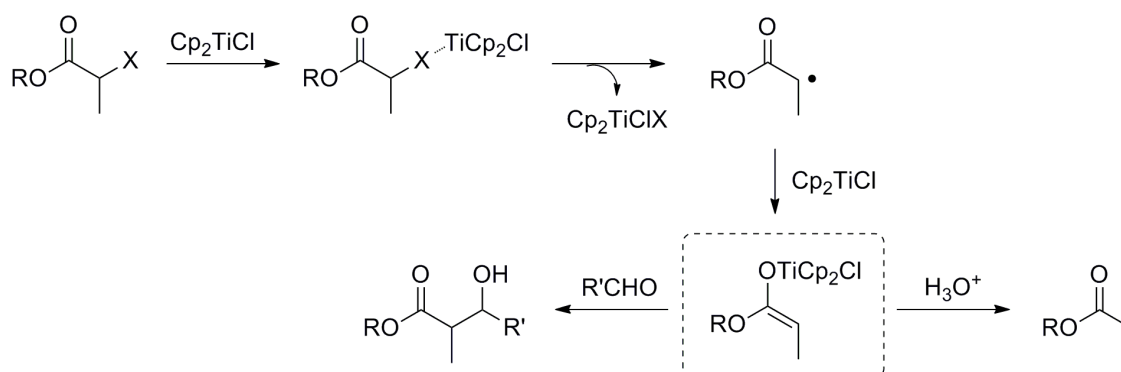
d) Reacción de adición tipo Reformatsky.

El complejo Cp_2TiCl también es capaz de promover la reducción, no sólo de haluros alílicos, sino también de especies de tipo α -halo-carbonilo.²⁹



Esquema 28

En base a esos trabajos, el grupo de Little consideró que el enolato intermedio generado podía ser atrapado por agentes electrofílicos como aldehídos, desarrollando así la adición tipo Reformatsky de α -haloésteres no ramificados a aldehídos alifáticos promovida por titanoceno(III) (Esquema 29).⁴⁶

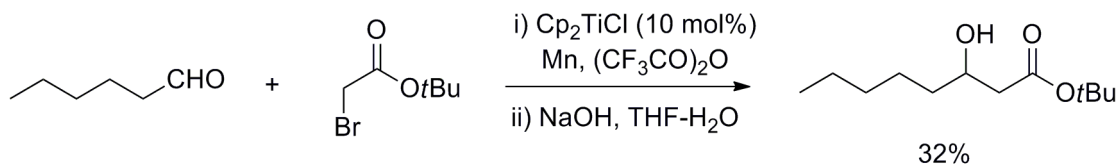


Esquema 29

⁴⁶ J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615-3617.

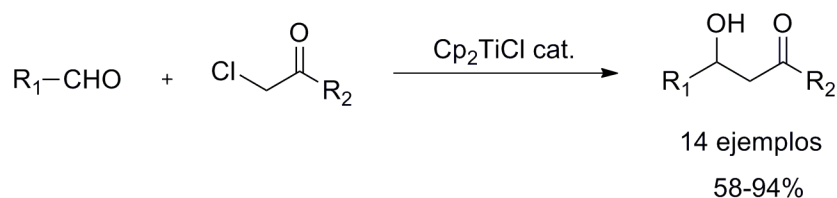
INTRODUCCIÓN

En 2007, el grupo de Cozzi desarrolló la versión catalítica de la reacción.⁴⁷ Sin embargo, este proceso quedaba limitado al acoplamiento de α -haloésteres con aldehídos alifáticos o aromáticos, presentando rendimientos bajos o moderados.



Esquema 30

Como parte del trabajo llevado a cabo durante esta Tesis Doctoral se ha desarrollado el primer método de acoplamiento tipo Reformatsky de α -halocetonas y aldehídos catalizado por titanoceno(III)⁴⁸ (Esquema 31 y ver anexo A).



Esquema 31

⁴⁷ L. Sgreccia, M. Bandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umani-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3191-3197.

⁴⁸ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616-1619.

Reacciones de grupos carbonilo catalizadas por Ti(III).

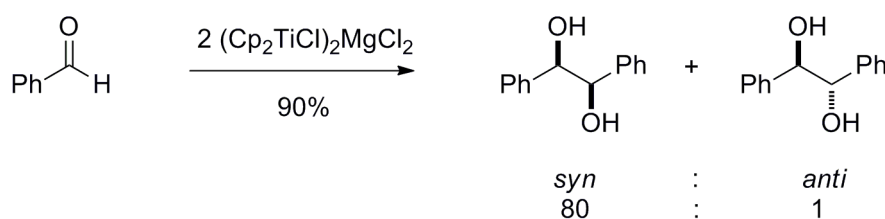
El cloruro de bis (ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar también con grupos carbonilo. De esta manera, podemos obtener:

- Los correspondientes productos de acoplamiento pinacolínico a partir de carbonilos aromáticos o conjugados;
- Alcoholes derivados de los procesos de reducción de cetonas;
- y reacciones tipo Michael en presencia de un aceptor adecuado.

a) Reacciones de acoplamiento pinacolínico.

El acoplamiento reductor de dos compuestos carbonílicos, o acoplamiento pinacolínico, es probablemente la forma más directa para formar un enlace C-C en 1,2-dioles.

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 (Cp₂TiCl)₂MgCl₂, generado por reducción de Cp₂TiCl₂ con un magnesiano, es la especie reactiva capaz de acoplar aldehídos aromáticos con buenos rendimientos y diastereoselectividades.⁴⁹ Bajo estas condiciones, aldehídos y cetonas alifáticas no dan la reacción de acoplamiento.



Esquema 32

La buena diastereoselectividad del proceso viene dada por la formación de un intermedio trinuclear donde los cetil-radicales unidos a

⁴⁹ Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

INTRODUCCIÓN

los centros metálicos se disponen con los sustituyentes de forma *anti*, para disminuir así las interacciones estéricas (Figura 6).

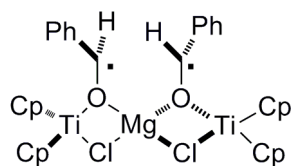
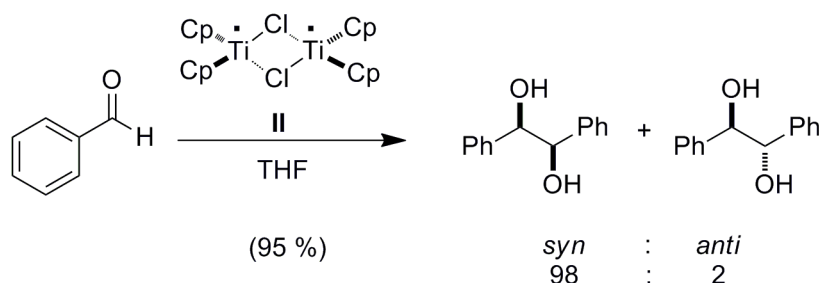


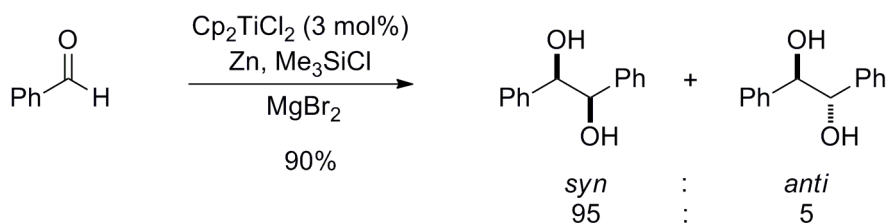
Figura 6

Posteriormente, Barden y Schwartz propusieron que se podía obtener una especie dímica de titanio(III) (**II**, Esquema 33) por reducción de Cp_2TiCl_2 con Al en THF. En su caso, ésta sería la responsable de las altas diastereoselectividades en el acoplamiento pinacólico de aldehídos aromáticos.⁵⁰



Esquema 33

En 1997, el Prof. Gansäuer desarrolló la primera versión catalítica de la reacción, empleando como regenerador Me_3SiCl y Zn, en presencia de MgBr_2 .⁵¹ En este caso, el complejo propuesto por Inanaga (ver Figura 6) sería el responsable de la buena diastereoselectividad.

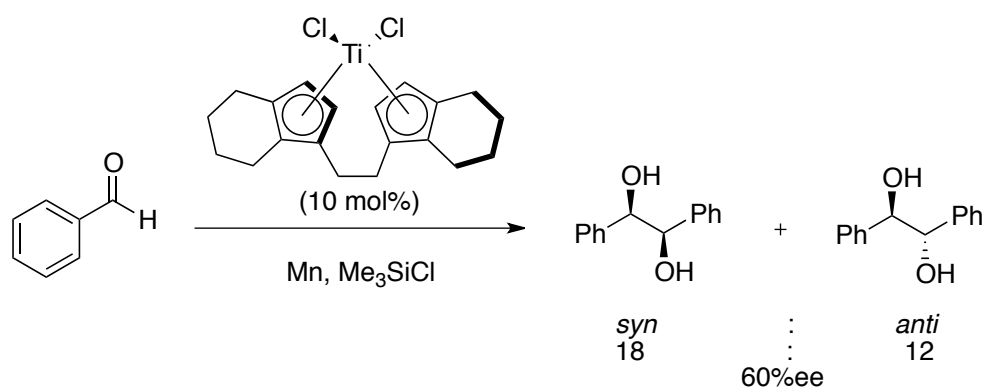


Esquema 34

⁵⁰ M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

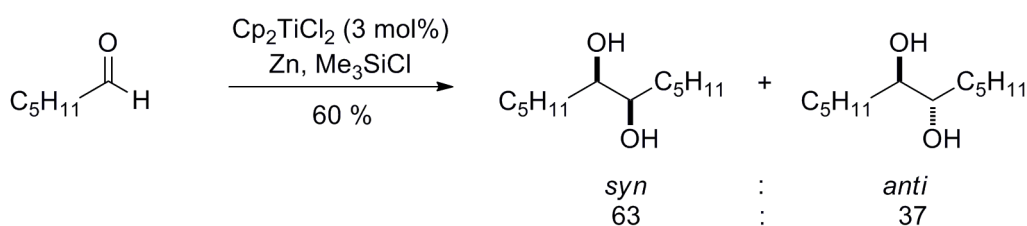
⁵¹ A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, *5*, 457-458.

El primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo fue llevado a cabo por Dunlap y Nicholas⁵² empleando como catalizador quiral el complejo de Brintzinger.



Esquema 35

La extensión de este procedimiento a aldehídos alifáticos fue descrita por el grupo de Hirao, empleando el sistema catalítico Cp₂TiCl₂, Zn, Me₃SiCl.⁵³ En este caso, las diastereoselectividades son más bajas que cuando se emplean aldehídos aromáticos.



Esquema 36

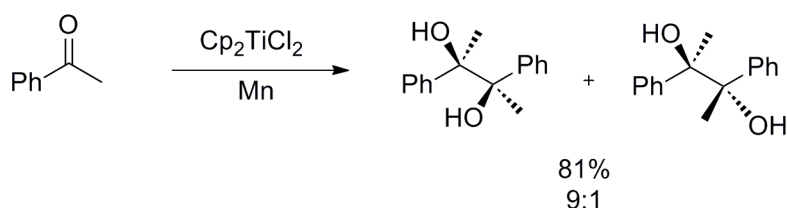
Como parte del trabajo realizado durante esta Tesis Doctoral, se ha desarrollado una metodología para el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas mediado por el complejo Cp₂TiCl₂ y Mn (ver anexo B). Como se establece en el mecanismo propuesto, el titanoceno(III) actuaría en dos etapas diferentes: a) como ácido de Lewis coordinándose a la cetona y facilitando así la reducción del grupo

⁵² 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.

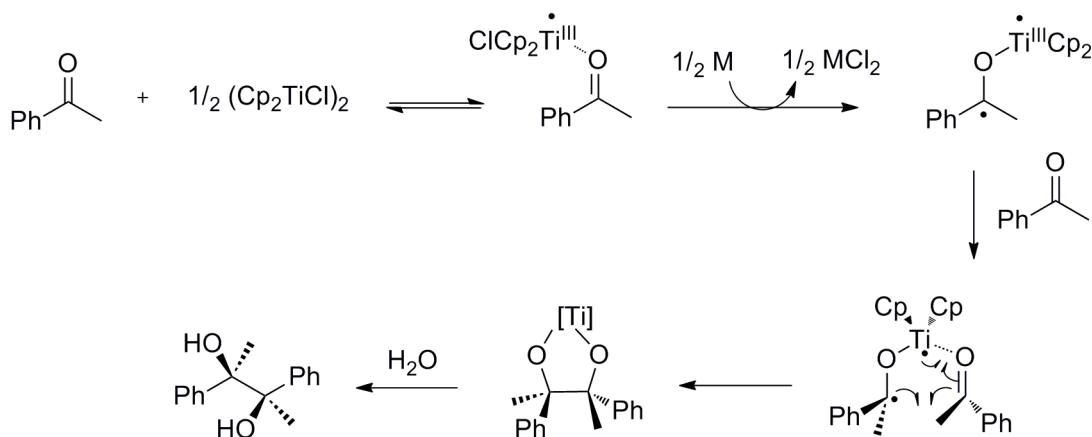
⁵³ T. Hirao, B. Hatano, M. Ashara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248.

INTRODUCCIÓN

carbonilo por parte del Mn, y b) actuando como plantilla, y por tanto siendo responsable de la estereoselectividad observada,⁵⁴ así como donador final del segundo electrón requerido en la reacción.



Esquema 37



b) Reacciones de reducción del grupo carbonilo.

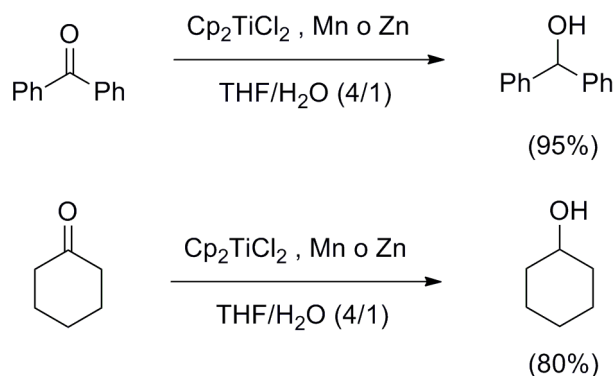
La reducción de cetonas a alcoholes secundarios es una reacción de gran interés en síntesis orgánica. Los métodos más empleados para ello son las hidrogenaciones catalíticas, el uso de hidruros metálicos, o el empleo de metales en disolución.⁵⁵

En este contexto, en nuestro laboratorio se realizaron estudios sobre la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas con titanoceno(III) en mezclas THF/H₂O, obteniéndose los correspondientes

⁵⁴ 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.

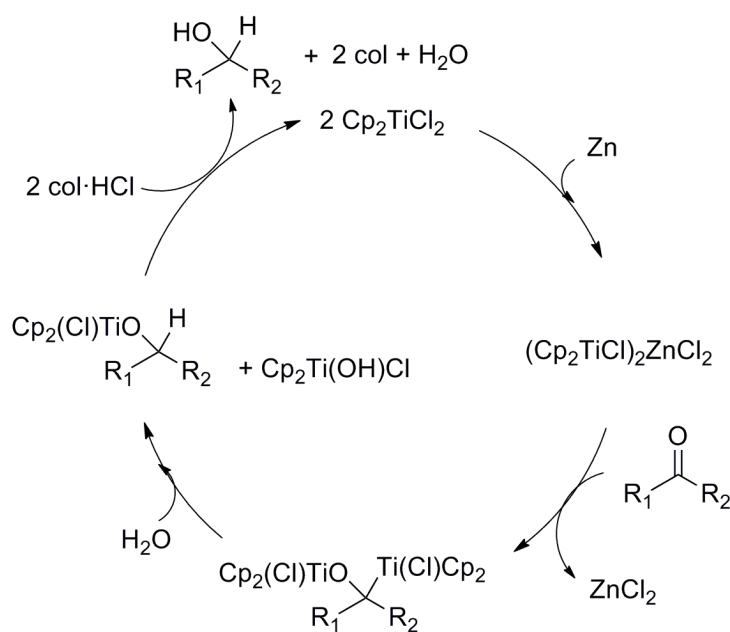
⁵⁵ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*. 4ed. Part B, Ed: Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, **2001**, pp- 249-315.

alcoholes secundarios,⁵⁶ a diferencia de los procesos de pinacolización como ocurre en la versión anhidra. Este proceso también se llevó a cabo utilizando H₂O como disolvente.⁵⁷



Esquema 39

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



Esquema 40

⁵⁶ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1079-1082.

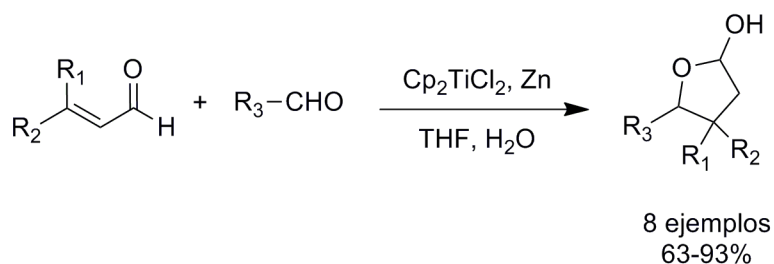
⁵⁷ J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis* **2005**, 2619-2622.

INTRODUCCIÓN

Posteriormente se pudo comprobar que el mecanismo propuesto para este proceso no era el adecuado, ya que los productos de reducción no derivan realmente 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-radicales, mediado por un acuocomplejo de titanoceno(III).⁵⁸

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.⁵⁹

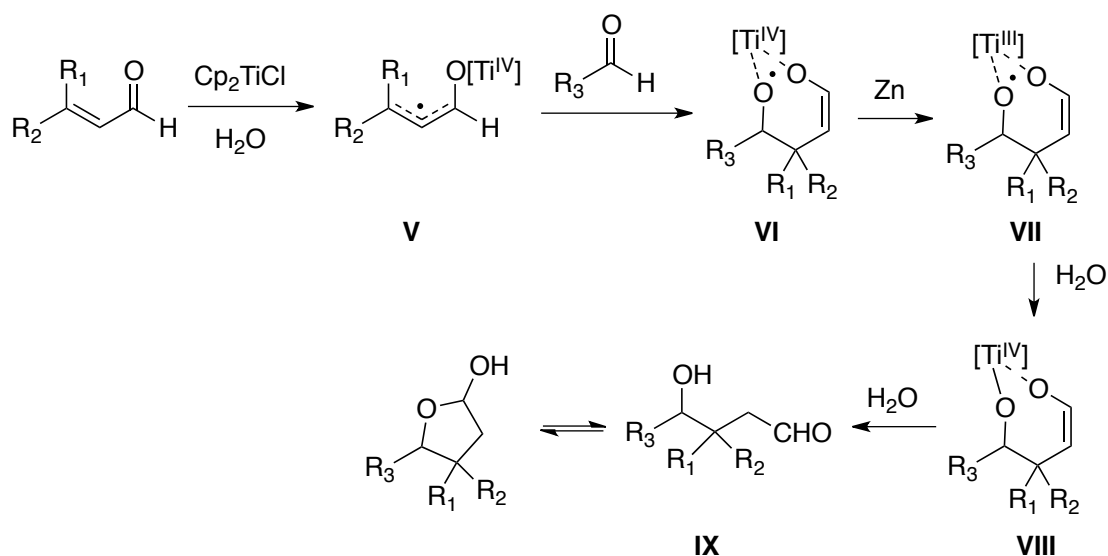


Esquema 41

El mecanismo propuesto comienza con una transferencia monoelectrónica 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.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ 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.



Sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni.

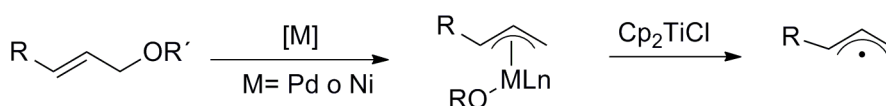
Una de las limitaciones de las reacciones mediadas por titanoceno(III) es que la generación de radicales está restringida al uso de sustratos de partida suficientemente activados, tales como epóxidos, grupos carbonilos α,β -insaturados o haluros activados. Una alternativa sería la utilización de carboxilatos alquílicos como sustratos de partida, ya que estos son estables y fáciles de preparar. Sin embargo, son compuestos menos electrófilos que los mencionados anteriormente 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 titanio(IV), lo que en principio los inhabilita para su introducción en la química del titanoceno(III).

Por otra parte, los carboxilatos alílicos son buenos sustratos de partida en reacciones mediadas por complejos de metales de transición en bajos estados de oxidación. Por ejemplo, en presencia de complejos metálicos de Pd(0) o Ni(0) dan lugar a los correspondientes complejos μ^3 -alilmetal actuando generalmente como electrófilos.

INTRODUCCIÓN

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 titanoceno(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.

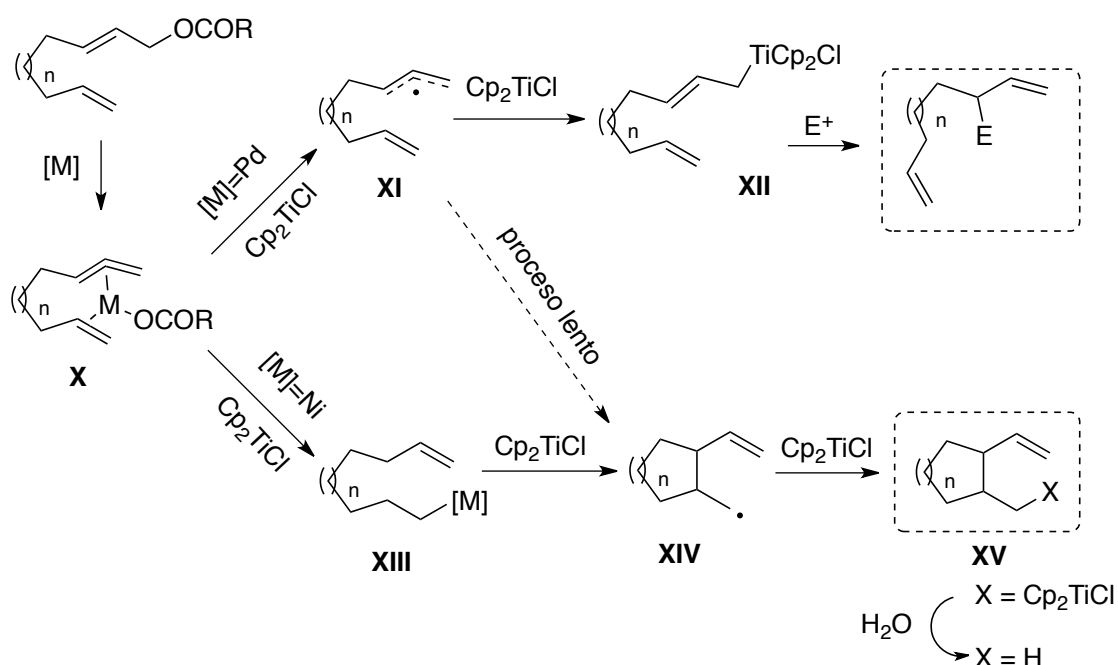
En este tipo de procesos, en primer lugar ocurre la adición oxidante de los metales Pd y Ni, originando los correspondiente η^3 -alil-metales y a continuación se produce una transferencia monoelectrónica por parte de Cp_2TiCl formándose el correspondiente radical alilo.



Esquema 43

Así, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el empleo de metales de transición como Pd o Ni pueden 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 44.⁶⁰

⁶⁰ 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.

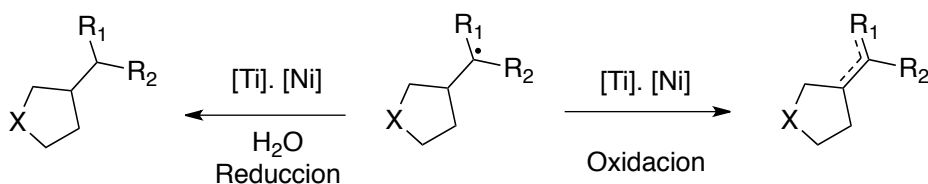


En el caso de utilizar paladio como co-catalizador, la ciclación a temperatura ambiente del intermedio **X** es lenta, por lo que el Cp_2TiCl lleva a cabo una reducción monoeléctrica para dar el radical alilo **XI**, que es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl generando el alquil-titanio nucleófilo **XII**. Finalmente, el ataque del derivado nucleófilo **XII** 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 **XIII**, que es reducido por Cp_2TiCl generando un radical primario **XIV**. Este radical es atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl , generando así el alquil-titanio **XV**. La hidrólisis de este derivado organometálico da lugar a los carbociclos correspondientes con buenos rendimientos y diastereoselectividades.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos de nuestro grupo de investigación, ha sido estudiar más profundamente la reactividad de los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni en reacciones de alilación, crofilación, prenilación, y dimerización de grupos carbonilos,^{61, 62} además de propargilaciones,⁶³ adiciones tipo Michael⁶⁴, y muy recientemente reacciones de ciclación de haluros alquílicos y alquenos (reacciones tipo Heck) catalizadas por el sistema Ti/Ni.⁶⁵ (Esquema 45).



Esquema 45

⁶¹ A. Millán, A. G. Campaña, B. Bazdi, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.

⁶² A. Martínez-Peragon, A. Millan, A. G. Campaña, I. Rodríguez-Marquez, S. Resa, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem* **2012**, *8*, 1499-1503.

⁶³ A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Martín-Lasanta, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 73-78.

⁶⁴ A. Millan, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 10470-10472.

⁶⁵ A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, D. Miguel, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Org. Lett.* XXXXX

CAPÍTULO 1.

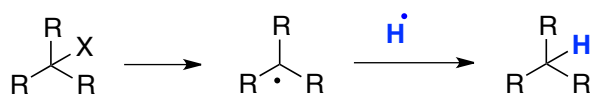
EL PAPEL DEL AGUA EN LA QUÍMICA DEL
TITANOCENO (III); REDUCCIÓN DE
RADICALES CARBONADOS.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.

Como hemos visto en la introducción general de la presente Tesis Doctoral, en los procesos de terminación de las ciclaciones radicalarias están implicadas reacciones de reducción de radicales carbonados. De esta manera, se puede controlar la etapa de terminación en estos procesos de ciclación, además de otras etapas clave en reacciones esenciales en química orgánica.

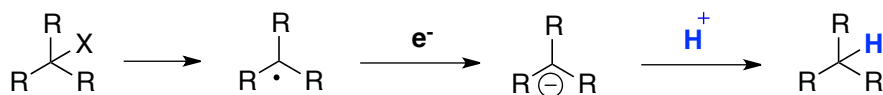
Se ha propuesto que este proceso transcurre fundamentalmente a través de tres posibles mecanismos:

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



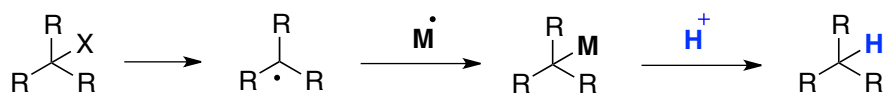
Esquema 46

Mecanismo B: Por reducción, mediante procesos de esfera externa, al correspondiente carbanión y posterior protonación. Este mecanismo es típico de reacciones en condiciones fuertemente reductoras, como cuando se emplea Li/NH_3 .



Esquema 47

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



Esquema 48

CAPÍTULO 1

A pesar de la evidente reactividad del agua frente a intermedios carbaniónicos y carbocatiónicos, generalmente se ha creído que es inerte frente a radicales libres⁶⁶ y que sólo interviene en la etapa de protonólisis de los procesos B y C. Esta inercia química frente a radicales libres se ha asociado con la alta energía de disociación que presenta el enlace H-OH ($E_{DE} = 117.59 \pm 0.07 \text{ Kcal mol}^{-1}$),⁶⁷ lo que dificultaría considerablemente una transferencia directa de un átomo de hidrógeno desde el agua.

Sin embargo, el agua sería un reactivo HAT notable, seguro y barato. El agua presenta numerosas ventajas frente a los reactivos y los disolventes usados habitualmente en el laboratorio. A su bajo precio y accesibilidad, se une el hecho de que no es tóxica, no huele mal y es respetuosa con el medio ambiente,⁶⁸ por lo que el desarrollo de métodos que permitieran que el agua actuara como donador de átomos de hidrógeno en condiciones de reacción suaves, en lugar de los reactivos utilizados habitualmente en la reducción de radicales, sería ideal.

En trabajos desarrollados por nuestro grupo de investigación entre 2001 y 2004 ya se describieron las primeras evidencias de que el agua, bajo determinadas condiciones, podía actuar como fuente de hidrógeno atómico para la reducción de radicales carbonados. Se observó que la simple adición o no de agua al medio de reacción controlaba la etapa final en reacciones de monociclación⁶⁹ (Esquema 49) y en reacciones de ciclación radicalaria en cascada,^{174, 70} dando lugar a los productos reducidos (en presencia de agua) o a los correspondientes alquenos exocíclicos (en ausencia de ésta) (Esquema 50).

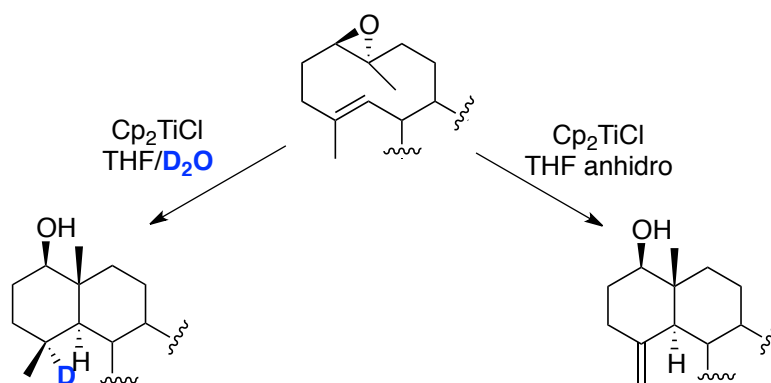
⁶⁶ D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radicals Reactions*, Eds.: VCH, Weinheim, Germany **1996**.

⁶⁷ 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.

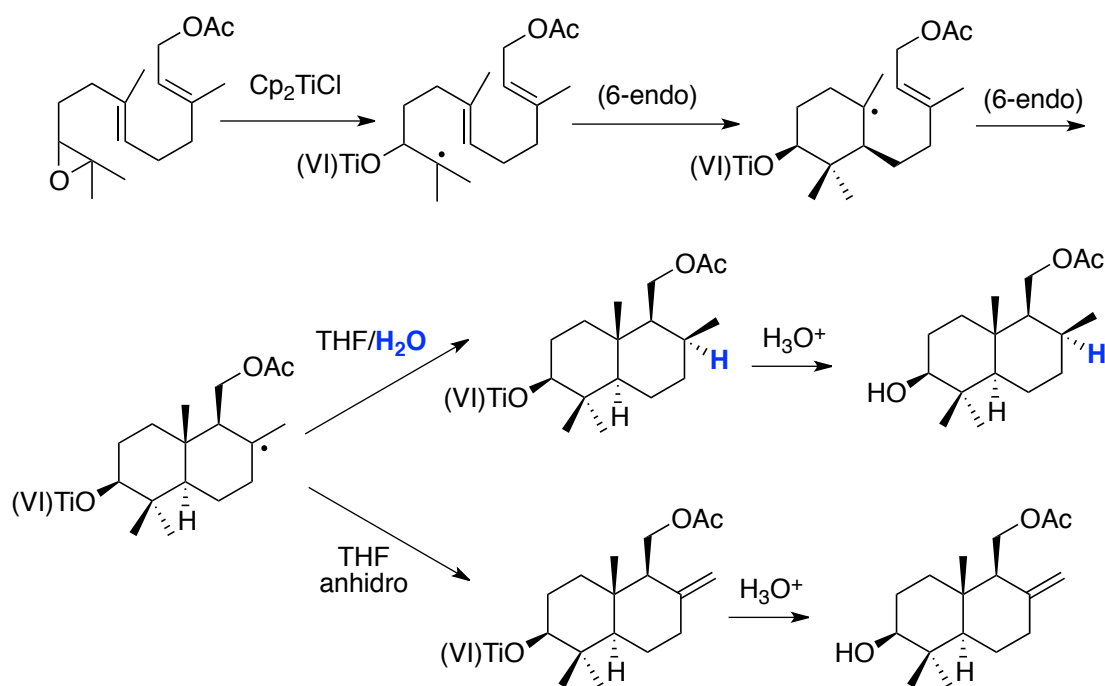
⁶⁸ U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.

⁶⁹ A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

⁷⁰ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



Esquema 49



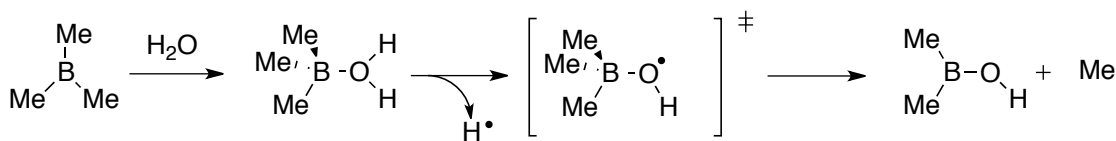
Esquema 50

Este comportamiento del agua no es exclusivo para titanoceno(III), ya que, paralelamente al desarrollo de nuestros estudios, el Prof. Wood describió el uso de agua como fuente de átomo de hidrógeno en procesos de desoxigenación de xantatos mediada por trialquilboranos (Esquema 51),⁷¹ en lugar de los hidruros de estaño comúnmente utilizados. Mediante cálculos teóricos este grupo confirmó que la energía requerida para la homólisis del enlace O-H en el complejo

⁷¹ D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

CAPÍTULO 1

$\text{Me}_3\text{B}-\text{OH}_2$ es de 73 Kcal mol^{-1} , considerablemente inferior a la calculada para el agua libre ($\sim 108.1 \text{ kcal mol}^{-1}$), e incluso algo menor que la correspondiente a la homólisis del enlace Sn-H en Bu_3SnH (78 kcal mol^{-1}).⁷²



Esquema 51

Más tarde, el grupo del Prof. Wood amplió el uso del sistema trialquilborano/agua a la deshalogenación de yoduros de alquilo y a la desoxigenación quimioselectiva de alcoholes secundarios en presencia de bromuros y cloruros de alquilo o arilo.⁷³

Por otra parte, el grupo del profesor Renaud ha desarrollado un método para la reducción de organoboranos en un proceso radicalario utilizando un alcohol como agente reductor,⁷⁴ mostrando que la acidez del alcohol utilizado no influye en el proceso de reducción y revelando como paso clave del proceso la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el alcohol coordinado a un ácido de Lewis al radical alquílico. También se ha sugerido que los complejos ZnI_2-OH_2 podrían reducir radicales en posición α de grupos nitrilo por transferencia de un átomo de hidrógeno de manera análoga al sistema descrito por Wood.⁷⁵

En 2006, nuestro grupo de investigación demostró, tanto de forma experimental como teórica, que el agua se coordina al complejo bis(ciclopentadienil)titanio(III) y, así, es capaz de transferir un átomo de hidrógeno a radicales carbonados de diversos tipos, como primarios, secundarios y terciarios.^{18,76}

⁷² L. J. J. Laarhoven, P. Mulder, D. D. M. Wayner, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 342-349.

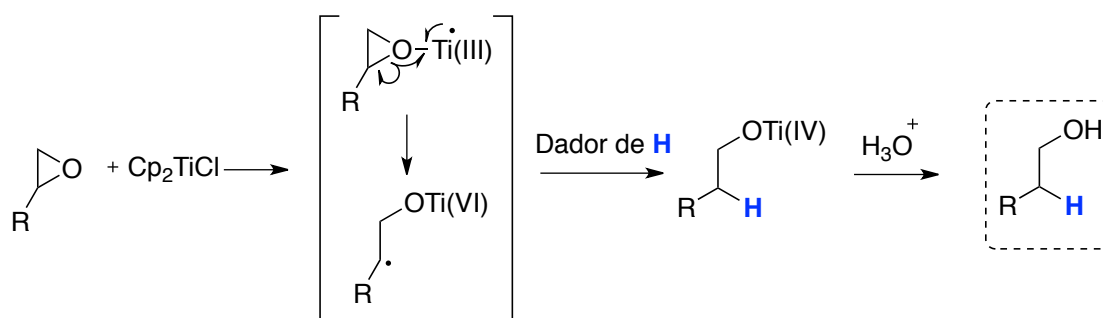
⁷³ M. R. Medeiros, L. N. Schacherer, D. A. Spiegel, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4427-4429.

⁷⁴ D. Pozzi, E. M. Scalan, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14204-14205.

⁷⁵ F. F. Fleming, S. Gudipati, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1557-1559.

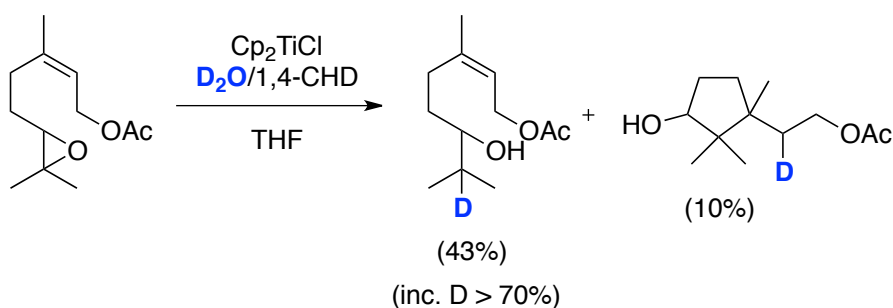
⁷⁶ A. G. Campaña, *Tesis Doctoral*, UGR **2008**.

Experimentalmente, se confirmó la donación de átomo de hidrógeno por parte del agua mediante experimentos de marcaje con deuterio y medidas del efecto isotópico. De esta manera se determinó claramente que la reducción del radical generado, en presencia de agua en el medio de reacción, tenía lugar mediante una reducción de tipo donador de H atómico, como ocurría al usar 1,4-CHD, en procesos de apertura de epóxidos. Por lo que se descartó que el proceso tuviese lugar mediante la formación de una especie alquiltitanio, que posteriormente sufriese un proceso de hidrólisis por parte del agua (Esquema 52).



Esquema 52

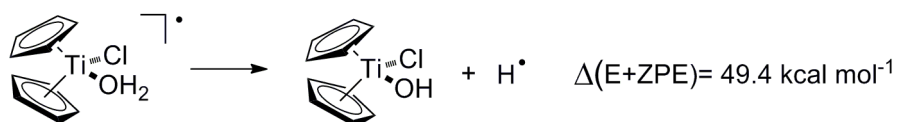
Uno de los experimentos que mejor explica el proceso anteriormente comentado es la reducción de 6,7-epoxiacetato de nerilo con Cp_2TiCl , en presencia de una mezcla equimolecular de D_2O y 1,4-CHD (Esquema 53), que genera mayoritariamente el producto de reducción deuterado con un 70% de incorporación de deuterio, lo que indica que la transferencia de deuterio desde el D_2O es mucho más rápida que la transferencia de hidrógeno por parte del 1,4-ciclohexadieno.



Esquema 53

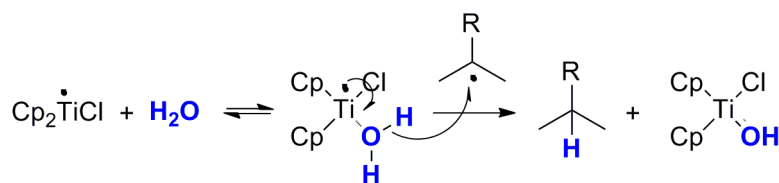
Esta observación cinética permite descartar la formación del producto reducido a través de la hidrólisis con agua deuterada del correspondiente alquil-Ti^{IV}. Si éste se hubiera formado, el 1,4-CHD habría sido incapaz de reducirlo, ya que el 1,4-CHD es capaz de reducir radicales carbonados antes de la formación de la especie alquiltitanio(IV) (esquema 52). Esto descarta que la incorporación de deuterio pueda asignarse a una simple protonación de un intermedio alquiltitanio y sugiere una transferencia directa de un átomo de hidrógeno (o deuterio) desde el agua o agua deuterada. Esto nos hizo considerar que la coordinación del agua con Ti(III) pudiera disminuir la energía de disociación del enlace H-OH (D-OD) del agua hasta permitir la transferencia de un átomo de hidrógeno (o deuterio) hasta un radical tanto terciario, como secundario o primario, de manera aún más eficaz que el 1,4-CHD.

Los cálculos teóricos realizados en este sentido 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 kcal mol⁻¹ para el agua libre a 49.4 kcal mol⁻¹ para el acuocomplejo formado.¹⁸



Esquema 54

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 monoelectrónica de esfera interna al átomo de oxígeno coordinado (esquema 55).



Esquema 55

Tras estos resultados, el grupo del profesor Newcomb⁷⁷ realizó nuevos estudios cinéticos, que confirmaron nuestras observaciones experimentales. Mediante métodos cinéticos basados en relojes radicalarios (*radical clocks*) llevaron a cabo medidas de la velocidad de reducción de radicales carbonados con complejos de titanoceno(III) y agua. Sus resultados fueron coincidentes con los obtenidos por nuestro grupo de investigación, para el caso de radicales de tipo secundario.

⁷⁷ J. Jin, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7901-7905.

CAPÍTULO 1. OBJETIVOS.

Teniendo en cuenta nuestra hipótesis mecanística y los resultados comentados anteriormente, otros compuestos con enlaces hidrógeno-heteroátomo, capaces de coordinarse con el complejo Cp_2TiCl , también podrían ser buenos reactivos en procesos de reducción de radicales.

En la presente tesis doctoral presentamos un estudio más detallado del excepcional comportamiento del agua como agente donador de átomos de hidrógeno hacia diferentes radicales carbonados en presencia de titanoceno(III), en comparación con otros posibles reactivos HAT. Un estudio desarrollado principalmente durante la tesis doctoral del doctor Miguel Paradas Palomo,⁷⁸ y en el que colaboré estrechamente.

Por otro lado, en esta tesis doctoral presentamos los resultados obtenidos de la aplicación de esta capacidad de los acuocomplejos de titanoceno(III) en diversos procesos sintéticos de gran utilidad, como son:

- Síntesis de alcoholes con regioquímica anti-Marcovnikov y alcoholes β -deuterados.

Además, en este capítulo presentaremos otros estudios que implican agua en el proceso como:

- Síntesis de alcoholes α -deuterados; otras reacciones de reducción de radicales carbonados con agua, en ausencia de titanoceno(III).
- Reacciones de formación de enlaces C-C (que veremos en los anexos).

Para completar el estudio también se determinará el comportamiento del proceso en ausencia de agua para:

- Síntesis de alcoholes alílicos y alquenos a partir de epóxidos.

⁷⁸ Miguel Paradas Palomo, *Tesis Doctoral*, Universidad de Granada 2011.

CAPÍTULO 1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1. EL AGUA COMO AGENTE DONADOR DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO.

Basándonos en nuestra hipótesis mecanística, existen dos factores fundamentales que son clave a la hora de que el proceso de reducción se lleve a cabo con éxito:

- i) La coordinación del agente donador de átomo de hidrógeno al complejo de titanoceno(III).
- ii) La eficiencia del proceso HAT.

El estudio de la influencia de ambos factores es accesible tanto desde un punto de vista experimental como teórico.

Estudio de la capacidad de coordinación de los agentes donadores de átomo de hidrógeno con $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$.

El complejo $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ (II) es altamente sensible al aire, pero se puede preparar en caja de guantes, bajo atmosfera de Ar, mediante un procedimiento descrito previamente.^{2a}

Los posibles donadores de hidrógeno seleccionados para este estudio que presenten enlaces H-X capaces de donar el átomo de hidrógeno fueron: agua, metanol y fenol, con enlace O-H y *N*-octilamina y *N,N*-dibutilamina con enlaces N-H, excluyendo el amoníaco gas debido a que es difícil de manejar de forma adecuada y de reproducir las condiciones de reacción en caja de guantes. Se eligió tetrahidrofurano (THF) como disolvente, ya que es el disolvente habitual en reacciones mediadas por Cp_2TiCl .

La capacidad de coordinación del agua y del resto de donadores a este complejo se puede evaluar experimentalmente mediante espectroscopia UV-vis,⁷⁹ de forma similar a la realizada recientemente

⁷⁹ Y. Pérez, V. López, L. Rivera-Rivera, A. Cardona, E. Meléndez, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 94-104.

CAPÍTULO 1

en nuestro grupo de investigación.⁸⁰ La única limitación podría ser que la interacción entre dichos donadores y los complejos de titanoceno (III) diera lugar a la descomposición y/o un cambio en el estado de oxidación de la especie final. Sin embargo, está descrito que $(Cp_2TiCl)_2$ es completamente estable en presencia de agua,⁸¹ por lo que dichas experiencias serían factibles.

Por lo tanto, en primer lugar se trató una disolución 0.01 M del dímero **II** en THF con cantidades crecientes de agua. Como resultado, en el espectro UV-vis se observó que el máximo de absorción a 456 nm, característico de **II**, disminuía de forma gradual al aumentar la cantidad de agua. La desaparición total del máximo de absorción se observa tras la adición de una cantidad de aditivo relativamente baja (9 eq. de agua) (Fig. 7).⁸²

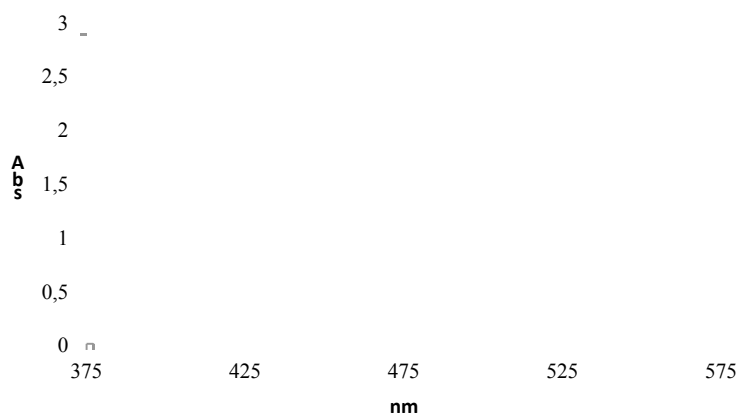


Figura 7

Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de **agua**: 0.5 eq. (azul), 1 eq. (rojo), 1.5 eq. (amarillo), 2 eq. (púrpura), 2.5 eq. (naranja), 3 eq. (verde oscuro), 4 eq. (azul oscuro), 6 eq. (rojo oscuro), 9 eq. (amarillo oscuro), y 13 eq. (verde claro).

De la misma manera se llevo a cabo el estudio de la coordinación del resto de los posibles agentes donadores de átomo de hidrógeno con el complejo **II**.

⁸⁰ 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

⁸¹ a) Y. Dang, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 135-136, 93-128; b) R. Coutts, P.C. Wailes, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1967**, 3, 1-5.

⁸² Teniendo en cuenta que $(Cp_2TiCl)_2$ es un dímero, un equivalente de agua hace referencia a una proporción molar $(Cp_2TiCl)_2:H_2O$ de 1:2

Al realizar el estudio con ambas aminas, se observó una tendencia similar a la anterior, pero en estos casos sólo fue necesaria la adición de 1 eq. de dichas aminas (Fig. 8 y 9).

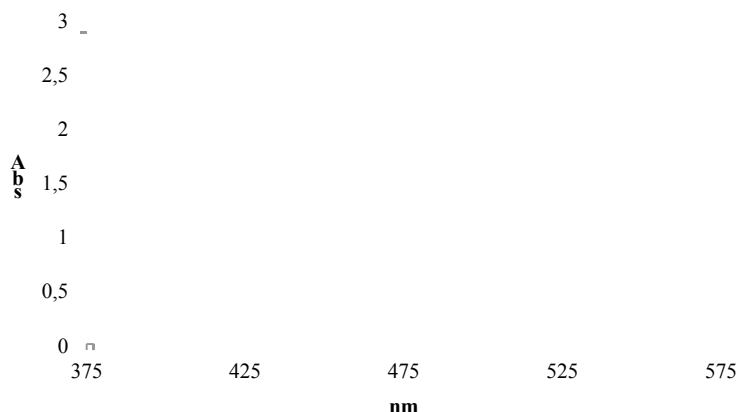


Figura 8

Espectro UV-vis de II (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de **N-octilamina**: 0.05 eq. (azul), 0.1 eq. (rojo), 0.15 eq. (amarillo), 0.2 eq. (púrpura), 0.3 eq. (naranja), 0.4 eq. (verde oscuro), 0.5 eq. (azul oscuro), 0.7 eq. (rojo oscuro), 0.9 eq. (amarillo oscuro), 1.2 eq. (verde claro), 1.5 eq. (azul claro), 2 eq. (rojo claro), y 3 eq. (púrpura claro).

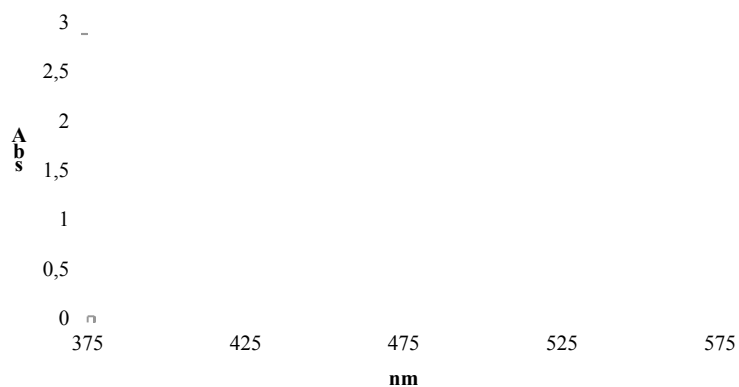


Figura 9

Espectro UV-vis de II (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de **N,N-dibutilamina**: 0.1 eq. (azul), 0.9 eq. (rojo), y 2 eq. (naranja).

La adición de metanol o fenol en las mismas condiciones sólo produjo ligeras variaciones en el espectro UV-vis (Fig. 10 y 11). En el caso del metanol, son necesarios hasta 17 eq. de aditivo para producir cambios similares a los observados con el agua o las aminas. En el caso del fenol, sin embargo, sólo obtuvimos pequeños cambios en el

CAPÍTULO 1

espectro UV-vis cuando se adicionaron cantidades moderadas de aditivo, apareciendo cambios mas acusados al anadir elevadas cantidades de fenol.

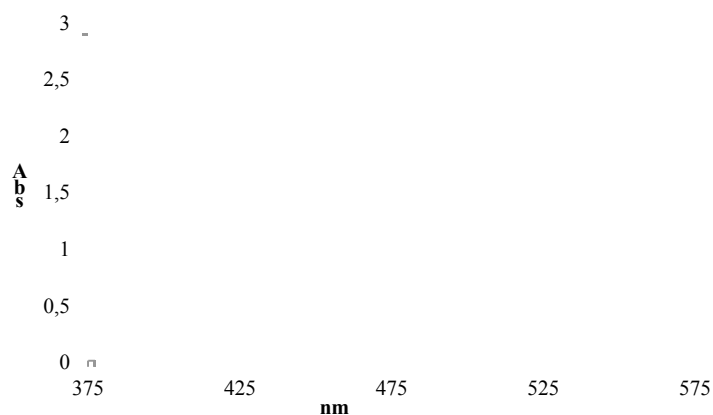


Figura 10

Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de **MeOH**: 0.5 eq. (azul), 1 eq. (rojo), 1.5 eq. (amarillo), 2 eq. (púrpura), 2.5 eq. (naranja), 3 eq. (verde oscuro), 4 eq. (azul oscuro), 6 eq. (rojo oscuro), 10 eq. (amarillo oscuro), 15 eq. (verde claro), 21 eq. (azul claro), 28 eq. (rojo claro), 45 eq. (púrpura claro), y 55 eq. (negro).

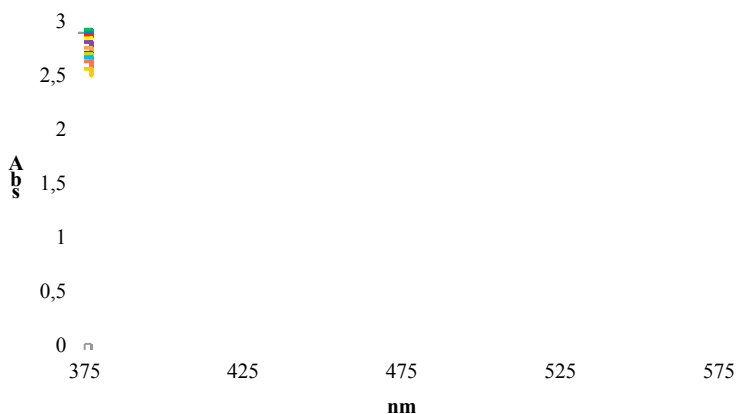


Figura 11

Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de **PhOH**: 0.5 eq. (azul), 1 eq. (rojo), 2 eq. (amarillo), 4 eq. (púrpura), 8 eq. (naranja), 14 eq. (verde oscuro), 22 eq. (azul oscuro), 32 eq. (rojo oscuro), 47 eq. (amarillo oscuro), 77 eq. (verde claro), 122 eq. (azul claro), 182 eq. (rojo claro), y 262 eq. (naranja claro).

Vistos los resultados obtenidos con MeOH y PhOH, se repitió el análisis de la coordinación de ambos compuestos en benceno, para evitar cualquier proceso de coordinación competitiva por parte del disolvente. Sin embargo, el comportamiento de ambos aditivos en

benceno fue muy similar a lo observado en THF. Este hecho sugiere que el THF no es un ligando competitivo cuando se utiliza metanol o fenol como aditivo, presentando escasa tendencia a coordinarse con el complejo **II**.

Esta independencia en el comportamiento de ambos aditivos con el disolvente utilizado apoya fuertemente el hecho de que el titanoceno(III) tiene una estructura similar en ambos disolventes a estas concentraciones. Por tanto, parece plausible una estructura dímica, como $(Cp_2TiCl)_2$, cuando el complejo está disuelto en benceno, debido a la baja capacidad de coordinación de éste. Incluso la estructura dímica se mantiene en presencia de un gran exceso de moléculas de THF (Fig. 12). Teniendo esto en cuenta, pudimos realizar la determinación de las correspondientes constantes de asociación entre el complejo de titanoceno y los compuestos donadores de hidrógeno.

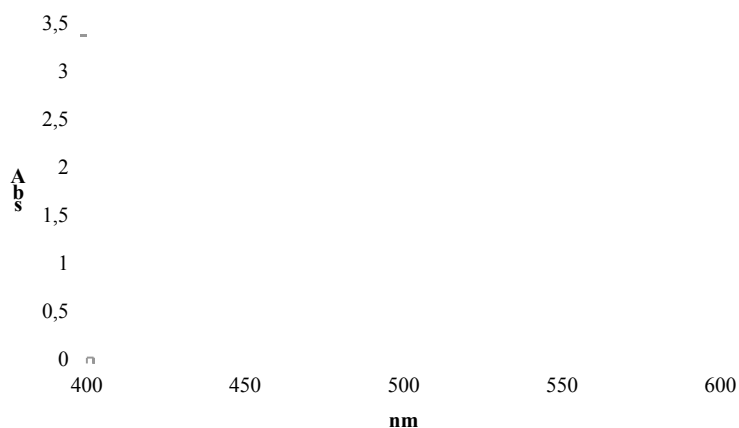


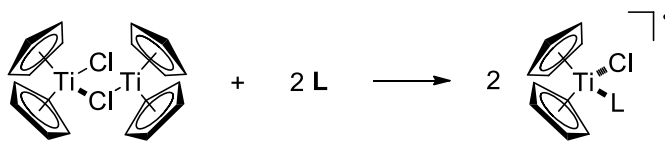
Figura 12

Espectro UV-vis de **II** (verde) en benceno (0.01 M) con cantidades crecientes de **THF**: 1 eq. (azul), 4 eq. (rojo), 8 eq. (amarillo), 16 eq. (púrpura), 32 eq. (naranja), y 100 eq. (verde oscuro).

La determinación de las constantes de asociación (K) entre $(Cp_2TiCl)_2$ (**II**) y los distintos aditivos se llevó a cabo mediante la realización de las correspondientes valoraciones UV-vis⁸³ y la utilización

⁸³ El complejo **II** es un compuesto muy sensible al aire por lo que las curvas de valoración a concentraciones menores de 0.01 M resultaron ser irreproducibles. Debido a que los valores de absorbancia mayores a 1 contienen un error considerable, realizamos los correspondientes Scatchard-plots utilizando solo los datos con valor de absorbancia menores a 1. De esta manera mejoraron las aproximaciones realizadas en el proceso de linealización.

posterior de una representación de Scartchard,⁸⁴ considerando una estequiometría (Cp₂TiCl)₂/aditivo de 1/2 (Fig. 13).



$$\frac{(\Delta Abs)^2}{[Aditivo]^2} = K[(Cp_2TiCl)_2]_0 \Delta \epsilon^2 - \left(\frac{1}{2} K \Delta \epsilon\right) \Delta Abs$$

Figura 13

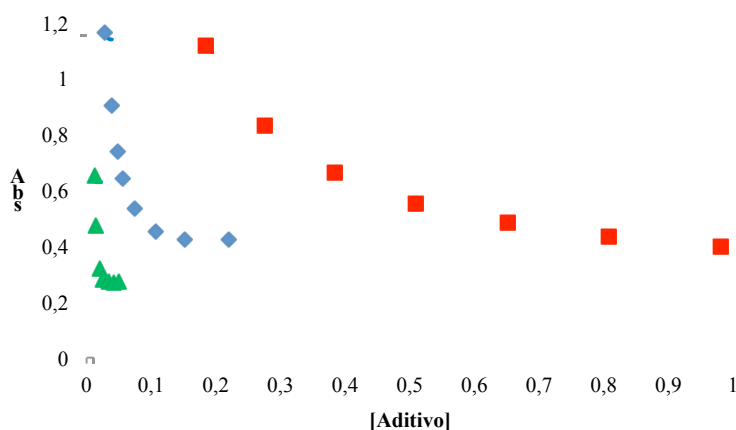


Figura 14

Abs vs [Aditivo]: N-octilamina (verde), H₂O (azul), MeOH (rojo) en THF a 456 nm.

De acuerdo con los espectros UV-vis, la mayor constante de asociación en THF corresponde a la N-octilamina ($K_{N\text{-octilamina}}=1412 \text{ M}^{-1}$).⁸⁵ El agua presentó un valor de 101.6 M^{-1} , mientras que para el metanol el valor fue de 2.5 M^{-1} . En el caso del fenol sólo hemos podido determinar que la constante de asociación se encuentra en un rango de 10^{-2} M^{-1} .⁸⁶ Así mismo, pudimos determinar la constante de asociación del metanol en benceno, la cual aumenta hasta un valor de 6.7 M^{-1} .

⁸⁴ I. H. Segel, *Enzyme Kinetics. Behavior and analysis of rapid equilibrium and steady state enzyme system*, Ed: John Wiley & Sonns, New York, **1975**, pp 218-220

⁸⁵ No pudimos obtener la curva de valoración para la N,N-dibutilamina.

⁸⁶ Cuando se usó fenol como aditivo, no pudimos obtener un valor de absorbancia correspondiente a la saturación. Por tanto, solo pudimos obtener un valor límite de la constante de asociación.

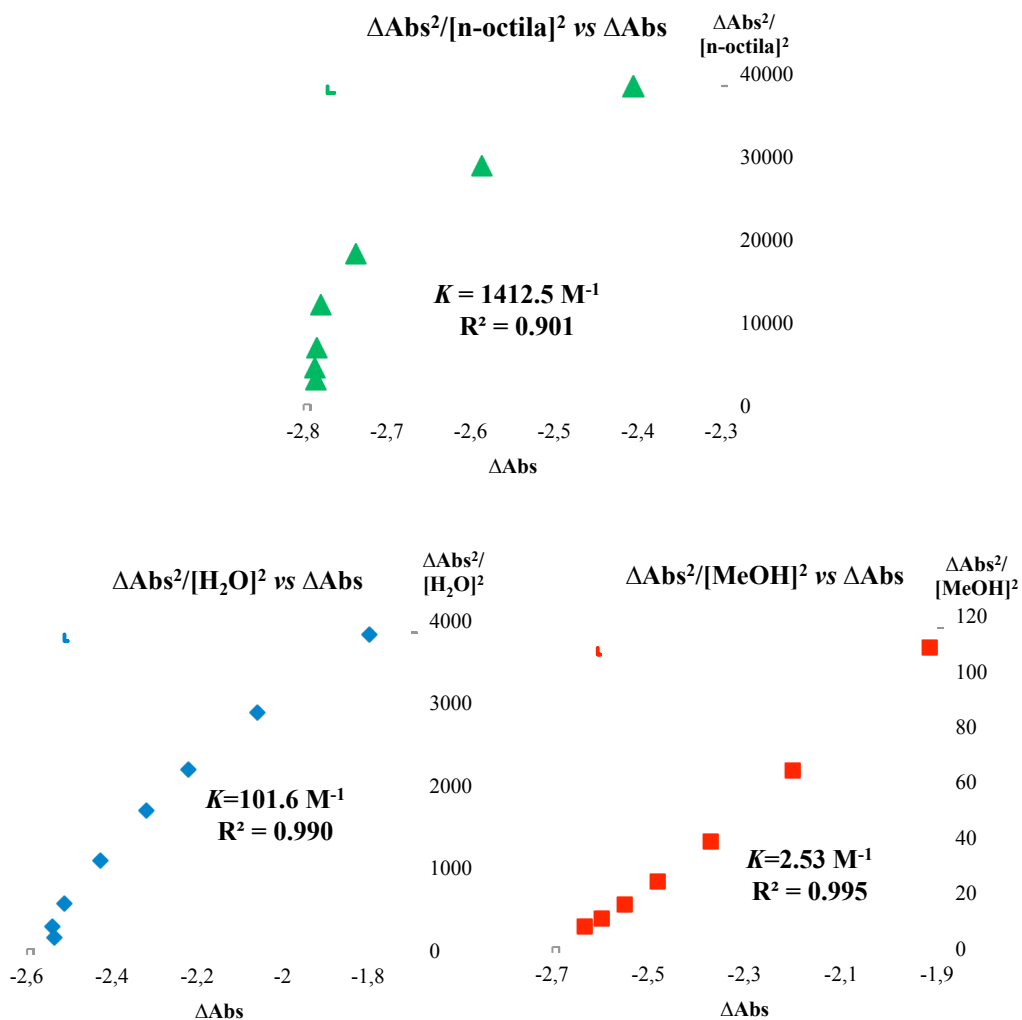


Figura 15

$\Delta Abs^2/[Aditivo]^2$ vs $[\Delta Abs]$: N-octilamina (verde), H₂O (azul), MeOH (rojo) en THF a 456 nm.

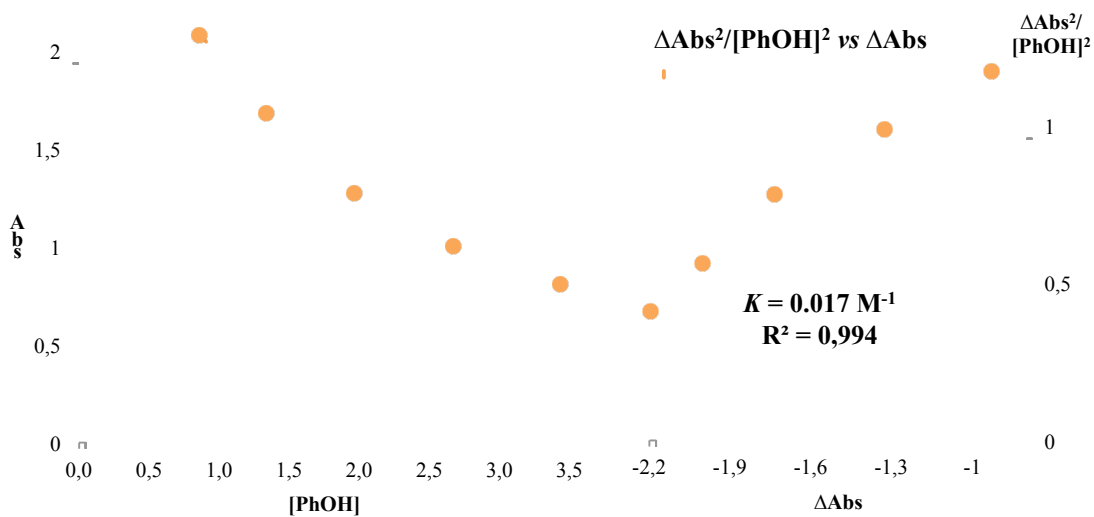


Figura 16

Abs vs $[PhOH]$ y $\Delta Abs^2/[PhOH]^2$ vs $[\Delta Abs]$ en THF a 456 nm.

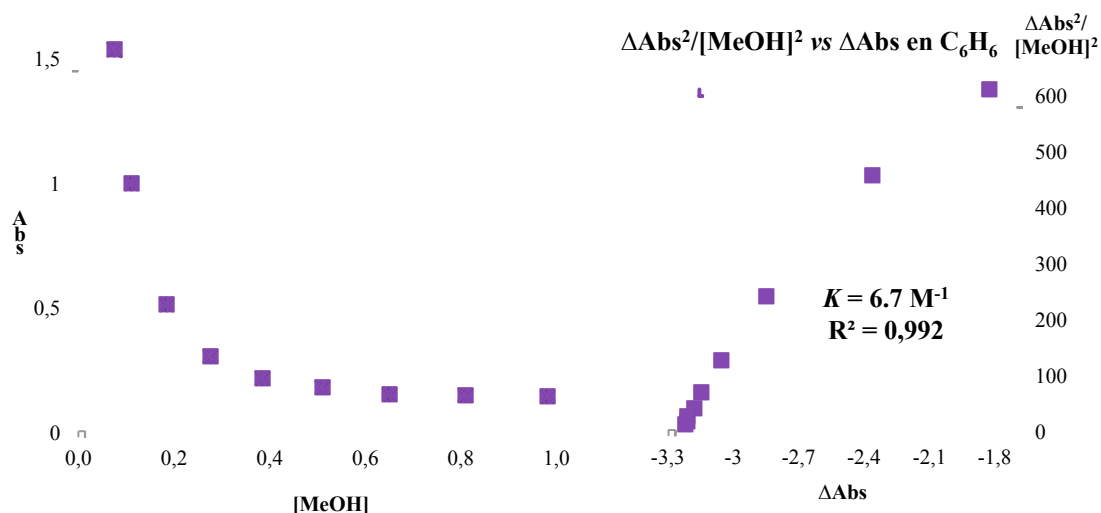


Figura 17
Abs vs [MeOH] y $\Delta \text{Abs}^2 / [\text{MeOH}]^2$ vs $[\Delta \text{Abs}]$ en benceno a 500 nm.

Estos resultados experimentales, en cuanto a la coordinación de los aditivos al complejo **II**, indican que sólo las aminas y el agua son capaces de disociar el dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ y formar el acuocomplejo. En menor medida el metanol, ya que presenta una constante de asociación mas bien baja. Y en el caso del fenol, esta disociación no se dará, debido a la muy baja constante de asociación.

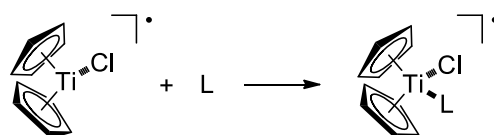
Energías de coordinación.

Para completar el estudio de este punto clave, así como otros parámetros importantes relativos a este trabajo, se realizaron estudios computacionales a nivel DFT (Density Functional Theory) por parte de la Dra. Araceli G. Campaña, del Dr. Diego J. Cárdenas y de la Dra. Elena Buñuel, de la Universidad Autónoma de Madrid.

Las energías relativas de coordinación del agua y de los demás agentes donadores de hidrógeno a Cp_2TiCl ⁸⁷ se calcularon a nivel B3LYP/6-31G(d). En este estudio teórico se incluyó el agua, el metanol, y

⁸⁷ Este estudio se ha restringido a Cp_2TiCl (Cp=ciclopentadienil), sin embargo, se ha descrito que cambios en la sustitución del anillo Cp en estos complejos dan lugar a variaciones significativas en la reactividad química y consecuentemente la capacidad de coordinación puede verse afectada, véase: R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807-832. De hecho, las energías calculadas para el agua y $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}$ y Cp_2TiCl son respectivamente $-10.63 \text{ Kcal mol}^{-1}$ y $-8.30 \text{ Kcal mol}^{-1}$.

fenol, además de metil y dimetilamina como estructuras simplificadas de aminas primarias y secundarias. El amoníaco y el THF también se incluyeron para su comparación. La energía de enlace del dímero también se calculó, ya que es otro parámetro esencial para la comprensión de la naturaleza de la especie donadora de átomos de hidrógeno en la disolución. Los resultados obtenidos en este estudio teórico se muestran en la tabla 1.



Ligando (L)	$\Delta(E+ZPE)$ kcal mol ⁻¹
H ₂ O	-12.3
D ₂ O	-12.8
Cp ₂ TiCl	-10.4
MeOH	-6.4
PhOH	-4.6
NH ₃	-13.6
MeNH ₂	-12.1
Me ₂ NH	-8.7
THF	-4.6

Tabla 1

Como se observa en la tabla 1, los resultados teóricos coinciden con los observados de forma experimental para los diversos aditivos.

El amoníaco y la metilamina tienen energías de coordinación de -13.6 y -12.1 Kcal mol⁻¹ respectivamente, muy similares a la del agua (-12.3 Kcal mol⁻¹). El metanol (-6.4 Kcal mol⁻¹) y fenol (-4.6 Kcal mol⁻¹) poseen una capacidad de coordinación cercana a la del THF (-4.6 Kcal mol⁻¹), mientras que una amina secundaria, como dimetilamina, presenta valores intermedios (-8.7 Kcal mol⁻¹). Es interesante el hecho de que la energía de enlace del dímero de titanoceno (III) (-10.4 Kcal mol⁻¹)

CAPÍTULO 1

está comprendida entre la energía calculada para el agua y el metanol o fenol.

Estos valores relativos de energías de enlace podrían explicar el perfil de los experimentos de valoración. Así, podemos concluir que la especie dimérica $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ es estable en presencia de metanol y fenol, por lo que en estos casos se esperan bajas concentraciones de las correspondientes especies donadoras de átomo de hidrógeno activas $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{HXR})$, disminuyendo así la velocidad del proceso HAT para estos aditivos, debido a este paso previo de coordinación desfavorable. A estas reacciones hay que añadir también la competencia por el sitio de unión de las moléculas de THF que se encuentran en una alta proporción molar.

Cabe destacar que el óxido de deuterio tiene una capacidad de coordinación un poco mayor que la del agua, y este hecho podría tener alguna influencia al comparar los experimentos realizados con H_2O con los hechos con D_2O , y por tanto se esperan velocidades de reacción un poco más lentas.

De acuerdo con los valores calculados y los experimentales, a la hora de la coordinación de los distintos aditivos podemos concluir que el agua y las aminas primarias⁸⁸ son capaces de dar lugar a las estructuras monoméricas, explicando así los grandes cambios en el espectro UV-vis.

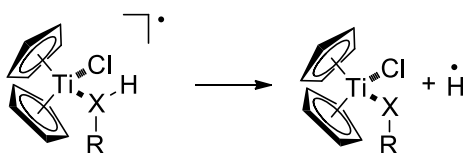
⁸⁸ La interpretación de los espectros UV-vis de las aminas no es sencillo, ya que un paso de desprotonación de los aminocomplejos iniciales podrían conducir a los correspondientes amidocomplejos. Véase: C. Paniagua, M. E. G. Mosquera, H. Jacobsen, G. Jiménez, T. Cuenca, *Organometallics* **2009**, *28*, 6975-6980

Perfil termodinámico del proceso HAT.

El segundo parámetro clave a considerar es la capacidad intrínseca de los aditivos estudiados para dar lugar al proceso HAT, una vez producida la coordinación a titanoceno(III).

Anteriormente sugerimos que la capacidad del agua como donador de átomo de hidrógeno se debe a una disminución de la Energía de Disociación de Enlace (BDE) de H-OH favorecida por la coordinación con el complejo Cp_2TiCl . En este sentido, nos preguntamos si los demás aditivos, ya sean aminas, alcoholes o fenoles, que son muy similares al sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$, mostrarían la misma tendencia.

Mediante cálculos teóricos obtuvimos los valores relativos de Energía de Disociación de Enlace para las especies HXR libres y para los correspondientes complejos $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{HXR})$, lo cual permitió estimar el debilitamiento del enlace H-X. Los resultados se resumen en la tabla 2.



HXR	BDE kcal mol ⁻¹	$\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{HXR})$	BDE kcal mol ⁻¹	$\Delta(\text{BDE})$ kcal mol ⁻¹
H ₂ O	108.1	H ₂ O	49.4	58.6
D ₂ O	110.3	D ₂ O	51.4	58.8
MeOH	93.5	MeOH	42.6	50.9
PhOH	74.3	PhOH	39.6	34.7
NH ₃	100.4	NH ₃	65.0	35.4
MeNH ₂	92.4	MeNH ₂	63.7	28.7
Me ₂ NH	86.7	Me ₂ NH	67.6	19.1

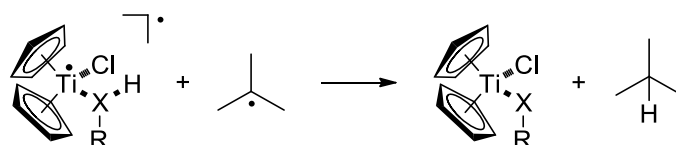
Tabla 2

Como se puede ver en la tabla, el agua es la especie que muestra el valor más alto en cuanto a debilitamiento del enlace al coordinarse a Cp_2TiCl ($\Delta(\text{BDE}) = 58.6 \text{ Kcal mol}^{-1}$). De los otros sistemas estudiados, sólo el metanol tiene un comportamiento similar ($\Delta(\text{BDE}) = 50.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$). El

CAPÍTULO 1

fenol, el amoníaco y las aminas primarias y secundarias mostraron un debilitamiento significativamente menor del enlace.

Sin embargo, la viabilidad de la reacción HAT está relacionada no sólo con el debilitamiento de enlace, sino también con que la reacción global sea exotérmica. En ese caso, ha de tenerse en cuenta la formación del nuevo enlace H-C. Así, la disociación endotérmica del enlace H-X en el complejo de titanoceno(III) puede ser superada más fácilmente con valores bajos de BDE en el complejo $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{HXR})$. Según este razonamiento, el metanol (BDE para $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{MeOH}) = 42.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) y el fenol (BDE para $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{PhOH}) = 39.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) serían los mejores reactivos HAT y no el agua. En este sentido, se calculó la variación de entalpía para una reacción HAT modelo. Para simplificar, se seleccionó la reducción del radical *t*-butilo con el correspondiente complejo de Ti(III).



HXR	ΔH kcal mol^{-1}
H ₂ O	-42.1
D ₂ O	-42.2
MeOH	-48.9
PhOH	-54.9
NH ₃	-26.5
MeNH ₂	-27.8
Me ₂ NH	-23.2

Tabla 3

En todos los casos, la reacción resultó ser exotérmica, y tal y como esperábamos, el fenol y el metanol mostraron ser los que presentaban los procesos más exotérmicos.

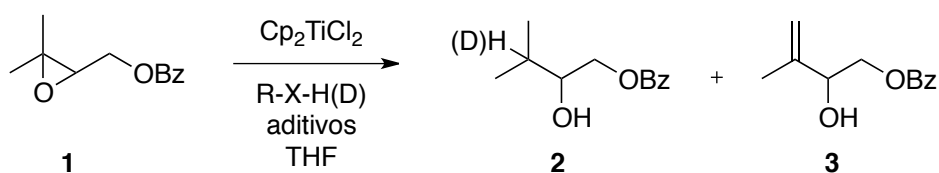
Todos estos resultados teóricos sugieren que el agua, el metanol y el fenol deben ser muy buenos reactivos HAT en la reducción de radicales

terciarios. Sin embargo, las capacidades de coordinación descritas anteriormente deben tenerse en cuenta en experimentos reales.

Para ello, pasamos a determinar sus capacidades como buen reactivo HAT, llevando a cabo estudios experimentales en el laboratorio.

Influencia del donador de átomo de hidrógeno en la reducción de epóxidos mediada por titanoceno(III).

El siguiente objetivo que nos propusimos fue demostrar experimentalmente los resultados teóricos indicados en los apartados anteriores. Tal y como vimos en la introducción del presente capítulo, en un trabajo preliminar se eligió 6,7-epoxiacetato de nerilo como sustrato modelo para estudiar la generación de radicales terciarios debido a que presentaba algunas características únicas que nos ayudaron a discernir entre diferentes mecanismos de reacción. Sin embargo, normalmente se obtenían mezclas de productos de ciclación y compuestos acíclicos, complicando la comparación entre experimentos. Por ello, en este estudio, decidimos seleccionar el epóxido **1** como sustrato modelo ⁸⁹ y realizamos una serie de experimentos para garantizar que se lleva a cabo una reacción HAT desde acuocomplejos de titanio(III) (Esquema 56).



Esquema 56

Cuando se realiza la reacción bajo condiciones anhidras estándar ($\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$), el producto mayoritario es el alcohol alílico **3** (58%) derivado de un proceso radicalario de desproporción mixta (como

⁸⁹ El grupo benzoato se introdujo para evitar pérdidas por evaporación y facilitar la detección en UV en las técnicas analíticas.

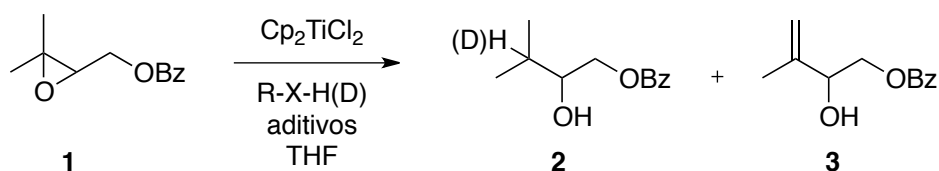
veremos en el siguiente punto de este capítulo). Sin embargo, cuando tratamos el epóxido **1** en presencia de D₂O (10 eq.), se obtuvo el producto de reducción **2** (69%, 83% de incorporación de deuterio). Este resultado indica que la reducción del radical terciario mediada por agua deuterada fue más rápida que la captura radicalaria por parte de una segunda especie de Cp₂TiCl. Cuando se repitió el experimento en presencia de una mezcla equimolecular de D₂O y de 1,4-CHD (10 eq. cada uno), se obtuvo nuevamente el alcohol **2** (78%) con una incorporación de deuterio del 83%, revelando que la transferencia de deuterio a partir de D₂O fue incluso más rápida que la de hidrógeno desde 1,4-CHD. Este resultado cinético descartó la posibilidad de que **2** se formase por la hidrólisis de un complejo de alquil-Ti(IV), de la misma manera que comentábamos en la introducción de este capítulo.

Además, se realizó un experimento control empleando 1,4-CHD (10 eq.) como reactivo HAT, en el que se obtuvo una mezcla de **2** (40 %) y **3** (32 %). Aunque los valores cinéticos calculados para el radical *t*-butilo y 1,4-CHD ($\Delta H = -21.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, $E_a = 6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ sugieren que ha de ser mejor agente donador que el agua, hay que tener en cuenta que no se puede coordinar a Cp₂TiCl. En esta situación, lo que ocurre es que la concentración de Cp₂TiCl libre es lo suficientemente alta para dar lugar al alcohol alílico **3**. Por otro lado, tampoco deben descartarse procesos de preasociación entre los acuocomplejos y el radical terciario.⁹⁰

El siguiente paso fue explorar la reactividad del epóxido **1** (1 mmol) con el complejo **II** (1 mmol) pre-generado y los diferentes agentes donadores de átomo de hidrógeno (5 mmol) en THF (Tabla 4). La cantidad de aditivo fue determinada de forma que se garantizara la presencia de titanoceno(III) libre en el medio de reacción, el cual es esencial para la apertura radicalaria del epóxido. En las condiciones experimentales usuales, han de tenerse en cuenta las interferencias propias de la presencia de Mn en polvo (requerido para la generación

⁹⁰ (a) S. Hammerum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8627-8635. Véase también: (b) S. Miyazaki, T. Kojima, J. M. Mayer, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11615-11624.

in situ de titanoceno(III) a partir del precursor de titanoceno(IV)) y proporciones estequiométricas de MnCl_2 (formado a raíz de la oxidación del co-reductor metálico). Por ello, para poder comparar los resultados, llevamos a cabo los mismos experimentos en presencia de Mn en polvo o MnCl_2 , obteniéndose resultados similares.



Entrada	R-X-H(D)	Yield(%)	2:3	D inc.(%)
1	H ₂ O	84	100:0	-
2	D ₂ O	87	90:10	84
3	MeOH	83	55:45	-
4	MeOD	80	33:66	58
5	PhOD	85	20:80	47
6	Bu ₂ NH	71	0:100	-
7	CH ₃ (CH ₂) ₇ NH ₂ ⁹¹	81	20:80	-

Tabla 4

Aunque las reacciones no son cuantitativas, los rendimientos totales de los compuestos aislados son similares y consistentes. Por lo tanto, pueden asumirse las correspondientes conclusiones derivadas de la proporción relativa entre **2** y **3**. En primer lugar, los resultados muestran claramente que no hay una particular relación entre la acidez del donador de átomo de hidrógeno y la eficiencia del proceso de reducción, aunque sería lo esperado si estuviese implicada una etapa de protonólisis de un intermedio de alquiltitanio. En tal caso, de acuerdo con los valores de pK_a , se debería obtener una mayor cantidad de producto de reducción en la reacción con fenol, que en la del agua.

⁹¹ Se usó una proporción molar 1:2 de $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{NH}_2$:II para asegurar la presencia de II. Cuando se usó una proporción molar 10:1 de $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{NH}_2$:II, solo se recuperó material de partida.

CAPÍTULO 1

Sin embargo, los rendimientos obtenidos siguen un camino opuesto (17% y 84%, respectivamente).

Como podemos ver, el agua es el mejor donador de átomo de hidrógeno entre los compuestos ensayados, y su comportamiento es muy diferente al de los compuestos estrechamente relacionados MeOH y PhOH. Esta aparente contradicción con los resultados teóricos se explica fácilmente teniendo en cuenta que las concentraciones de los correspondientes complejos de titanoceno(III) con metanol y fenol en THF debe ser muy baja en comparación a la del complejo $(Cp_2TiCl)_2$ libre, como hemos determinado previamente. Estos resultados experimentales sugieren que el notable comportamiento del agua como reactivo HAT en la química de Ti(III) es debido no sólo al debilitamiento del enlace H-OH sino también a la buena afinidad del agua hacia los complejos de Ti(III).

El óxido de deuterio dio rendimientos similares a nivel global, aunque también pudieron aislarse pequeñas cantidades del alqueno **3**. Este es un resultado relevante, ya que sugiere que la transferencia de átomo de hidrógeno es la etapa más lenta en el mecanismo global de reacción. De hecho, pudimos determinar un efecto isotópico estimado de 4.7, lo cual es consistente con nuestra propuesta.

Sin embargo, cuando se empleó fenol deuterado como aditivo se obtuvo el compuesto **2** con una incorporación de deuterio del 47%. Este hecho mostró que el producto de reducción no puede proceder exclusivamente de una transferencia de átomo de hidrógeno desde el complejo $Cp_2TiCl/PhOH$, lo cual es consistente con la ausencia de esas especies tal y como se ha determinado previamente mediante espectroscopia UV-vis y cálculos teóricos. En estas condiciones, podría tener lugar una reacción HAT desde el disolvente. El grupo del profesor Newcomb ha descrito que bajo condiciones similares se dan reacciones HAT significativas desde el THF ($2-4 \cdot 10^3 M^{-1} s^{-1}$).⁷⁷ Tampoco ha de excluirse

una reacción de desproporción entre los correspondientes radicales terciarios.

Por otro lado, debido a los valores que presentan tanto de energía de coordinación con Cp_2TiCl como de energía de disociación del enlace H-N, las aminas podrían ser buenas candidatas. Para comprobarlo, se llevó a cabo la reacción con las aminas modelo primaria (*N*-octilamina) y secundaria (*N,N*-dibutilamina) (Tabla 5, entradas 6 y 7). En el primer caso, el epóxido de partida fue recuperado inalterado. La elevada capacidad de coordinación de los ligandos nitrogenados en comparación con los oxigenados dio lugar a que la *N*-octilamina y el $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ formaran un complejo estable, y en consecuencia, la cantidad de $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ libre era tan baja que la apertura radicalaria inicial del epóxido no podía ocurrir. Con el fin de observar el comportamiento de la *N*-octilamina como reactivo HAT, se cambiaron las condiciones de reacción reduciendo la cantidad de amina por debajo de la concentración de $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$. En estas nuevas condiciones, la reacción pudo llevarse a cabo, pero se obtuvo el producto **2** de forma minoritaria. La *N,N*-dibutilamina se pudo utilizar en la proporción estándar, pero como en el caso de *N*-octilamina, el alcohol alílico **3** fue el producto principal. Estos experimentos nos indican que las aminas no se pueden utilizar como donadores de átomo de hidrógeno eficaces en esta reacción, a pesar de su excelente capacidad de coordinación.

La constante de coordinación del MeOH con titanoceno(III) en benceno mostrada anteriormente sugiere que la cantidad de la especie activa en ese disolvente, $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{MeOH})$, debe ser mayor. Por lo tanto, cabría esperar un aumento en el rendimiento del alcohol saturado **2**. Dado que el benceno no se puede utilizar directamente como disolvente en transformaciones mediadas por titanoceno(III), debido a la imposibilidad de generar *in situ* el complejo en este

disolvente, se llevaron a cabo los experimentos con $(\text{Cp}_2\text{TiCl}_2)$ generado previamente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

$\text{1} \xrightarrow[\text{R-X-H(D) aditivos, benceno}]{\text{Cp}_2\text{TiCl}_2} \text{2} + \text{3}$

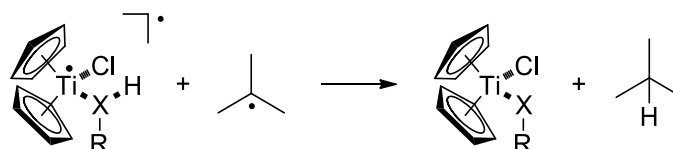
Entrada	R-X-H(D)	Yield (%)	2:3	D inc.(%)
1	H ₂ O	77	100:0	-
2	D ₂ O	86	78:22	92
3	MeOH	84	100:0	-
4	MeOD	75	60:40	73
5	PhOD	60	40:60	72

Tabla 5

Pudimos observar que, en benceno, el alcohol **2** es el único producto cuando se utiliza el MeOH como aditivo. El MeOD mostró el mismo comportamiento, confirmando de nuevo que el átomo de hidrógeno proviene del metanol (Tabla 6). Cuando se utilizó como aditivo fenol deuterado en benceno, se aislaron pequeñas cantidades del alcohol deuterado **2**. Este resultado puede explicarse teniendo en cuenta que también puede ocurrir un proceso HAT directo desde el fenol no coordinado, el cual se ha descrito previamente.⁹² Vale la pena señalar que la deuteración incompleta puede correlacionarse con un aumento del alqueno **3**, el cual puede derivar de un proceso directo de desproporción (Tabla 5).

Con el fin de explicar estos resultados experimentales, se llevaron a cabo cálculos teóricos adicionales. Se determinaron las correspondientes energías de activación (E_a) para el estado de transición triplete (TS) implicado en estos procesos.

⁹² P. Franchi, M. Lucarini, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, B. Lunelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 507-514.



HXR	ΔE_a kcal mol ⁻¹
H ₂ O	8.8
D ₂ O	9.8
MeOH	7.9
PhOH	4.0
NH ₃	14.7
MeNH ₂	12.4
Me ₂ NH	15.3

Tabla 6

Como se observa en la tabla 6, hay una correlación entre la entalpía y la E_a de todas las reacciones, como predice la ecuación de Evans-Polanyi. Las mayores entalpías se correlacionan con las menores energías de activación. El proceso HAT que tiene lugar con el fenol mostró una energía de activación de sólo 4.02 kcal mol⁻¹, mientras que con la dimetilamina de 15.33 kcal mol⁻¹. La energía de activación para el agua tiene un valor intermedio de 8.82 kcal mol⁻¹. También calculamos los principales parámetros termodinámicos y cinéticos de la reacción HAT desde el THF al radical *t*-butilo, ya que en principio no puede excluirse ($\Delta H = -2.1$ kcal mol⁻¹, $E_a = 11.9$ kcal mol⁻¹). Estos valores sugieren que el proceso HAT desde el THF no puede competir de manera eficiente con los complejos de Cp₂TiCl y agua, metanol o fenol, incluso en proporciones molares elevadas de THF.

Si comparamos los valores de E_a para la reducción del radical *t*-butilo con óxido de deuterio o agua, también podemos concluir que esta transformación tiene un alto efecto isotópico, estimado en 5.08 basado en los valores calculados a 298 K (asumiendo el mismo factor de frecuencia). Los valores experimentales de efecto isotópico de esta transformación son 3.35,¹⁸ 4.4 (como veremos en el siguiente capítulo) y 4.7 obtenidos en la reducción de los radicales primarios, secundarios y

CAPÍTULO 1

terciarios respectivamente (calculados en el presente trabajo) que están de acuerdo con lo calculado.

Las reacciones HAT se consideran como una subfamilia de los procesos PCET (Proton Coupled Electron Transfer). Aunque los procesos de PCET evitan intermedios altamente energéticos, como carbaniones, derivados de una transferencia electrónica por etapas, en este caso, una cuidadosa inspección del orbital SOMO del estado de transición sugiere un mecanismo HAT en lugar que un PCET (Figura 18). La densidad de electrones entre el O y el H y la ausencia de conexión entre el complejo metálico y el carbono radicalario implican que el protón y el electrón se transfieren con la participación de los mismos orbitales atómicos.⁹³

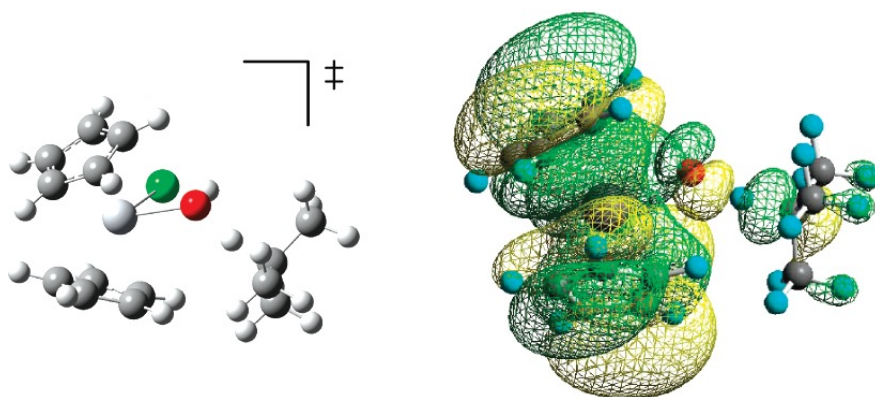


Figura 18

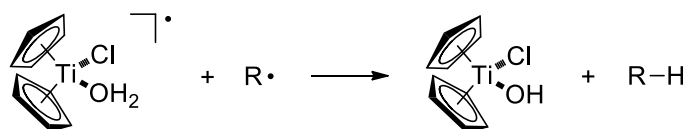
Estado de transición calculado para la transferencia de átomo de H desde el acuocomplejo hacia el radical t-butilo (nivel DFT).

⁹³ Para un análisis similar del estado de transición, véase: G. A. DiLabio, E. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6199-6203.

Reducción de otros radicales carbonados.

Los resultados expuestos anteriormente indican que hay dos factores clave para el éxito del agua como donador de átomo de hidrógeno en la química de titanoceno(III): la adecuada coordinación entre el agua y el titanoceno(III) y la baja energía de activación del proceso HAT (estimada en menos de 8.8 kcal mol⁻¹ basándonos en los valores calculados). Sin embargo, poco se sabe acerca de la generalidad de esta reacción, ya que no se ha realizado hasta la fecha un estudio sistemático en la reducción de una amplia variedad de la naturaleza de los radicales carbonados.

Por esa razón, nos propusimos realizar un estudio de la reactividad del acuocomplejo frente a diferentes radicales carbonados para determinar el alcance de la reacción. Teniendo en cuenta la sólida concordancia observada hasta el momento entre los resultados teóricos y los experimentales, llevamos a cabo cálculos teóricos sobre una gama de reacciones HAT desde el acuocomplejo a diferentes radicales carbonados. En la modelización del proceso se emplearon radicales hidroxilo en lugar de las correspondientes especies titanoxi por conveniencias computacionales. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.



Entrada	R	ΔH kcal mol ⁻¹	ΔE_a kcal mol ⁻¹
1	CH ₃ -CH ₂	-48.5	6.3
2	CH ₂ OH-CH ₂	-51.6	5.5
3	CH ₃ -CH-CH ₃	-45.0	7.2
4	(CH ₃) ₃ C	-42.1	8.8
5	CH ₂ OH(CH ₃) ₂ C	-43.5	8.4
6	CH ₂ =CHCH ₂	-34.2	16.1
7	CH ₂ =CH	-58.3	0.4
8	C ₆ H ₅	-59.6	3.0
9	C ₆ H ₅ CH ₂	-37.2	12.4
10	<i>p</i> -F-C ₆ H ₅ CH ₂	-37.1	12.2
11	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₅ CH ₂	-36.9	7.5
12	<i>p</i> -OAc-C ₆ H ₅ CH ₂	-37.0	12.1
13	<i>p</i> -CO ₂ Me-C ₆ H ₅ CH ₂	-36.6	13.9

Tabla 7

Los valores teóricos muestran que, como cabía esperar, un aumento en la estabilidad de los radicales da lugar a un aumento en la energía de activación. La reducción de radicales vinilo y fenilo (entradas 7 y 8) tendrá lugar sin apenas barrera energética (0.4 - 3.0 kcal mol⁻¹). La energía de activación para radicales alquílicos sencillos también es baja (6.3-8.8 kcal mol⁻¹, entradas 1, 3, y 4), siendo compatible con altas velocidades de reacción. A pesar de que se han considerado principalmente moléculas no polares, es decir, sin heteroátomo colocado cerca del radical carbonado, en la apertura radicalaria de epóxidos hay un átomo de oxígeno en posición α , por lo que debe tenerse en cuenta. En este caso (entradas 2 y 5), los valores de E_a son ligeramente inferiores a los correspondientes a los radicales no polares, observándose una disminución de 0.8 y 0.4 kcal mol⁻¹ en los radicales primario y terciario, respectivamente. El valor más alto de E_a calculado se obtuvo en el proceso HAT hacia el radical alilo (16.1 kcal mol⁻¹). También se estudiaron diferentes radicales bencilo, mostrando valores

de E_a comprendidos entre los calculados para los radicales alquilo y alilo (12.1 kcal mol⁻¹). En este caso, la sustitución en posición *para* del anillo aromático podría afectar a la E_a a causa de una interacción π entre el radical tipo π y el anillo aromático. En bibliografía hay algunos ejemplos de correlación entre la energía de activación en procesos HAT y parámetros como la σ Hammett. En ese caso, las energías de activación, las densidades de spin y los niveles HOMO del estado de transición se correlacionan bien con los parámetros σ .⁹⁴ Sin embargo, no pudimos encontrar una relación sencilla entre la entalpía de la reacción o cualquier otro parámetro y la E_a . Todos los valores de E_a en los compuestos bencílicos están en el rango de 12.1-13.9 kcal mol⁻¹, con excepción del radical bencilo *p*-OMe sustituido la cual es de 7.5 kcal mol⁻¹. Este valor anormalmente bajo sugiere que el estado de transición se ve afectado por importantes efectos polares o que se está llevando a cabo un cambio en el mecanismo. Una vez más, la inspección del orbital SOMO y del correspondiente estado de transición sugiere un mecanismo HAT en lugar de una PCET.

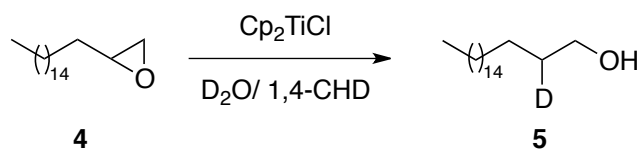
Si nuestra hipótesis mecanística basada en procesos HAT desde el acuocomplejo de titanoceno es correcta, todos los resultados experimentales deben ajustarse a estas predicciones teóricas. Las bajas E_a deben correlacionarse con eficientes procesos HAT a temperatura ambiente. Sin embargo, en estos casos los experimentos son complicados de llevar a cabo por el hecho de que con algunos sustratos las reacciones secundarias pueden llegar a ser la reacción principal.

⁹⁴ Y. Wang, D. Kumar, C. Yang, K. Han, S. Shaik, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 7700-7710.

CAPÍTULO 1

Mientras que en el estudio de radicales terciarios podría evitarse la interferencia de reacciones secundarias, en el caso del estudio de radicales primarios y secundarios la situación es más compleja. A modo de ejemplo, los radicales primarios pueden ser capturados eficientemente por una molécula de Cp_2TiCl , por lo que una posterior hidrólisis del intermedio de alquil-Ti(IV) puede enmascarar un mecanismo HAT real. En nuestra comunicación preliminar,¹⁸ pudimos demostrar de manera inequívoca que el acuocomplejo de titanoceno(III) es capaz de promover una reacción HAT desde el agua coordinada a titanoceno(III) hacia un radical alquilo primario generado mediante una reacción de ciclación de óxido de cariofileno. Es importante indicar que este resultado se ajusta a la E_a prevista calculada para la transferencia HAT a radicales primarios.

La reducción de radicales secundarios, con un valor de E_a de 7.2 kcal mol⁻¹, también puede ocurrir por un mecanismo HAT. Cuando se usó el epóxido **4** como sustrato modelo, no se pudo realizar un razonamiento cinético similar al del compuesto **2**. Aunque el alcohol **5** es el único producto aislable en presencia de agua (Esquema 57), el 1,4-CHD no es capaz de promover tal reducción y los experimentos de competitividad entre D_2O y 1,4-CHD no fueron concluyentes. Sin embargo, el efecto isotópico de esta reducción fue de 4.4, el cual es similar al descrito para este proceso HAT.

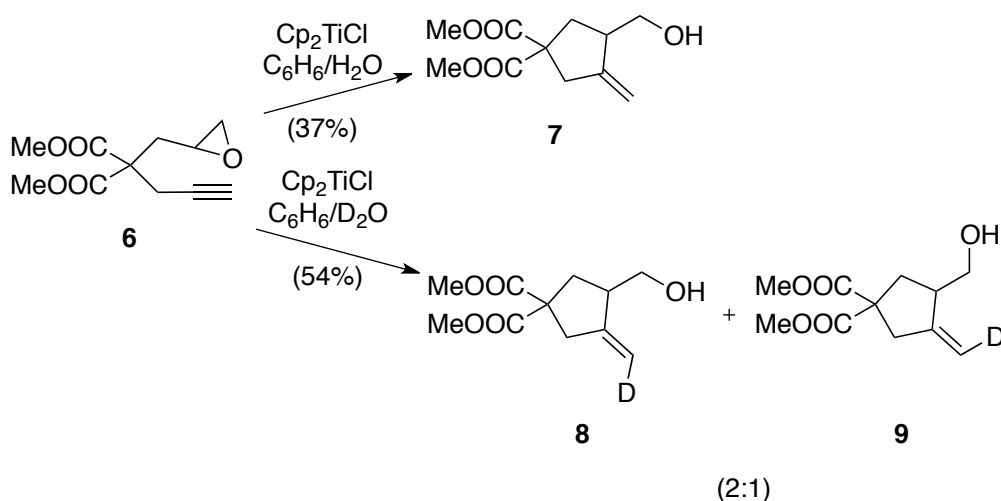


Esquema 57

Relacionado con este resultado está el del profesor Newcomb que, en 2008,⁷⁷ determinó experimentalmente la E_a de la reacción HAT desde $\text{Cp}_2\text{TiClOH}_2$ a un radical secundario. El valor obtenido (5.5 kcal mol⁻¹) es

muy parecido al calculado ($7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$), dentro del error esperado para los cálculos.

Los procesos HAT hacia radicales fenilo y vinilo suelen ser reacciones muy rápidas, con E_a muy bajas, como predicen los cálculos teóricos. En esta situación la reacción de transferencia de átomo de hidrógeno desde el THF toma una gran importancia, pudiendo enmascarar el proceso HAT desde el acuoComplejo en THF. De hecho, la E_a calculada para la transferencia desde el THF a estos radicales está en un rango que va desde las $2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el vinílico, hasta prácticamente sin barrera energética ($0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) para el radical fenilo.⁹⁵ La generación de estos radicales empleando $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ (**II**) no es una tarea simple. Sin embargo, los radicales vinílicos se pueden obtener después de una ciclación de epoxialquinos mediada por titanoceno(III) en THF.⁹⁶ Para evitar cualquier reacción HAT desde el THF,⁹⁷ decidimos llevar a cabo la reacción de ciclación en benceno. La ciclación del epoxialquino modelo **6** en presencia de agua (10 eq.) en benceno dio lugar al producto de ciclación **7** aunque con un rendimiento moderado (37%, Esquema 58).



⁹⁵ $\text{Cp}_2\text{TiClOD}_2$ mostró un comportamiento similar hacia radicales vinilo: $E_a=1.51 \text{ Kcal mol}^{-1}$ $\text{DH} = 58.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$

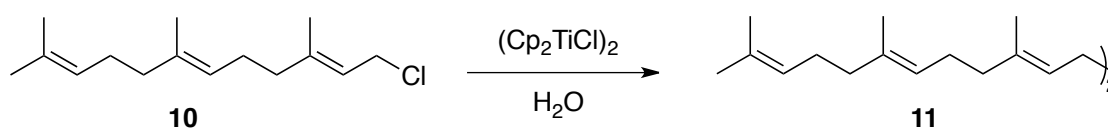
⁹⁶ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.

⁹⁷ Cuando la reacción se lleva a cabo en THF, sólo obtenemos los productos no deuterados en presencia de D_2O , lo cual sugiere que la HAT desde el THF es la reacción principal.

CAPÍTULO 1

Cuando se usó D₂O en lugar de H₂O, se obtuvieron los isotopómeros **8** y **9** con una incorporación de deuterio del 92%, confirmando que el átomo de hidrógeno procedía del agua. Las observaciones anteriores sugieren fuertemente un mecanismo de reacción que transcurre a través de una transferencia de átomo de hidrógeno sin precedentes desde el agua a un carbono radical de tipo sp², mediada por Cp₂Ti^{III}(OH₂)Cl. Con el fin de descartar un posible mecanismo alternativo a través de la formación y posterior hidrólisis de un intermedio organometálico vinilo-Ti^{IV}, se llevaron a cabo los siguientes experimentos. El epóxido **6** se trató con (Cp₂TiCl)₂ en condiciones anhidras hasta que todo el material de partida se consumió (5 h, seguimiento por cromatografía en capa fina). A continuación, se añadió D₂O, obteniéndose el compuesto **7** (66%) sin incorporación de deuterio, descartando por tanto la formación del intermedio organometálico.

Basándonos en los valores calculados de E_a, la reducción de radicales alílicos debe ser difícil a temperatura ambiente. Tales radicales pueden ser generados con (Cp₂TiCl)₂ a partir de haluros alílicos. Seleccionamos como sustrato modelo el cloruro de farnesilo (**10**). Consecuentemente con los valores de E_a, no pudimos observar cantidades significativas del correspondiente producto de reducción, incluso en presencia de altas concentraciones de agua (20 eq.). El homodímero **11** fue el único producto (71%; Esquema 59).⁹⁸ Este resultado está de acuerdo con la constante de velocidad de dimerización descrita para radicales alilo, la cual es extremadamente alta (4.0-8.3 x 10⁹ M⁻¹ s⁻¹).⁹⁹

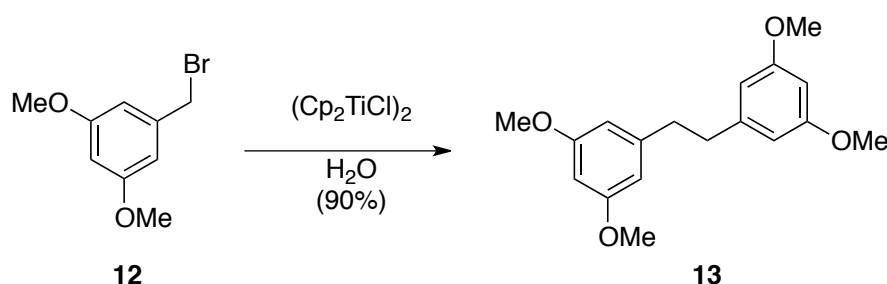


Esquema 59

⁹⁸ A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez Del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. M. Sánchez, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

⁹⁹ J. J. Throssell, *Int. J. Chem. Kinetics* **1972**, *4*, 273-276.

De acuerdo con los valores de energía de activación previstos para la reducción de radicales bencílicos, cabría esperar que este proceso fuese una reacción rápida. Sin embargo, la constante de velocidad descrita para la dimerización del radical bencilo está en torno a $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$,¹⁰⁰ por lo tanto, los productos esperados en el tratamiento de los diferentes bromuros bencílicos con $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ serían los correspondientes homodímeros, incluso en presencia de un exceso de agua. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción con el bromuro **12** en presencia de 20 eq. de agua se obtuvo exclusivamente el dímero **13** (90%; Esquema 15).^{98, 101}

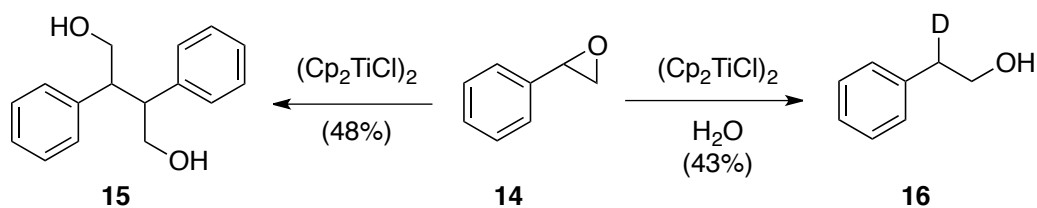


Esquema 60

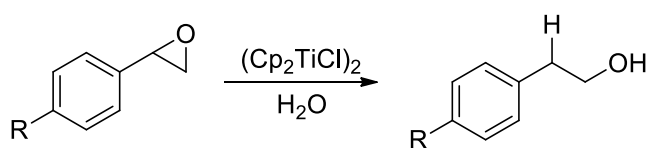
Se han descrito productos derivados de la homodimerización de radicales bencílicos en química de titanoceno(III) cuando se utilizan como productos de partida óxidos de estireno.^{176a,24} A modo de ejemplo, la apertura reductora de óxido de estireno (**14**) mediada por $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ en condiciones anhidras proporcionó el correspondiente dímero **15**, el cual se aisló como una mezcla de estereoisómeros *meso/dl* 1/2 (48%; Esquema 61). La obtención del dímero de forma exclusiva garantiza que en esas condiciones de reacción no están involucrados intermedios organometálicos. Cuando la reacción se repitió en presencia de agua, pudimos obtener el alcohol **16** (43%) el cual no puede derivar tampoco de la protonólisis de un compuesto organotitanio. En esta situación podría tener lugar un proceso de tipo HAT.

¹⁰⁰ $k = 4.6 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; R. F. C. Claridge, H. Fischer, *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1960-1967.

¹⁰¹ Se eligió este compuesto funcionalizado para obtener un producto de reducción que no fuese volátil.



Este estudio se extendió a otros óxidos de estireno sustituidos en posición para-, como son los compuestos **17** y **18**, y por lo que se observa, el proceso de reducción se lleva a cabo incluso cuando se utilizan sustratos con una alta E_a (Tabla 8).



Epóxido	R	ΔH kcal mol ⁻¹	ΔE_a kcal mol ⁻¹	Alcohol	Rend. (%)
14	H	-36.1	13.9	16	43
17	F	-36.1	13.7	20	52
18	OAc	-39.9	12.1	21	48

Tabla 8

Podemos concluir que, en el presente estudio, se ha demostrado que los acuocomplejos de titanoceno(III) son una clase única de reactivos tipo HAT. Son capaces de reducir de manera eficiente radicales carbonados de diversa naturaleza. El éxito de esta transformación se basa en dos características principales:

(a) una excelente capacidad de coordinación del agua hacia titanoceno(III),

(b) una baja energía de activación para la etapa HAT.

Asimismo, la reactividad observada puede ser explicada en el marco de una reacción HAT sin precedentes desde el agua. Las predicciones teóricas se ajustan a los resultados experimentales y pueden ayudar a encontrar más ejemplos de esta notable reacción radicalaria.

2. APLICACIÓN DEL SISTEMA TI(III)/H₂O A LA REDUCCIÓN RADICALARIA DE EPÓXIDOS. SÍNTESIS DE ALCOHOLES β-DEUTERADOS.

Introducción.

Una vez determinado que tanto agua como D₂O son excelentes donadores de átomo de hidrógeno en proceso HAT y que permiten la reducción de una amplia variedad de radicales carbonados, decidimos abordar un estudio extenso que determinara la amplitud y la utilidad de los procesos de apertura reductiva de una gran variedad de epóxidos de distinta naturaleza mediada por titanoceno(III), usando agua como fuente de átomos de hidrógeno y óxido de deuterio para realizar procesos de deuteración.

Esta metodología permitiría acceder a la síntesis de multitud de alcoholes con regioquímica anti-Markovnikov, usando un donador de hidrógeno atómico seguro y barato desde un punto de vista práctico y económico.

Por otra parte, con el empleo de D₂O como fuente de átomos de deuterio, comercial y relativamente económica,¹⁰² podríamos obtener una gran variedad de alcoholes β-deuterados, los cuales no son fáciles de sintetizar de manera rápida y directa mediante otras metodologías.¹⁰³ Estos derivados deuterados, que tienen prácticamente las mismas propiedades físicas y químicas que sus análogos no deuterados, presentan multitud de aplicaciones interesantes, como por ejemplo:

¹⁰² 1,4-CHD deuterado no está disponible en forma comercial. El precio medio de D₂O (99.90 atom-% D, 100 mL) es aproximadamente de 47.70 euros, mientras que D₂SnBu₃ (95 atom-% D, 5 g, 239.00 euros), NaBD₄ (98 atom-% D, 5 g, 176 euros), LiAlD₄ (98 atom-% D, 5 g, 90.30 euros), y D₂ (99.9 atom-% D, 25 L, 221.50 euros) son mucho más caros.

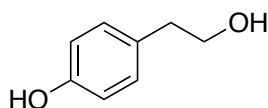
¹⁰³ a) R. C. Todd, M. M. Hossain, K. V. Josyula, P. Gao, J. Kuoc, C. T. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2335–2337; b) D. A. Evans, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679–6685; c) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8971–8993; d) C. H. Scaman, M. M. Palcic, *Biochemistry* **1992**, *31*, 6829–6841.

CAPÍTULO 1

- Patrones internos en el análisis de mezclas complejas, lo cual tiene importantes aplicaciones en la industria alimenticia y farmacéutica.¹⁰⁴
- Para estudios mecanísticos y cinéticos,¹⁰⁵
- Para estudios de rutas metabólicas en bioquímica.¹⁰⁶

En este sentido hay que indicar que la caracterización, biosíntesis y biotransformación de compuestos polares y fenólicos presentes en las hojas del olivo, es hoy en día de gran interés en la investigación de plantas naturales, ya que éstas han sido muy usadas tradicionalmente como remedio casero para combatir la fiebre, y otras enfermedades como la malaria.

Teniendo esto en cuenta, hemos aplicado uno de los alcoholes β -deuterados sintetizados, como patrón interno en el análisis de extractos de hojas de olivo.¹⁰⁷ Inicialmente elegimos el compuesto bioactivo *tirosol* (**22**, Figura 19), un antioxidante fenólico que reduce enfermedades del corazón y algunos cánceres.¹⁰⁸ En nuestro caso elegimos cromatografía líquida de alto resolución (HPLC), acoplada a espectroscopía de masas (MS), usando como interfaz la ionización de electrospray (ESI), por la eficiencia en la resolución y caracterización de un rango extenso de compuestos polares.



22

Figura 19

¹⁰⁴ a) R. A. Rudel, D. E. Camann, J. D. Spengler, L. R. Korn, J. G. Brody, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37,4543–4553; b) E. Stokvis, H. Rosing, J. H. Beijnen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, 19, 401–407.

¹⁰⁵ a) T. Furuta, H. Takahashi, Y. Kasuya, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3633–3636; b) D. J. Porter, F. L. Boyd, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 3205–3213; c) T. Junk, W. J. Catallo, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 401–406; d) D. M. Marcus, M. J. Hayman, Y. M. Blau, D. R. Guenther, J. O. Ehresmann, P. W. Kletnieks, J. F. Haw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1933–1935; e) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46,7744–7765.

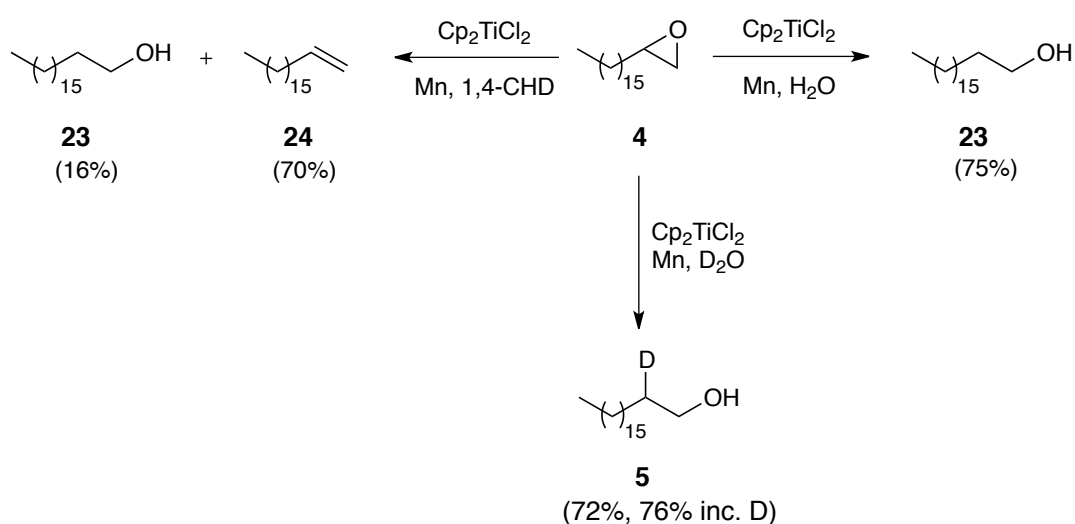
¹⁰⁶ K. H. Gardner, L. E. Kay, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7599–7600.

¹⁰⁷ Trabajo realizado en el departamento de Química Analítica de la Universidad de Granada por el doctor David Arráez Román.

¹⁰⁸ K. L. Tuck, H.-W. Tan, P. J. Hayball, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 4087–4090.

Resultados.

Comenzamos el estudio sistemático de este proceso eligiendo el epóxido monosustituido **4** como sustrato modelo, para así encontrar las mejores condiciones de reacción, a pesar de que no se considera un sustrato muy adecuado para las reacciones de reducción. De hecho, cuando sometimos el epóxido **4** a las condiciones de reducción descritas por RajanBabu y Nugent¹⁴ usando 1,4-CHD como donador de hidrógeno atómico obtuvimos el alcohol deseado **23** en solo un 16% de rendimiento (Esquema 62). El producto mayoritario fue el alqueno **67** (70%), derivado de la reacción de desoxigenación del epóxido. Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de agua, usando una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.5 equiv.), Mn en polvo (8 equiv.), y agua (10 equiv.)¹⁰⁹ se obtuvo un 75% de rendimiento del alcohol **23**, sin observarse el alqueno **24**, tal y como cabía esperar tras los resultados comentados en el apartado anterior. Al emplear óxido de deuterio en lugar de agua obtuvimos el alcohol **5** con un 72% de rendimiento y un 76% de incorporación de deuterio, lo cual indica que esta metodología representa una manera eficaz para preparar alcoholes β -deuterados.

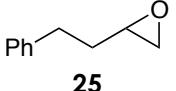
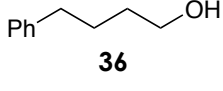
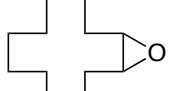
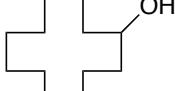
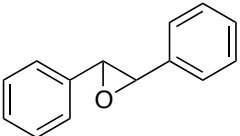
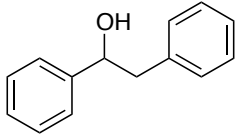
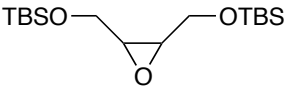
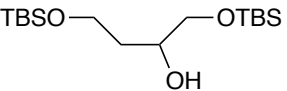
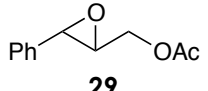
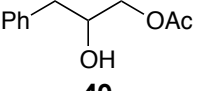
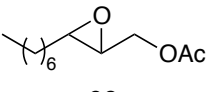
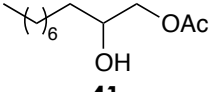
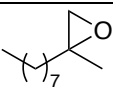
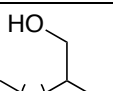
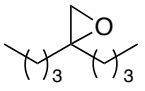
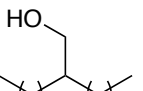
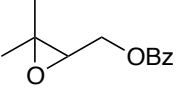
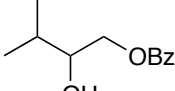


Esquema 62

¹⁰⁹ Ver el apartado de la parte experimental para más detalles.

CAPÍTULO 1

Para confirmar el alcance de la reacción de reducción, preparamos una serie de epóxidos (entradas 1- 14), los cuales se sometieron a las condiciones de reacción anteriormente mencionadas, tanto en presencia de agua como de agua deuterada. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

Entrada	Sustrato	Producto	Rend% ^a	Rend % ^b (Incorp d%)
1			79	40 (87)
2			95	97 (55) ^c
3			88	56 (94)
4			79	92 ^d
5			98	78 (70)
6			71	50 (86)
7			89	100 (39) ^c
8			75	89 (84)
9			77	69 (88)

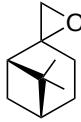
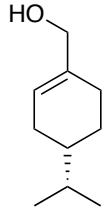

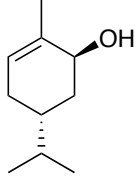
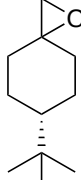
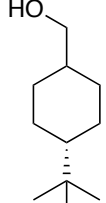
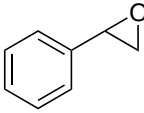
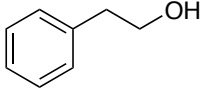
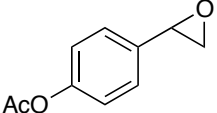
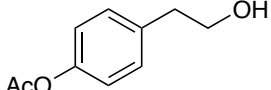
10	 33	 44	87	81 (68)
11	 34	 45	82	44 (71)
12	 35	 46	70 ^e	73 ^e (64) ^c
13	 14	 16	82	30 (74)
14	 18	 21	27	36 (85)

Tabla 9

[a] Epóxido (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (2.5 mmol), Mn (8 mmol), y agua (10 mmol). [b] Epóxido (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (2.5 mmol), Mn (8 mmol), y D₂O (10 mmol). [c] La incorporación de deuterio se determinó en base al pico [M - 18]⁺.¹¹⁰ [d] No se obtuvo un buen espectro de masas para determinar la incorporación de deuterio. [e] mezcla de estereoisómeros 3:7 *cis/trans*.

En todos los casos, los rendimientos de la reacción de reducción fueron muy buenos (70-98%), salvo en el caso del epóxido **18** (tabla 9, entrada 14). Se pueden usar como sustratos de partida tanto epóxidos monosustituídos (entradas 1, 13 y 14), disustituídos (entradas 2-8, 10 y 12), como trisustituídos (entradas 9 y 11), lo que nos indica que nuestro método no está condicionado por el grado de sustitución en los epóxidos de partida. La única limitación parece ser la susceptibilidad de los epóxidos que presentan como sustituyente un grupo fenilo hacia la

¹¹⁰ La alta incorporación de deuterio no se puede descartar porque se dan las fragmentaciones del ión [M - DHO]⁺. ver: M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed. Thieme, Stuttgart, **2005**.

CAPÍTULO 1

apertura catiónica, ya que el valor pK_a del acuocomplejo es de 6,76 determinado para la mezcla Cp_2TiCl , H_2O y $MnCl_2$.^{109, 111} Además, como vimos en el apartado anterior, hay que tener en cuenta la alta E_a del proceso HAT desde el acuocomplejo en este tipo de sustratos. Por ello, el epóxido **18** (entrada 14) tan solo dio un 27% de rendimiento del correspondientes alcohol **21**.

Otra característica importante de esta metodología es que siempre se obtienen los alcoholes en la posición menos sustituida, con una regioquímica de tipo anti-Markovnikov (entradas 1, 7-14), por lo que este método se puede considerar como una buena alternativa a los procesos de hidroborcación/oxidación. Esto es debido a la formación en todos los casos del radical más estable en el proceso de apertura del epóxido, tal y como se comentaba en la introducción a la química del titanoceno(III).¹⁶

Cuando se llevó a cabo la reacción con epóxidos 1,2-disustituídos, observamos la misma tendencia. Por ejemplo, para el sustrato de la entrada 5, se obtuvo el alcohol derivado de la reducción en la posición bencílica, el cual está estabilizado por la presencia del grupo aromático. Sin embargo, cuando la estabilidad de ambos radicales, en ambas posibles posiciones, es similar, cabe esperar una mezcla de los posibles alcoholes. En estos casos, la presencia de determinados grupos funcionales puede ejercer un efecto plantilla sobre el complejo de titanoceno(III), y dirigir la apertura homolítica a una única posición, dando lugar a un único producto de reducción (entrada 6).

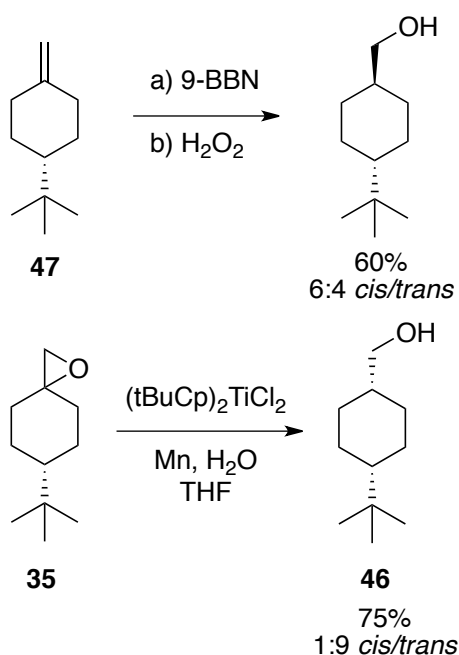
Hay que destacar el caso de la reducción del epóxido **35** hacia el alcohol anti-Markovnikov **46** (Esquema 63), el cual se obtiene como una mezcla de esteroisómeros *cis/trans* (3:7).¹¹² Este alcohol presenta una estereoquímica opuesta a la obtenida por la reacción de

¹¹¹ El $MnCl_2$ es generado en cantidades estequiométricas durante la generación in situ de Cp_2TiCl a partir de Cp_2TiCl_2 y Mn .

¹¹² A. Gansäuer, A. Barchuk, D. Fielenbach, *Synthesis* **2004**, 2567–2573

hidroboración/oxidación del alqueno correspondiente **47**.^{113,66}

Al cambiar las condiciones de reacción, la estereoquímica en nuestra apertura no mejoró, pero al llevar a cabo la reacción con un complejo de titanoceno(III) más voluminoso como es $[(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2]$ obtuvimos el correspondiente alcohol **46** con rendimiento del 75% y una estereoselectividad 1:9 (*cis/trans*) (Esquema 63). Este resultado abre la posibilidad de desarrollar nuevos complejos de titanoceno(III) para la síntesis de alcoholes a partir de epóxidos que, no sólo ofrezcan una alternativa a la reacción de hidorboración/oxidación, sino que también proporcionen la estereoquímica complementaria a dicha reacción, la cual es difícil de lograr con otros métodos.

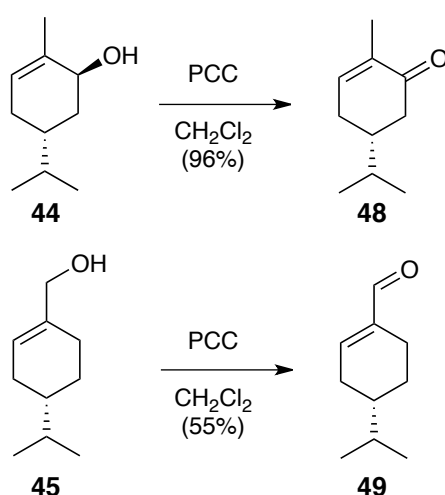


Esquema 63

Por otro lado, cuando el radical generado se encuentra en una posición vecinal a un anillo de cuatro miembros (entradas 10 y 11), se obtuvieron los correspondientes alcoholes **44** y **45**, que derivan de la apertura de los anillos de cuatro miembros y posterior reducción de los radicales terciarios estabilizados. Esto sugiere que la velocidad de

¹¹³ a) J. Klein, D. Lichtenberg, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2654–2656; b) H. C. Brown, R. Liotta, L. Brener, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3427–3432.

reacción hacia la apertura de este tipo de anillos en los epóxidos **33** y **34** es más rápida que la reacción de reducción del epóxido mediada por titanoceno(III). Recientemente, el grupo del profesor Fernandez-Mateos ha determinado la constante de velocidad para reacciones de apertura de anillos de cuatro miembros mediada por titanoceno(III), donde se genera un radical terciario similar a nuestro caso. El valor de la constante de velocidad resultó ser $k = 1.1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$.¹¹⁴ La constante de velocidad para los procesos de reducción de radicales terciarios mediada por el acuocomplejo de titanoceno(III) no se ha determinado hasta la fecha, pero disponemos del valor de esta constante de velocidad determinada para radicales secundarios por el grupo del profesor Newcomb⁷⁷ ($k = 1 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$), y que resulta ser menor que la de apertura de anillos de cuatro miembros, justificando así nuestros resultados. Curiosamente, los alcoholes **44** y **45** son compuestos valiosos en la industria alimenticia y farmacéutica,¹¹⁵ por su intenso sabor y olor a menta. Alguno de sus derivados como carvotanacetona **48**¹¹⁶ y felandral **49**¹¹⁷ son incluso productos naturales muy apreciados por estas industrias. Estos dos compuestos se pueden obtener fácil y rápidamente por oxidación de los alcoholes **44** y **45** con PCC.¹⁰⁹



¹¹⁴ A. Fernández-Mateos, P. Herrero-Teijón, R. Rabanedo-Clemente, R. Rubio-González, *Synlett* **2008**, 20, 3208–3212.

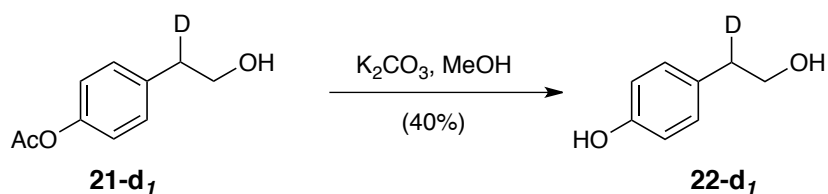
¹¹⁵ M. Chastrette, E. Rallet, *Flavour Frag. J.* **1998**, 13, 5–18.

¹¹⁶ X. He, P.R. OrtizdeMontellano, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5684–5689.

¹¹⁷ G. Guella, M. Cavazza, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1248–1253.

Los resultados obtenidos para la apertura reductiva de los distintos epóxidos mediada por el sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl-D}_2\text{O}$ fueron igualmente muy satisfactorios, aunque con rendimientos ligeramente más bajos que los obtenidos utilizando agua como fuente de hidrógeno. La incorporación de deuterio fue excelente en muchos ejemplos (Tabla 9, entradas 1, 3, 6, 8, 9, y 14) a pesar de los efectos isotópicos relativamente altos, asociados a este tipo de reacciones. Sin embargo, las razones de las variaciones observadas en la incorporación de deuterio todavía no están muy claras. Los productos no deuterados derivan normalmente de los procesos de tipo HAT desde el disolvente (como vimos en el apartado anterior).⁷⁷ En cuanto a la eficacia en el proceso de transferencia de átomo de hidrógeno para el complejo $\text{Cp}_2\text{TiCl-D}_2\text{O}$, también se esperaba que variaran para los diferentes sustratos, y como consecuencia, la incorporación de deuterio. De hecho, como comentamos en el apartado anterior, los mejores procesos HAT van asociados a una buena coordinación con el complejo y a una baja energía de activación del proceso. Además, los efectos estéricos y polares también tienen que tenerse en cuenta. En cualquier caso, esta metodología constituye un proceso excelente para la preparación de diversos tipos de alcoholes β -deuterados de forma rápida y directa, a partir de una fuente de deuterio muy barata, como es el D_2O .

Por otro lado, aunque el rendimiento de **21-d₁** no fue completamente satisfactorio, centramos nuestra atención en este compuesto deuterado, ya que con una simple desacetilación ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, 40%) pudimos generar tirosol deuterado (**22-d₁**)^{103d} a partir de acetoxiestireno comercial, en solo tres pasos, con un rendimiento global del 10.5% (Esquema 65).



Esquema 65

Tal y como comentábamos anteriormente, este compuesto **22** presenta una gran importancia en la industria alimenticia, y en este trabajo, nos propusimos utilizar tirosol deuterado (**22-d₁**) en un análisis real en extractos de hojas de olivo.

Inicialmente obtuvimos el cromatograma base de picos (m/z 50-1,000) por HPLC-ESI-MS (figura 20), el cromatograma de ión extraído y el espectro de masas de tirosol (**22**) (figura 21) y tirosol deuterados (**22-d**) (figura 23). También se llevó a cabo un estudio para comprobar la repetibilidad del método propuesto, y para establecer la curva de calibración para cuantificar **22** en las hojas de olivo. La repetibilidad del análisis HPLC-ESI-MS se estudió mediante la realización de una serie de valoraciones utilizando el método optimizado en el extracto, en el mismo día (precisión intradiaria, $n = 5$) y en tres días consecutivos (precisión interdiaria, $n = 15$). De esta manera se determinaron las desviaciones estándar relativas (RSD) del tiempo de análisis y las áreas de pico. La repetibilidad intradía del tiempo de análisis (expresado como RSD) fue de 0,12%, mientras que la repetibilidad interdía fue de 0,59%. La repetibilidad intradía del área del pico (expresado como RSD) fue de 3,5%, mientras que la repetibilidad interdía fue del 3,9% adecuada para el objetivo de este trabajo. Así, se obtuvo una cantidad desconocida de **22** por interpolación lineal de la curva de regresión estándar.

Se representó la relación de área de masa a carga (m/z) de **22** con respecto a la relación m/z del patrón interno deuterado **22-d** frente a la concentración de **22** (0,5, 1, 3, 5, 10 mg / L, Figura 23) incluyendo cinco replicados de cada punto. La curva de calibración mostró buena

linealidad en el rango estudiado de concentración y se obtuvo un coeficiente de regresión de 0,9988. Todas las características del método propuesto se resumen en la Tabla 10. Se aplicó a la cuantificación de **22** en la muestra de hoja real de oliva. El compuesto estudiado se diluyó con el fin de fijarla en el rango de calibración. Finalmente, los resultados se expresan en mg de analito / g de peso seco de hoja de olivo (n = 5; valor = $X \pm SD$) que fue de $0,2 \pm 0,05$ mg / g de **22** en los extractos de las hojas de olivo.

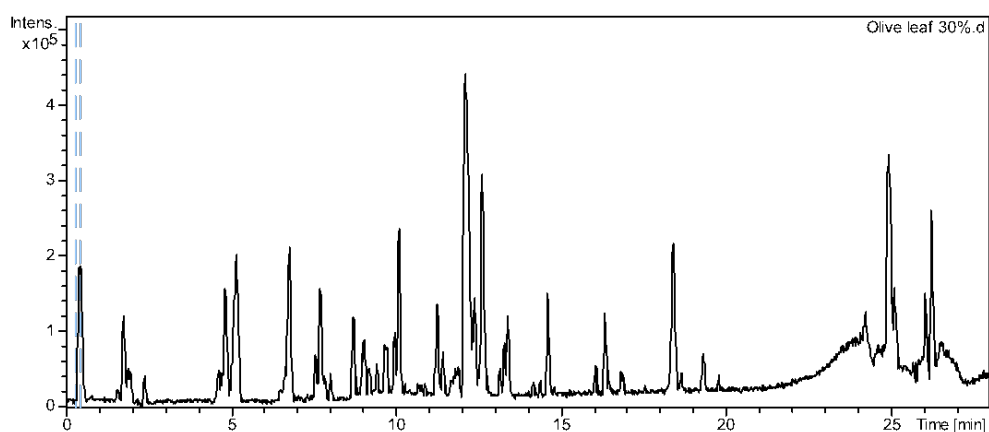


Figura 20

Cromatograma base (m/z 50-1,000) en los extractos de hojas de olivo en HPLC_ESI_MS.

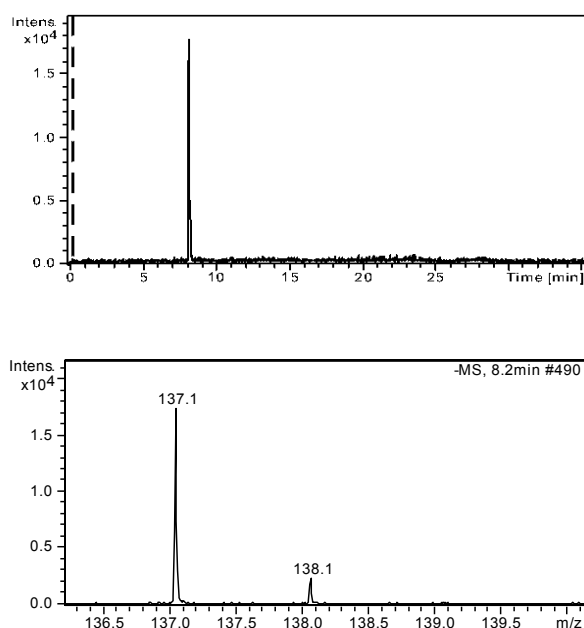


Figura 21

cromatograma de ión extraído y espectro de masas de **22** por HPLC-ESI-MSE

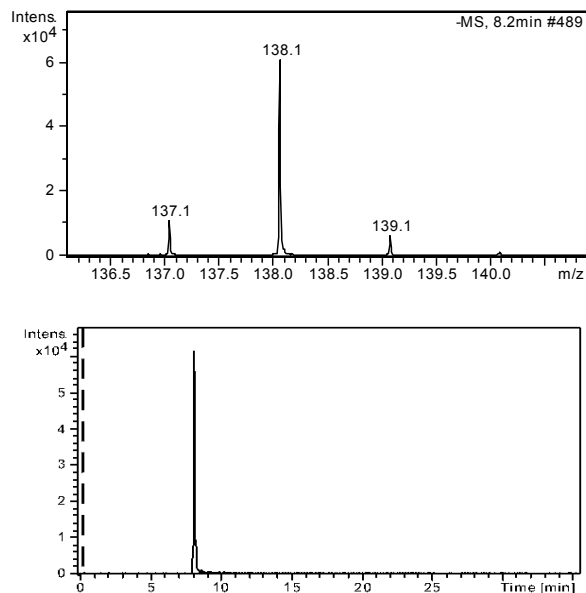


Figura 22

cromatograma de ión extraído y espectro de masas de **22-d** por HPLC-ESI-MSE

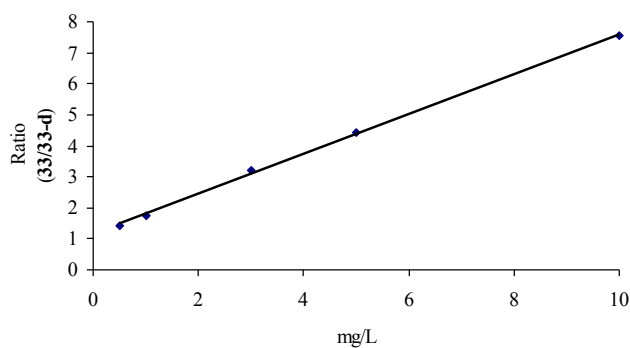


Figura 23

Curva de calibración

RSD	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)	Calibration range (mg/L)	Calibration equation	R ²
1.35	0.14	0.47	0.5-10	$y = 0.642x + 1.171$	0.9988

Tabla 10

Es la primera vez que la concentración de este compuesto bioactivo se determina en el extracto de hoja de olivo usando un patrón interno deuterado.

Cabe destacar que esta reacción de reducción de epóxidos también puede realizarse usando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III), para lo cual se requiere un agente de regeneración de las especies de titanoceno(III). En este sentido, la combinación de 2,4,6-coll-HCl y Mn, desarrollada por el grupo de Gansäuer,^{9,10} dio muy buenos resultados (Tabla 11). Para los experimentos de deuteración se utilizó como agente de regeneración el análogo 2,4,6-coll-DCl, preparado a partir de 2,4,6-colidina y DCl 7.6 N en D₂O.

Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento ^a	Rend. ^b , (%-D inc.)
1	4	23	78%	60%, (65 %)
2	25	36	56%	61%, (80%)
3	26	37	46%	40%, (85%)
4	27	38	86%	61%, (96 %)
5	32	43	60%	48%. (78%)
6	33	44	87%	60%, (53%)
7	34	45	91%	54%, (62%)

Tabla 11

[a] Epóxido (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol), Mn (8 mmol), agua (10 mmol) y 2,4,6-coll·HCl (2 mmol).

[b] Epóxido (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol), Mn (8 mmol), D₂O (10 mmol) y 2,4,6-coll·DCl (2 mmol)

El proceso catalítico tuvo lugar con la misma tendencia que el protocolo estequiométrico. Los rendimientos en muchos casos son similares (Tabla 11, entradas 1, 4 y 6) o incluso mejores (entrada 7) que los obtenidos en condiciones estequiométricas. Los resultados también mostraron que la versión catalítica funciona con epóxidos mono-(entradas 1 y 2), di-(entradas 3-6), y tri-sustituidos (entrada 7) cubriendo por tanto todas las posibilidades. La buena incorporación de deuterio en los alcoholes deuterados confirma una vez más el hecho de que nuestro método constituye un procedimiento de deuteración muy eficaz para la síntesis de alcoholes β-deuterados, resultando en algunos

CAPÍTULO 1

casos la incorporación de deuterio mejor que en las condiciones estequiométricas. Esto puede deberse a la presencia de cantidades indeterminadas de D₂O en 2,4,6-coll-DCI. También es importante señalar el hecho de que se obtienen excelentes rendimientos de los compuestos olorosos **44** y **45**, los cuales se pudieron preparar incluso a gran escala (86 y 89%, respectivamente, a partir de 1 g de material de partida).¹⁰⁹

Como conclusión de este apartado, podemos decir que hemos demostrado que el sistema Ti(III)/H₂O es un excelente reactivo para la apertura reductora de epóxidos de diversa naturaleza, generando en todos los casos el correspondiente alcohol con regioquímica anti-Markovnikov con muy buenos rendimientos, de manera estequiométrica y subestequiométrica. Además, el uso de D₂O como fuente de deuterio ha permitido mejorar los procedimientos conocidos para la deuteración, generando los correspondientes alcoholes β-deuterados con excelentes rendimientos e incorporaciones de deuterio. La estereoquímica obtenida usando este protocolo también es complementaria a la obtenida con la reacción de hidroborcación / oxidación.

Se preparó además una muestra deuterada del compuesto natural tirosol (**22-d₁**), el cual se utilizó como patrón interno en el análisis de los extractos de hojas de olivo.

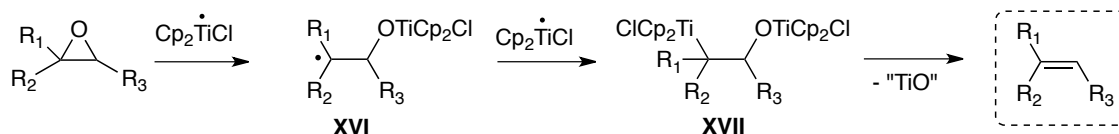
Adicionalmente, se sintetizaron a gran escala compuestos olorosos como la carvotanacetona **48** y felandral **49**, abriendo así el camino para posibles aplicaciones industriales de nuestro procedimiento.

3. DESPROPORCIÓN MIXTA FRENTE A LA CAPTURA DEL RADICAL EN LA APERTURA DE EPÓXIDOS MEDIADA POR TITANOCENO(III). SÍNTESIS DE ALCOHOLES ALÍLICOS Y ALQUENOS.

Introducción.

En contraposición al tema principal del presente capítulo, referido al estudio del papel del agua en la química de titanoceno(III), también es de interés determinar lo que ocurre en los procesos de apertura de epóxidos en condiciones anhidras, los cuales generan compuestos diferentes a los observados en el apartado anterior. Para ello, decidimos abordar en este caso un estudio completo sobre el fenómeno de desproporción mixta que tiene lugar en la apertura homolítica de epóxidos mediada por titanoceno(III) en condiciones anhidras, y que llevamos observando en todos nuestros trabajos.

Las reacciones de desoxigenación de epóxidos mediadas por titanoceno(III) en condiciones anhidras ya se estudiaron en un trabajo previo en nuestro grupo de investigación,¹⁸ y mucho antes fue desarrollado por RajanBabu y Nugent.^{14b} El mecanismo propuesto para esta transformación se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 66

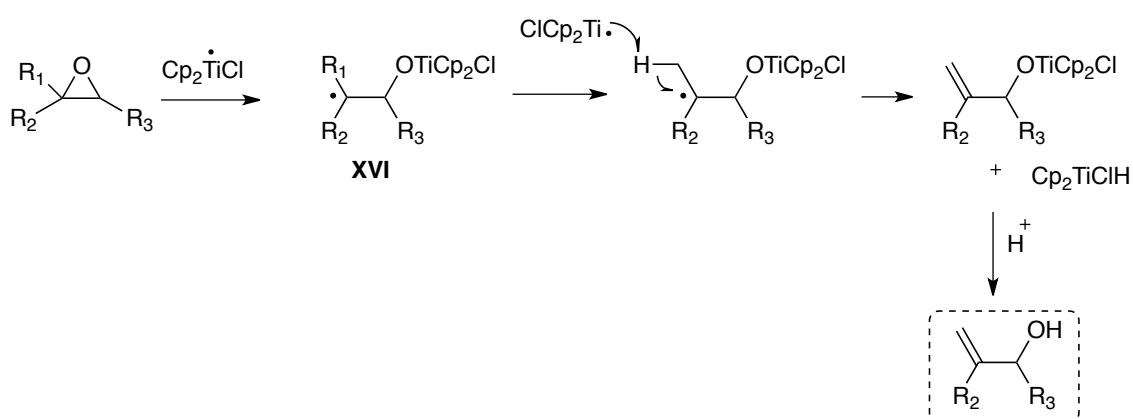
La reacción comienza con la apertura homolítica del anillo de oxirano mediada por titanoceno(III), dando lugar al radical β -titanoxi en la posición más estable (XVI). A continuación, el radical generado es atrapado por una segunda molécula de titanoceno(III) dando el

CAPÍTULO 1

intermedio bimetálico **XVII**, el cual evoluciona finalmente hacia el alqueno, el correspondiente producto de desoxigenación del epóxido.

Sin embargo, el comportamiento de los radicales β -titanoxi trisustituídos (como el intermedio **XVI**, cuando R_1 , R_2 , y $R_3 \neq H$) es diferente de lo que RajanBabu y Nugent describieron.

En nuestro trabajo preliminar,¹⁸ observamos que los productos obtenidos a partir de epóxidos trisustituídos como sustratos de partida fueron los correspondientes alcoholes alílicos, en lugar de los productos de desoxigenación esperados. Por lo tanto, debe de estar implicado un mecanismo alternativo. Estudios tanto cinéticos como experimentales a los descritos previamente concluyeron que no tenía lugar un proceso de β -eliminación de hidrógeno en la especie bimetálica **XVII**, ya que esta especie alquititiano(IV) en radicales terciarios no se forma, tal y como vimos en la introducción del presente capítulo. Según estos precedentes, consideramos la posibilidad de que tuviera lugar un proceso radicalario de desproporción mixta, cuyo mecanismo se muestra en el siguiente esquema, el cual se ajusta de forma coherente a los resultados experimentales.



Esquema 67

En esta propuesta mecanística, una vez formado el β -titanoxi radical, tras la apertura homolítica del epóxido, una segunda especie de titanoceno(III) puede capturar un átomo de hidrógeno localizado en

posición α con respecto al radical, con la consecuente formación de un doble enlace terminal.

En este trabajo nos propusimos ver el alcance que tiene este proceso, tanto para obtener alcoholes alílicos, como alquenos a partir de los correspondientes epóxidos, y aclarar el mecanismo a través del que transcurre este fenómeno.

En principio, es importante resaltar que los alcoholes alílicos son interesantes "building blocks" en síntesis orgánica. Además, la preparación enantioselectiva de estos compuestos puede lograrse fácilmente a través de este procedimiento, preparando los epóxidos de partida de manera enantioselectiva a través de los métodos de epoxidación asimétrica desarrollados por Sharpless, Katsuki, Jacobsen, Shi y otros.¹³

Sin embargo, los ejemplos descritos en bibliografía tanto para la reacción de desoxigenación como para la formación de alcoholes alílicos a partir de epóxidos, son muy escasos. Los procedimientos existentes para la desoxigenación de epóxidos normalmente requieren cantidades estequiométricas de metales caros, tales como Nb, In o Sm en su estado elemental, y las reacciones tienen lugar en fase heterogénea.¹¹⁸ También se han utilizado otros metales basados en procesos de transferencia electrónica en fase homogénea, como Cr(III), Nb(III), y SmI₂, pero no son compatibles con grupos funcionales sensibles.¹¹⁸ En cuanto al uso de cantidades catalíticas de metal, tan sólo existen unas pocas versiones en fase homogénea para la desoxigenación de epóxidos.^{118a, 119} Por otro lado, los métodos conocidos para la síntesis de alcoholes alílicos a partir de epóxidos

¹¹⁸ a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, NY, **1999**, pp 140–142; b) K. Oh, W. E. Knabe, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2966–2974; c) M. Manesh, J. A. Murphy, H. P. Wessel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4118–4123; d) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 2101–2102; e) K. H. Choi, K. I. Choi, J. H. Kim, C. M. Yoon, B. W. Yoo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1495–1496.

¹¹⁹ T. Hansen, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8645–8649.

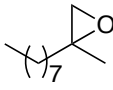
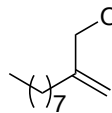
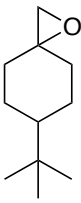
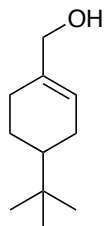
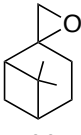
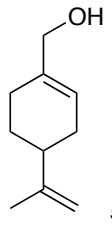
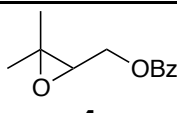
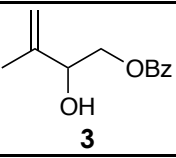

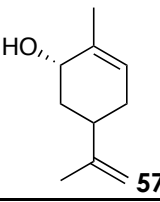
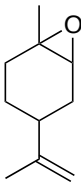
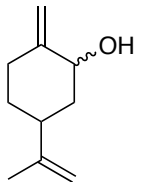
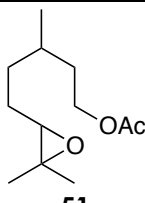
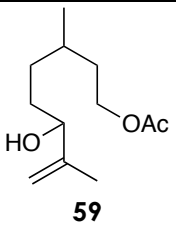
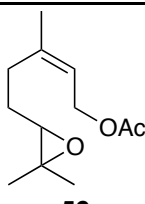
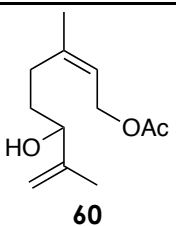
requieren condiciones muy básicas, que no son compatibles con la presencia de algunos grupos funcionales.¹²⁰

Por el contrario, las transformaciones mediadas por Cp_2TiCl tienen lugar en condiciones suaves, neutras, y compatibles con gran variedad de grupos funcionales. En este apartado de resultados y discusión, se describe un estudio en profundidad de la apertura homolítica de epóxidos mediada por Cp_2TiCl en condiciones anhidras, para la obtención de alquenos y alcoholes alílicos. Esta última, es una transformación con pocos precedentes en la química de Ti (III). Además estas reacciones se pueden llevar a cabo de forma catalítica.

Resultados.

Comenzamos nuestro estudio realizando la apertura homolítica de una serie de epóxidos (entradas 1 - 9) en las condiciones anhidras descritas por RajanBabu y Nugent para la desoxigenación de epóxidos.^{14b} Bajo estas condiciones de reacción se obtuvieron los correspondientes alcoholes alílicos, sin observarse productos de desoxigenación (ver tabla 12).

¹²⁰ a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, NY, **1999**, p 486.

Entrada	Sustrato	Producto	Rend%
1	 31	 54	54%
2	 35	 55	30%
3	 33	 56	76%
4	 1	 3	58%
5	 34	 57	48%
6	 50	 58	62%
7	 51	 59	87%
8	 52	 60	71%

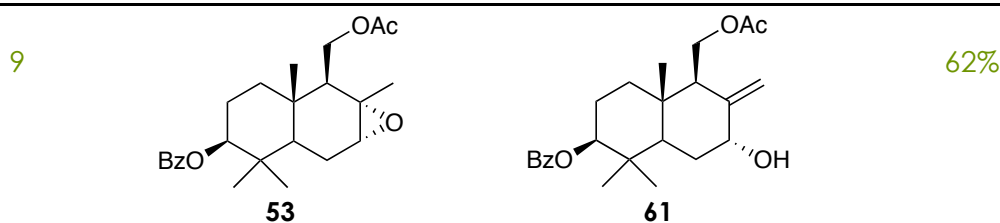


Tabla 12

a) La reacción se llevo a cabo por agitación del correspondiente epóxido (1 mmol) con Cp_2TiCl_2 (2.5 mmol) y Mn en polvo, a rt en THF. b) se obtuvo un 19% de producto reducido. c) Se observaron trazas de compuesto de transesterificación. d) Se obtuvo un 32% de producto reducido. e) Mezcla 1:1 de esteroisómeros.

Aunque los rendimientos fueron de moderados a buenos, hay que señalar que fueron los únicos compuestos detectados en este proceso. Estos resultados confirman que en condiciones anhidras, los radicales terciarios no pueden ser atrapados por una molécula de titanoceno(III) y formar el intermedio organometálico alquil-Ti(IV), seguido de la β -eliminación de hidrógeno (como ya demostramos previamente). También es conocido que los alquil-Ti(IV) de radicales primarios y secundarios tampoco dan lugar al proceso de β -eliminación de hidrógeno.¹²¹

Cuando se llevó a cabo la reacción con los epóxidos **33** y **34**, se obtuvieron los productos **56** y **57**, derivados de una apertura homolítica del anillo de cuatro miembros presentes en su estructura, mostrando que el radical β -titanoxi se reordena a un nuevo radical trisustituido antes de dar el proceso de desproporción mixta. En ambos casos, se obtuvieron pequeñas proporciones de compuesto reducido. Vale la pena destacar que, durante el tratamiento con la pareja $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{In}$, los epóxidos **34** y **51** no condujeron a los alcoholes alílicos, sino que condujeron a los correspondientes productos de desoxigenación.^{118e}

También se estudió el comportamiento de los epóxidos mono y disustituidos (Tabla 13, entradas 1 - 8), usando las mismas condiciones de reacción (Cp_2TiCl_2 estequiométrico y THF seco). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 13.

¹²¹ R. P. Spencer, C. L. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3987–3995.

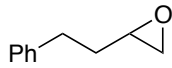
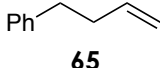
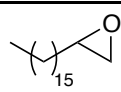
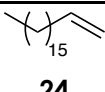
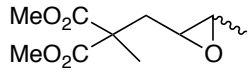
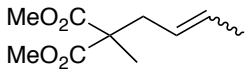
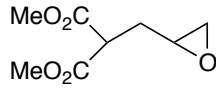
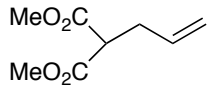
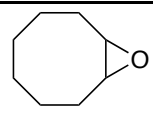
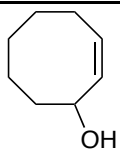
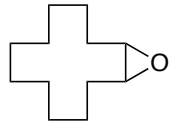
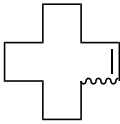
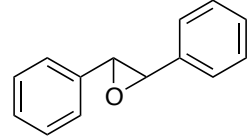
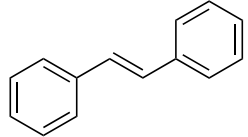
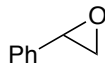
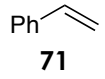
Entrada	Sustrato	Producto	Rend%
1	 25	 65	80%
2	 4	 24	89%
3	 62	 66	75% ^a
4	 63	 67	61%
5	 64	 68	73%
6	 26	 69	60% ^b
7	 27	 70	49%
8	 14	 71	6%

Tabla 13

a) Mezcla 7:3 de estereoisómeros Z:E.

b) El compuesto volátil **69** se obtuvo como mezcla 1:1 de estereoisómeros cis/trans.

Los epóxidos monosustituido (**25**, **4**, **63** y **14**) siempre dan lugar a los correspondientes compuestos de desoxigenación con buenos rendimientos, tal y como se esperaba (Esquema 66).¹²² En este tipo de epóxidos, donde el impedimento estérico es bajo, el radical β -titanoxi puede ser atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl para dar lugar al intermedio alquil-Ti(IV). Este intermedio organometálico generaría el

¹²² R. Schobert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 855–856.

alqueno, a través de la eliminación del grupo β -titanoxi, como vimos en el esquema 66.

Cabe señalar que el óxido de estireno (**14**) sólo dio un rendimiento del 6% hacia el correspondiente producto de desoxigenación (**71**). Este bajo rendimiento podría ser debido a la formación de un radical bencílico muy estabilizado, que puede llegar a generar productos de dimerización,^{176a, 24} constituyendo la principal limitación de este método de desoxigenación.

Con los epóxidos cíclicos 1,2-disustituídos (**64** y **26**) se observa un comportamiento más complejo. Dependiendo del tamaño del ciclo se obtienen los correspondientes alquenos o alcoholes alílicos, lo cual indica un mecanismo distinto para cada transformación, debido fundamentalmente a la existencia de distintas tensiones de anillo en ambos ciclos. Así, en el anillo de 12 miembros, más flexible, el radical β -titanoxi puede ser atrapado por una segunda especie de titanoceno(III), dando lugar al producto de desoxigenación **69**. Por otro lado, en el anillo de ocho miembros, que es relativamente tenso,¹²³ el radical β -titanoxi difícilmente puede ser atrapado por una segunda especie de Cp_2TiCl , sufriendo por tanto un proceso de desproporción mixta que conduce al alcohol alílico **68**.

En el caso de los epóxidos acíclicos 1,2-disustituídos, siempre se obtienen los compuestos derivados de la desoxigenación. Así, en la entrada 3, partimos de la mezcla 2:8 *cis/trans* de isómeros de **62**, y obtuvimos una mezcla 7:3 de los isómeros *Z:E* de **66**. Un proceso similar se observó en los ejemplos descritos por RajanBabu y Nugent.^{14b}

Este método también puede llevarse a cabo usando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl , añadiendo una mezcla de 2,4,6-colidina y Me_3SiCl como agente de regeneración de las especies de titanoceno(III).^{9, 10}

¹²³ E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, 1st ed.; Wiley-Interscience: New York, **2001**.

La apertura de los epóxidos **34**, **51**, **25**, **4**, **26** y **27** catalizadas por titanoceno(III), generó los correspondientes productos **57**, **59**, **65**, **24**, **69** y **70** respectivamente, con rendimientos moderados (35% para el compuesto volátil **69**) a excelentes (94%) (Tabla 10).^a

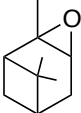
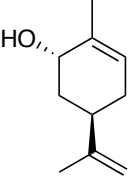
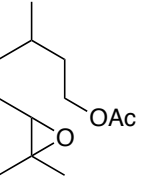
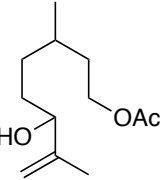
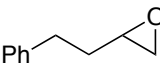
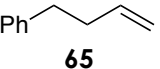
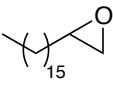
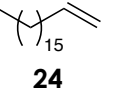
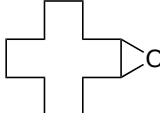
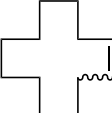
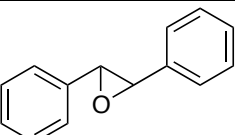
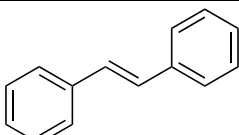
Entrada	Sustrato	Producto	Rend%
1	 34	 57	64% ^b
2	 51	 59	74%
3	 25	 65	65%
4	 4	 24	94%
5	 26	 69	35% ^c
6	 27	 70	56%

Tabla 14

a) Las reacciones se llevaron a cabo bajo agitación del epóxido (1 mmol) con Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn en polvo a rt, en THF seco. b) se obtuvo un 36% de producto reducido. c) mezcla 1:1 de isómeros cis/trans.

Los resultados obtenidos bajo condiciones catalíticas son análogos a los observados cuando se utiliza proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 . Para nuestro conocimiento, ésta es la primera reacción controlada, catalizada por un metal, para la desoxigenación de

CAPÍTULO 1

epóxidos a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves de reacción y compatibles con una gran variedad de grupos funcionales.

Como conclusión, podemos decir que se ha desarrollado un método para la desoxigenación o formación de alcoholes alílicos a partir de epóxidos mediado/catalizado por titanoceno(III). Este método facilita el acceso a estos grupos funcionales de una forma controlada, proporcionando una herramienta muy útil en síntesis orgánica. Además, nuestros resultados nos permiten proponer un mecanismo plausible que implica un proceso de desproporción mixta radicalaria para explicar la formación de alcoholes alílicos en lugar de productos desoxigenación para los radicales terciarios.

4. REDUCCIÓN QUIMIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS MEDIADA POR EL SISTEMA Mn(0)-H₂O. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE ALCOHOLES α -DEUTERADOS.

Introducción.

En todos los procesos descritos en los apartados anteriores, además de las correspondientes especies de titanoceno(III), también están presentes otras especies metálicas, como Mn⁰ o Mn^{II} (derivadas del procesos de reducción de Ti^{IV} a Ti^{III}). Es por ello necesario determinar si estas especies son capaces de participar en estos procesos o bien realizar otros distintos.

De esta manera, tras una serie de pruebas hemos estudiado que el Mn⁰ es capaz de reducir aldehídos al correspondiente alcohol, en presencia de agua en el medio de reacción. Por lo tanto, el sistema Mn(0)/H₂O se convierte en un proceso de reducción quimioselectivo hacia aldehídos. Presenta la ventaja adicional de obtener los correspondientes alcoholes α -deuterados, que si se utiliza D₂O en lugar de agua.

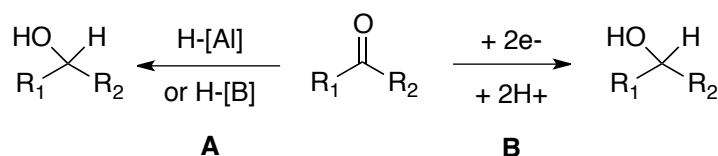
La síntesis de alcoholes a partir de aldehídos es un proceso esencial en síntesis orgánica.¹²⁴ Como consecuencia de ello, se han descrito numerosos métodos químicos para llevar a cabo esta transformación.¹²⁵ Sin embargo, muchos de estos procesos no son quimioselectivos y también reducen sobre todo cetonas, así como otros grupos funcionales, lo que limita su aplicación en sustratos polifuncionalizados. Además, muchos de los reactivos químicos utilizados normalmente para reducir aldehídos, son cáusticos, caros, y/o tóxicos. Los métodos basados en el uso de hidrógeno como agente reductor a menudo

¹²⁴ a) B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1st ed.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1991**; Vol. 8; b) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, **2007**, p 1786.

¹²⁵ a) N. Greeves, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1st ed.; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1991**; Vol. 8, pp 1-24; b) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; VCH: New York, **1999**; c) M. Kidwai, V. Bansal, A. Saxena, R. Shankar, S. Mozumdar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4161-4165.

presentan problemas debido a la necesidad de utilizar aparatos de alta presión para manipular el gas.

Para superar algunos de estos inconvenientes, se desarrollaron diferentes hidruros de boro o aluminio con buena quimioselectividad (Esquema 68, parte A). Sin embargo, las reacciones que se llevan a cabo usando estos reactivos son un poco costosas. Otro método descrito es la transferencia selectiva de dos e^- y dos H^+ al correspondiente aldehído (Esquema 68, parte B). El principal problema de esta última metodología es la naturaleza del reactivo de transferencia electrónica (SET), generalmente Na o Li.¹²⁵



Esquema 68

El manganeso es un elemento barato, no tóxico y respetuoso con el medio ambiente. Se ha utilizado ampliamente en reacciones orgánicas como agente co-reductor, pero apenas se ha explorado su propia reactividad.¹²⁶

Por lo tanto, su utilización como metal reductor en presencia de una fuente de protones, como el agua, sería interesante. El principal inconveniente de este enfoque, según los escasos estudios existentes en bibliografía, es que el agua inactiva la superficie del metal mediante un mecanismo disociativo de adsorción.¹²⁷ Por tanto, necesitaríamos la presencia de un agente compatible con el agua, capaz de regenerar la superficie del metal. Dada nuestra experiencia en química de titanoceno(III), Mn y agua, decidimos utilizar como agente regenerador uno ya empleado en estudios previos para la regeneración del titanoceno(III) en procesos catalíticos (2,4,6-coll-HCl).

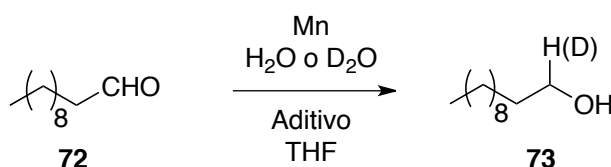
¹²⁶ J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, V. del Amo, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10184–10191.

¹²⁷ J. C. Flugge, L. M. Watson, D. J. Fabian, S. Afrossman, *Surf. Sci.* **1975**, 49, 61–76.

Así pues, pudimos determinar que una simple combinación de 2,4,6-coll-HCl y Mn en polvo, en presencia de agua, es capaz de llevar a cabo una reducción eficaz y quimioselectiva de aldehídos a los correspondientes alcoholes, bajo condiciones extremadamente seguras, y suaves.

Resultados.

En primer lugar, procedimos a determinar las mejores condiciones de reacción para este proceso de reducción, utilizando un aldehído modelo como decanal **72** (1 mmol), usando diferentes sales de amonio y de piridina (2 mmol) como activantes del Mn, Mn en polvo (8 mmol), y agua (10 mmol), como fuente de protones, en THF como disolvente (Tabla 15, entradas 1-7).



Entrada	Aditivo	Fuente de hidrógeno	Disolvente	Rend. %
1	2,4,6-Coll·HCl	H ₂ O	THF	81%
2	2,4,6-Coll·HBF ₄	H ₂ O	THF	12%
3	2,6-Lut·HCl	H ₂ O	THF	50%
4	Py·HCl	H ₂ O	THF	11%
5	Et ₃ N·HCl	H ₂ O	THF	trazas
6	NH ₄ Cl	H ₂ O	THF	trazas
7	PPTS	H ₂ O	THF	trazas
8	2,4,6-Coll·DCI ¹²⁸	D ₂ O	THF	81% ^a (70% incorp. D)

Tabla 15

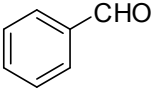
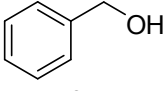
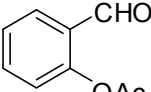
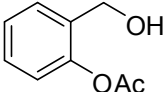
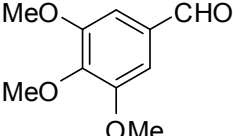
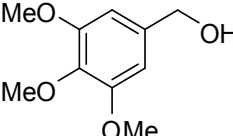
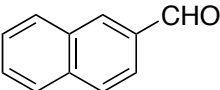
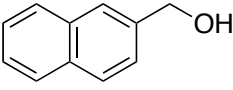
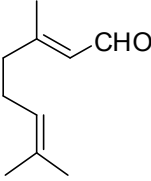
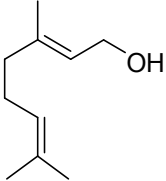
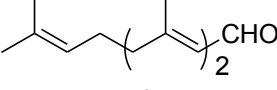
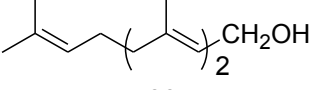
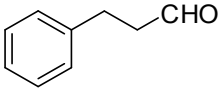
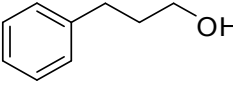
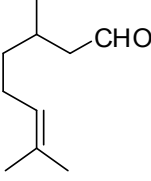
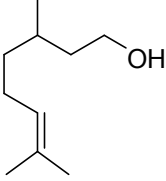
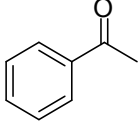
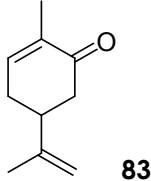
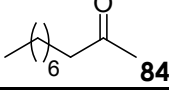
¹²⁸ Coll-DCI se preparó a partir de 2,4,6-colidina comercial y DCI 7 N en D₂O.

CAPÍTULO 1

Los mejores resultados se obtuvieron usando 2,4,6-clorhidrato de colidina (2,4,6-Coll-HCl) como agente activante del Mn. El éxito de este aditivo se debe a que presenta mayor solubilidad que el resto de aditivos en THF (entradas 4-6) y, aparentemente, a la naturaleza del contraión que se genera en la sal de manganeso (II) (entradas 2 y 7). Con clorhidrato de 2,6-lutidina (2,6-Lut-HCl) también tuvo lugar la reacción, pero con rendimientos algo inferiores (entrada 3). Como era de esperar, la sustitución del agua y 2,4,6-Coll-HCl por sus análogos deuterados, proporcionó con un buen rendimiento 1-deuterodecanol (**73_d**), y con una alta incorporación de deuterio,¹²⁹ usando como fuente de átomos de deuterio D₂O.¹⁰²

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, ampliamos nuestro estudio para la reducción de diferentes compuestos carbonílicos, determinando así el alcance y quimioselectividad de esta reacción. Los resultados se muestran en la tabla 16.

¹²⁹ Algunos ejemplos de síntesis de 1-deuteroalcohol: a) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5211–5213; b) M. M. Midland, S. Greer, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2352–2355; c) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275–6278; d) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7638–7639; e) T. Junk, W. Catallo, *J. Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401–406; f) C. F. Morelli, P. Cairolì, T. Marigolo, G. Speranza, P. Manitto, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 351–354.

Entrada	Sustrato	Producto	Rend%
1	 74	 97	50%
2	 75	 98	73%
3	 76	 99	72%
4	 77	 100	71%
5	 78	 101	61%
6	 79	 102	69%
7	 80	 103	65%
8	 81	 104	65%
9	 82	No reacción	-
10	 83	No reacción	-
11	 84	No reacción	-

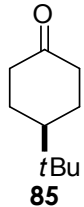
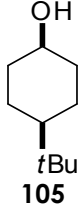
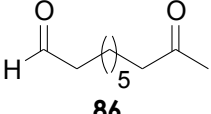
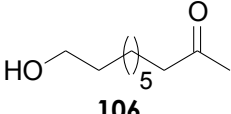
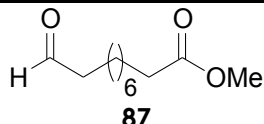
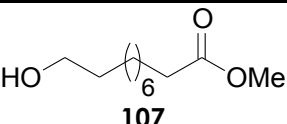
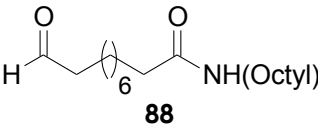
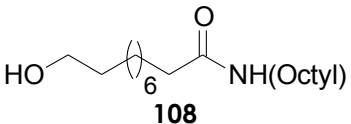
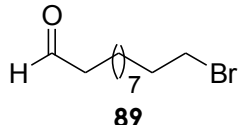
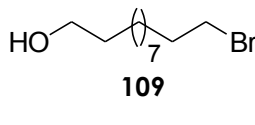
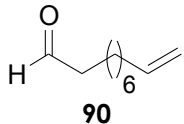
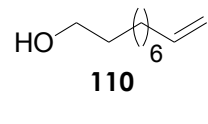
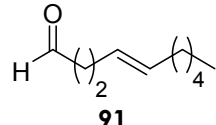
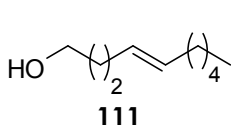
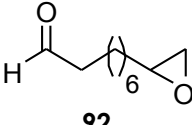
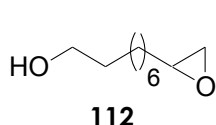
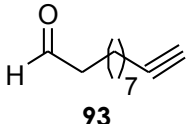
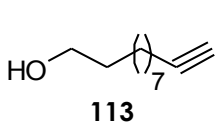
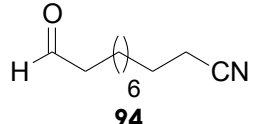
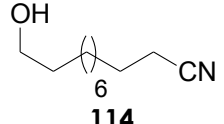
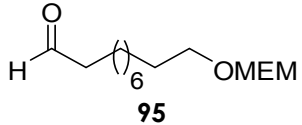
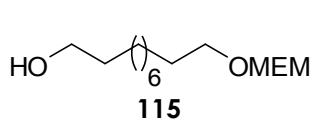
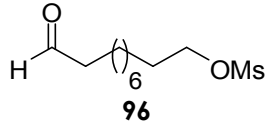
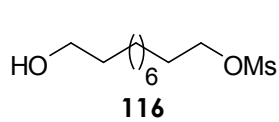
12			20%
13			85%
14			79%
15			89%
16			87%
17			84%
18			100% ^a
19			88%
20			91%
21			87%
22			85% ^a
22			83% ^a

Tabla 16

Bajo estas condiciones, se redujeron diferentes tipos de aldehídos (alifáticos, aromáticos, y α,β -insaturados) con rendimientos de moderados a buenos hacia los correspondientes alcoholes. En las entradas 1-4, los aldehídos aromáticos se redujeron eficientemente, sin detectarse los correspondientes productos de pinacolización. Esto sugiere que la cantidad de radical cetilo en disolución es muy baja.⁴⁹

Por otro lado, la estereoquímica *E* de geranial y farnesal (entradas 5 y 6) se mantuvo por completo. Cuando se sometieron a las mismas condiciones de reacción cetonas aromáticas, alifáticas y α,β -insaturadas (entradas 9-11) no se observaron productos de reducción. Por consiguiente el cetoaldehído **86** (entrada 13) proporcionó buenos rendimientos del correspondiente cetoalcohol **106** de forma completamente quimioselectiva. La única excepción fue la *ter*-butilciclohexanona **85** (entrada 12), que se redujo al correspondiente *cis*-ciclohexanol **105**, pero con un rendimiento muy bajo (20%). Este hecho, podría estar relacionado con la tensión del anillo de ciclohexano funcionalizado, responsable de la disminución en el potencial de reducción de esta cetona, facilitando así su reducción. De hecho, se sabe que la ciclohexanona se reduce con NaBH₄ 355 veces más rápido que su análoga abierta,¹³⁰ lo que explicaría por qué en estas condiciones es capaz de reducirse, a pesar de la manifiesta inercia hacia la reducción de cetonas que tiene este método. También se llevó a cabo la reducción quimioselectiva de aldehídos con distintos grupos funcionales en la misma molécula, los cuales se reducen fácilmente o se ven afectados con los hidruros conocidos, como ocurre con los ésteres (entrada 14), amidas (entrada 15), nitrilos (entrada 21), haluros primarios y mesilatos (entrada 16 y 22), o epóxidos (entrada 19).

¹³⁰ E. L. Eliel, S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, 1st ed.; Wiley-Interscience: New York, **1994**; pp 731-732.

CAPÍTULO 1

Teniendo en cuenta la presencia de agua y un ácido de Brønsted, vale la pena señalar que los grupos funcionales lábiles a la acción de los ácidos, tales como epóxidos o los grupos protectores como O-MEM, también proporcionan buenos rendimientos de los correspondientes alcoholes (entradas 19 y 22).

También es importante señalar que aunque se genera H₂ gas en el proceso por la reacción de 2,4,6-Coll-HCl y Mn, éste es incapaz de reaccionar con los enlaces múltiples C-C presentes en los aldehídos **90**, **91** y **93** (entradas 17, 18, y 20).

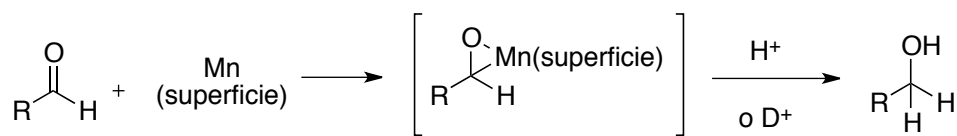
Como se mencionó anteriormente, la sustitución de agua por D₂O permitió la síntesis de alcoholes α -deuterados, constituyendo una alternativa eficaz y de bajo costo a los procesos conocidos para la preparación de este tipo de compuestos.^{102,129} Para comprobar la utilidad sintética de la reacción se llevó a cabo la reducción de una serie de aldehídos de distinta naturaleza. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 17.

Entrada	Sustrato	Producto	Rend (incorp D %)
1	74	97d	40% (55%)
2	79	102d	71% (67%)
3	80	103d	62% (59%)
4	81	104d	72% (69%)
5	89	109d	75% (72%)
6	90	110d	71% (69%)
7	92	112d	80% (68%)

Tabla 17

Los resultados obtenidos en la reducción de los aldehídos **74**, **79**, **80**, **81**, **89**, **90** y **92** con D₂O como fuente de átomos de deuterio, fueron en general buenos. Aunque fueron ligeramente inferiores a los obtenidos con agua. La obtención de alcoholes no deuterados fue probablemente debida a la presencia de agua en el disolvente o a una transferencia de hidrógeno atómico del THF. Para confirmar este hecho,

el aldehído **72** se redujo en THF deuterado en presencia de D₂O, y la incorporación de deuterio fue completa (99% de incorporación D).¹³¹



Esquema 69

Como conclusión podemos afirmar que se ha descrito un método suave, selectivo, seguro y económico para la reducción de aldehídos a alcoholes basado en un sistema de Mn/agua. El uso de D₂O en vez de agua permite una síntesis muy eficaz y barata de alcoholes α-deuterados. En este momento, se está trabajando en la determinación de los aspectos mecanísticos de esta reacción.

¹³¹ La incorporación de deuterio del 99% en THF-d₈ sugiere que el THF está actuando como donador de H atómico, como vimos en la introducción.

CAPÍTULO 2.

APLICACIÓN DE LA QUÍMICA DE Tl(III) A
LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES:
CICLACIONES RADICALARIAS EN
CASCADA.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.

Síntesis de terpenos.

La síntesis de productos naturales está indisolublemente unida a la síntesis orgánica. Más allá de la síntesis de compuestos con propiedades biológicas, ha sido utilizada para comprobar la validez de nuevas metodologías en sistemas reales con funcionalización y estereoquímica definida. Continuamente se están desarrollando nuevos reactivos, catalizadores y estrategias sintéticas. En este sentido, los terpenos se han convertido en un objetivo muy atractivo para los químicos orgánicos sintéticos, tanto por sus actividades biológicas, como por la gran diversidad estructural que presentan.¹³² Son una familia muy extensa de productos naturales, que poseen en su estructura múltiples de unidades de cinco átomos de carbono. Estos esqueletos básicos C₅, denominados isopreno (2-metilbutadieno), pueden ser pirofosfato de isopentenilo (IPP) y pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP), que son los precursores biosintéticos de los terpenos naturales.

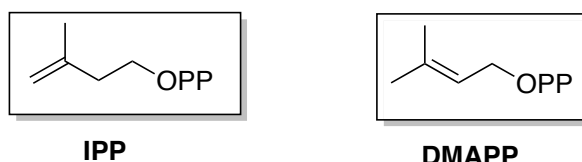


Figura 24

Estos precursores pueden ser biosintetizados mediante dos vías: i) a través de la Ruta del Ácido Mevalónico (MVA) y ii) a partir de la Ruta de la 5-Fosfono-1-Desoxi-D-Xilulosa (DXP). Originalmente se pensaba que los precursores biosintéticos de todos los terpenos provenían de la ruta MVA, hasta que recientemente se descubrió que diversos terpenos en plantas y bacterias se producen mediante la ruta DXP.¹³³

¹³² J. D. Connolly, R. A. Hill, en *Dictionary of Terpenoids*, ed. Chapman and Hall, London, **1991**, vol 1-3.

¹³³ W. Eisenreich, F. Rohdich, A. Bacher, *Trends Plant Sci.* **2001**, 6, 78-84.

CAPÍTULO 2.

La formación de los distintos terpenos tiene lugar mediante la unión de una subunidad de isopreno con otra subunidad de isopreno¹³⁴ por cualquiera de los extremos, pudiendo ser mediante interacciones cabeza-cabeza ó cabeza-cola, y en algunos casos incluso cabeza-parte central del isopreno, dando los correspondientes precursores poliprénicos naturales que se clasifican, según el número de átomos de carbono que presentan, en:

- Hemiterpenos o isopreno (C₅)
- Monoterpenos (C₁₀)
- Sesquiterpenos (C₁₅)
- Diterpenos (C₂₀)
- Sesterterpenos (C₂₅)
- Triterpenos (C₃₀)
- Tetraterpenos (C₄₀)
- Politerpenos (más de ocho unidades de isopreno)
- Meroterpenos (parcialmente derivados de los terpenos)

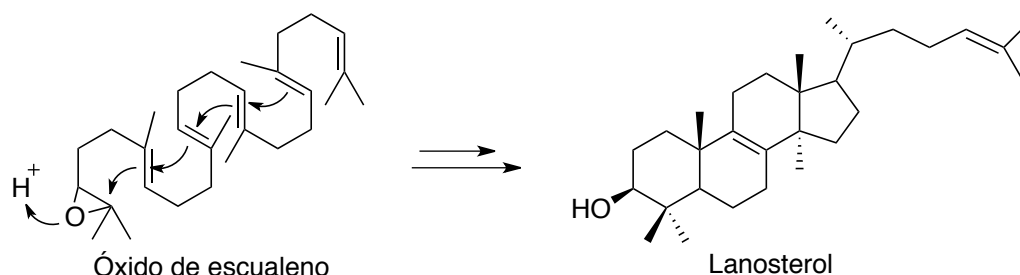
El proceso más importante para su biosíntesis son las ciclaciones catiónicas enzimáticas, que junto con la migración de grupos y la reacomodación de grupos metilos, dan lugar a la gran diversidad estructural que presentan estos compuestos.¹³⁵ Hay que tener en cuenta que esta transformación de precursores acíclicos a los poliprenos cíclicos finales transcurre en un solo paso, independientemente del número de nuevos enlaces C-C y de los estereocentros generados.

En la naturaleza, los procesos de ciclación catiónica transcurren en cuatro etapas principales: i) generación del carbocatión inicial, ii) control conformacional del polipreno acíclico, iii) estabilización del catión intermedio, y iv) transformación del catión final, normalmente mediante procesos de eliminación o procesos de neutralización

¹³⁴ J. C. Sacchettini, C. D. Poulter, *Science* **1997**, 277, 1788–1789.

¹³⁵ A. Saito, H. C. Rilling, *Arch. Biochem. Biophys.* **1981**, 208, 508-511.

nucleofílica.¹³⁶ Un ejemplo clásico es la biosíntesis de lanosterol a partir de óxido de escualeno (esquema 70).



Esquema 70

El proceso se inicia con la epoxidación del precursor poliprénico escualeno hasta óxido de escualeno, mediante la enzima *oxidoescualenociclasa*, que a su vez provoca la apertura del epóxido, originando un carbocatión terciario responsable de la ciclación en cascada. A continuación, una serie de reordenamientos de hidrógeno y de metilos originan finalmente lanosterol por pérdida de un protón.¹³⁷

El enfoque biomimético para la síntesis de terpenos policíclicos basado en ciclaciones catiónicas de los correspondientes precursores acíclicos se considera, hoy en día, la ruta más potente para su preparación. En este caso, el desafío principal es poder imitar eficientemente los procesos catiónicos enzimáticos, mediante catálisis artificial sin asistencia enzimática,¹³⁸ lo que se denomina ciclaciones catiónicas biomiméticas.

Desafortunadamente, la falta de asistencia enzimática en los protocolos “*in vitro*” impide que el polipreno precursor se preorganice adoptando la estructura requerida que, junto con la alta reactividad de los intermediarios catiónicos, hacen que los procesos de policiclación sean incompletos y los rendimientos de los productos deseados sean muy bajos. Esto limita notablemente la naturaleza de los productos de

¹³⁶ I. Abe, G. D. Prestwich, en *Comprehensive Natural Products Chemistry*, ed. D. Barton and K. Nakahishi, Elsevier, **1999**, vol 2.

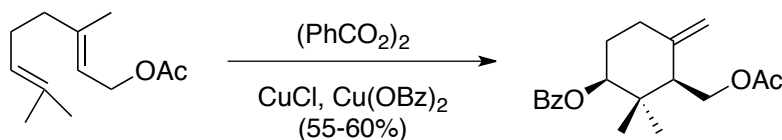
¹³⁷ E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4025-4026.

¹³⁸ a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068-5077; b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332-4334.

CAPÍTULO 2.

partida poliprénicos, e impide el uso de materiales simples, normalmente comerciales. Además de esto, la naturaleza catiónica de los intermedios da lugar mayoritariamente a la formación de dobles enlaces endocíclicos en el último paso,¹³⁹ limitando la generalidad del proceso. En cuanto a la estereoselectividad de las policiclaciones, los procesos catiónicos no enzimáticos dan lugar normalmente a mezclas de esteroisómeros, lo que constituye un grave inconveniente.

A principios de los años sesenta, Breslow y col. presentaron un nuevo concepto para la síntesis de estructuras terpénicas a partir de poliprenos simples mediante ciclaciones radicalarias bioinspiradas, con rendimientos similares e incluso superiores a los de las ciclaciones catiónicas.¹⁴⁰ Estas reacciones eran iniciadas por la adición de un radical benzoiloxi al producto de partida, en este caso acetato de geranilo o de farnesilo.



Esquema 71

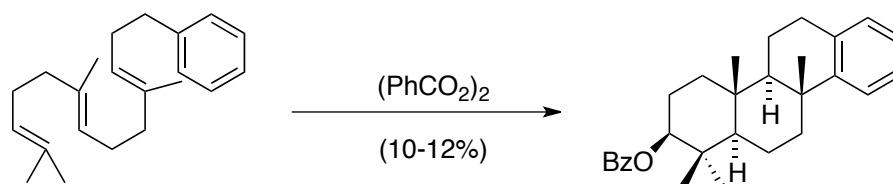
A pesar del limitado número de ejemplos presentados en esos trabajos, el futuro de las ciclaciones radicalarias era evidente. El aspecto más útil en estos nuevos procesos es probablemente la formación de un doble enlace exocíclico en el producto final, aparentemente debido a la presencia de metales de transición en el medio de reacción. Este resultado es complementario con las olefinas endocíclicas obtenidas en las ciclaciones catiónicas. Por lo tanto, se obtuvieron por primera vez y de una manera sencilla estructuras terpénicas con dicha funcionalización. Cabe señalar que los productos

¹³⁹ P. F. Vlad, *Pure and Applied Chemistry* **1993**, 65, 1329-1336.

¹⁴⁰ a) R. Breslow, E. Barrett, E. Mohacsi, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 1207-1211; b) R. Breslow, J. T. Groves, S. S. Olin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 4717-4719.

derivados de las ciclaciones catiónicas se pueden preparar a partir de los obtenidos mediante las radicalarias a través de procesos de isomerización del doble enlace a la posición endocíclica. Sin embargo, la transformación inversa no sería posible. La segunda característica es que la reacción da lugar exclusivamente a ciclohexanos fusionados de manera *trans*, los productos esperados de una ciclación a través de una conformación de silla.

Algunos años más tarde, Julia y col. llevaron a cabo una transformación similar sobre aril poliprenos (Esquema 72).¹⁴¹ Los rendimientos de las reacciones de policiclación fueron bastante bajos, pero hay que tener en cuenta que implican una reacción tipo Friedel-Crafts radicalaria en el último paso. De esta manera, la resistencia del radical alquilo a adicionarse sobre anillos aromáticos y la ausencia de sales de cobre en los medios de reacción provocan la disminución en los rendimientos. En cualquier caso, se volvieron a observar las excepcionales estereoselectividades típicas de las reacciones radicalarias, dando lugar a un sólo estereoisómero de dieciséis posibles.



Esquema 72

Aunque estas transformaciones parecían muy atractivas desde un punto de vista sintético, sus bajos rendimientos limitaron sus aplicaciones. Es por ello que se requería el desarrollo de nuevos métodos que implicaran una mejora eficiente a la hora de generar el radical inicial, uno de los desafíos principales en los procesos radicalarios.

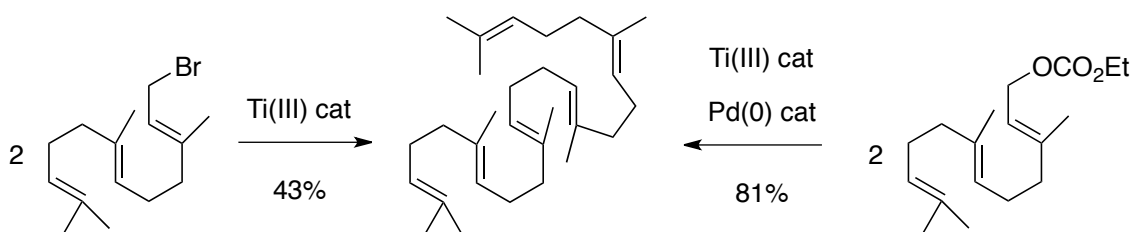
¹⁴¹ J. Y. Lallemand, M. Julia, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4461–4464.

Ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos.

Nuevos métodos para la preparación de poliprenos.

Aunque los poliprenos de partida suelen ser comerciales o se pueden obtener directamente de fuentes naturales, en algunos casos hay que partir de poliprenos específicos, lo que los convierte también en compuestos objetivo. De hecho, se han desarrollado diferentes métodos para su síntesis.

Siguiendo con el contexto de química radicalaria indicar que, se ha realizado la síntesis de escualeno mediante la dimerización (reacción tipo Wurtz) de bromuro de farnesilo, con un 43% de rendimiento.¹⁴² Recientemente, esta metodología ha sido mejorada mediante el uso de productos de partida más convenientes, como carbonatos alílicos, mediante procesos multimetálicos Ti/Pd. La dimerización de carbonato de farnesilo dio lugar con un 81% de rendimiento a escualeno.¹⁴³



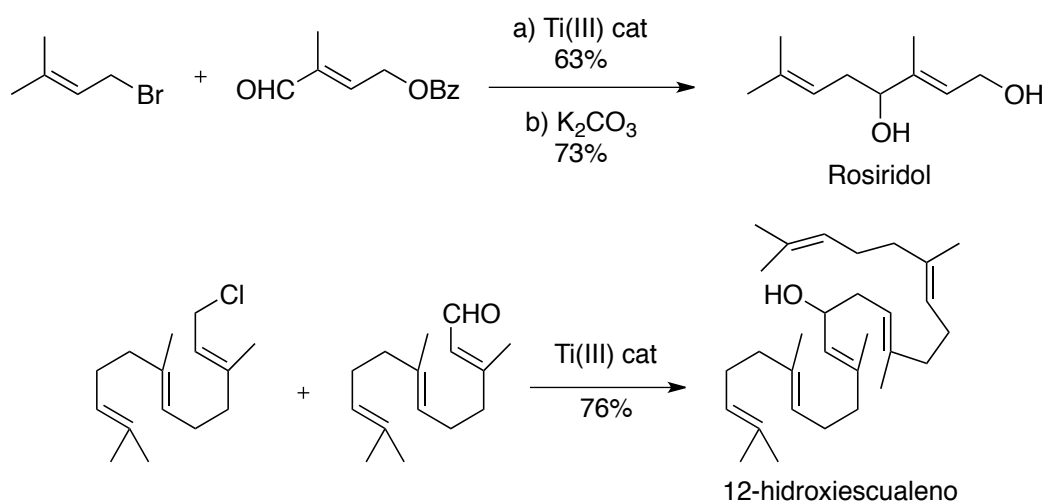
Esquema 73

Un gran avance en la preparación de este tipo de compuestos sería llevar a cabo síntesis de poliprenos de partida hidroxilados en posiciones alílicas determinadas, ya que algunos de estos poliprenos son naturales y podríamos utilizarla también para la preparación de esqueletos policíclicos hidroxilados. De manera notable, las reacciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III), con regioquímica α como vimos en el capítulo anterior,⁴² han permitido la síntesis directa de algunos

¹⁴² A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, H. R. Dieguez, E. M. Sanchez, *J. Org. Chem.* **2007**, *47*, 7515-7519.

¹⁴³ Angew ara es la 60 al quitar esta reff ver q las demas q estan cruzadas se modifiquen...

productos naturales de este tipo, como por ejemplo el monoterpreno rosiridol, un terpeno aislado de diferentes plantas, y 12-hidroxiescualeno, el producto mayoritario en la biotransformación de difosfato de presqualeno, catalizada por la enzima *escualenosintasa* en ausencia de NADPH (Esquema 74).



Esquema 74

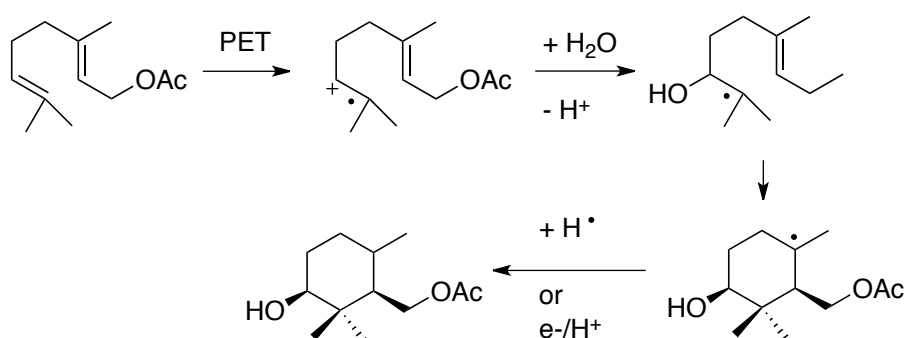
Esta metodología permitiría la obtención de una gran variedad de poliprenos acíclicos, con grupos hidroxilo en distintas posiciones, dependiendo de los haluros y aldehídos de partida. Estos compuestos serían a su vez poliprenos precursores idóneos para la síntesis de terpenoides funcionalizados. (El primer apartado de resultados y discusión del presente capítulo está dedicado a esta estrategia sintética).

Ciclaciones radicalarias de poliprenos.

Como veremos, la química radicalaria se ha utilizado ampliamente para realizar la síntesis de productos naturales, sobretudo para la preparación de los correspondientes esqueletos carbocíclicos. Con este fin se han desarrollado varias metodologías sintéticas, todas ellas basadas en la generación o uso de radicales libres, que comentamos a continuación.

A) TRANSFERENCIA DE ELECTRONES FOTOINDUCIDA (PET)

Este tipo de reacciones, descrita por Demuth y col. en los años noventa, se ha usado para sintetizar estructuras policíclicas muy similares a terpenos naturales.¹⁴⁴ Esta reacción se basa en la generación regioselectiva de un catión-radical, mediante un proceso PET, donde la especie catiónica es atrapada por un nucleófilo (agua o metanol) de manera anti-Markovnikov (Esquema 75).¹⁴⁵



Esquema 75

El radical terciario, por su parte, da lugar a la polimerización en cascada *trans-anti-trans*, generando un radical final que es reducido en el último paso de la reacción por transferencia de hidrógeno atómico (HAT), o por generación del correspondiente anión y protonación por la pareja aceptor-dador de electrones que se añade al medio, para que este tipo de reacciones fotoinducidas tenga lugar. Además, indicar que estos procesos se realizan usando una mezcla de disolventes con baja polaridad.¹⁴⁶ El producto final posee un grupo hidroxilo en posición C-3, como en el caso de las ciclaciones catiónicas a partir de epoxipoliprenos.

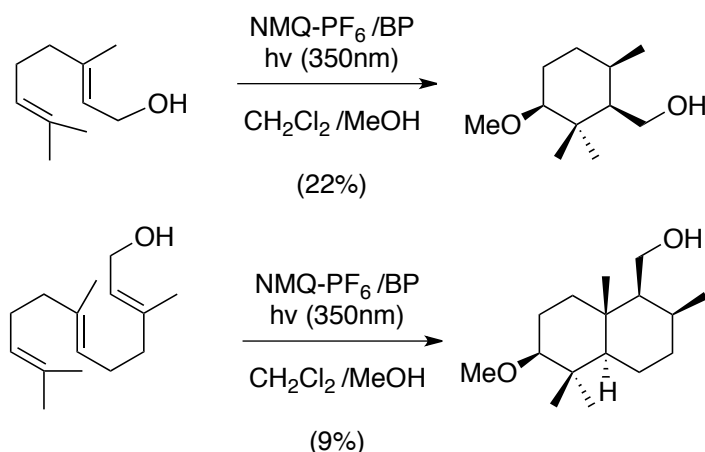
Esta metodología se ha aplicado a la ciclación de geraniol, *trans,trans*-farnesol y *trans,trans,trans*-geranilgeraniol (Esquemas 76 y 77) y, de acuerdo con los antecedentes de Breslow, tan solo se obtienen los

¹⁴⁴ U. Hoffmann, Y. Gao, B. Pandey, S. Klinge, K. D. Warzecha, C. Krüger, H. D. Roth, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358–10359.

¹⁴⁵ C. Heinemann, X. Xing, K. D. Warzecha, P. Ritterskamp, H. Görner, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2167–2176.

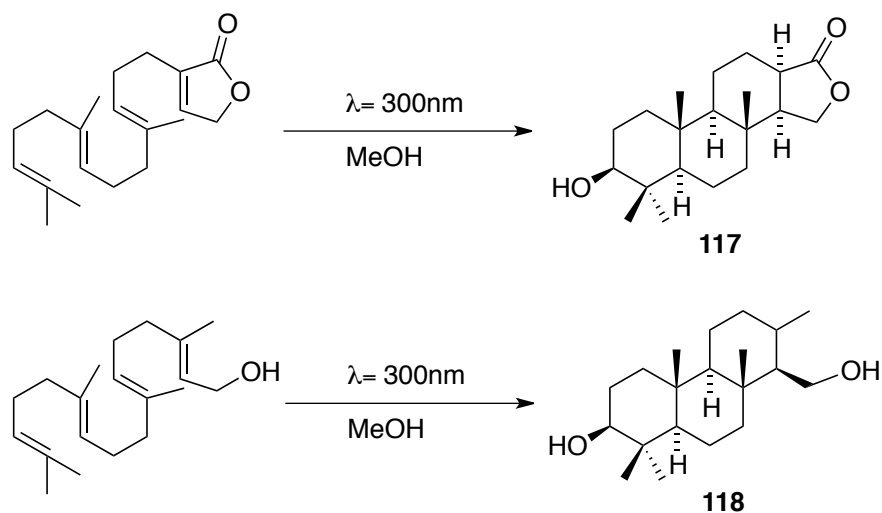
¹⁴⁶ K. D. Warzecha, H. Görner, M. Demuth, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, *94*, 1701–1706.

anillos fusionados de manera *trans*.¹⁴⁷ Desafortunadamente, los rendimientos de este tipo de reacciones siguen siendo bajos.



Esquema 76

Mediante esta metodología también se realizaron las síntesis de diferentes productos con esqueleto de esteroide,¹⁴⁸ de (\pm)-3-hidroxi-espongian-16-ona **117**,¹⁴⁹ de (\pm)-stypoldiona **118**,¹⁵⁰ y de una serie de terpenoides policíclicos aromáticos.¹⁵¹



Esquema 77

Es importante indicar que la terminación de estas reacciones en cascada se puede controlar en el último paso de la ciclación mediante

¹⁴⁷ M. Ozser, H. Icil, Y. Makhynya, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3686–3692.

¹⁴⁸ C. Heinemann, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4894–4895.

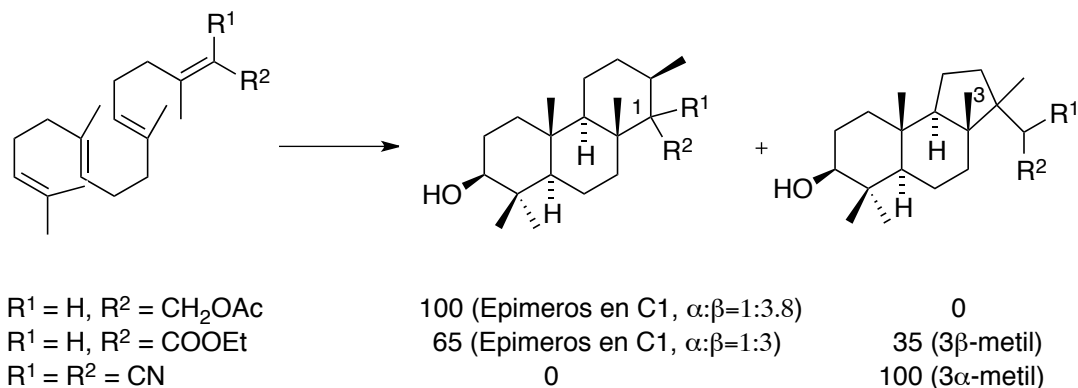
¹⁴⁹ F. Goeller, C. Heinemann, M. Demuth, *Synthesis* **2001**, 1114–1116.

¹⁵⁰ X. Xing, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537–544.

¹⁵¹ V. Rosales, J. Zambrano, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1798–1802.

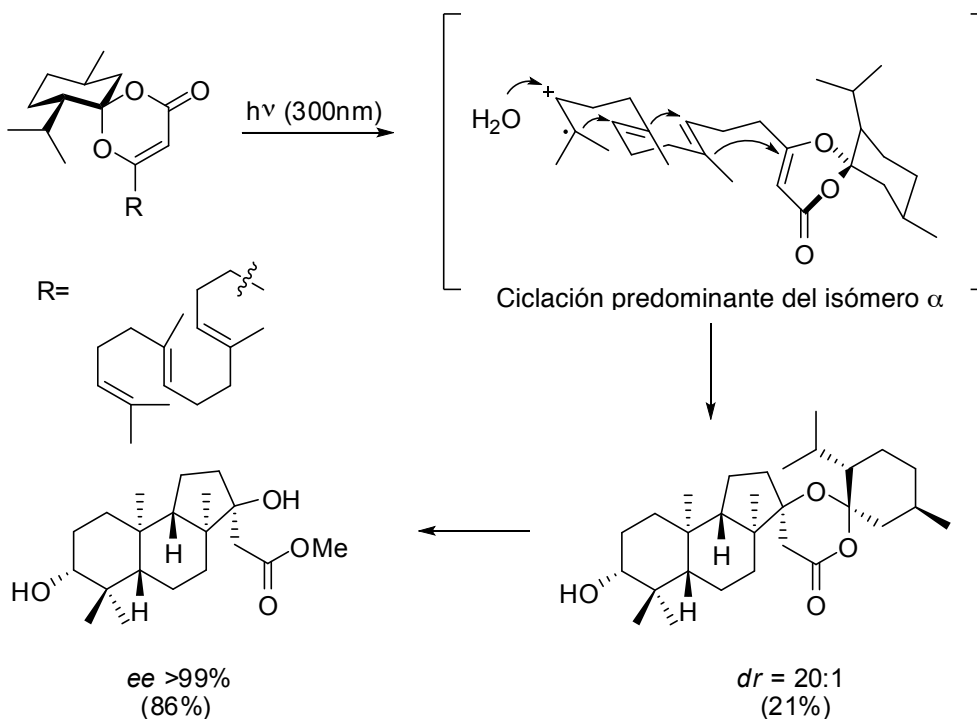
CAPÍTULO 2.

la colocación grupos funcionales adecuados en el extremo final del polipreno precursor. De esta manera, si tenemos un grupo aceptor de electrones en la última ciclación, se obtiene un anillo de cinco miembros derivado de un proceso de ciclación 5-exo-trig, en lugar de la que se genera normalmente de tipo 6-endo-trig.^{145,152}



Esquema 78

Aunque con esta metodología siempre se obtiene la mezcla racémica, el empleo de auxiliares quirales hizo que se pudieran preparar compuestos cíclicos con alto exceso diastereomérico.¹⁵³



Esquema 79

¹⁵² K. D. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 109–112.

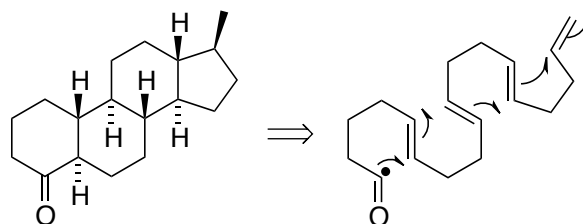
¹⁵³ C. Heinemann, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1129–1130.

Tras la eliminación de estos grupos auxiliares, se consiguió obtener triciclos terpénicos funcionados de manera *trans* enantioméricamente puros, con seis nuevos centros asimétricos.

Dado que este tipo de ciclaciones no tienen terminación oxidativa, presentan el inconveniente de que la adición de hidrógeno en el último paso de la ciclación impide la formación de la olefina presente en terpenos naturales. Este hecho limita su aplicación en síntesis de productos naturales.

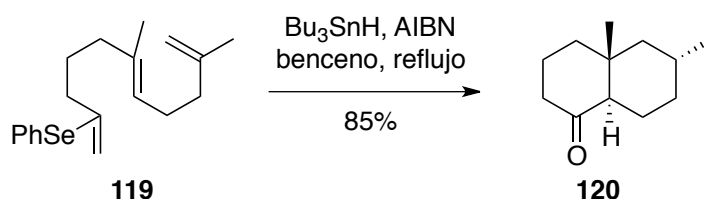
B) DERIVADOS DE ACIL-SELENIO COMO SUSTRATOS DE PARTIDA

Pattenden y col. demostraron que las ciclaciones radicalarias a partir de poliprenos con grupos acil o alquil selenio en su estructura se pueden llevar a cabo bajo condiciones reductoras (Bu_3SnH -AIBN) dando lugar a la formación consecutiva de policiclos de forma 6-*endo*-trig.



Esquema 80

Un claro ejemplo fue la ciclación del ester de fenil selenio **119** para dar lugar a la decalona **120** mediante dos ciclaciones sucesivas 6-*endo*-trig a partir del correspondiente radical acilo.¹⁵⁴

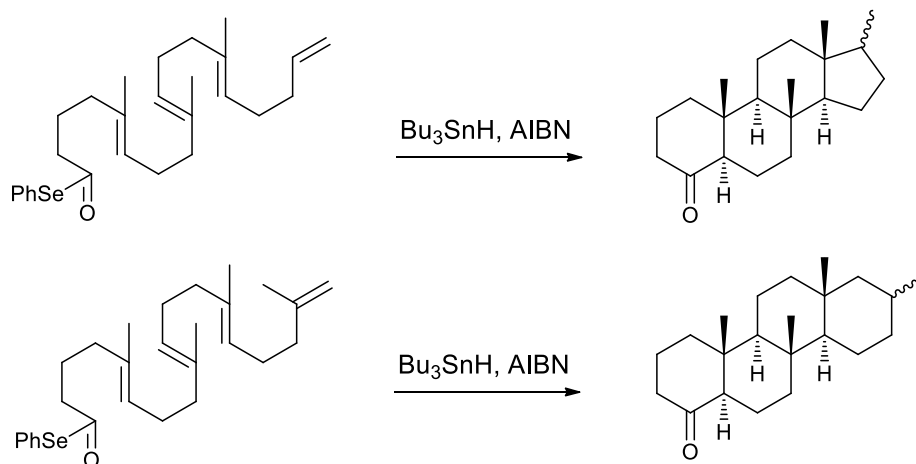


Esquema 81

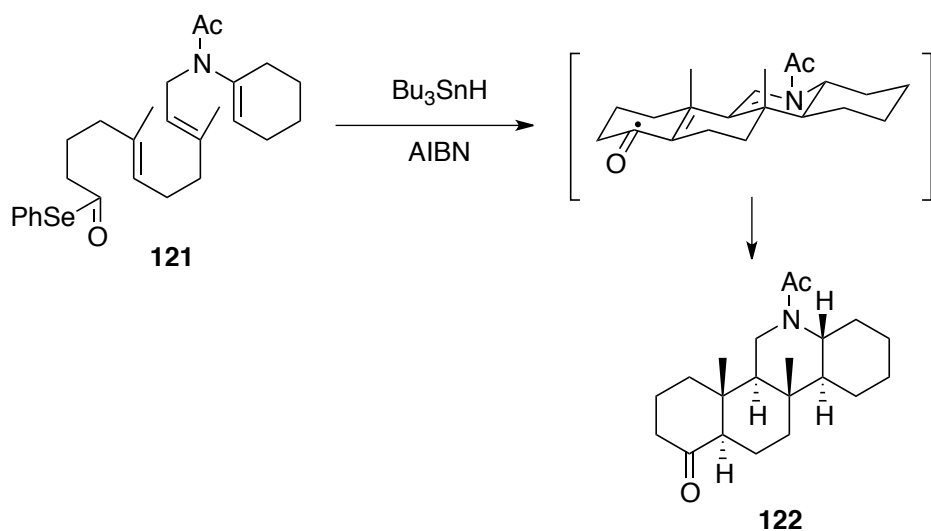
¹⁵⁴ L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2593–2596.

CAPÍTULO 2.

La sustitución de los grupos alquilo y la estereoquímica en las olefinas de partida desempeñan un papel muy importante en la regio- y estereoquímica de las ciclaciones. De esta manera, la subunidad poliprénica da lugar mayoritariamente a las ciclaciones 6-endo-trig, imitando los procesos catiónicos naturales (Esquema 82).¹⁵⁵



De la misma manera, se llevó a cabo la síntesis de azaesteroides, como el D-homo-12-azaesteroide **122**, partiendo del correspondiente derivado acil selenil de la enamina **121**.¹⁵⁶

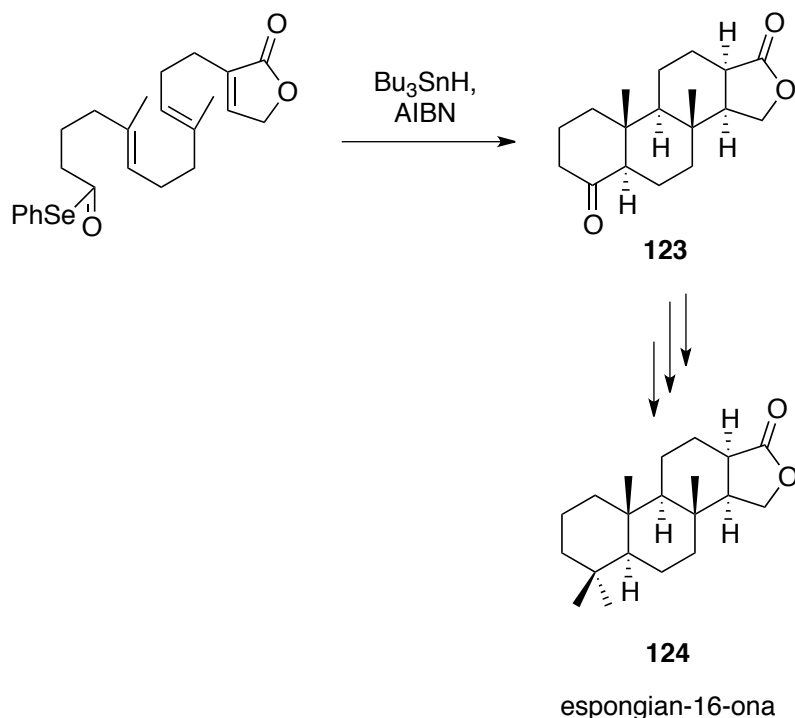


Esquema 83

¹⁵⁵ A. Batsanov, L. Chen, G. Bryon Gill, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 45–55.

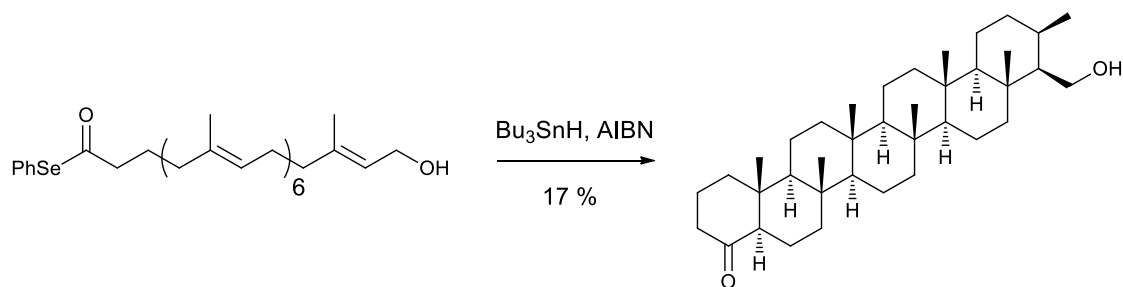
¹⁵⁶ P. Double, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2005–2008.

Este tipo de reacciones también han permitido la síntesis de otros precursores terpénicos, más concretamente la síntesis de diterpenos de tipo espongiario. Uno de los primeros ejemplos fue la preparación del metabolito marino (\pm)-espongian-16-ona **124**, donde tres ciclaciones consecutivas 6-*endo*-trig permitieron la construcción de la lactona *trans-anti-trans-anti-cis*-tetracíclica **123**, que posteriormente se transformó en pocos pasos en la espongianona **124**.¹⁵⁷



Esquema 84

Un gran avance de esta metodología fue el permitir la preparación de un carbociclo de siete anillos de seis miembros en un solo paso, con completa estereoselectividad *trans-anti*.¹⁵⁸



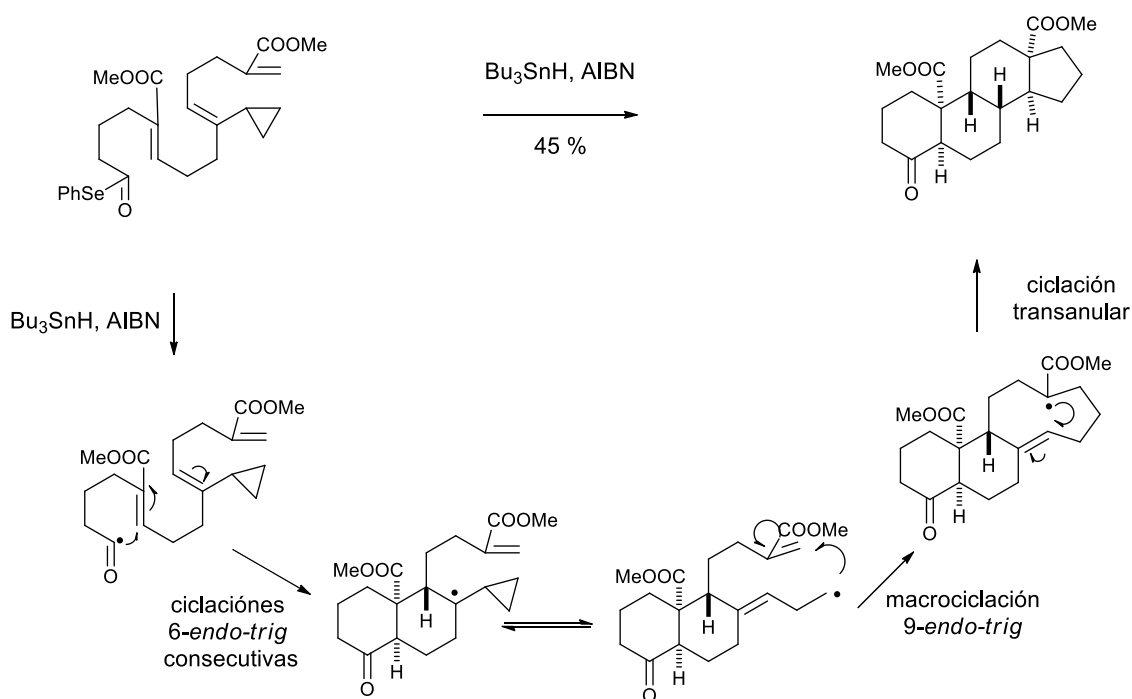
Esquema 85

¹⁵⁷ G. Pattenden, L. Roberts, A. J. Blake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 863–868.

¹⁵⁸ S. Handa, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 843–846.

CAPÍTULO 2.

Mediante el uso de sustratos de partida bastante elaborados, que incluían ciclopropílos en la estructura, Pattenden y col. realizaron también la síntesis de estructuras terpénicas con uniones interanulares *cis* poco usuales. Estos procesos dieron lugar no solo a ciclaciones en cascada 6-*endo-trig*, sino también a macrociclaciones y transanulaciones.¹⁵⁹ Mediante la colocación en el polipreno de partida de grupos carboxilato, posicionados estratégicamente, se consiguió favorecer la ciclación en cascada 6-*endo-trig* y disminuir el carácter electrofílico de la olefina terminal, evitando de este modo la macrociclación 14-*endo-trig*.



Esquema 86

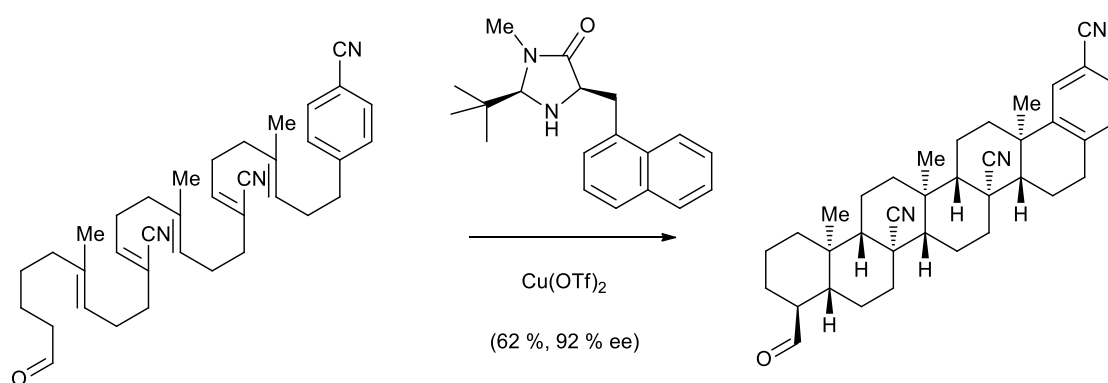
A pesar del considerable éxito de esta metodología en la síntesis de estructuras terpénicas, presenta dos inconvenientes principales. En primer lugar, la preparación de los ésteres de selenio, que implica varias etapas de síntesis, limitando los materiales de partida disponibles. En segundo lugar, la reacción presenta una terminación de tipo reductora, y por lo tanto no se puede acceder a las olefinas tipo *exo* o *endocíclicas* que suelen aparecer en los productos naturales.

¹⁵⁹ S. Handa, G. Pattenden, W. S. Li, *Chem. Commun.* **1998**, 311–312.

C) SOMO ORGANOCATÁLISIS.

Otra manera muy atractiva de abordar las ciclaciones radicalarias es la publicada recientemente por McMillan y col. Con el objetivo de desarrollar una metodología general para llevar a cabo ciclaciones asimétricas de polienos, este grupo ha aplicado su metodología previa de activación SOMO ¹⁶⁰ (singly occupied molecular orbital) para establecer una poderosa reacción de ciclación en cascada.

Proponen que la combinación de la organocatálisis con un oxidante monoelectrónico, como $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, da lugar a ciclaciones de polienos de manera enantioselectiva. Un ejemplo de ello es la ciclación del siguiente polieno, que genera en un solo paso 6 nuevos enlaces C-C y 11 estereocentros, 5 de ellos cuaternarios, con un 62% de rendimiento y con un exceso enantiomérico del 92%.¹⁶¹



Esquema 87

Sin embargo, esta estrategia esta limitada al uso de materiales de partida muy elaborados. En cualquier caso, es evidente que esta metodología encontrará muchas aplicaciones en el futuro.

¹⁶⁰ T. D. Beeson, A. Mastracchio, B. J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582-585.

¹⁶¹ S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5027-5029.

D) TRANSFORMACIONES MEDIADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

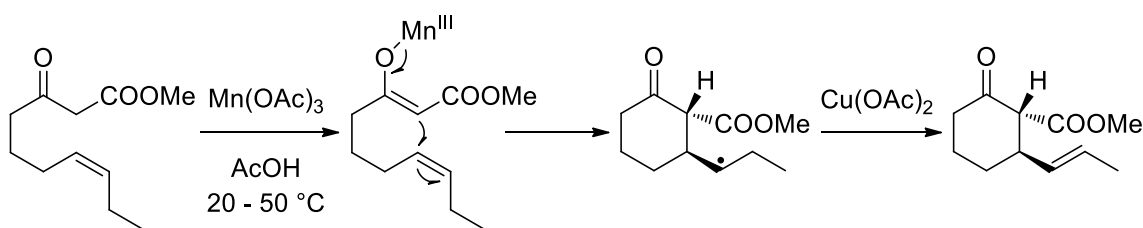
Tal y como se ha indicado en el apartado correspondiente a los trabajos de Breslow, la presencia de un metal de transición es esencial para que la ciclación radicalaria tenga un terminación de tipo oxidativo. Sólo de esta manera se genera la olefina exocíclica. A primera vista, parece necesaria la presencia de dos metales de transición durante el proceso de ciclación, uno para generar el radical en el paso inicial, y otro para la oxidación radicalaria en el proceso de terminación y dar la olefina.

En el caso de los complejos de Mn(III) y Ti(III), ambos son útiles, individualmente, para realizar estas dos tareas, por lo que han sido ampliamente utilizados en síntesis de terpenos naturales.

CICLACIONES MEDIADAS POR Mn(III)

Los complejos de Mn(III) son compuestos oxidantes monoelectrónicos. Se han utilizado mucho en ciclaciones radicalarias y en adiciones intermoleculares.¹⁶²

Mn(OAc)₃ es capaz de oxidar β-cetoesteres y β-cetoácidos, y generar el correspondiente radical α-carbonilo, el cual se adiciona sobre olefinas inactivadas y da lugar a las correspondientes lactonas,¹⁶³ dihidrofuranos¹⁶⁴ y otros productos carbocíclicos¹⁶⁵ (Esquema 88), todos ellos con una terminación oxidativa.

**Esquema 88**

¹⁶² B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339–364.

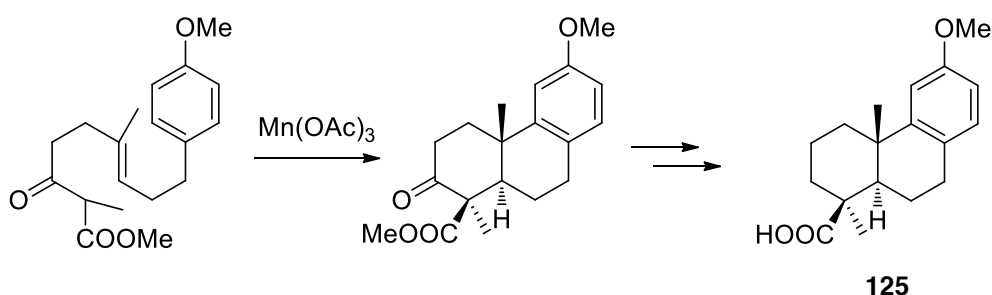
¹⁶³ J. B. Bush Jr., H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5903–5905.

¹⁶⁴ E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3456–3457.

¹⁶⁵ S. A. Kates, M. A. Dombroski, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2427–2436.

Esta terminación oxidativa se puede llevar a cabo por parte del $Mn(OAc)_3$, el cual puede transformar el radical alquilo final en la correspondiente olefina. Sin embargo, normalmente se añade una sal de $Cu(II)$ al medio, en concreto $Cu(OAc)_2$, que actúa como co-oxidante para facilitar este último paso de la secuencia radicalaria (Esquema 88).^{165,166}

De esta manera, la pareja $Mn(III)/Cu(II)$ se ha convertido en una herramienta muy útil en la síntesis de estructuras terpénicas.^{167,168} Un primer ejemplo fue la síntesis del ácido podocárpico **125**.¹⁶²



Esquema 89

También se han llevado a cabo otras síntesis de productos naturales como isospongiadiol,¹⁶⁹ un furano diterpénico cuya ciclación genera en un único paso tres carbociclos y cinco centros estereogénicos. Posteriormente se realizó la síntesis de isosteviol,¹⁷⁰ el cual posee un esqueleto de tipo beyerano; ambrox,¹⁷¹ un compuesto de interés en la industria perfumera, y la bilactona tetracíclica wentilactona B¹⁷² (esquema 90).

¹⁶⁶ J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351–360.

¹⁶⁷ L. A. Paquette, A. G. Schaefer, J. P. Springer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5567–5582.

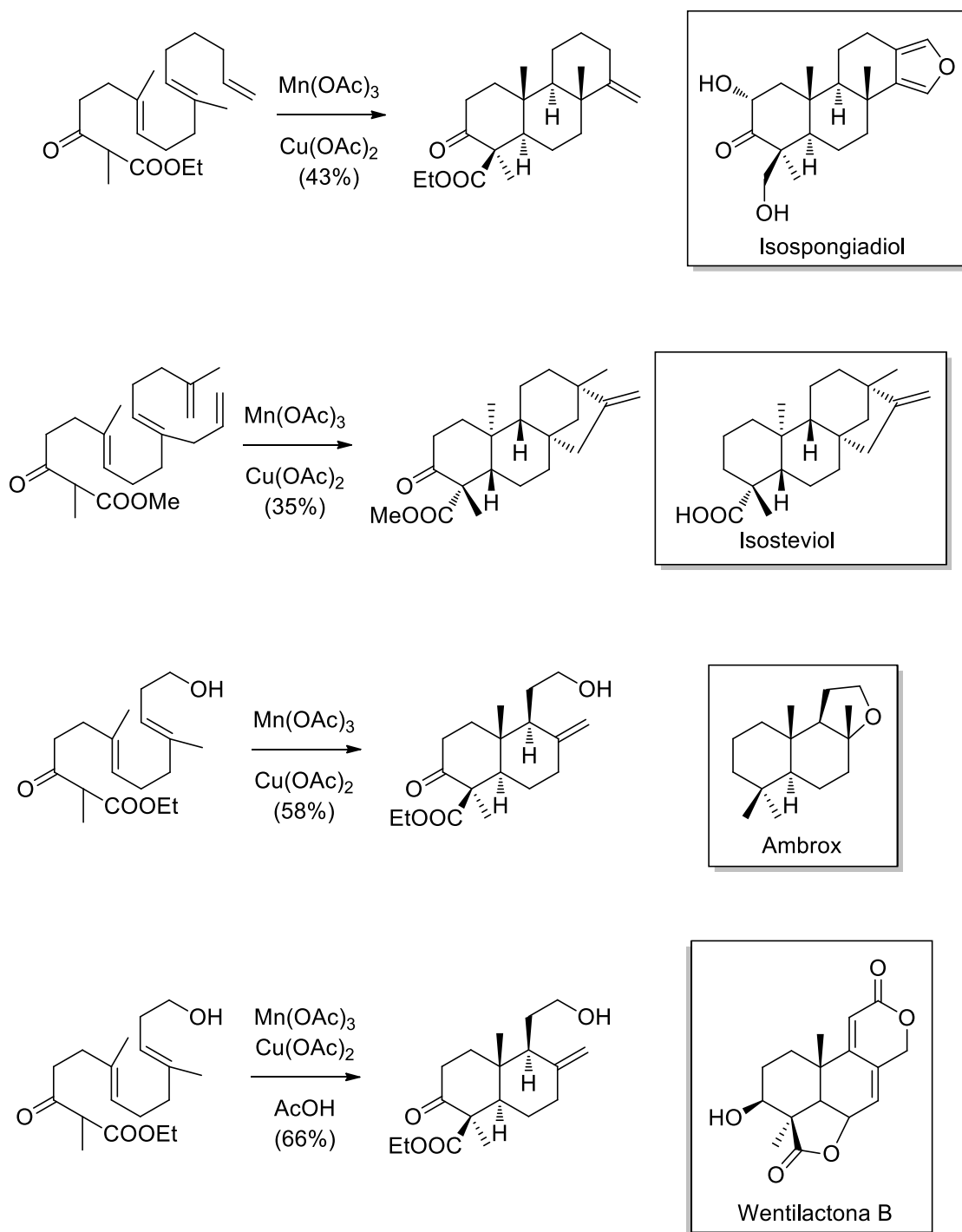
¹⁶⁸ B. B. Snider, J. E. Merritt, M. A. Dombroski, B. O. Buckman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5544–5553.

¹⁶⁹ P. A. Zoretic, M. Wang, Z. Shen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1806–1813.

¹⁷⁰ B. B. Snider, J. Y. Kiselgof, B. M. Foxman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945–7952.

¹⁷¹ P. A. Zoretic, H. Fang, A. A. Ribeiro, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779–4785.

¹⁷² A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, M. V. Valdivia, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1379–1382.

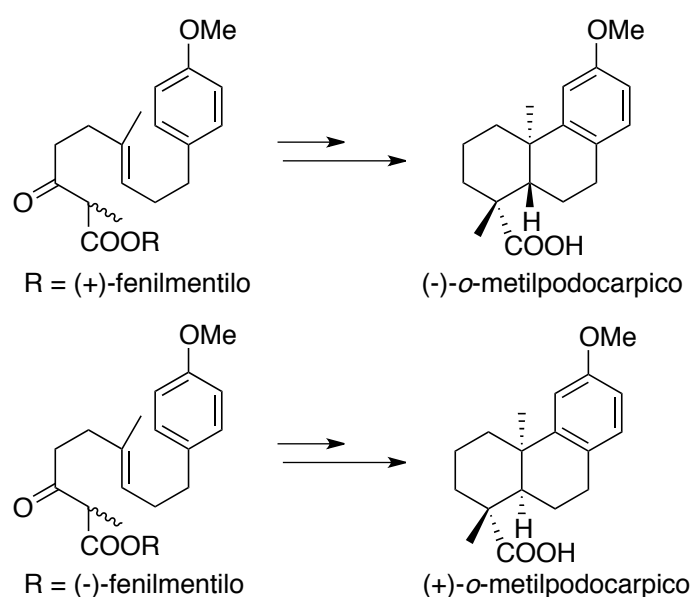


Esquema 90

Hay que destacar que todos los productos de ciclación indicados en los ejemplos anteriores poseen un doble enlace exocíclico exactamente igual al descrito por Breslow. Este hecho sugiere que la olefina no se origina por simple eliminación catiónica, sino que es el $Cu(II)$ el encargado de ello. De esta manera, el radical alquílico generado reacciona con $Cu(OAc)_2$ formándose una especie alquil-

Cu(III), dando lugar a una posterior β -eliminación de hidrógeno que genera el doble enlace final.¹⁶⁵

Estos resultados convierten al par Mn(III)/Cu(II) en una alternativa muy atractiva a las ciclaciones catiónicas. Sin embargo, sería mucho más atractiva la posibilidad de llevar a cabo la versión enantioselectiva. De hecho, se han probado diferentes auxiliares quirales, como β -cetoésteres, amidas o sulfóxidos quirales,¹⁷³ y se ha realizado la síntesis enantioselectiva de una gran variedad de productos naturales. A continuación se muestra la síntesis propuesta por Snyder y col. del ácido (+)-*o*-metilpodocárpico y (-)-*o*-metilpodocárpico, usando (-)-8-fenilmentol y (+)-8-fenilmentol respectivamente, como auxiliares quirales.¹⁷³



Esquema 91

De todos los resultados indicados sobre ciclaciones mediadas por Mn(III) podemos deducir que las ciclaciones radicalarias oxidativas llevadas a cabo con este metal son una clara alternativa a las correspondientes catiónicas o a los procesos radicalarios anteriormente mencionados, debido al fácil acceso que proporcionan hacia las olefinas exocíclicas.

¹⁷³ Q. Zhang, R. M. Mohan, L. Cook, S. Kazanis, D. Peisach, B. M. Foxman, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7640–7651.

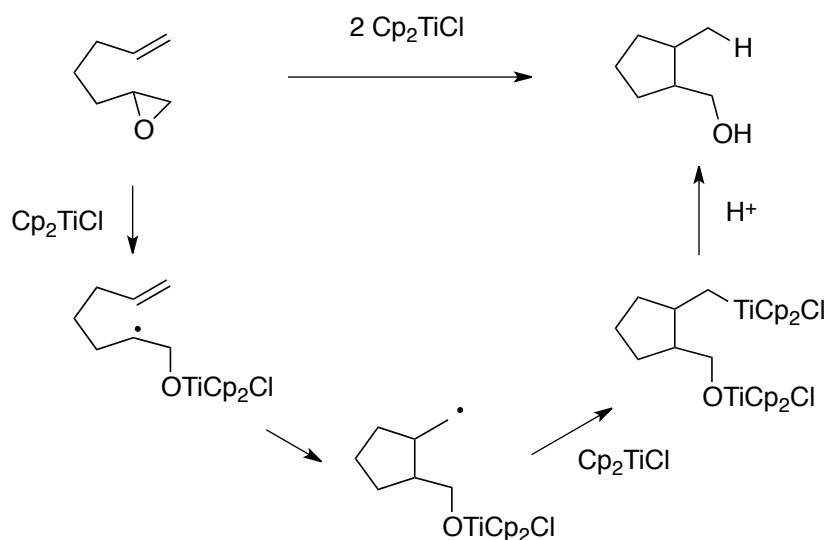
CAPÍTULO 2.

Sin embargo, al igual que ocurría con las ciclaciones radicalarias mencionadas anteriormente, los materiales de partida requeridos deben ser preparados en secuencias mas o menos largas de reacciones.

CICLACIONES MEDIADAS POR Ti(III)

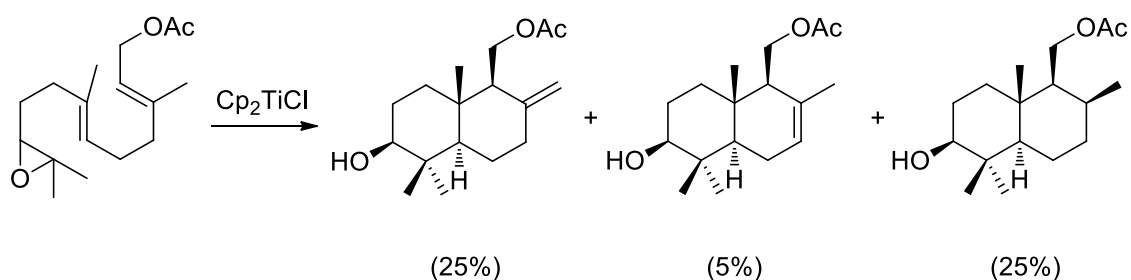
Los trabajos de Demuth indicados anteriormente demostraron que los poliprenos basados en α -hidroxi radicales son los precursores más eficientes para las ciclaciones radicalarias en cascada. Probablemente, los bajos rendimientos del proceso global se deben a problemas en la generación de dicho radical. Una solución sencilla para mejorar este enfoque sería utilizar como sustratos de partida epoxipoliprenos, como hace la naturaleza, y llevar a cabo una apertura homolítica regioselectiva de los mismos. El radical generado daría lugar a las ciclaciones consecutivas en cascada, al igual que ocurre en los procesos catiónicos.

En este contexto, el complejo Cp_2TiCl , es capaz de realizar una transferencia mono-electrónica (SET) a los correspondientes epoxipoliprenos, provocando la apertura homolítica regioselectiva del mismo, y generando un β -titanoxi radical. Este intermedio será el responsable de llevar a cabo las adiciones intramoleculares radicalarias consecutivas sobre dobles y triples enlaces (como vimos en la introducción general),^{14c} generando los correspondientes terpenos policíclicos. Ésta valiosa característica convierte al complejo bis(ciclopentadienil)titanio(III), en una excelente ciclasa artificial.



Esquema 92

En 2001 se realizaron por primera vez ciclaciones bioinspiradas mediadas por titanoceno(III), partiendo de epóxipoliprenos simples derivados de productos de partida comerciales como el acetato de geranilo y farnesilo, obteniendo con buenos rendimientos los correspondientes monociclo (63%) y biciclo (55%) terpénicos, aunque en este último caso como una mezcla de tres productos de biciclación (esquema 93).¹⁷⁴ Los resultados fueron análogos a los de Breslow.



Esquema 93

Estudios posteriores llevados a cabo en el transcurso de la presente tesis doctoral, comentados en el capítulo anterior, han demostrado que la generación del doble enlace exocíclico tiene lugar debido a la reacción de desproporción mixta entre la especie orgánica y el titanoceno(III), y la aparición del producto de reducción se debe a una

¹⁷⁴ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074–4077.

CAPÍTULO 2.

transferencia de hidrógeno (HAT) por parte del agua y el titanoceno(III) hacia el radical terciario formado en el último paso del proceso.

El uso de Cp_2TiCl en cantidades subestequiométricas⁹ es un avance crucial para estas reacciones mediadas por Cp_2TiCl ya que, además de poder permitir la realización de catálisis asimétrica¹⁷⁵ y síntesis de ciclos pequeños,¹⁷⁶ permite controlar la concentración de especies activas en el medio evitando la captura prematura de radicales. Tal y como se indicó en la introducción general, el empleo de este complejo en cantidades catalíticas, gracias al uso de agentes regeneradores de la especie de titanoceno(IV), mejoró sustancialmente las ciclaciones de epoxipoliprenos. De esta manera, la combinación de Cp_2TiCl y una mezcla de 2,4,6-colidina, TMSCl y Mn en polvo, dió lugar a la síntesis de multitud de policiclos con esqueleto terpénico (tabla 18).¹⁷⁷

¹⁷⁵ A. Gansäuer, S. Lei, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858–11859.

¹⁷⁶ a) J. Friedrich, K. Walczak, M. Dolg, F. Piester, T. Lauterbach, D. Worgull, A. Gansäuer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1788–1796; b) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schankenburg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882–8885.

¹⁷⁷ 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.

Epoxipolipreno	Ciclación con Ti(III)	Ciclación catiónica
	126-12 (51%)	131 (22%)
	127-13 (40%)	132 (10%)
	128-14 (31%)	133 (10%)
	129-15 (39%)	134

	130-16 (65%)	

	131-17 (42%)	

Tabla 18

CAPÍTULO 2.

Si comparamos las reacciones de ciclación radicalarias con las ciclaciones catiónicas, encontramos que éstas últimas presentan algunas desventajas: i) aparición de dobles enlaces endocíclicos o éteres cíclicos en el último paso de la ciclación, ii) generación de mezclas de esteroisómeros (como mezcla en C9 del biciclo **132**) y iii) bajos rendimientos cuando no hay activación por parte de grupos funcionales (como en la ciclación de óxido de escualeno).^{178, 179}

El hecho de que se genere el doble enlace exocíclico, el cual está presente en muchos terpenos naturales, de forma tan eficiente, hace que este proceso de ciclación catalizado por titanoceno(III) sea un método muy eficaz hacia la preparación de terpenos naturales. De hecho, alguno de los policiclos obtenidos son productos naturales o precursores muy cercanos a ellos. Por ejemplo, una simple saponificación del drimano **127** (tabla 18), obtenido a partir de la ciclación de epoxi acetato de farnesilo, da lugar al producto natural isodrimenediol. Más interesante aún, el producto tricíclico **129** obtenido por ciclación radicalaria de óxido de escualeno, presenta el esqueleto básico de los malabaricanos,¹⁷⁷ compuestos aislados de sedimentos marinos. Las ciclaciones radicalarias de los correspondientes epóxidos derivados de geranil y farnesilacetona protegidas como cetol cíclico dan lugar a los compuestos **130** y **131** respectivamente,¹⁷⁷ que son también importantes precursores en la síntesis de terpenos naturales.

Por ejemplo, el monociclo **130** se ha utilizado como precursor en la síntesis total del ciclofarnesano sesquiterpénico **135**,¹⁷⁷ aislado de *Artemisia chamaemelifolia*, y para la síntesis total de achilleol A¹⁸⁰ (**136**) y B¹⁸¹ (**137**) (Esquema 94).

El biciclo **131**, por su parte, se ha usado como sustrato de partida en la síntesis de 3 β -hidroximanol **140**, un diterpeno bicíclico con esqueleto

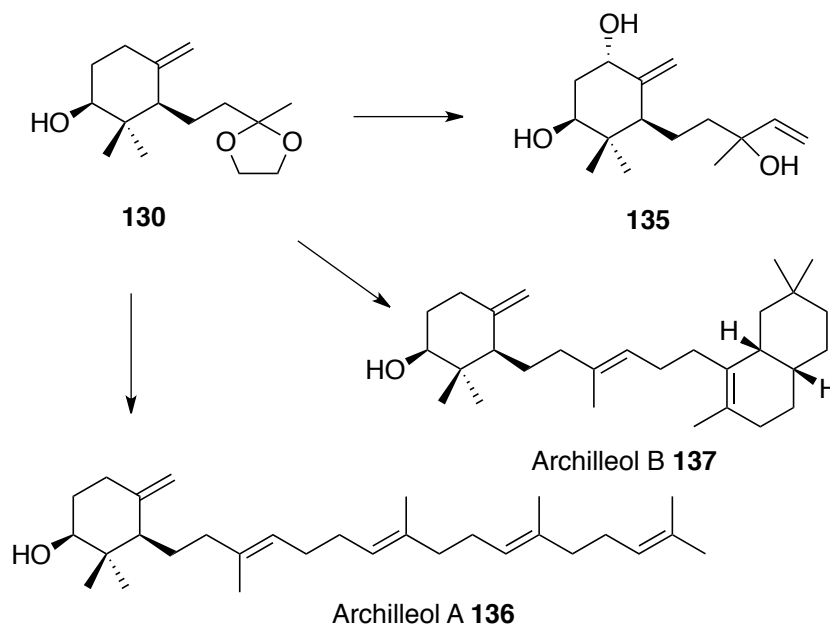
¹⁷⁸ E. E. Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M. A. Schwartz, *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 133–170.

¹⁷⁹ R. A. Shenvi, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3548–3551.

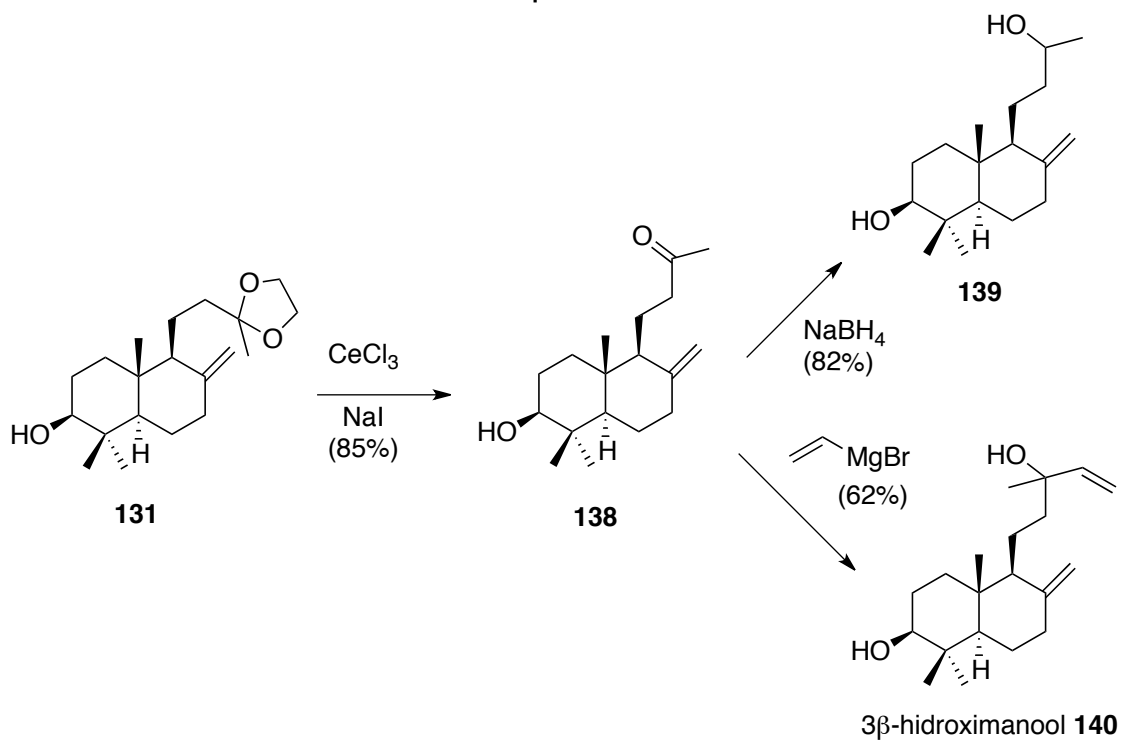
¹⁸⁰ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 2793–2796.

¹⁸¹ J. F. Arteaga, D. Victoriano, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1723–1726.

de labdano, aislado del helechito *Gleichenia japonica*, y en la síntesis de otros norditerpenos aislados del aceite de copaiba como **138** y **139** (Esquema 95).¹⁷⁷ También se puede acceder a partir del biciclo **131** a óxido de esclareol, un labdano que forma parte del aceite esencial de *Salvia sclarea*.¹⁸²



Esquema 94

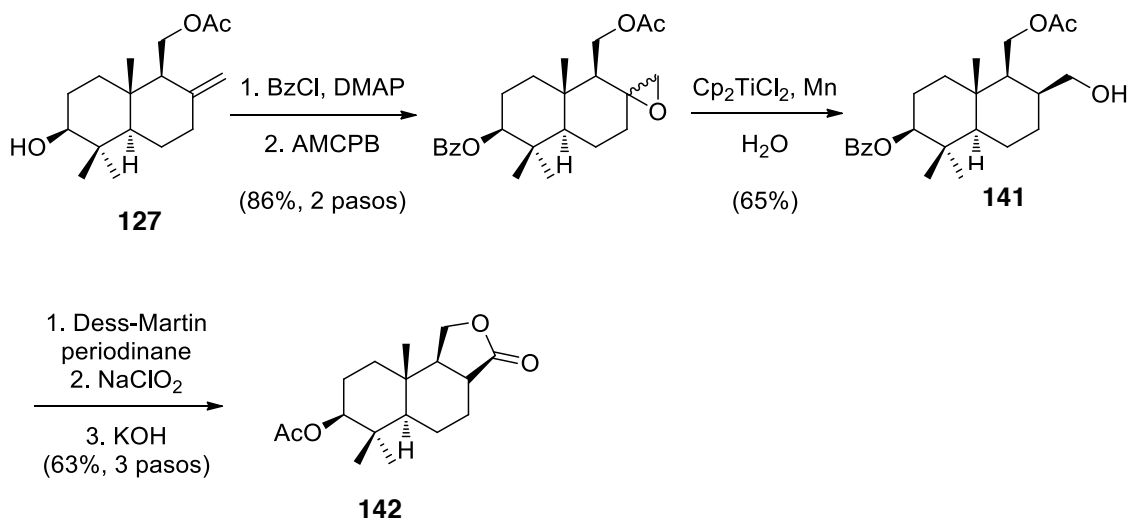


Esquema 95

¹⁸² A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151–2154.

CAPÍTULO 2.

El doble enlace exocíclico puede transformarse en otros grupos funcionales dando lugar a otros tipos de esqueletos terpénicos, lo cual sería difícil utilizando olefinas endocíclicas derivadas de las ciclaciones catiónicas. Un ejemplo interesante es la síntesis de 3 β -hidroxidihidroconfertifolina **142**, una lactona aislada de un hongo del álamo, a partir de acetato de isodrimendiol **127**.¹⁸³

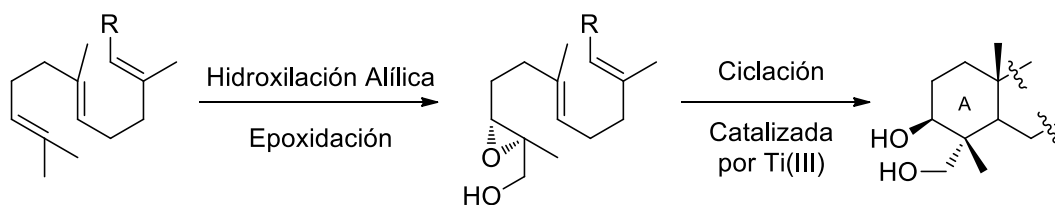


Esquema 96

En este caso, tras la epoxidación del biciclo y posterior apertura del epóxido empleando titanoceno(III) y agua, se obtiene el intermedio **141**, que se transforma en el producto natural **142** usando química convencional, en una secuencia de tres pasos.

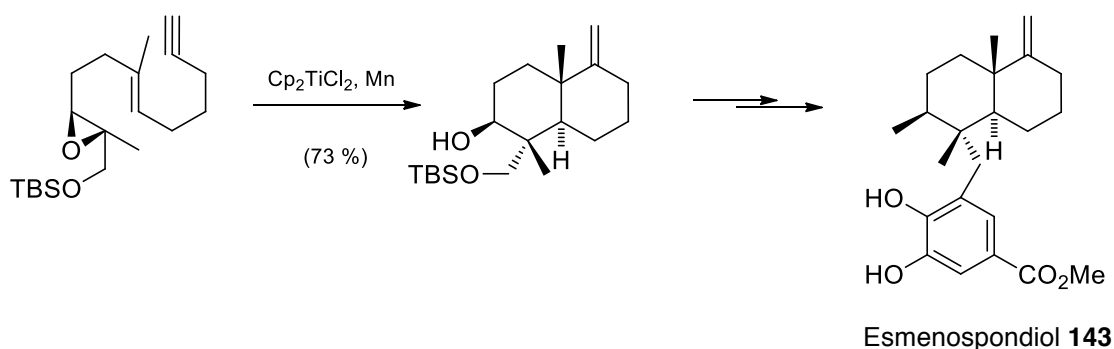
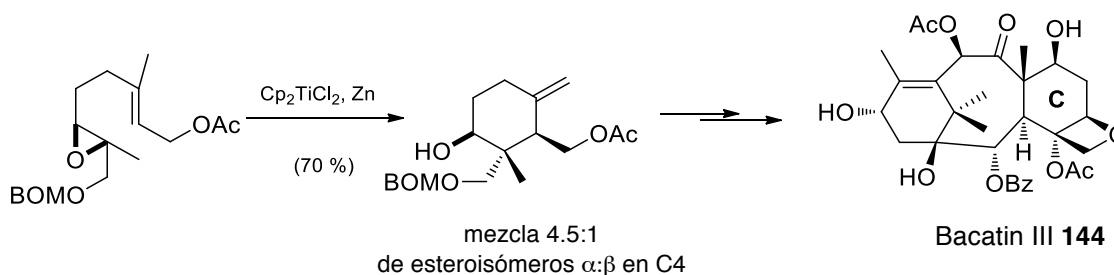
Otro tipo de esqueletos terpénicos accesibles mediante esta metodología son los que presentan en el anillo A un grupo hidroxilo en posición γ respecto al grupo hidroxilo en C3, que ha sido introducido en el polipreno de partida (esquema 97).

¹⁸³ J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718.



Esquema 97

Este tipo de sustratos de partida se han usado en la síntesis de esmenospondiol **143**,¹⁸⁴ un interesante sesquiterpeno citotóxico, y como síntón en la síntesis del anillo C en bacatin III (**144**).¹⁸⁵ Sin embargo, la hidroxilación alílica se obtiene normalmente con rendimientos muy bajos, y la ciclación no siempre transcurre con buenos rendimientos.

Esmenospondiol **143**

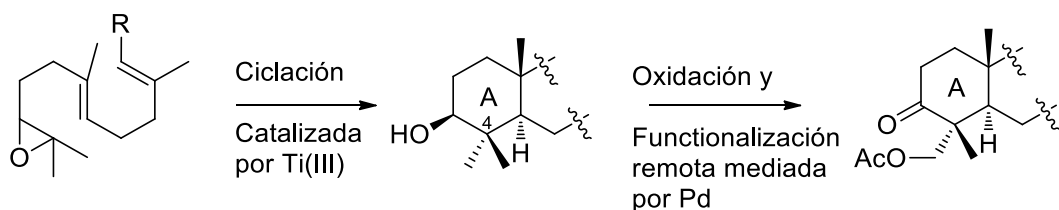
Esquema 98

En este sentido, se ha desarrollado una alternativa interesante para mejorar la introducción de esta funcionalización, mediante una activación C-H mediada por paladio en el metilo ecuatorial de C4 (Esquema 99),¹⁸⁶ que se realizaría al final del proceso de síntesis.

¹⁸⁴ H. Yamada, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2001**, 1935–1937.

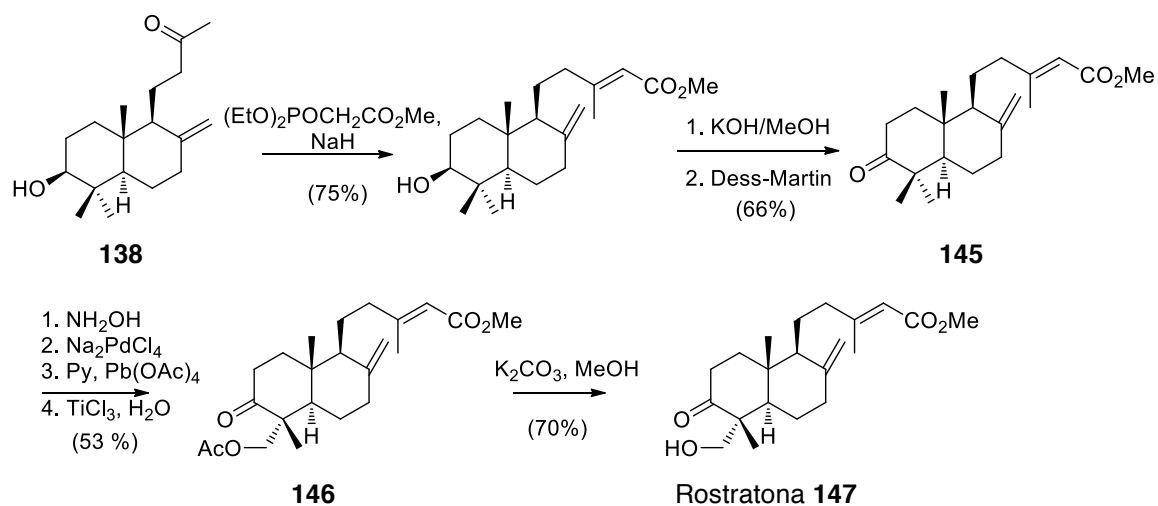
¹⁸⁵ T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370–383.

¹⁸⁶ J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270.



Esquema 99

Esta combinación de Ti y Pd se ha empleado en la primera síntesis de rostratona (**147**), un metabolito diterpénico aislado de *N. rostrata*.¹⁸⁶

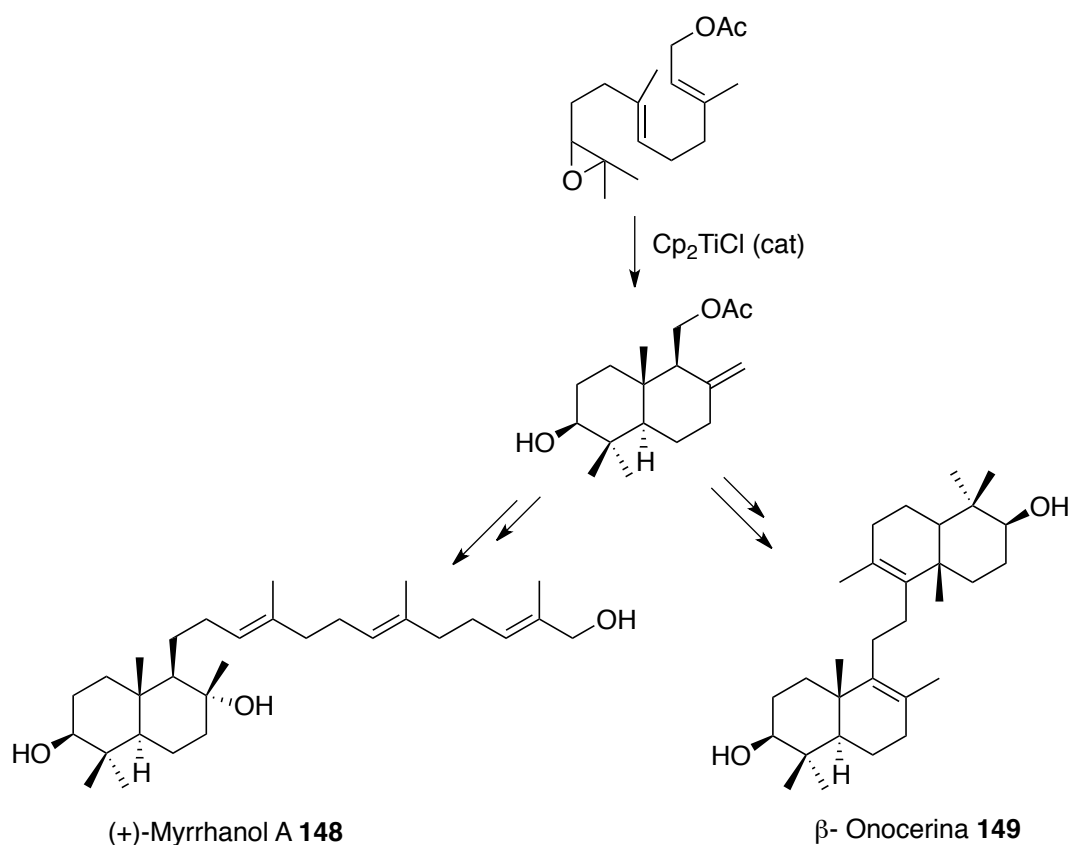


Esquema 100

A partir de la cetona **138**, previamente sintetizada mediante ciclación radicalaria mediada por titanoceno(III) del epóxido de farnesilacetona, se obtuvo el metil éster **145**, producto natural denominado 3-oxoanticopalin, aislado de las espinas de *Pinus strobus*. Tras una secuencia de cuatro pasos, se obtuvo el biciclo polifuncionalizado **146**, que se saponificó y transformó en el producto natural rostratona (**147**).

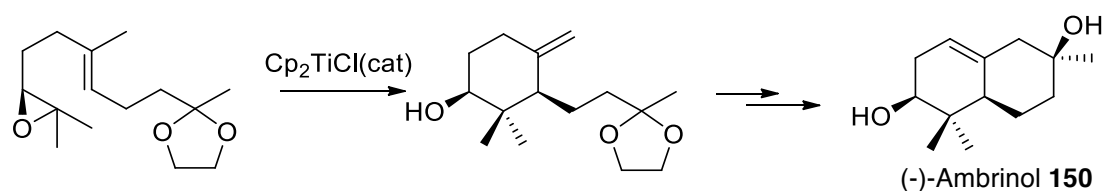
Una ventaja adicional de este tipo de ciclaciones radicalarias es que la configuración absoluta final deseada se puede introducir usando los distintos métodos de epoxidación enantioselectiva.

Por ejemplo, la preparación de epóxidos via dihidroxilación de Sharpless se ha utilizado en la síntesis de archilleol B **137**,¹⁸¹ myrrhanol A **148**,¹⁸⁷ y β -onocerina **149**.¹⁸⁸



Esquema 101

Por otro lado, la epoxidación de Jacobsen de la geranil acetona protegida en forma de cetal, permitió la síntesis enantioselectiva de (-)- α -ambrinol (**150**), un componente del ambar gris de interés en la industria perfumera (Esquema 102).¹⁸⁹



Esquema 102

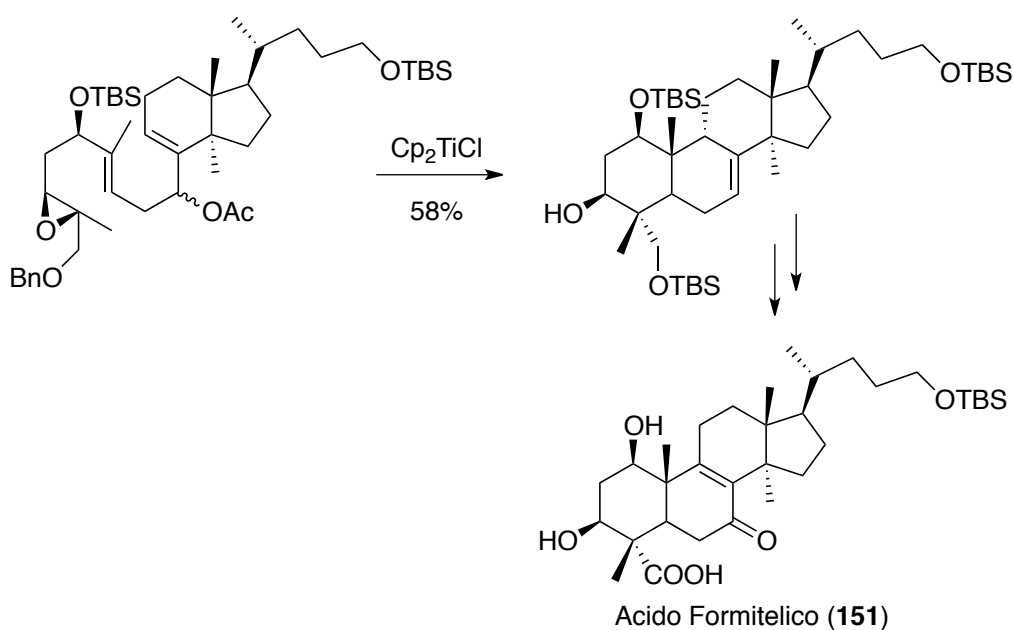
¹⁸⁷ V. Domingo, L. Silva, H. R. Dieguez, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151–6156.

¹⁸⁸ 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.

¹⁸⁹ J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576.

CAPÍTULO 2.

La epoxidación de Sharpless de alcoholes alílicos derivados de poliprenos acíclicos también se ha usado para introducir la configuración absoluta en la síntesis enantioselectiva de compuestos tipo labdanos.¹⁹⁰ Un ejemplo que muestra la potencialidad de este método es la síntesis del terpenoide tetraciclo ácido formitelico (**151**),¹⁹¹ un inhibidor muy potente de la ADN-polimerasa α del ternero, de la ADN-polimerasa β de la rata, y de la ADN-topoisimerasa I y II del ser humano, donde los anillos AB se prepararon de forma estereoselectiva mediante ciclación mediada por titanoceno(III) a partir de un precursor acíclico enantioenriquecido.



Esquema 103

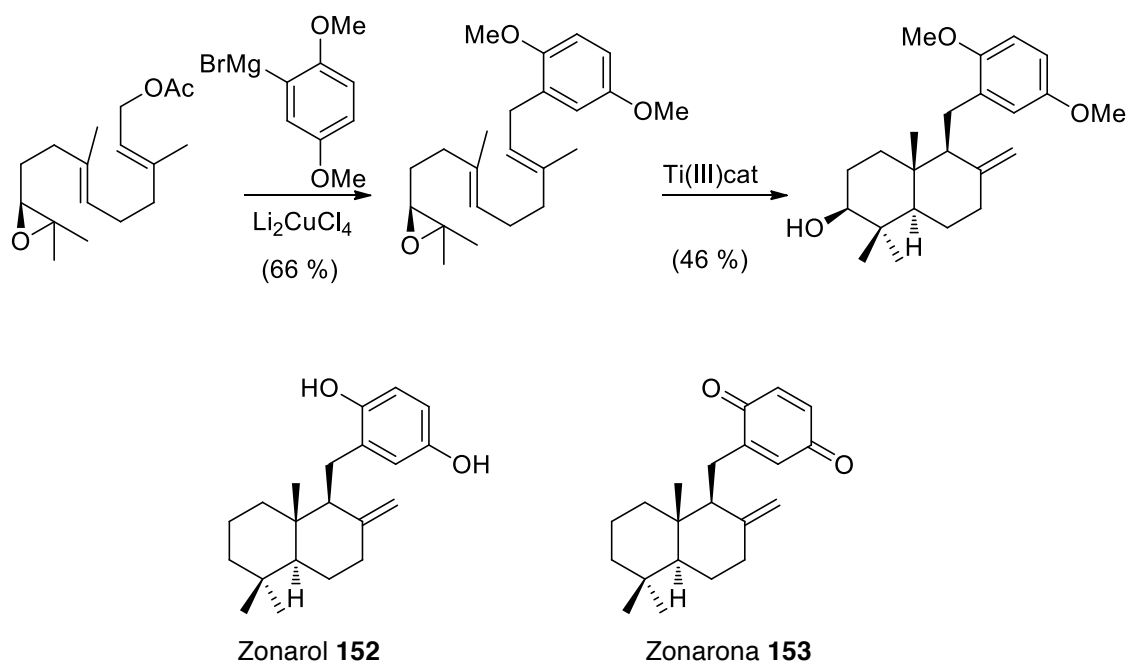
Una diferencia clave entre las ciclaciones radicalarias y catiónicas es la extrema dificultad en la adición de los radicales alquílicos sobre anillos aromáticos. Esto evita los procesos de tipo Friedel-Crafts que tienen lugar en las ciclaciones catiónicas. De esta manera, cuando hay un sustituyente aromático en el precursor poliprenico acíclico, la reacción de ciclación se detiene. Las estructuras que se obtienen están

¹⁹⁰ a) A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, M. M. Herrador, I. Loayza, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5215–5222; b) V. Domingo, H. R. Dieguez, C. P. Morales, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Synthesis* **2010**, 67–72.

¹⁹¹ M. Yamaoka, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6764–6768.

formadas por una parte cíclica de tipo terpénico y otra aromática, lo cual constituye el esqueleto básico de la familia de los meroterpenos, que son inaccesibles mediante ciclaciones catiónicas. Este hecho hace que las ciclaciones radicalarias representen una alternativa sintética muy valiosa para la preparación de este tipo de productos naturales. (Aunque como veremos en el primer apartado de resultados y discusión de este capítulo, bajo determinadas condiciones, el radical intermedio es capaz de adicionarse sobre el anillo aromático, lo cual no tiene precedente en la química de titanoceno(III)).

De esta manera, se ha llevado a cabo la síntesis de una gran variedad de policiclos sustituidos con un grupo arilo en presencia de titanoceno(III), dando los correspondientes mono, di y triciclos con anillos aromáticos de distinta naturaleza electrónica y estérica.^{192, 193, 194} Un ejemplo interesante es la síntesis de zonarol (**152**) y zonarona (**153**) aplicando esta metodología.¹⁹³



Esquema 104

¹⁹² J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806.

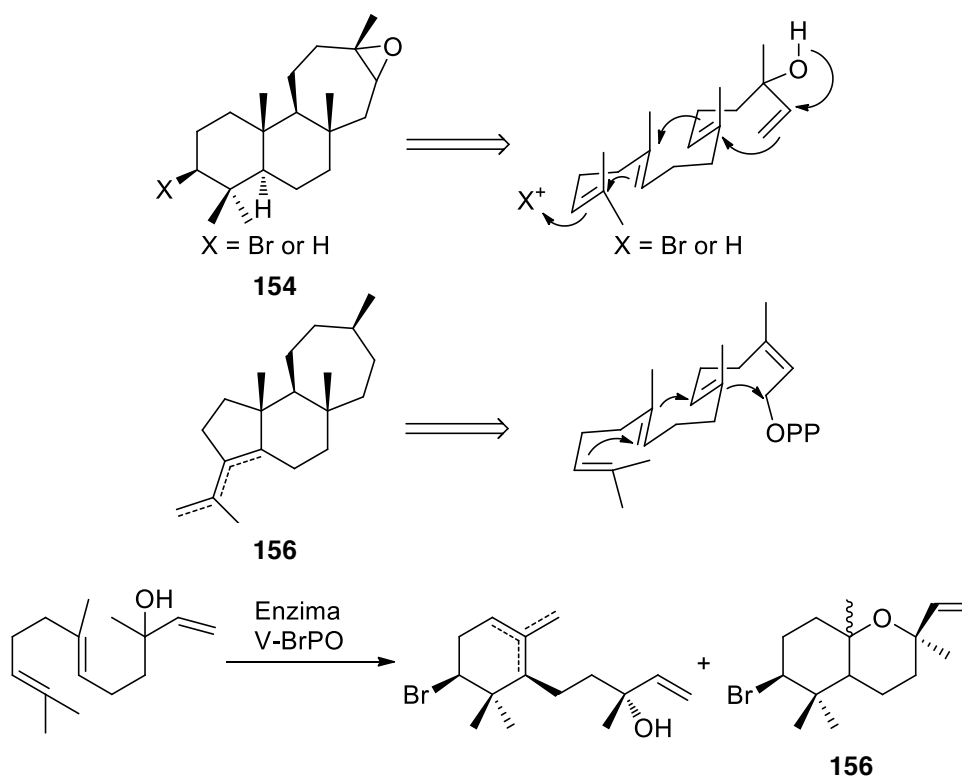
¹⁹³ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127.

¹⁹⁴ A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett* **2006**, 927–929.

CAPÍTULO 2.

Hay que tener en cuenta que la quimioselectividad en la ciclación radicalaria es posible porque la reacción tiene lugar en condiciones reductivas. Bajo condiciones oxidativas, como en el caso de la pareja Mn(III)-Cu(II), la oxidación del último paso conlleva que se produzca una adición de Friedel-Crafts.

Aunque las ciclaciones 6-endo-trig son las que predominan en las ciclaciones catiónicas, en la naturaleza también existen terpenos que poseen un anillo de siete miembros en su estructura, como la familia de los barekanos **154** y valparanos **155** (Esquema 105).

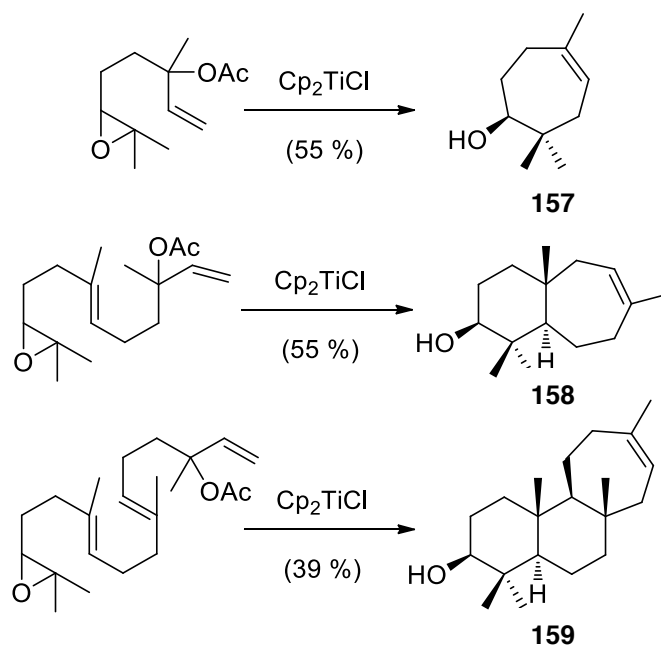


Esquema 105

Desde un punto de vista biosintético, es poco razonable proponer una secuencia de ciclación 6-endo, 6-endo, 7-endo mediante ciclaciones catiónicas, que implique un carbocatión secundario inestable como intermedio clave. Además, es conocido que las enzimas aisladas de las algas rojas del género *Laurencia* catalizan la

transformación de nerolidol a snyderol **156** (Esquema 105),¹⁹⁵ tal y como se observó en el laboratorio bajo condiciones catiónicas. Por otro lado, también se propuso un mecanismo catiónico sin precedentes para la biosíntesis de valparanos.¹⁹⁶ Pero está claro que sin asistencia enzimática es prácticamente imposible que se produzca este tipo de ciclación. Esto hace que la síntesis de terpenos que contengan anillos de siete miembros no se puedan abordar mediante ciclaciones catiónicas.

En este sentido, las ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno(III) de los epoxipoliprenos derivados de linalool, nerolidol y geranilinalool dieron lugar a los productos de ciclación **157-159**, con un único anillo de siete miembros, a través de una ciclación final 7-endo-trig (Esquema 106).¹⁹⁷ Es interesante la similitud existente entre los resultados obtenidos mediante este tipo de procedimientos y los esqueletos de valparano y barekano existentes en la naturaleza.



Esquema 106

¹⁹⁵ J. N. Carter-Franklin, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060–15066.

¹⁹⁶ J. G. Urones, I. S. Marcos, P. Basabe, C. A. Alonso, D. Diez, N. M. Garrido, I. M. Oliva, J. S. Rodilla, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4501–4504.

¹⁹⁷ 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.

CAPÍTULO 2.

Esta metodología se utilizó en la síntesis de los compuestos naturales barekoxido **160**, laukarlaol **161** y valparadieno **162** (Esquema 107).¹⁹⁷

Así, por ejemplo, barekoxido **160** se obtuvo a partir del producto de ciclación **159** en sólo 5 pasos, con un rendimiento global del 8% a partir de geranilinalool. Recientemente, se ha realizado una síntesis de barekoxido que requiere 8 pasos, a partir de esclareolida comercial, la cual posee dos de los tres carbociclos requeridos en la estructura final.¹⁹⁸

Laukarlaol **161** también se preparó a partir del intermedio tricíclico **159** en 5 pasos, lo que permitió la reasignación de su configuración relativa en C14.

En la síntesis de valparadieno **162**, el grupo hidroxilo en posición C-3 se utilizó para llevar a cabo una contracción catiónica del anillo A, generando directamente la estructura de valparano, que presenta un esqueleto con anillos de cinco, seis y siete miembros, en sólo cuatro pasos, con un rendimiento global del 21%. También se llevó a cabo la síntesis directa de compuestos con esqueleto de daucano.

¹⁹⁸ Y. Lian, L. C. Miller, S. Born, R. Sarpong, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12422–12425.

CAPÍTULO 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1. SÍNTESIS DE ESQUELETOS POLICÍCLICOS HIDROXILADOS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

Introducción.

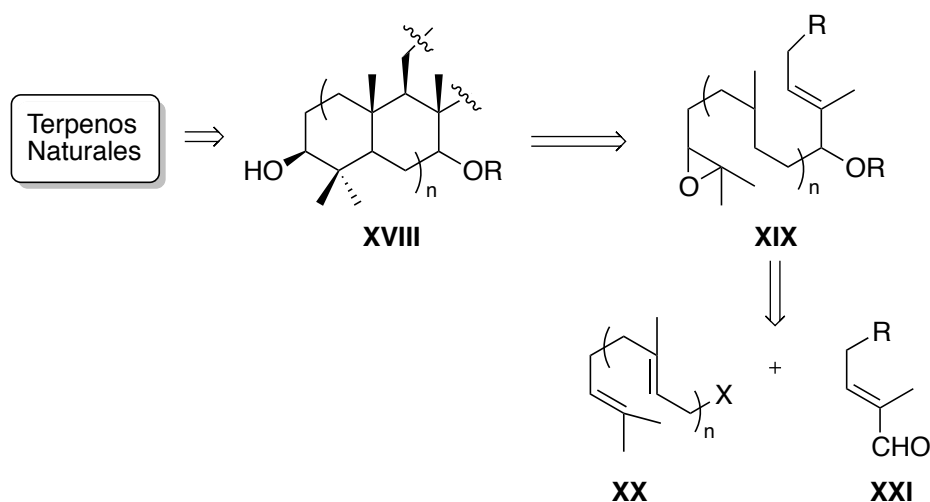
Los terpenos polihidroxiados son compuestos importantes y abundantes en la naturaleza. Estos están presentes en hongos terrestres, líquenes, plantas, insectos y organismos marinos como esponjas y algas. Estos terpenos presentan importantes propiedades biológicas, como anti-inflamatoria, citotóxica y antibacteriana, e inhiben la agregación anti-alimentaria y plaquetaria. Esta diversidad de actividades biológicas junto con la gran variedad estructural que presentan, los han convertido en objetivos muy interesantes para estudios tanto biomédicos como sintéticos.¹⁹⁹

Tal y como comentábamos en la introducción de este capítulo, se han descrito un gran número de métodos sintéticos para acceder a la síntesis de esqueletos terpénicos, tanto con métodos catiónicos como radicalarios. Sin embargo, los métodos descritos implican normalmente secuencias sintéticas con un elevado número de pasos, dificultades a la hora de generar el precursor de partida, bajos rendimientos, e incluso incompatibilidad con numerosos grupos funcionales. Además de esto, no existen métodos sintéticos eficaces para llevar a cabo la síntesis de terpenos policíclicos que se posean hidroxilos en posiciones no activadas. Probablemente, el enfoque más adecuado para ello se base en reacciones de ciclaciones catiónicas biomiméticas de los correspondientes precursores que presenten funciones oxigenadas. Desafortunadamente, estas funciones oxigenadas en el polipreno de

¹⁹⁹ a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1 – 49; b) J. W. Blunt, B. R. Copp, W.-P. Hu, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 31 – 86.

partida son generalmente incompatibles con los intermedios catiónicos y/o las condiciones de reacción ácidas requeridas en este tipo de ciclaciones,²⁰⁰ ya que podrían llegar a adicionarse sobre los carbocationes intermedios del proceso de ciclación. Por ello, se requiere el desarrollo de estrategias generales para abordar la síntesis de estas estructuras complejas, que satisfagan las demandas de selectividad y economía de átomos y pasos requerida en la Síntesis Orgánica moderna.²⁰¹

En este sentido, pensamos que las ciclaciones radicalarias catalizadas por el complejo de titanoceno(III), Cp₂TiCl, serían una herramienta muy poderosa para llevar a cabo la síntesis de este tipo de estructuras terpénicas.²⁰² El éxito que han tenido estas ciclaciones, junto con la compatibilidad química de los intermedios radicalarios con los grupos hidroxilos protegidos, que no reaccionaría con los radicales intermedios, nos animó a desarrollar un enfoque sintético para llevar a cabo la síntesis de estructuras poliprénicas hidroxiladas del tipo **XVIII**, a partir de epoxipoliprenos polihidroxilados **XIX** (Esquema 108). Estas estructuras cíclicas son excelentes precursores para la síntesis de complejos terpenos naturales de una manera muy eficiente.



Esquema 108

²⁰⁰ a) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2812 – 2833; b) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4730 – 4756;

²⁰¹ B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471 – 1477.

²⁰² J. Justicia, L. Alvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3525 – 3537.

Este novedoso enfoque depende fundamentalmente de la preparación de epoxipoliprenos hidroxilados estratégicamente como **XIX**, cuya síntesis decidimos abordar a partir de un proceso de adición de haluros de prenilo **XXI** hacia aldehídos aromáticos y α,β -insaturados **XX**, descrito recientemente por nuestro grupo de investigación,^{203,42} que transcurre con regioselectividad α . Una vez obtenidos los productos de adición, tras la posterior protección de los grupos hidroxilos y correspondiente epoxidación regioselectiva, obtendríamos los compuestos policíclicos mediante ciclaciones catalizadas por titanoceno(III).

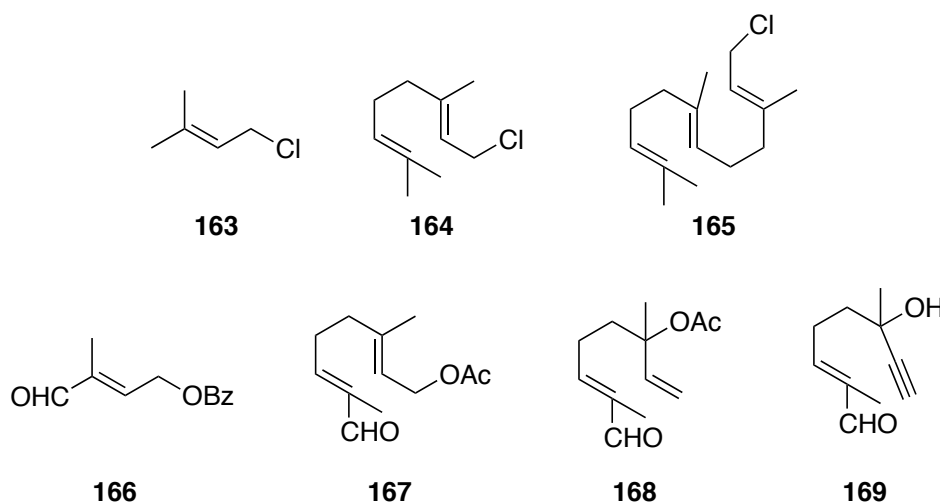
Así, en el presente capítulo, llevaremos a cabo un amplio estudio, de esta nueva estrategia sintética para la preparación de esqueletos terpénicos hidroxilados, combinando las reacciones de adición tipo Barbier mediadas por titanoceno(III) para la síntesis de una gran diversidad de epoxipoliprenos polihidroxilados **XIX**, seguido de las ciclaciones radicalarias biomiméticas catalizadas por titanoceno(III), para generar los correspondientes productos de ciclación **XVIII**.

²⁰³ Introducción de la química del titanoceno(III) apartado de reacciones tipo Barbier, paginas X-X.

Resultados y discusión:

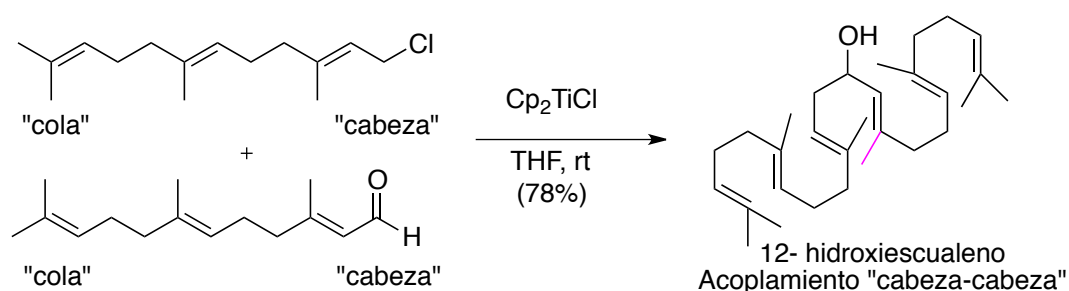
Síntesis de los epoxipoliprenos acíclicos hidroxilados.

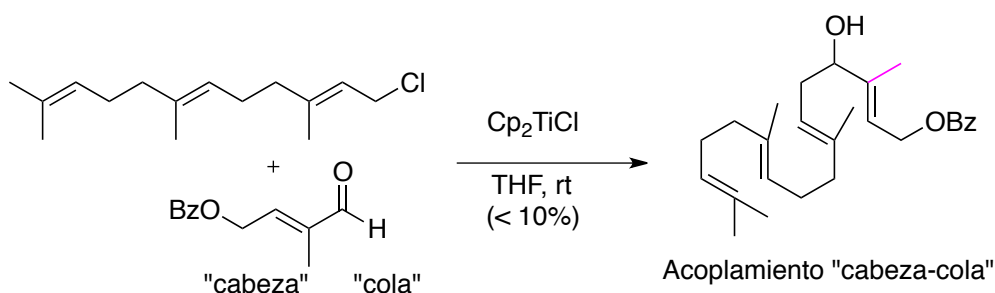
Para llevar a cabo la preparación de los diversos epoxipoliprenos precursores mediante la reacción tipo Barbier mediada por titanoceno(III), se eligieron los haluros poliprénicos **163-165** y los aldehídos poliprénicos α,β -insaturados **166-169** (Esquema 109).



Esquema 109

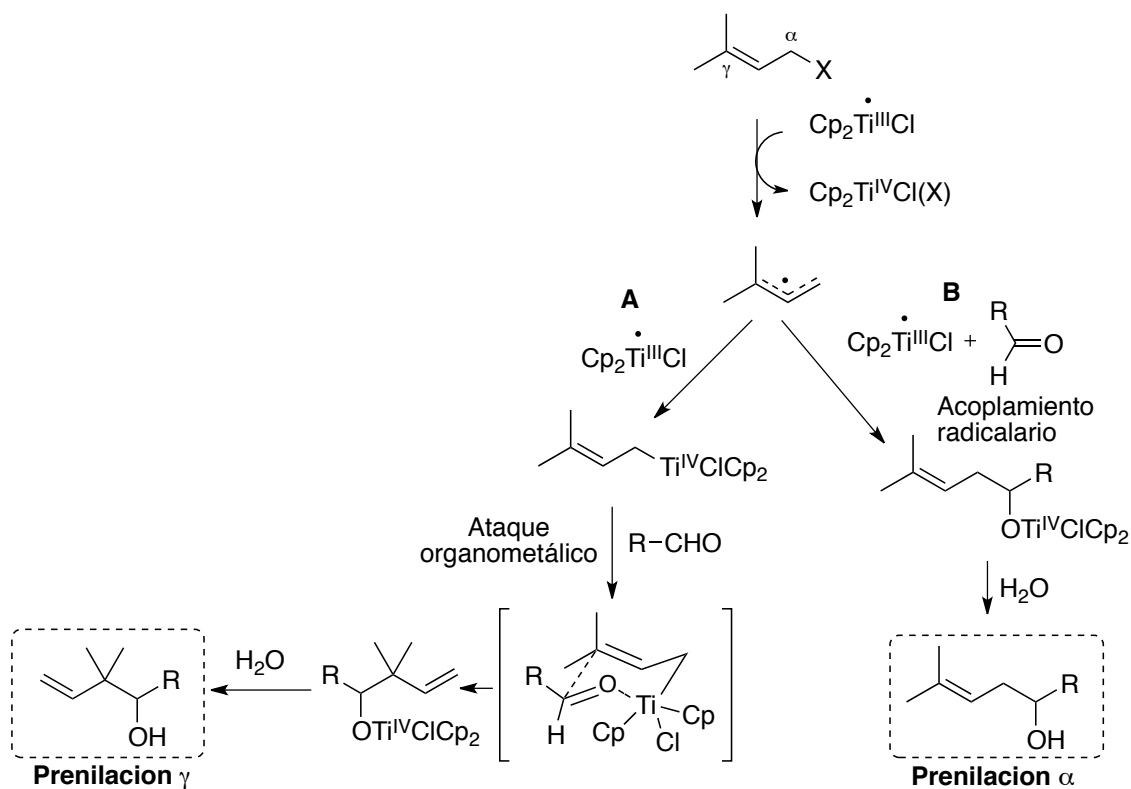
Esta prenilación α de los aldehídos α,β -insaturados, que es una etapa esencial para la preparación de estos epoxipoliprenos, resultó ser un poco más compleja de lo esperado. Este método solo funciona eficientemente con acoplamientos de tipo "cabeza-cabeza" entre los fragmentos poliprénicos cuando el aldehído de partida no posee sustituyente en posición α . Pero en este caso, el aldehído de partida se encuentra sustituido en dicha posición α , por lo que se verán afectados tanto el rendimiento como la regioselectividad (ver esquema 110).





Esquema 110

Este hecho puede explicarse al observar el mecanismo propuesto por nuestro grupo de investigación para esta reacción.⁴² Nuestros estudios mecanísticos sugieren que la regioselectividad α en estas adiciones mediadas por Ti(III) se debe a la adición del radical alílico, procedente del haluro poliprénico, sobre el grupo aldehído, el cual se encuentra activado por el complejo de titanoceno(III).^{41,42} Si por el contrario, este radical alílico fuese atrapado por una molécula de titanoceno(III) formando un intermedio prenil-titanio(IV), y posteriormente se adicionara al aldehído mediante un ataque organometálico, obtendríamos el producto con regioselectividad γ (Esquema 111).



Esquema 111

Así pues, cuando el aldehído se encuentra sustituido en posición α , el proceso B es más lento, el radical alílico se acumula, y es atrapado por el titanoceno(III), incrementando la cantidad de la especie alil-titanio(IV) y con ello el producto de adición γ . Por lo tanto, los bajos rendimientos es debido en parte a la obtención del regioisómero γ obtenido en la prenilación en estos aldehídos.

Para solucionar este problema, ajustamos las propiedades estéricas y electrónicas del complejo de titanoceno(III).

En este sentido, el complejo de titanoceno(III), $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}$, resultó ser una especie muy interesante, ya que al tener ligandos más voluminosos hace que la formación de la especie alil-titanio sea menos favorable, y los rendimientos en cuanto a la reacción de prenilación α fueron mucho mejores que con Cp_2TiCl . Sin embargo, se obtuvieron productos de pinacolización de los correspondientes aldehídos α,β -insaturados.⁵⁴ Este resultado fue especialmente importante para el aldehído **166**. Como vimos en la introducción del capítulo 1, los procesos de pinacolización tienen lugar en aldehídos y cetonas aromáticas en presencia del sistema titanoceno(III) y Mn, por lo tanto en este tipo de reacciones, donde los sustratos de partida son aldehídos insaturados, también se obtendrán los productos pinacolización. Estos acoplamientos pinacolínicos aumentan con el incremento del poder reductor de los reactivos de titanoceno(III),²⁰⁴ como es el caso del complejo $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}$. Afortunadamente, existe un complejo de titanoceno(III) que muestra la reactividad requerida para este tipo de transformaciones, el complejo de Ti(III) **170** (figura 25), recientemente descrito por el grupo del profesor A. Gansaüer²⁰⁵ que presenta menor demanda estérica. Este complejo presenta como principal característica la incapabilidad para promover procesos de pinacolización.

²⁰⁴ A. Gansaüer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.

²⁰⁵ a) A. Gansaüer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11622–11623; b) A. Gansaüer, I. Winkler, D. Worgull, D. Franke, T. Lauterbach, A. Okkel, M. Nieger, *Organometallics* **2008**, *27*, 5699–5707.

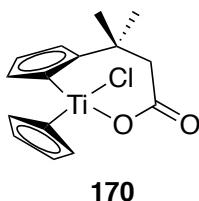
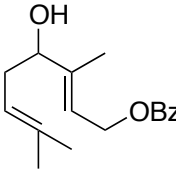
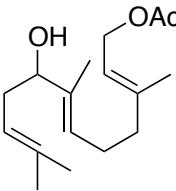
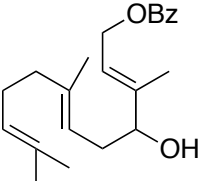
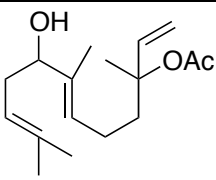
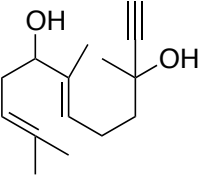
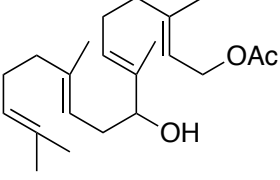
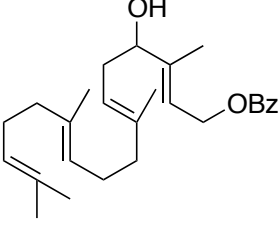


Figura 25

Aunque el sorprendente comportamiento de esta especie de titanio(III) **170** no está completamente claro, podría deberse a una disminución en cuanto a la acidez de Lewis de dicho complejo con respecto al Cp_2TiCl . Así pues, la reacción de prenilación del aldehído **166** se llevo a cabo satisfactoriamente mediada por el complejo **170**.

Una vez resuelto el problema que presentaban los distintos aldehídos de partida, se llevó a cabo la reacción de prenilación α , con rendimientos que variaron entre el 40 y el 62% (Tabla 19), lo cual es aceptable teniendo en cuenta la simplicidad del método y la accesibilidad de los productos de partida. Por suerte, nuestro método es escalable, y pudimos obtener los correspondientes precursores acíclicos **184-192** a escala de gramos, para futuras síntesis a partir de ellos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 19.

CAPÍTULO 2

Entrada	Haluro	Aldehído	Producto	Rend. %
1	163	166	 171	A (62%) B (40%)
2	163	167	 172	B (52%)
3	164	166	 173	A (52%) B (38%)
4	163	168	 174	B (54%)
5	163	169	 175	B (43%)
6	164	167	 176	B (50%)
7	165	166	 177	A (40%) B (22%)

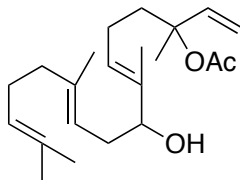
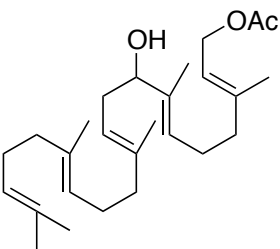
8	164	168	 178	B (50%)
9	165	167	 179	B (45%)

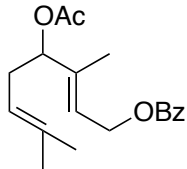
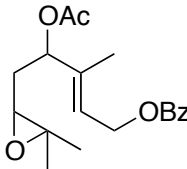
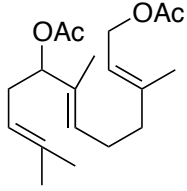
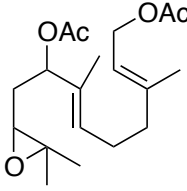
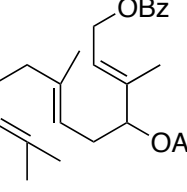
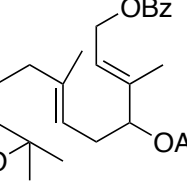
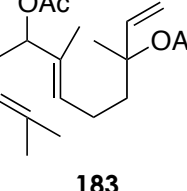
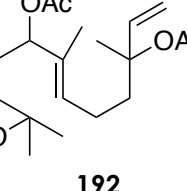
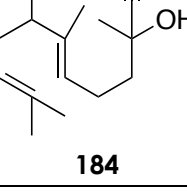
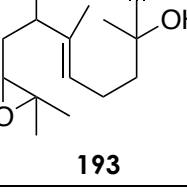
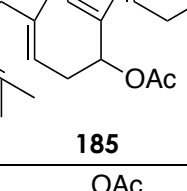
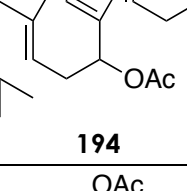
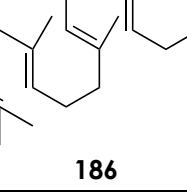
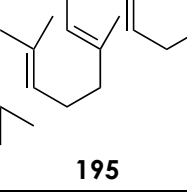
Tabla 19

Protocolo A: Complejo 11 (1.5 mmol), Mn (8 mmol), aldehído poliprénico insaturado (1 mmol), y cloruro poliprénico (2 mmol). Protocolo B: $[\text{TiCl}(\text{tBuC}_5\text{H}_4)_2]$ (1.5 mmol) Mn (8 mmol), aldehído poliprénico insaturado (1 mmol), y cloruro poliprénico (2 mmol). Ver la parte experimental para más detalles.

El complejo de titanoceno(III) **170**, dió mejores resultados para la reacción tipo Barbier en todos los casos, ya que no se obtiene producto de pinacolización, pero es un poco menos selectivo hacia el regioisómero α que el complejo $(\text{tBuCp})_2\text{TiCl}$ y al final el rendimiento hacia el producto deseado es muy similar en ambos casos. En el caso del aldehído **166**, solo con el complejo **170** se obtienen rendimientos aceptables (Tabla 19, entrada 1, 3, y 7).

Una vez obtenidos los precursores poliprénicos, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo,²⁰⁶ y la epoxidación regioselectiva de los correspondientes acetatos, lo cual nos permitió preparar un conjunto de epoxipoliprenos **189-197** los cuales constituyen los correspondientes productos de partida para llevar a cabo la ciclación radicalaria bioinspirada. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 20.

²⁰⁶ Aunque la reacción se puede llevar a cabo con el grupo hidroxilo sin proteger, ésta se obtiene con bajos rendimientos; de todas formas, la protección de este grupo presenta futuras ventajas, ya que nos distinguirá entre futuros grupos hidroxilos en la estructura una vez ciclada.

Entrada	Alcohol	Acetato	Rend d %	Epóxido	Rend %
1	171	 180	70%	 189	88% ^[b]
2	172	 181	99%	 190	60% ^[b]
3	173	 182	81%	 191	67% ^[c]
4	174	 183	99%	 192	82% ^[b]
5	175	 184	80%	 193	70% ^[b]
6	176	 185	80%	 194	76% ^[c]
7	177	 186	71%	 195	50% ^[c,d]

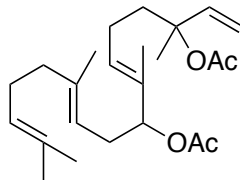
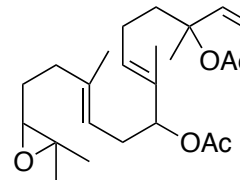
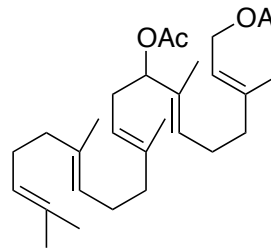
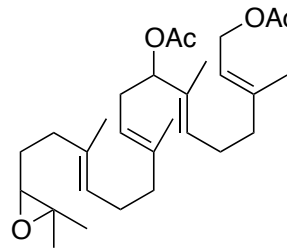
8	178		99%		72% ^[c]
		187		196	
9	179		85%		66% ^[c]
		188		197	

Tabla 20

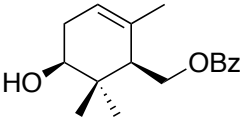
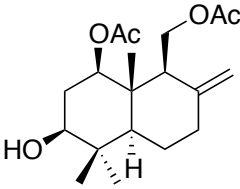
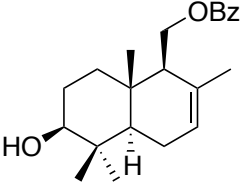
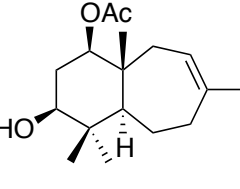
a) Los productos fueron preparados como mezcla 1:1 de diastereoisómeros; b) Epoxidación con AMCPB; c) Epoxidación con NBS; d) el grupo OBz se hidrolizó durante el tratamiento básico en la epoxidación, y el grupo hidroxilo obtenido se acetiló.

La reacción de acetilación se llevó a cabo con muy buenos rendimientos. La reacción de epoxidación regioselectiva fue un poco más difícil, teniendo en cuenta que tenemos más de un doble enlace en la estructura. Sin embargo, tanto los compuestos **180** y **181**, como **183** y **184**, fueron epoxidados regioselectivamente empleando AMCPB (Tabla 20, entradas 1, 2, 4 y 5) debido a que los grupos acetatos en posición alílica desactivan el doble enlace vecinal. Los poliprenos **182** y **185-188** fueron más difíciles de epoxidar, ya que presentan más de un doble enlace no activado en su estructura. Para estos compuestos se empleó la metodología desarrollada por Van Tamelen y col. mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS),²⁰⁷ lo cual proporcionó buenos rendimientos de los correspondientes epóxidos. A partir de la reacción de epoxidación, los productos se generaron como pares de diastereoisómeros. Por tanto, a la hora de la ciclación se esperan mezcla de los epímeros α y β , pero estas mezclas de epímeros pueden ser utilizadas directamente hacia la síntesis de terpenos (ver más adelante). Aunque esto pueda parecer desventajoso, no hace falta separar los diastereoisómeros antes del proceso de ciclación, ya que el uso de estos permite evaluar de manera simple la estereoquímica de la ciclación.

²⁰⁷ E. E. van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3295 – 3297.

Ciclación bioinspirada de los epoxipoliprenos catalizada por Ti(III)

Una vez obtenidos los epoxipoliprenos **189-197**, procedimos a la ciclación catalizada por titanoceno(III) de cada uno de ellos. Las ciclaciones se llevaron a cabo de manera muy satisfactoria en todos los casos, obteniéndose las estructuras mono, di, tri y tetracíclicas con rendimientos de moderados a buenos, teniendo en cuenta que estas ciclaciones no podrían ser llevadas a cabo mediante ciclaciones catiónicas ya que este tipo de procesos no permite la utilización de estos productos de partida.^{200b} Este hecho hace que nuestras condiciones suaves de ciclación sean aún más especiales. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 21.^a

Entrada	Epoxipolipreno	Producto	Rend %
1	189	 198	57% ^[b]
2	190	 199	45% ^[c]
3	191	 200	50%
4	192	 201	52% ^[d]

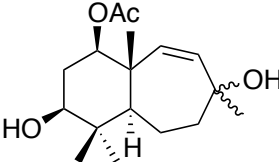
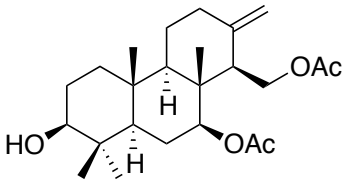
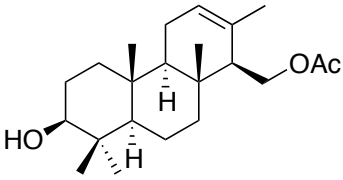
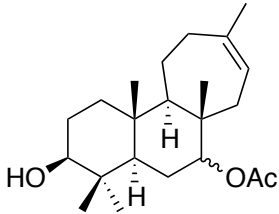
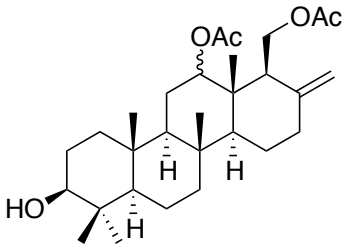
5	193	 202	40% ^[e]
6	194	 203	30% ^[f]
7	195	 204	33%
8	196	 205	60% ^[g]
9	197	 206	35% ^[h]

Tabla 21

a) Ver la parte experimental para las condiciones de reacción. b) También se obtuvo el epímero α en C5 en un 11%. c) También se obtuvo el epímero α en C1 en un 21%. d) También se obtuvo el epímero α en C1 en un 16%. e) mezcla 1:1 de epímeros α,β en C8. f) También se obtuvo el epímero α en C7 en un 10%. g) mezcla 1:1 de epímeros α,β en C7. h) mezcla 1:1 de epímeros α,β en C12.

Comparando estas ciclaciones con las ya realizadas previamente,²⁰⁸ los rendimientos obtenidos fueron similares (Tabla 21, entradas 1, 6, y 7) e incluso más altos (entradas 2, 3, 4 y 8), probablemente debido a efectos Thorpe-Ingold favorables que ejercen los grupos acetato posicionados

²⁰⁸ J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4293–4296; y referencias : 116, 117, 123, 126, 127, 128, 131, 137.

en el polipreno.²⁰⁹ Además, en este estudio, hemos realizado el primer proceso de tetraciclación catalizado por Ti(III), que tiene lugar con un rendimiento aceptable, teniendo en cuenta el número de enlaces C-C y de estereocentros formados (entrada 9). Como comentamos en la introducción de este capítulo, las ciclaciones son estereoselectivas, obteniéndose exclusivamente ciclohexanos fusionados de manera *trans*. La única excepción fue en el caso de la ciclación del epóxido **189** para dar el monociclo **198**, donde se aisló el epímero α en C5.²¹⁰

Un aspecto muy atractivo en esta reacción es que la terminación del proceso de ciclación puede ser controlada fácilmente por el posicionamiento del grupo acetoxi en el epoxipolipreno de partida. Si en la posición final del precursor hay un grupo acetato se generará un doble enlace endocíclico en el último anillo formado (entradas 1, 3, 4, 7 y 8). La formación de este alqueno es debida a una fragmentación radicalaria mediada por titanoceno(III) del β -acetoxi radical.¹⁹⁷ Los procesos de ciclación obtenidos en las entradas 1, 3 y 7, son similares a los observados en las ciclaciones catiónicas. La generación de esta olefina endocíclica es complementaria a la formación de dobles enlaces exocíclicos (entradas 2, 6 y 9) que también han sido observadas anteriormente en ciclaciones catalizadas por Ti(III).²⁰⁸

Este sencillo control de la regioselectividad del doble enlace en la etapa final del proceso, amplía significativamente el alcance de las reacciones de ciclación bioinspirada catalizadas por Ti(III). Es de destacar que las ciclaciones 7-*endo*-trig (entradas 4 y 8) y 7-*endo*-dig (entrada 5) también pueden ser empleadas para la terminación de una secuencia en cascada y permitir la formación de derivados de ciclohepteno.

²⁰⁹ D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, Germany, **1996**, pp. 77 – 82.

²¹⁰ Para una discusión más detallada de la estereoquímica en procesos mediados y/o catalizados por Ti(III), ver ref 108.

Otro hecho sorprendente en estas ciclaciones es la configuración relativa del grupo acetato, que desempeña un papel crucial en el resultado de la ciclación en dos situaciones distintas: i) Cuando el grupo acetato se encuentra en el primer "anillo" del carbociclo (entradas 2, 4 y 5), el isómero del epoxipolipreno (es decir el 3R*, 5S* y 1R*, 3S*) que da lugar al policiclo con las funciones oxigenadas en disposición ecuatorial, es más reactivo que el otro isómero. En el caso del epoxipolipreno **193**, en el que solo se aisló el diastereoisómero con las funciones oxigenadas en el anillo A en disposición ecuatorial. ii) Cuando el grupo acetato no se encuentra en el primer ciclohexano que se forma, se obtienen mezclas de ambos epímeros α y β (entradas 6, 8 y 9).

De estos resultados se desprende que, hemos desarrollado una metodología muy sencilla para la preparación de varios "building blocks" terpénicos polihidroxilados, que son intermedios muy valiosos para llevar a cabo la síntesis de terpenoides policíclicos en muy pocos pasos, como veremos a continuación. Estos resultados han ampliado el alcance de las reacciones de ciclación catalizadas por Ti(III), permitiendo el uso de nuevas funciones oxigenadas en los poliprenos de partida, y por tanto, es complementaria a nuestros estudios previos hacia la síntesis bioinspirada de terpenoides a partir de precursores no funcionalizados, y complementaria también a las reacciones convencionales de ciclaciones catiónicas.

Estudios computacionales sobre la diastereoselectividad en las ciclaciones.

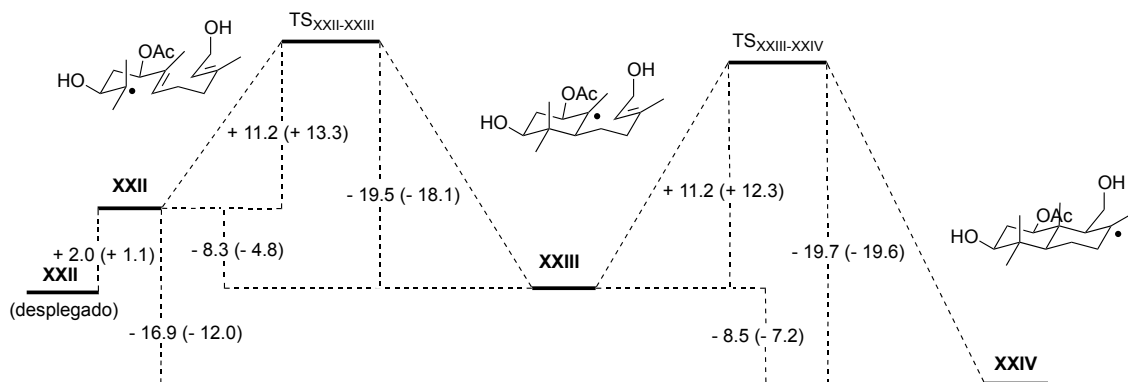
Para comprender el comportamiento en cuanto a la posición del grupo acetoxi a la hora de llevar a cabo la ciclación, estudiamos ambos casos con la ayuda de cálculos teóricos. Para ello, se realizaron estudios computacionales²¹¹ a nivel DFT (Gaussian 09) que se calcularon en el nivel B3LYP.²¹²

En primer lugar se estudió la influencia del grupo acetoxi en la formación del primer anillo, en la primera y la segunda ciclación (Figura 26). Como podemos observar, está claro que la formación del ciclohexano con un grupo acetoxi en posición axial está desfavorecida tanto cinéticamente ($E_a = 13.2$ vs 24.9 kcalmol⁻¹) como termodinámicamente ($\Delta E = -6,3$ vs $+5,6$ kcal mol⁻¹). Este comportamiento se debe principalmente al grupo acetoxi pseudoaxial que se encuentra en la conformación plegada **XXV** y TS **XXV-XXVI** y al grupo acetoxi axial en el producto **XXVI**. Para la segunda ciclación, la formación de **XXIV** con el grupo acetoxi ecuatorial está ligeramente favorecida cinética y termodinámicamente. Por tanto, en concordancia con los datos experimentales, nuestros análisis sugieren que la preferencia por el diastereoisómero β se debe a una ciclación inicial mucho más fácil que conduce a la orientación diecuatorial de los grupos -OH y -OAC.

²¹¹ Llevados a cabo en la Universidad Autónoma de Madrid por el profesor Diego Cárdenas y el Ldo. Daniel Collado.

²¹² a) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schnakenburg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8882 – 8885; b) A. Gansäuer, A. Greb, I. Huth, D. Worgull, K. Knebel, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10791 – 10796.

UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)



UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)

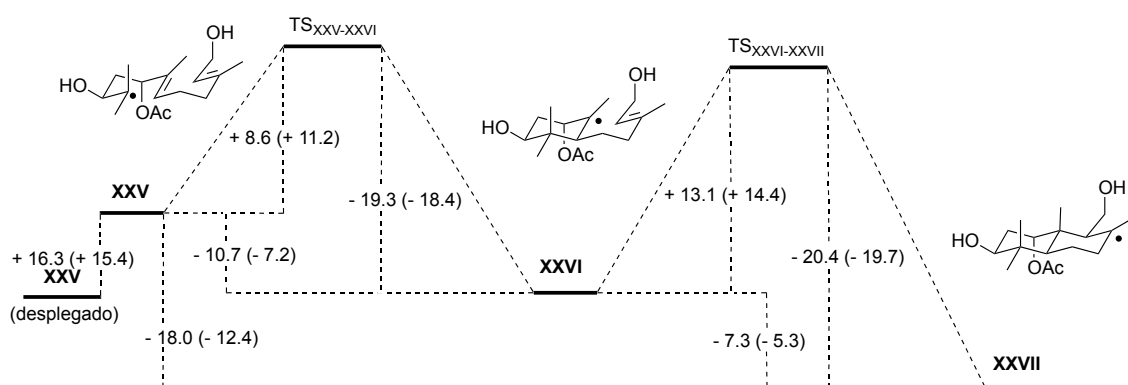
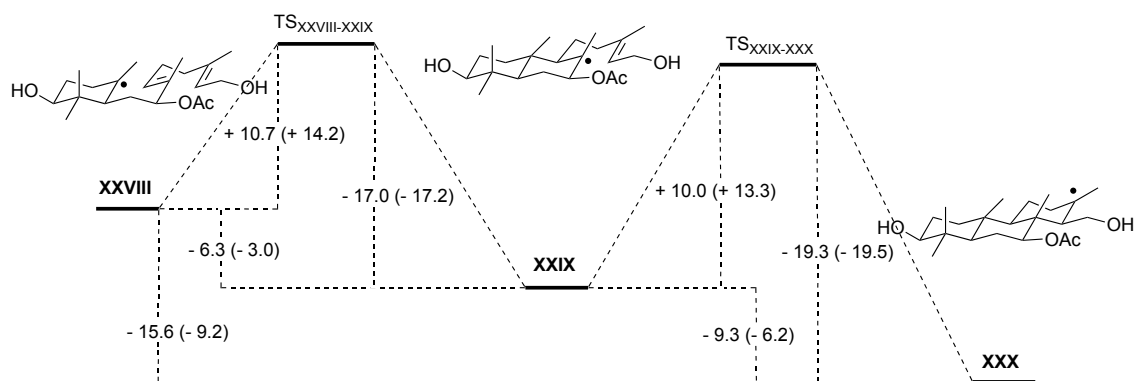


Figura 26

En la figura 27 se analizaron las reacciones de los radicales **XXVIII** y **XXXI**, que contienen un grupo acetoxi (ecuatorial o axial) en el segundo anillo. Las reacciones de ciclación de ambos son igualmente eficientes termodinámicamente y cinéticamente. La formación de los productos de ciclación **XXX** y **XXXIII** son termodinámica y cinéticamente favorables. De esta manera, y de acuerdo con los resultados experimentales (Tabla 21, entrada 6, 8, y 9) las reacciones de ciclación que presentan el grupo acetoxi en el anillo B, conducen a mezclas de diastereoisómeros en la posición hidroxilada de los compuestos policíclicos.

CAPÍTULO 2

UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (Entre parentesis, G)



UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (Entre parentesis, G)

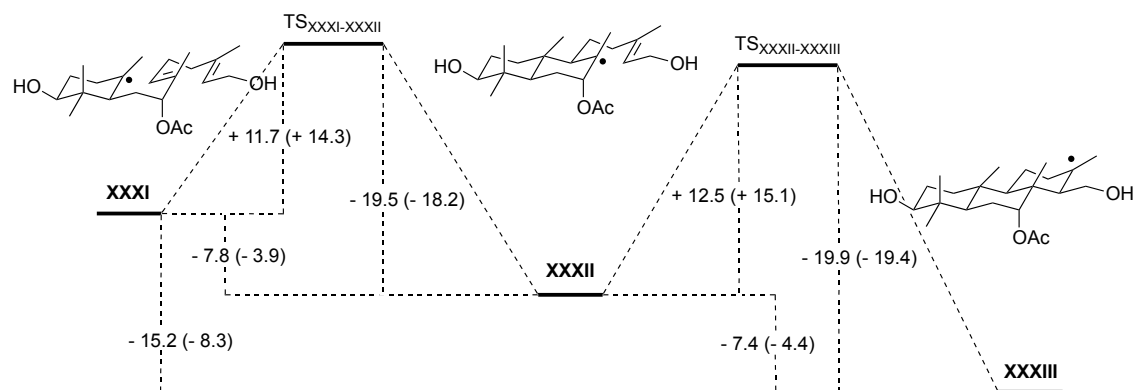


Figura 27

Síntesis de Productos Naturales.

Para demostrar el gran potencial de esta nueva metodología, decidimos aplicarla en la síntesis de productos naturales.

Los sesterterpenoides, terpenos de tipo C-25, son un grupo muy importante de productos naturales, de gran diversidad y con un gran número de actividades biológicas,²¹³ los cuales presentan en su estructura policiclos polihidroxilados. Por ello, elegimos como moléculas objetivo el pentaciclo Sestertatin 1 **207**,^{214a} un escalarano polihidroxilado, aislado de la esponja *Hyrtios erecta*; y un sustrato modelo de aspergilloxido **208**,^{214b} un sesterterpenoide marino natural, aislado por Fenical y col. a partir de un hongo marino del género *Aspergillus*, con un esqueleto tetracíclico hidroxilado único que posee anillos de cinco, seis y siete miembros. Hasta la fecha, no se han descrito avances sintéticos de Aspergilloxido **208** y, por lo tanto, decidimos llevar a cabo la síntesis de los anillo C-D de Aspergilloxido **209** para confirmar las características principales de su estructura.

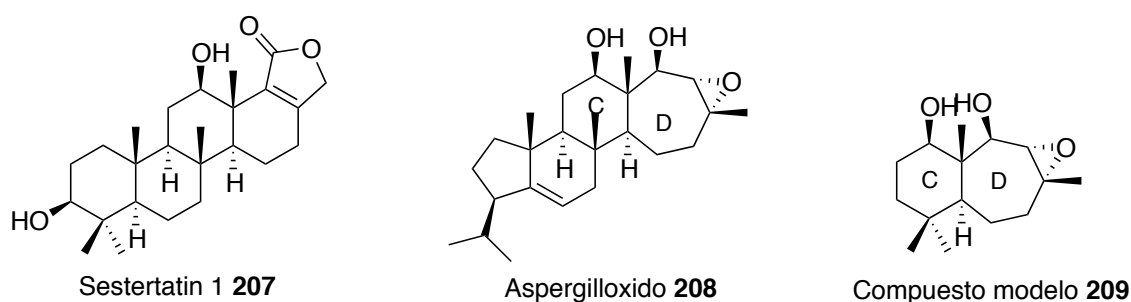


Figura 28

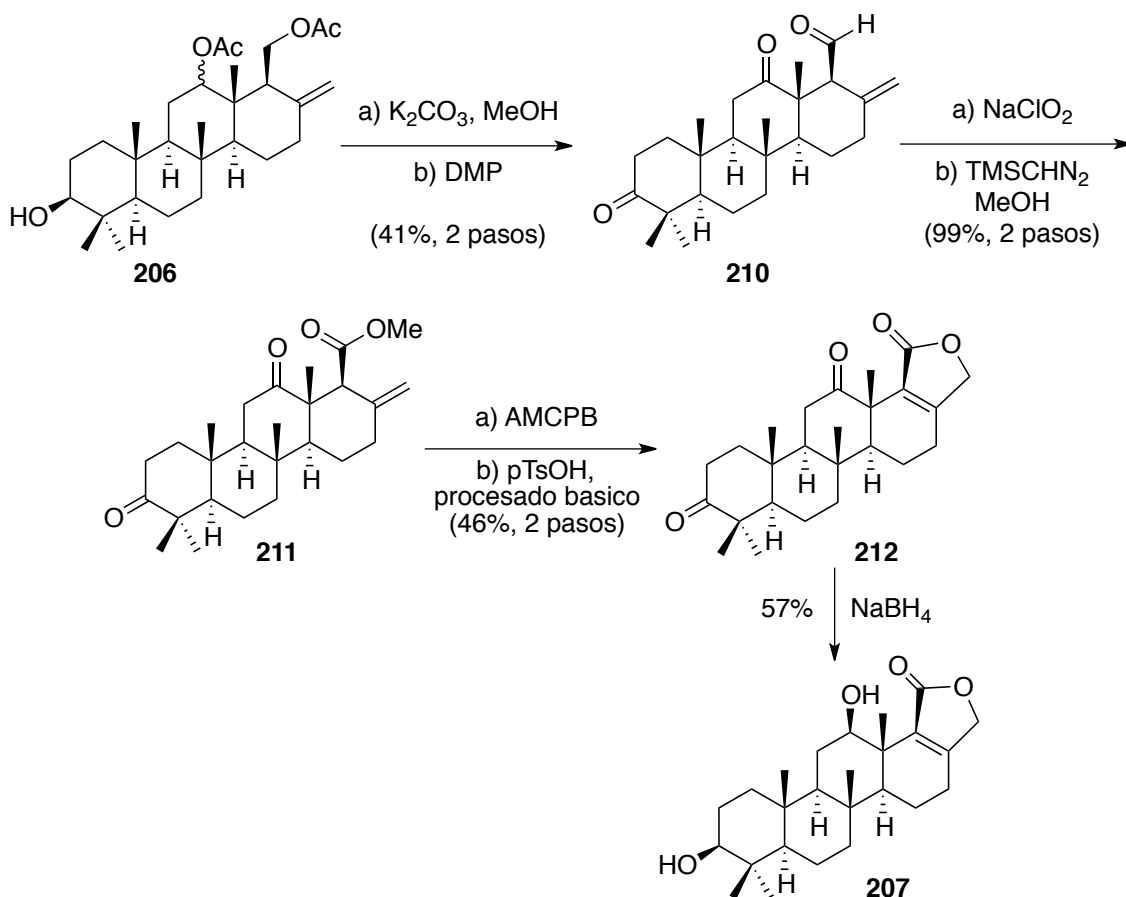
²¹³ a) Y. Liu, L. Wang, J. H. Jung, S. Zhang, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 1401–1429; b) M. A. Gonzalez, *Curr. Bioact. Compd.* **2010**, 6, 178–206; c) C. J. Hernández-Guerrero, E. Zubía, M. J. Ortega, J. Luis-Carballo, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5392–540; d) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, I. Shimizu, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 552–556; e) B. Terem, P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4409–4412.

²¹⁴ a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, R. Tan, M. S. Hoard, N. Melody, R. K. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 13–16; b) M. Cueto, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1583–1585.

SÍNTESIS DE SESTERTATIN 1.

Un objetivo especialmente atractivo para demostrar el alcance de nuestra metodología es la síntesis de sestertatin 1 **207**, un sesterterpeno aislado de la esponja *Hyrtilos erecta*.^{214a} Este compuesto ha mostrado una interesante actividad biológica contra la leucemia P-388 linfocítica.

Hasta la fecha, no hay ninguna síntesis previa de Sestertatin 1, con la excepción de la síntesis total de un escalarano con estructura similar, scalarenediol ²¹⁵ y otros escalarenos preparados de manera semisintética a partir de fuentes naturales.²¹⁶ Nuestra síntesis hacia Sestertatin 1 **207** desde el tetraciclo **206**, se muestra en el esquema 112.



Esquema 112

²¹⁵ E. J. Corey, G. Luo, L. S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927 – 9928.

²¹⁶ a) V. Kulciti, N. Ungur, M. Gavagnin, F. Castelluccio, G. Cimino, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7617 – 7623 ; b) H. N. Kamel, Y. B. Kim, J. M. Rimoldi, F. R. Fronczek, D. Ferreira, M. Slattery, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1492–1496 ; c) X. J. Meng, Y. Liu, W. Y. Fan, B. Hu, W. Du, W. P. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4983–4985; d) S. K. Hua, J. Wang, X. B. Chen, Z. Y. Xu, B. B. Zeng, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1142 – 1144 ; e) Z. L. Wang, Z. G. Zhang, H. G. Li, W. P. Deng, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6939–6943; f) W. Y. Fan, Z. L. Wang, H. C. Li, J. S. Fossey, W. P. Deng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2961 – 2963.

A partir del tetracíclo hidroxilado **206**, obtenido en tan sólo cuatro pasos, obtuvimos el compuesto tricarbonílico **210** en dos pasos, con un rendimiento global del 41%. Esta reacción implica dos reacciones de saponificación de los acetatos con K_2CO_3 en metanol y la posterior oxidación de los tres grupos hidroxilos presentes en la molécula con DMP (Dess-Martin periodinano). La oxidación del aldehído **210** bajo las condiciones de Pinnick ($NaClO_2$)²¹⁷ y la esterificación del ácido obtenido con trimetilsilildiazometano permitió obtener el compuesto **211**, con un rendimiento global del 99%.²¹⁸ La lactona **212** se obtuvo a partir de **211** por epoxidación del alqueno exocíclico con AMCPB y posterior lactonización con tratamiento en medio ácido usando *p*-TsOH (49%, dos pasos).²¹⁹ Finalmente, se redujeron ambas cetonas con $NaBH_4$, obteniéndose sestertatin 1 **207** como mezcla de epimeros β y α en C12, con un 57% y 43% de rendimiento respectivamente.

La obtención de dichos compuestos nos ayudó a la asignación de la estereoquímica presente en el producto natural. Así, comprobamos la total coincidencia entre nuestro producto sintetizado y el propuesto descrito.^{214a, 220} Además, las señales que corresponden a los anillos C-D también coinciden con los descritos para scalarolide, el cual se diferencia de nuestro producto natural en que se encuentra desoxigenado en C3.²²¹ Curiosamente, el epímero α de sestertatin 1, que presenta el grupo hidroxilo en C12 en posición axial, está presente en otros escalaranos tales como las phyllolactonas A-E.²²²

²¹⁷ B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.

²¹⁸ Z. Liang, A. Sorribas, F. J. Sulzmaier, J. I. Jiménez, X. Wang, T. Sauvage, W. Y. Yoshida, G. Wang, J. W. Ramos, P. G. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3635 – 3643.

²¹⁹ B. Zhou, X. Li, H. Tang, Z. Miao, H. Feng, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3176 – 3179.

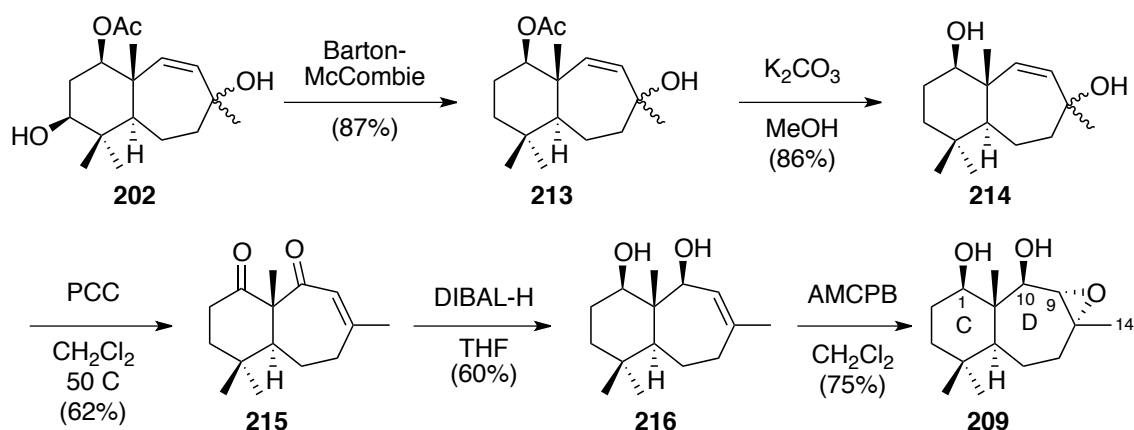
²²⁰ Ver en la parte experimental.

²²¹ R. P. Walker, J. E. Thompson, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4976 – 4979.

²²² L. Chee Chang, S. Otero-Quintero, G. M. Nicholas, C. A. Bewley, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5731 – 5738.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO MODELO C-D.

El compuesto natural Aspergilloxido **208** presenta una estructura muy interesante que no ha sido sintetizada hasta la fecha. Así pues, sería interesante poder confirmar las características principales de ésta. Con este fin, decidimos preparar el compuesto modelo **209** a partir del biciclo **202**, sintetizado previamente con nuestra metodología, con lo que confirmaríamos la configuración relativa de los anillos C-D de aspergilloxido. La secuencia sintética de **209** se muestra en el esquema 113. Esta secuencia es diastereoconvergente, ya que los isómeros de **202** serán transformados en **209**.



Esquema 113

El compuesto modelo **209** se obtuvo a partir de **202** en sólo seis pasos. En primer lugar se llevó a cabo la eliminación de la función oxigenada en C3 mediante una reacción de Barton-McCombie.²²³ La desacetilación de la función oxigenada en C1 dio lugar al diol **214**. A continuación, se llevó a cabo una doble oxidación con el correspondiente reordenamiento en el grupo hidroxilo en posición alílica en C7, para obtener la dicetona **215**. Aunque este reordenamiento

²²³ a) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi, Free Radical Deoxygenation of Thiocarbonyl Derivatives of Alcohols in Preparative Carbohydrate Chemistry (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 15 – 172; b) S. Z. Zard, Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors, In Radicals in Organic Synthesis Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 90 – 108; c) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413 – 1432.

oxidativo es ya conocido, existen muy pocos ejemplos en bibliografía que se lleven a cabo en cicloheptenoles.²²⁴ Tras varios intentos, conseguimos llevar a cabo esta transformación con buen rendimiento (62%) usando PCC en CH₂Cl₂ a reflujo.^{224a} Otros oxidantes como el ácido 2-iodobenzoico^{224b} o N-óxido 2,2,6,6-tetrametilpiperidina^{224c} no dieron buenos resultados. La dicetona **215** se redujo estereoselectivamente hacia el diol **216** con DIBAL-H en THF.²²⁵ Aunque la epoxidación estereoselectiva por la cara α de **216** parecía imposible con AMPCB, pudimos determinar mediante modelaje en 3D que en este compuesto la estereoquímica pseudoecuatorial del grupo hidroxilo en C10 puede inducir a la reacción de epoxidación exclusivamente por la cara menos impedida del doble enlace. Esta suposición resultó ser cierta, y la epoxidación de **216** con AMPCB dio el compuesto modelo **209** estereoselectivamente con un 75%.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de **209** (Tabla 22) son idénticos a los de los anillos C y D en aspergilloxido. Además, fueron confirmados mediante interacciones nOe (H1 con H5 y H13; H10 con H15 y H13; H9 con H11 y H14). Esta caracterización confirma la estructura propuesta por Fenical y col.^{214b}

Posición	Señales RMN ¹ H (a)		Señales RMN ¹³ C (a)	
	ppm (multiplicidad, J)		ppm (multiplicidad, J)	
	208	209	208	209
1	3.78 (dd, J=11.4, 4.5 Hz)	3.68 (m)	76.9	76.8
9	2.80 (d, J=6.0Hz)	2.81 (d, J=6.3 Hz)	67.4	67.8
10	2.51 (d, J=6.0Hz)	2.50 (d, J=6.3 Hz)	84.2	84.0
14	1.38 (s)	1.36 (s)	22.6	22.5

Tabla 22

(a) Los espectros se llevaron a cabo en CD₃Cl

²²⁴ a) K. Wietzerbin, J. Bernadou, B. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391 – 1406 ; b) M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4303 – 4306 ; c) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4715 – 4718.

²²⁵ M. C. Carreño, M. J. Sanz-Cuesta, F. Colobert, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3537 – 3540.

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS TRIGONSTEMON Y HEUDELOTINE.

Como segundo objetivo de este capítulo sobre síntesis de productos naturales, decidimos abordar la preparación de trigonostemon A y B, heudelotin y heudelotinol (Figura 29). La función oxigenada en C3 que presentan en todos los casos, y en C7 en algunos, nos animó a llevar a cabo su síntesis mediante una estrategia sintética similar a la anteriormente descrita.

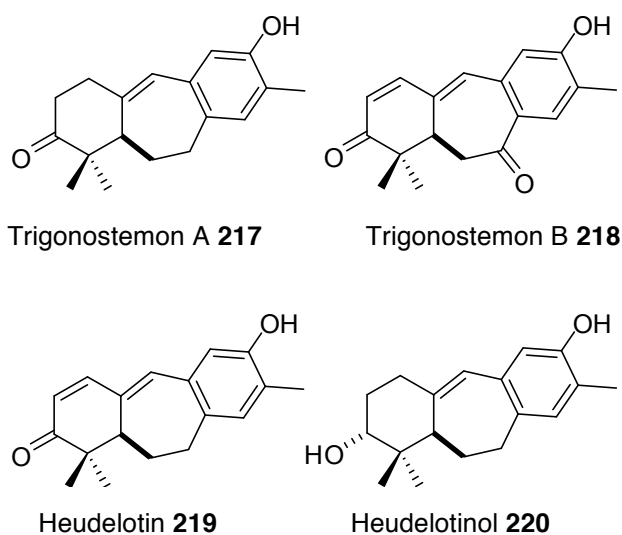


Figura 29

Los compuestos tipo trigonostemon y heudelotin son dinorditerpenoides tricíclicos, que han sido aislados de las cortezas de los troncos y de la madera de los árboles *Chinensis trigonostemon* y *Heudelotii ricinodendron*, respectivamente. Hasta la fecha, no hay información acerca de la actividad biológica de estos compuestos, aunque se sabe que las plantas del género *Trigonostemon* se han utilizado en medicina tradicional como antídoto frente a diversas enfermedades, como agente expectorante y como laxante.²²⁶

La característica principal existente en la estructura de estos compuestos es el esqueleto tricíclico que presentan, constituido por dos anillos de seis y siete miembros que están unidos a un anillo aromático.

²²⁶ Q. Zhu, C. P. Tang, C. Q. Ke, X. Q. Li, J. Liu, L. S. Gan, H. C. Weiss, E. R. Gesing, Y. Ye, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 40-44.

Otra funcionalización básica de su esqueleto son los dobles enlaces existentes en posición C1-C2 y C10-C20, estos últimos presente en todos los derivados. La función oxigenada en C3, ya sea como grupo hidroxilo o como cetona, también está presente en todos los compuestos, apareciendo solo en algunas estructuras la función oxigenada en C7, en forma de cetona. El anillo aromático se encuentra también sustituido en todos los casos por un grupo metilo y un grupo hidroxilo en posición relativa *orto* (Figura 30).

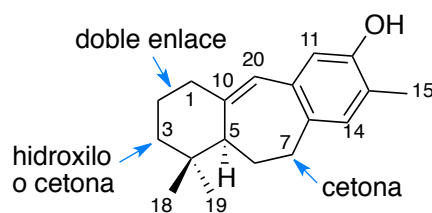


Figura 30

En un trabajo preliminar, el grupo del Prof. Connolly propuso una configuración relativa *R* en C5 para los compuestos derivados de heudelotin,²²⁷ que más tarde fue revisada por Ye y col., que establecieron mediante cristalografía de Rayos-X una configuración *S* tanto para los compuestos de tipo heudelotin como de tipo trigonostemon.²²⁶ Sin embargo, no hay hasta la fecha ninguna síntesis total de este tipo de compuestos, que pueda servir para confirmar plenamente esta configuración. Tan sólo la preparación de algunos compuestos relacionados con estas estructuras, como por ejemplo perovskona,²²⁸ barbatusol^{228b-c} y favelina,^{228c-d} cuya síntesis para la construcción del anillo de siete miembros se basa en la alquilación intramolecular catalizada por un ácido de Lewis de arenos ricos en electrones con dienonas conjugadas, la cual implica un elevado número de pasos. Este hecho, junto con su interés estructural que

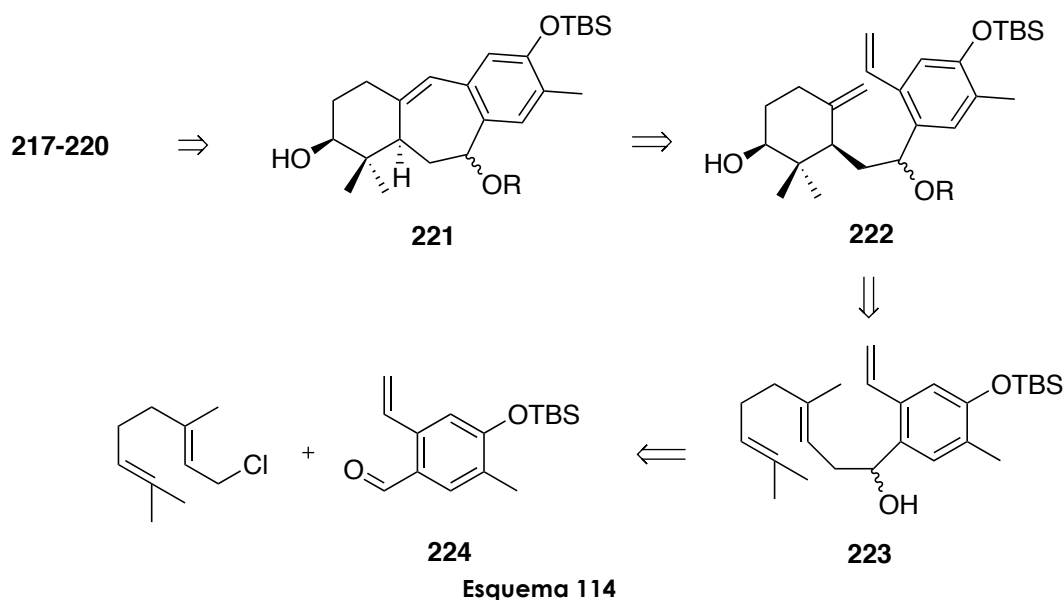
²²⁷ S. F. Kimbu, F. Keumedjio, L. B. Sondengam, J. D. Connolly, *Phytochemistry* **1991**, 30, 619-621.

²²⁸ a) G. Majetich, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4979-4980; b) G. Majetich, Y. Zhang, T. L. Feltman, S. Jr. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 445-448; c) G. Majetich, R. Hicks, Y. Zhang, X. Tian, T. L. Feltman, J. Fang, S. Jr. Duncan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8169-8185; d) A. K. Ghosh, C. Ray, U. R. Ghatak, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 655-658.

CAPÍTULO 2

presentan estos compuestos, los hace objetivos interesantes en síntesis orgánica.

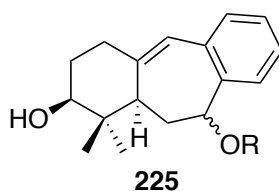
Teniendo en cuenta nuestras estrategias sintéticas mediadas por titanoceno(III), decidimos abordar la primera síntesis total de esta familia de compuestos. El análisis retrosintético propuesto se muestra en el siguiente esquema.



La etapa clave para la síntesis de los compuestos **217-220** es la síntesis del intermedio tricíclico **221**, que presenta el esqueleto básico de trigonostemon y heudelotina, el cual se puede transformar fácilmente en dichos compuestos naturales en muy pocos pasos. Este intermedio **221** puede prepararse a partir de una reacción de metátesis de los dobles enlaces presentes en la estructura del monociclo **222**, el cual se puede obtener a partir del correspondiente epoxipolipreno derivado de **223** mediante nuestra ciclación radicalaria catalizada por Ti(III), que generaría el monociclo con doble enlace exocíclico. El intermedio **223** se obtendrá por reacción tipo Barbier mediada por titanoceno(III) entre el cloruro de geranilo y el aldehído **224**, siguiendo un proceso análogo al descrito anteriormente.

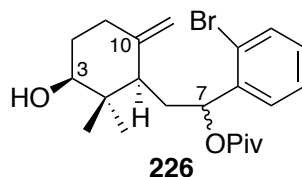
Para determinar la viabilidad de esta propuesta sintética, en la presente tesis doctoral nos propusimos el realizar la síntesis de un

derivado más simple del esqueleto básico **221**, el cual no presenta sustituciones en el anillo aromático (figura 31). Su obtención confirmaría que esta propuesta es viable y que se puede realizar la síntesis de los compuestos objetivo **217-220**.



225
Figura 31

Sin embargo, hasta el momento hemos realizado la síntesis del compuesto cíclico **226** precursor de este esqueleto objetivo.



226
Figura 32

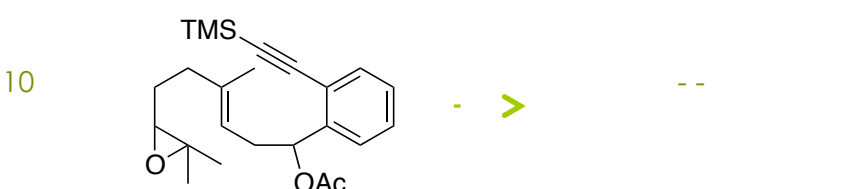
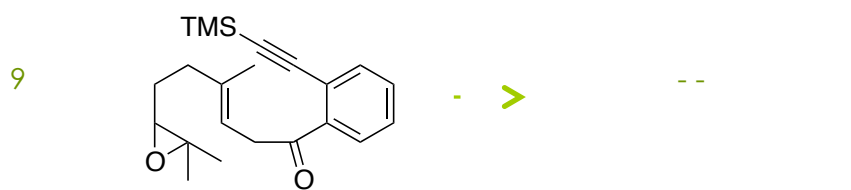
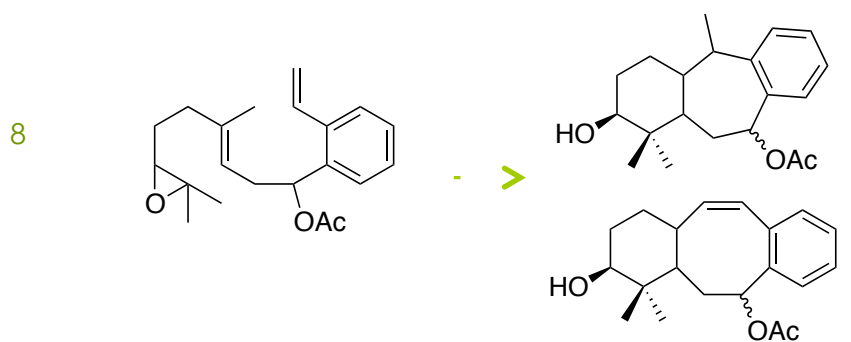
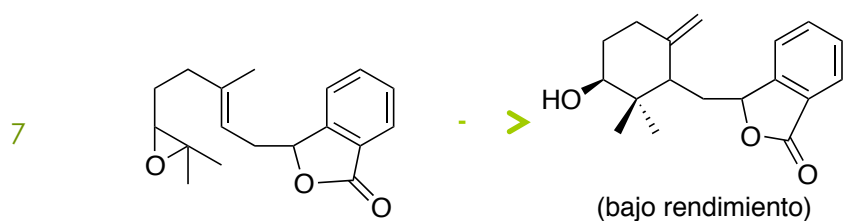
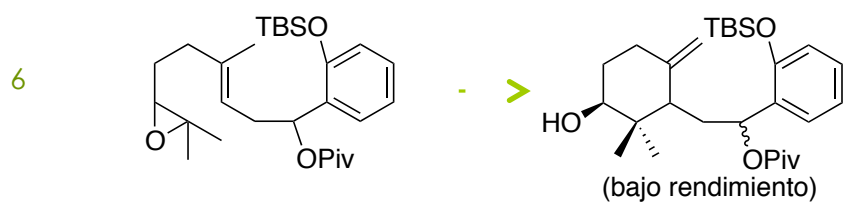
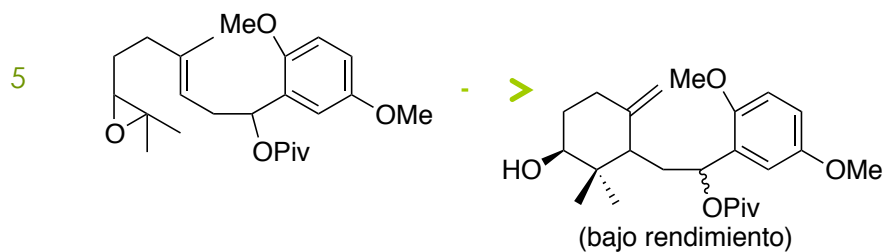
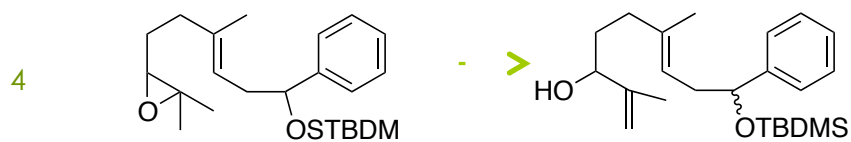
La elección de la funcionalización en el compuesto cíclico **226** no fue decidida inicialmente, el grupo protector pivaloilo y un halógeno en posición *orto* del anillo aromático son las únicas funciones que permitieron la preparación del compuesto monociclo con doble enlace exocíclico, evitando diversos problemas en el proceso de ciclación. Tales problemas están relacionados con i) el sustituyente en posición C7, ii) el sustituyente en *orto* del anillo aromático y iii) las condiciones del proceso de ciclación.

La ciclación con el grupo hidroxilo libre solo conduce a mezclas intratables de productos. La protección del alcohol en C7 como acetato condujo a una mezcla de producto de ciclación con reducción del doble enlace exocíclico y un producto de ciclación inusual sobre el anillo aromático (tabla 23, entrada 2), la cual será comentada posteriormente. Esta reacción de reducción del radical intermedio proviene probablemente de la transferencia intramolecular

CAPÍTULO 2

de un átomo de hidrógeno desde el grupo acetato. Como alternativa se buscó la protección con un grupo sililo, como el *ter*-butildimetilsililo, pero de nuevo la reacción dio lugar a mezclas de productos de los dos sustratos anteriormente comentados (entrada 3). Finalmente, sólo el grupo pivaloilo y una lactona permitieron obtener el producto de ciclación, aunque con bajo rendimiento (tabla 23, entradas 5, 6 y 7). En los últimos casos se evitó la presencia de un átomo de Br para evitar la aparición de producto de ciclación antes mencionado. En estos últimos productos se incorporó también una función que permitiera introducir posteriormente un grupo vinilo. Dicho grupo vinilo no puede estar presente desde el principio ya que interviene en el proceso de ciclación (entrada 8). El cambio de grupo vinilo a grupo alquino sustituido podría ser una alternativa, ya que las ciclaciones 7-*exo*-dig son mucho más lentas que las ciclaciones 7-*exo*-trig. Sin embargo, en ninguno de los casos la reacción tuvo lugar.

Entrada	Intermedio	Producto
1		
2		
3		



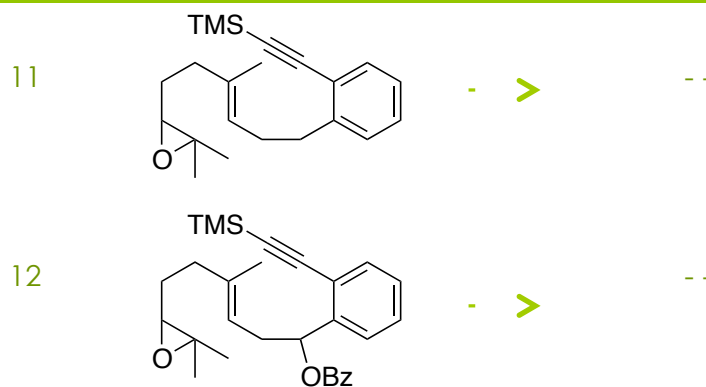
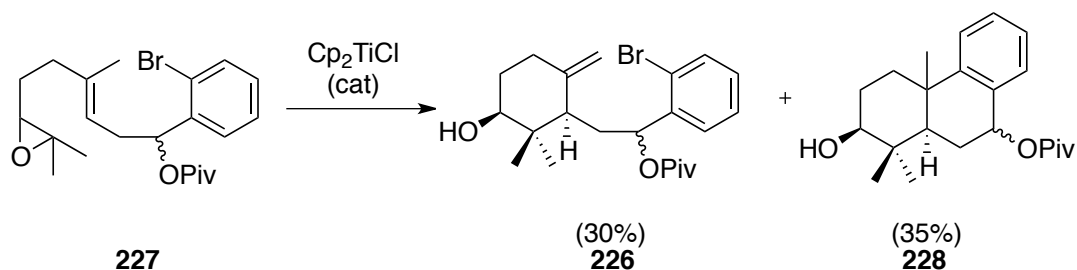


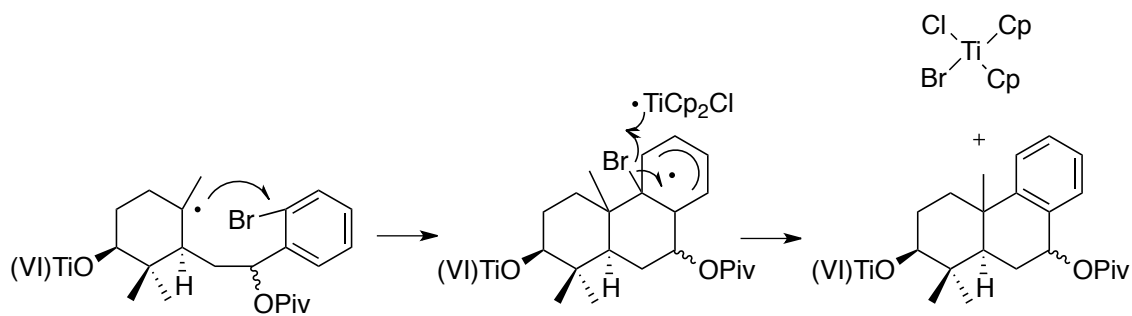
Tabla 23

Finalmente, la utilización del grupo pivaloilo como grupo protector junto con el anillo aromático bromado como precursor del grupo vinilo (**227**), dio lugar al producto deseado **226** mezclado con el producto tricíclico **228** (esquema 115).



Esquema 115

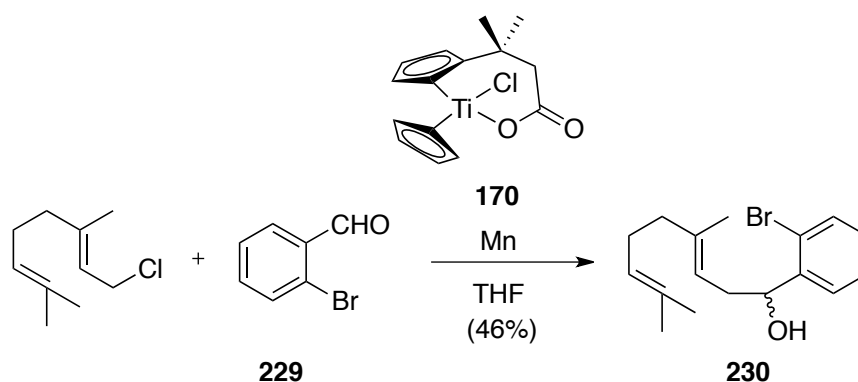
Este producto **228** deriva de la adición del radical terciario generado en C10 sobre el anillo aromático, con la correspondiente salida de átomo de Br, asistido por la presencia de titanoceno(III).



Este hecho, nuevo en química de titanoceno(III), es fácilmente controlable. Para evitar este proceso, es necesario llevar a cabo la

reacción de forma estequiométrica, ya que en estas condiciones la reacción de desproporción mixta para generar el doble enlace exocíclico está más favorecida. Por otra parte, la adición del radical terciario sobre el anillo aromático no es un inconveniente, como veremos más adelante.

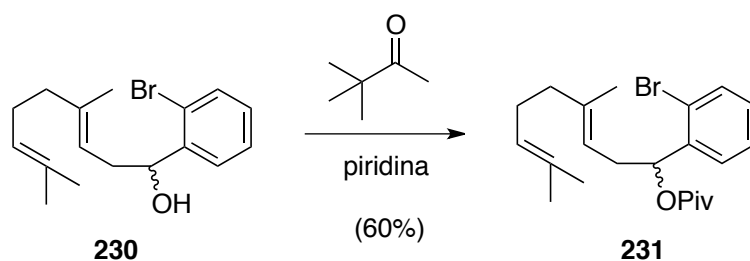
Tras todos estos ensayos preliminares, la síntesis de un intermedio precursor a la síntesis de Trigonostemon y heudelotin se llevó a cabo partiendo de una reacción tipo Barbier mediada por Ti(III) entre cloruro de geranilo y el correspondiente aldehído comercial **229**.



Esquema 117

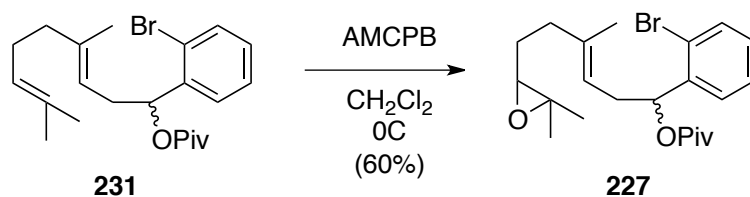
El intermedio **230** se obtuvo con un rendimiento del 46% y con una completa regioselectividad α en la adición del haluro al correspondiente aldehído aromático. Como vemos en el esquema 117, la reacción se llevo a cabo con el complejo **170**, para evitar la reacción de acoplamiento pinacolínico del aldehído aromático.

Una vez obtenido el intermedio **230** llevamos a cabo la protección del grupo hidroxilo, ya que como hemos visto en el apartado anterior este tipo de ciclaciones no transcurren bien en presencia de grupos hidroxilos libres. La reacción de pivaloilación se llevó a cabo con rendimiento moderado (60%)(esquema 118).



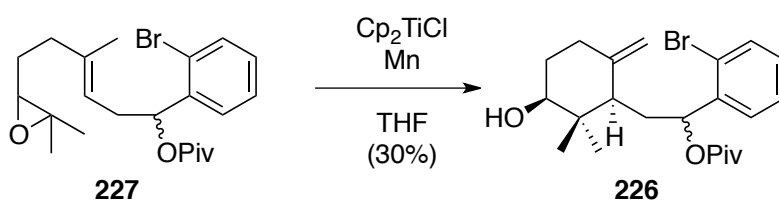
Esquema 118

Una vez obtenido el compuesto protegido **231**, llevamos a cabo la epoxidación con AMCPB. La reacción se realizó con éxito (60%) de forma regioselectiva, teniendo en cuenta que la estructura presenta otro doble enlace en la molécula, el cual no está desactivado (esquema 119).



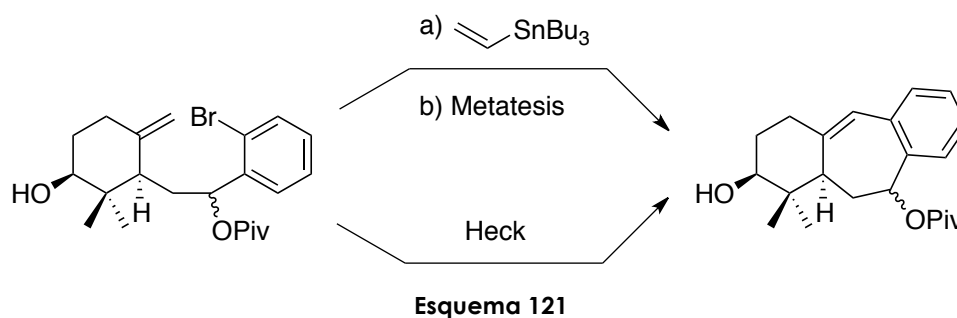
Esquema 119

A continuación, llevamos a cabo la reacción de ciclación radicalaria, obteniéndose el monociclo con doble enlace exocíclico esperado, aunque aun con bajo rendimiento.



Esquema 120

Este intermedio **226** permitiría acceder fácilmente al esqueleto modelo **225**, llevando a cabo una reacción tipo Heck de la correspondiente olefina, o una reacción de Stille seguida de una metátesis de alquenos (esquema 121).

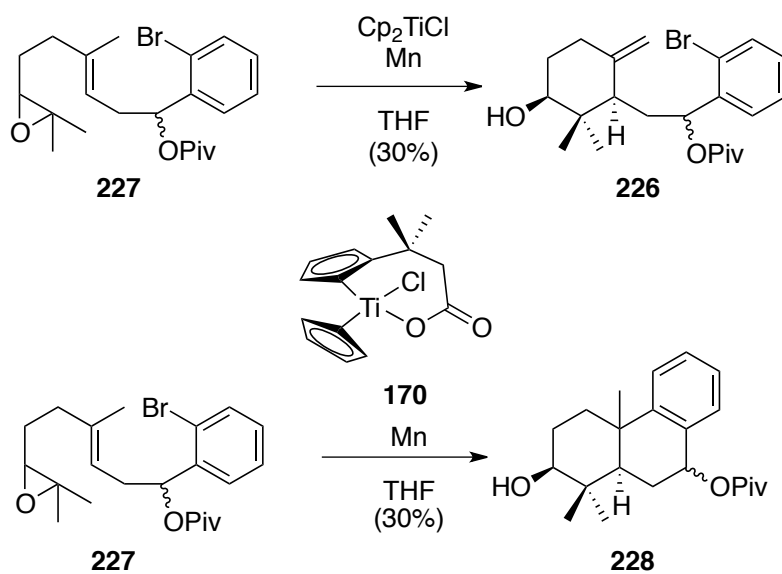


Por último, hay que tener en cuenta que la adición del radical terciario sobre el anillo aromático, como ocurre al llevar a cabo la reacción de manera catalítica, no es un inconveniente, ya que el producto que se obtiene por esta vía presenta el esqueleto básico similar al de los abietanos. Aunque es conocido que las ciclaciones catiónicas dan lugar a compuestos con esqueletos de tipo abietano, los precursores de esas ciclaciones no pueden poseer funciones oxigenadas en posición bencílica, ya que dichas funciones son lábiles en las condiciones ácidas requeridas. Por lo tanto son introducidas en pasos posteriores de oxidación. En este caso, las funciones oxigenadas se encuentran desde el principio. Dado su potencial interés, intentamos optimizar este proceso. Para ello es necesario utilizar un complejo de Ti(III) incapaz de promover desproporciones mixtas. Así, al utilizar el complejo de titanoceno(III) **170** se observa la generación exclusiva del producto ciclado sobre el anillo aromático. La inercia del complejo **170** frente a la reacción de desproporción mixta, permitió la adición del radical intermedio sobre el anillo aromático. Siendo capaz sin embargo de facilitar la abstracción del átomo de halógeno. En cualquier caso el mecanismo del proceso sigue siendo desconocido. Esta transformación es muy interesante ya que permite modular el proceso de ciclación del intermedio **227** en función del complejo de titanoceno empleado. Es de destacar que el producto final posee un grupo pivaloilo en posición pseudoaxial, lo que hace que solo uno de los diastereoisómeros del producto de partida sea productivo para la reacción de ciclación. Así

CAPÍTULO 2

pues, el aparente bajo rendimiento (30%), no lo es tanto si se tiene en cuenta que solo uno de los dos diastereoismeros reacciona.

Podemos resumir que, de manera general, al llevar a cabo la reacción de ciclación podremos obtener el compuesto monocíclico deseado para la futura síntesis de trigonostemos y heudelotin, o compuestos con esqueletos básicos relacionados con los abietanos, dependiendo de que tipo de complejo de titanoceno(III) empleemos (esquema 122).

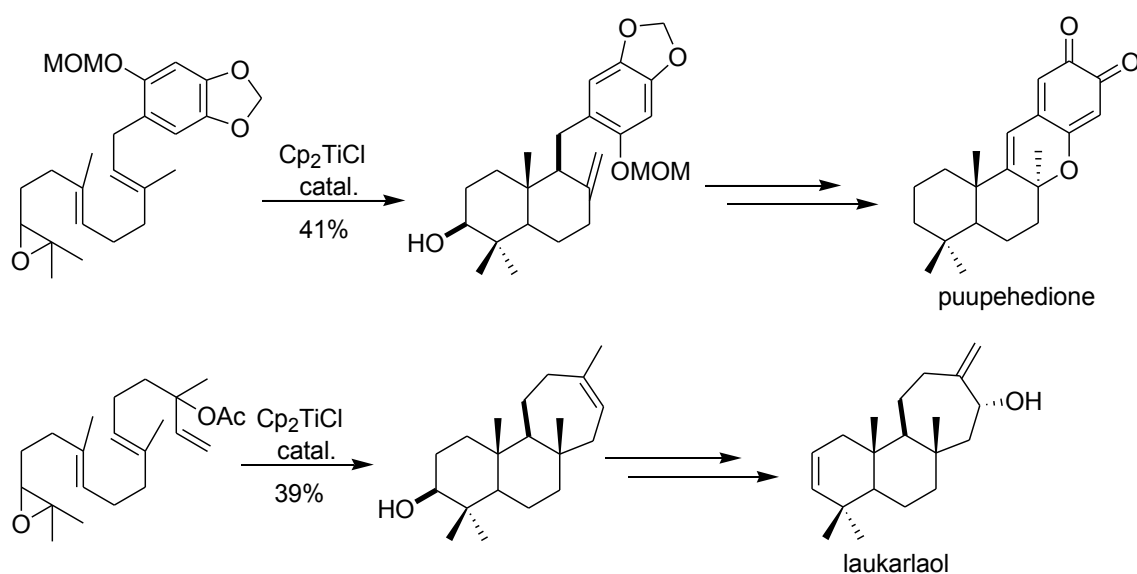


Esquema 122

2. CICLACIONES DE TIPO 6-EXO VS 7-ENDO DE EPOXIPOLIPRENOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

Introducción.

Como vimos en la introducción del presente capítulo, las reacciones de ciclación radicalaria catalizadas por titanoceno(III) nos han permitido obtener numerosos esqueletos terpénicos naturales, los cuales pueden contener anillos de 5, 6 y 7 miembros, como los que se muestran en el esquema 123.



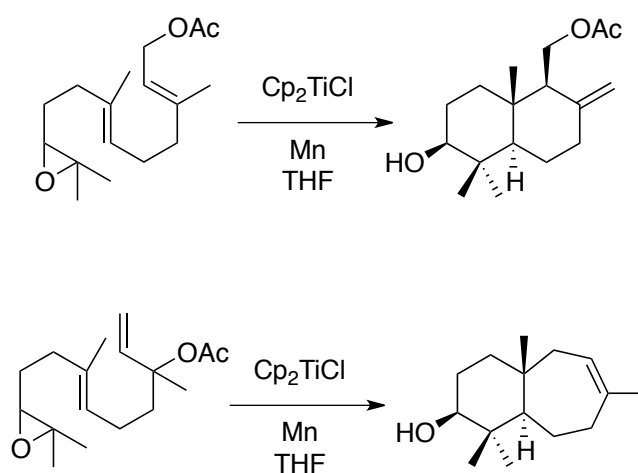
Esquema 123

También comentábamos en la introducción del presente capítulo, que sin asistencia enzimática es prácticamente imposible que se produzcan ciclaciones de tipo 6-endo-7-endo. Esto hace que la síntesis de terpenos que contengan anillos de siete miembros es prácticamente desconocida utilizando ciclaciones catiónicas.

Sin embargo, mediante las ciclaciones catalizadas por Ti(III), hemos demostrado que se puede acceder a esqueletos terpénicos que presenten carbociclos de 6 o 7 miembros al final de la secuencia de

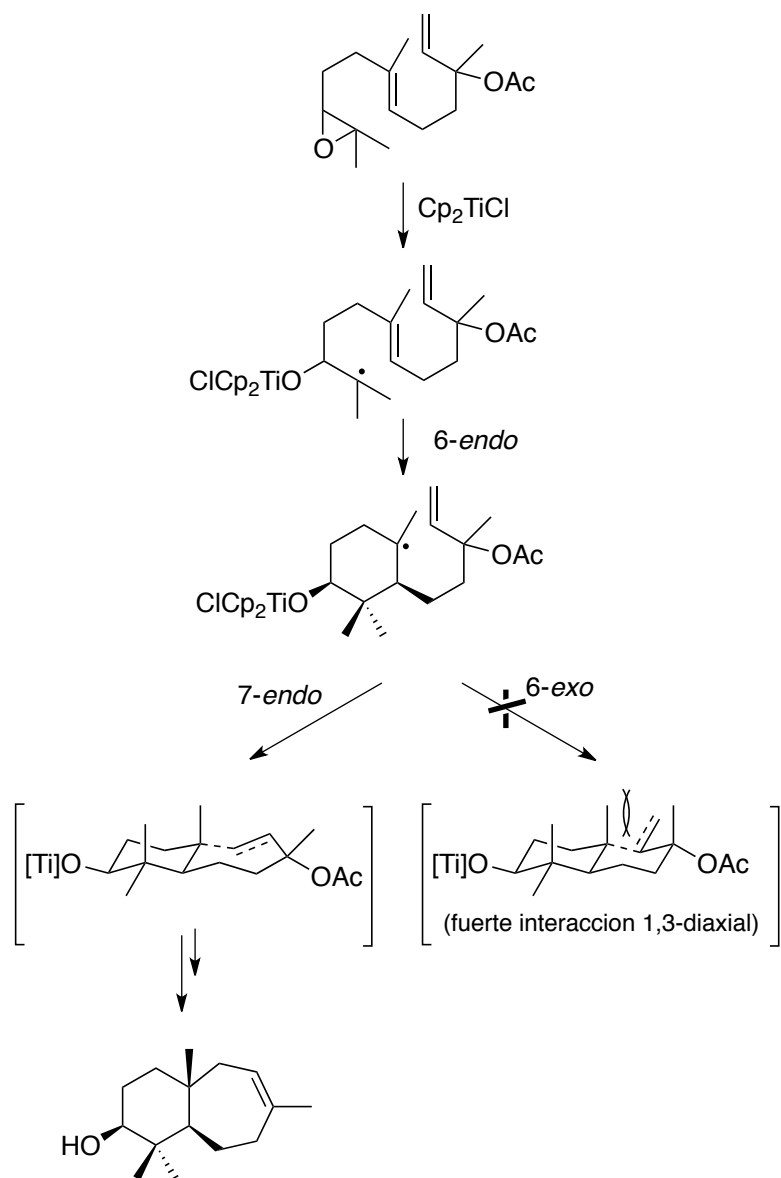
CAPÍTULO 2

ciclación en cascada.¹⁹⁷ Esto es debido a la regioselectividad de la adición de los radicales intermedios a los correspondientes dobles enlaces. Así, hemos demostrado que los epoxipoliprenos de geranilo, farnesilo y geranilgeranilo dan lugar exclusivamente a una secuencia de ciclaciones 6-endo-trig. Por otra parte, las ciclaciones finales en epoxipoliprenos derivados de linalilo, nerolidilo y geranil-linalilo dan lugar a las correspondientes ciclaciones de tipo 7-endo-trig (esquema 124).



Esquema 124

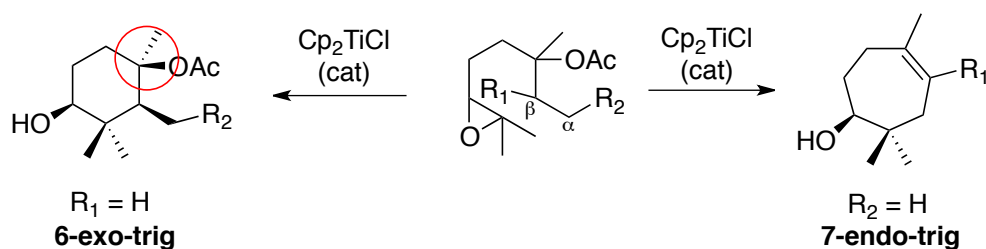
Este hecho puede explicarse basándonos en los correspondientes cálculos teóricos.¹⁹⁷ En el estado de transición tipo silla, los sustituyentes del epoxipolipreno de partida producen una interacción 1,3-diaxial desfavorable que eleva la energía de activación y, en consecuencia, reduce la velocidad de reacción del proceso de ciclación 6-exo. En este contexto, la formación de un anillo de 7 miembros podría adoptar conformaciones en las cuales se liberaría dicha interacción diaxial (esquema 125).



Si esta hipótesis es correcta, un incremento de la sustitución en la posición terminal del alqueno del epoxipolipreno de partida aumentaría el impedimento estérico para el proceso de ciclación 7-endo. De esta manera, la reacción conduciría de nuevo a la ciclación de tipo 6-exo-trig, generando estructuras con un grupo acetato sobre un carbono trisustituido. Estas estructuras son interesantes como “building block” en síntesis de terpenos y no se pueden obtener directamente a partir de ciclaciones catiónicas.

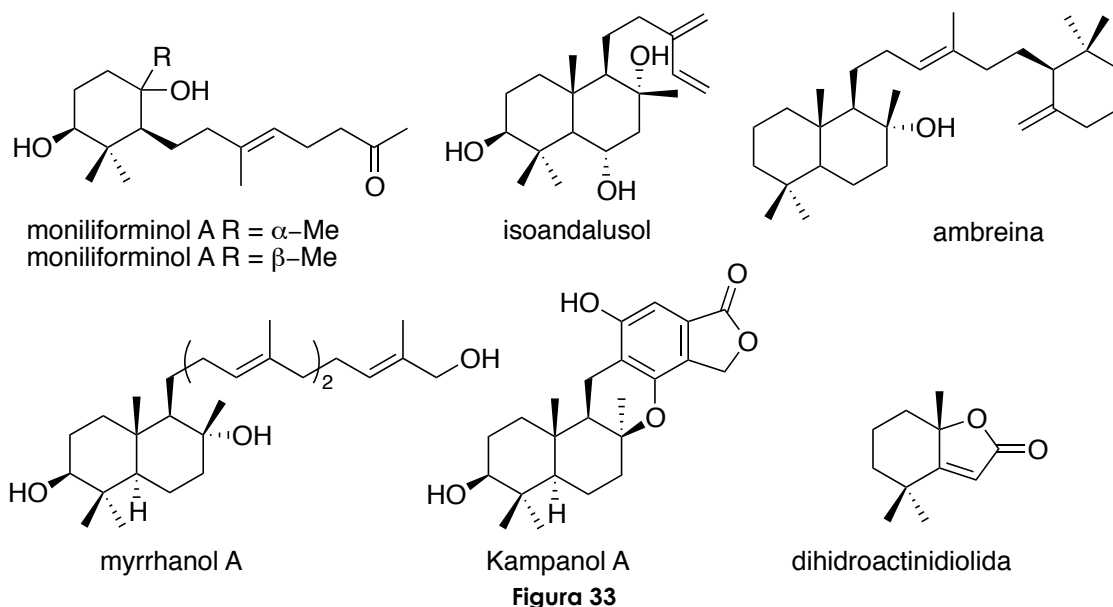
CAPÍTULO 2

Por otra parte, si el alqueno terminal presenta sustituyentes en la posición β , la ciclación sería dirigida hacia el proceso 7-endo-trig. El esquema general con la hipótesis de trabajo se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 126

La función oxigenada terciaria en los anillos de seis miembros es muy común en terpenos naturales, y normalmente se obtiene en ciclaciones catiónicas por captura del catión terciario generado mediante un nucleófilo (normalmente agua).¹³⁸ Además, esta función oxigenada se puede utilizar para posteriores transformaciones, dando lugar a estructuras más complejas. Algunos de los terpenos que presentan esta agrupación se muestran en la figura 33.



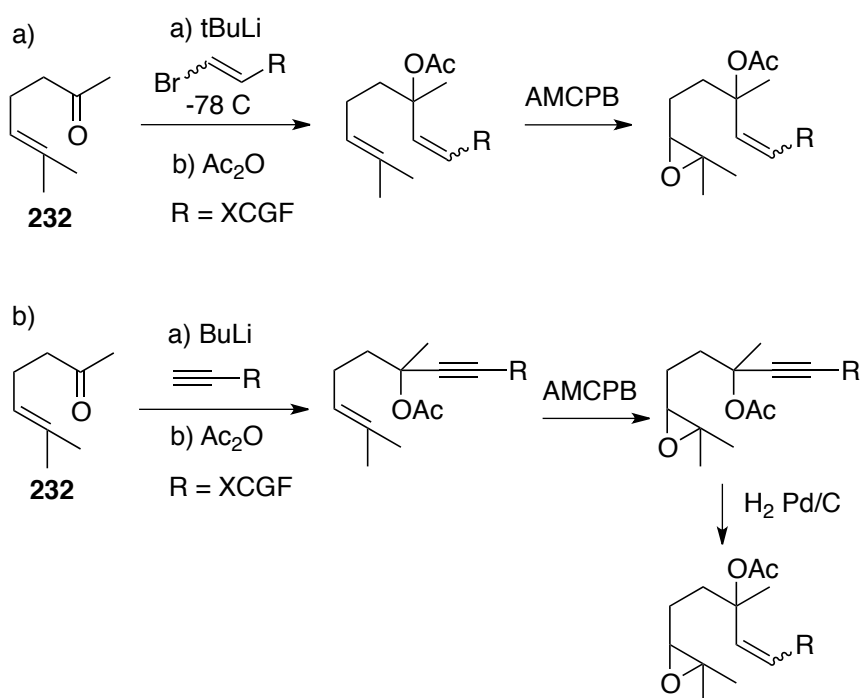
Merece la pena señalar que el acceso bioinspirado a tales estructuras es limitado, debido a que los intermedios catiónicos pueden ser capturados por el nucleófilo en cualquier momento, produciendo mezclas de productos y bajos rendimientos en las ciclaciones. Por esta razón, esta función oxigenada trisustituida se han sintetizado normalmente usando etapas sintéticas adicionales. Un ejemplo reciente es la síntesis de myrrhanol A, en el cual esta agrupación ha sido preparada por epoxidación del doble enlace exocíclico terminal, seguida de una reducción con LiAlH_4 .¹⁸⁷ Para nuestro conocimiento, no existen métodos en bibliografía para la preparación de este tipo de tepenoides naturales de forma directa.

En este capítulo, determinaremos los requisitos para controlar la regioquímica de las adiciones 6-exo-trig frente a las ciclaciones 7-endo-trig, y la aplicación de esta metodología hacia la síntesis de terpenos de interés.

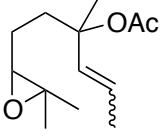
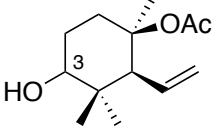
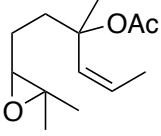
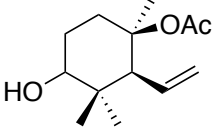
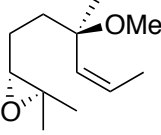
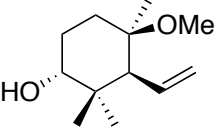
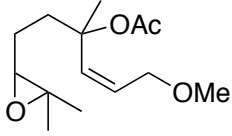
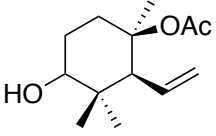
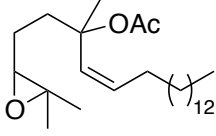
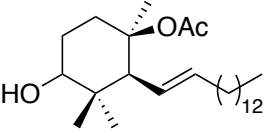
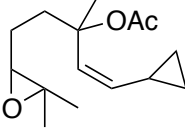
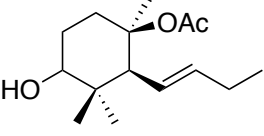
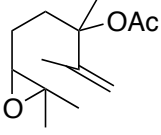
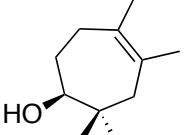
Resultados.

Iniciamos nuestro estudio usando compuestos derivados de linalilo con diferentes sustituyentes en el alqueno terminal. Seleccionamos una variedad de sustituyentes de distinta naturaleza electrónica y estérica, para estudiar su efecto en los procesos de ciclación. Algunos de ellos son simples cadenas alquílicas (metilo y tridecilo), ciclopropilo, compuestos alílicos oxigenados, sustituyentes aromáticos, y grupos trimetilsililo, además de derivados carbonílicos. Estos compuestos de partida sustituidos pueden ser preparados a partir de dos metodologías (Esquema 127):

- Adición nucleofílica del correspondiente alquénil litio o magnesio a la cetona comercial 6-metil-5-hepten-2-ona **232** y la posterior epoxidación regioselectiva.
- Adición del correspondiente acetiluro de litio hacia la cetona **232**, posterior reducción del triple enlace y epoxidación regioselectiva.



Una vez obtenidos los epóxidos **233-246**, se llevó a cabo la ciclación radicalaria catalizada por titanoceno(III).¹⁹⁷ Los resultados se muestran en la tabla 24.

Entrada	Epóxido	Producto	Rend. %
1	 233	 247	78% ^a
2	 234	 248	81% ^a
3	 235	 249	59%
4	 236	 250	84% ^a
5	 237	 251	43% ^a
6	 238	 252	73% ^a
7	 239	 253	96%

8	<p>240</p>	<p>254</p>	93%
9	<p>241</p>	<p>255</p>	18%(65%) ^b
10	<p>242</p>	<p>256</p>	89%
11	<p>243</p>	<p>257</p>	43%(38%) ^a
12	<p>244</p>	<p>258</p>	46%
13	<p>245</p>	<p>259</p>	36%(41%) ^a
14	<p>246</p>	<p>260</p>	74%

Tabla 24

a) mezclas de epímeros en C3.

b) La reacción se llevo a cabo añadiendo 10 eq. de agua

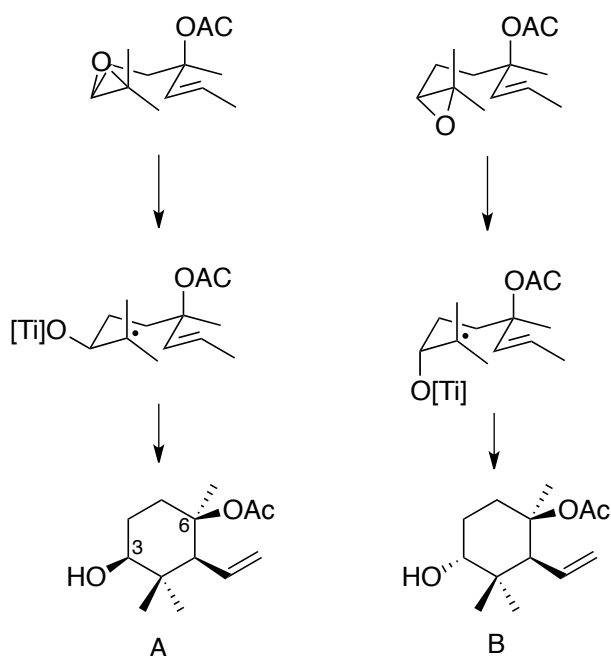
Tal y como se observa en la tabla 24, en todos los ejemplos el control de la regioquímica de la ciclación fue excelente y los rendimientos

fueron de moderados a buenos. Tal y como comentábamos, cuando los sustituyentes se encuentran en la posición α (R_1) se generan los productos de ciclación 6-exo-trig, mientras que cuando la sustitución es en posición β (R_2) se obtienen los productos correspondientes al proceso de ciclación 7-endo-trig. La única excepción se observó cuando se llevo a cabo la ciclación del compuesto **240** (entrada 8), en donde se obtuvo el compuesto reducido sin ciclar **256**.

La configuración del doble enlace no parece importante ya que se obtiene el mismo producto tanto a partir del estereoisómero puro *Z*-**233** (entrada 1), como de la mezcla *E-Z*-**234** (entrada 2).

El ciclohexano final presenta una configuración *cis* entre la cadena lateral y el grupo acetoxi en disposición axial.²²⁹ Debido a la mezcla de diastereoisómeros presentes en el producto de partida, se observan dos productos de ciclación A y B (esquema 128). En el estado de transición del proceso de ciclación, el grupo acetoxi en posición C6 se encuentra siempre en disposición axial, generando dos diastereoisómeros derivados de la diferentes configuraciones en el epóxido (Esquema 128). Esta suposición se demostró sintetizando el epóxido **235** enantioméricamente puro, el cual dio únicamente el correspondiente estereoisómero **249** con muy buen rendimiento.

²²⁹ Esta configuración relativa se determinó mediante el empleo de experiencias nOe.



Esquema 128

En cuanto a la naturaleza de los sustituyentes, no solo se puede utilizar tanto cadenas carbonadas simples como sustituyentes funcionalizados. La coincidencia en algunos productos finales, como **248** y **250**, es debido al comportamiento ya conocido que presenta el titanoceno(III) con β -acetoxi radicales. La existencia de intermedios radicalarios en esta transformación es revelada por la apertura del anillo de ciclopropilo en la entrada 6.²³⁰ La retención del doble enlace es otra característica de ciclaciones catalizadas por Ti(III), que hace que se distingan de otras ciclaciones radicalarias en cascada, y que permiten su uso en posteriores transformaciones. Otro hecho importante es que el grupo trimetilsililo también es compatible con las condiciones de reacción y permite el acceso a alcoholes mediante la oxidación de Tamao, así como los grupos carbonílos, como cetonas **246** y ésteres **244**.

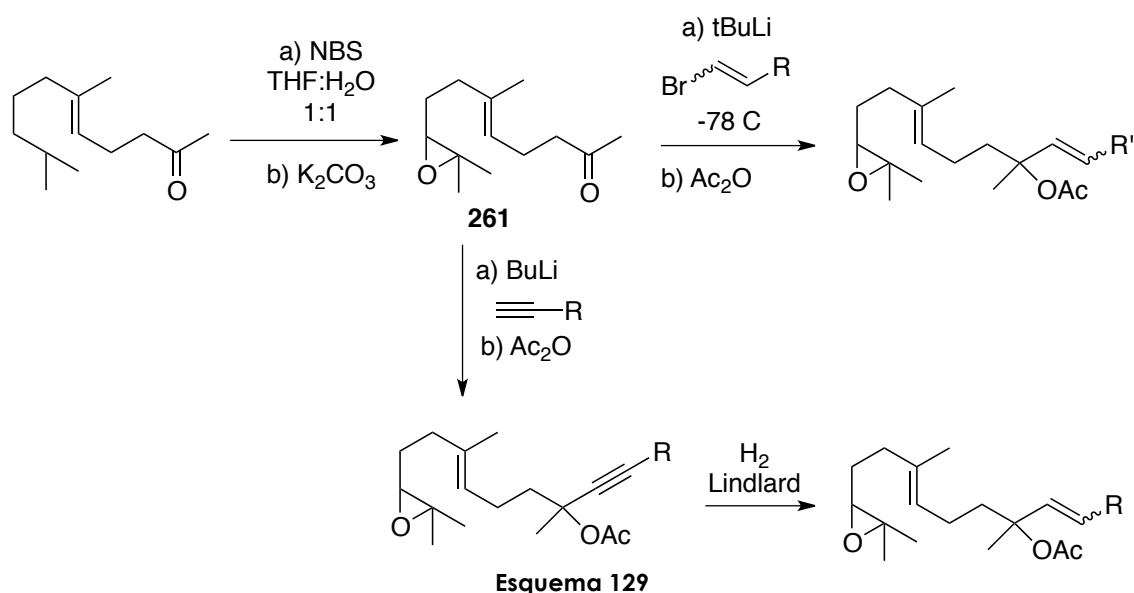
En compuestos con sustituyentes aromáticos en posición β (**241**), el rendimiento obtenido fue algo bajo, probablemente debido a la generación de un radical bencílico que se descompone en el medio de reacción. Como comentamos en el capítulo anterior, el agua es

²³⁰ M. Newcomb, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1151-1176.

beneficiosa a la hora de llevar a cabo transformaciones reductoras mediadas por titanoceno(III). Por ello, decidimos añadir agua al medio de reacción (10 eq.) para incrementar los rendimientos en los procesos de ciclación en los que inicialmente no se obtuvieron buenos rendimientos. Así pues, como vemos en el compuesto **241**, el rendimiento aumenta considerablemente al añadir agua, ya que ésta es capaz de reducir eficientemente el radical bencílico generado, evitando la descomposición.

Estas mejoras permiten que se pueda llevar a cabo mediante este proceso la ciclación de epoxipoliprenos que contengan anillos aromáticos con diferentes sustituyentes. Este hecho es muy interesante porque representa un nuevo acceso a meroterpenos naturales.

Los excelentes resultados obtenidos en los procesos de monociclación nos animaron a extender el método hacia compuestos policíclicos. Así pues, preparamos una serie de epoxipoliprenos siguiendo la misma metodología, pero partiendo de *E*-geranilacetona (ver esquema 129).



Mediante esta metodología preparamos los epóxidos **262-267**, análogos a los anteriores. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 25.

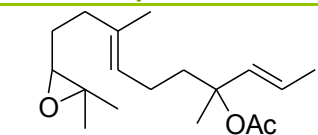
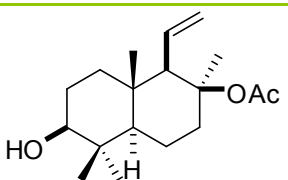
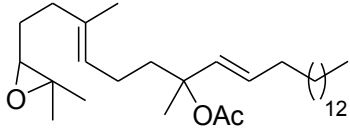
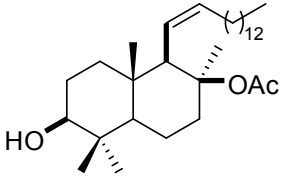
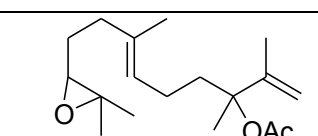
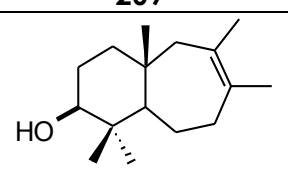
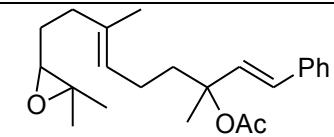
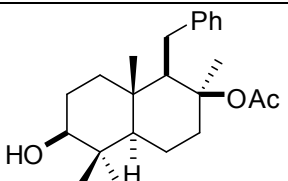
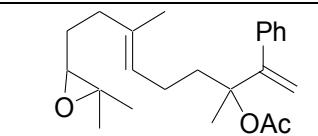
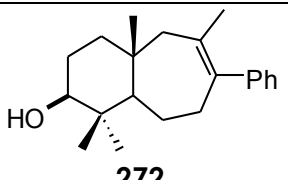
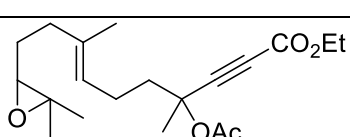
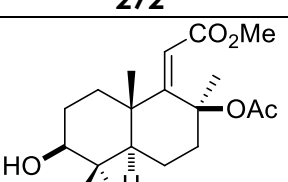
Entrada	Epóxido	Producto	Rend.%
1	 262	 268	44%
2	 263	 269	37%
3	 264	 270	44%
4	 265	 271	14%
5	 266	 272	77%
6	 267	 273	45%

Tabla 25

Los resultados obtenidos mostraron la misma tendencia observada en la tabla 24. En algunos casos el rendimiento fue un poco bajo, pero aceptable para este tipo de transformaciones. En ningún caso se obtuvieron mezclas de ciclaciones 6-*exo* y 7-*endo*, confirmando la excelente regioselectividad del método.

Algunos de los productos cíclicos obtenidos mediante este procedimiento son excelentes sustratos de partida para la preparación de terpenos naturales en muy pocos pasos.

EXPERIMENTAL SECTION.

General Information

For the reactions employing titanoceno, 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, dichloromethane, 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 F_{254} 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 (CHCl_3 : 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. ^{13}C -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 (CDCl_3 : 77.16). Carbon multiplicities were assigned by DEPT techniques.

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

Chapter 1.

3.1. Water as hydrogen atom donor source.

General Details:

(Cp₂TiCl)₂ was prepared following a reported procedure.^{2a} It is high air-sensitive compound and it is recommended to be handled in a globes box under Ar atmosphere. The estimation of the corresponding isotopic effects was carried out based on the final deuterium incorporation using mixtures of water:D₂O. NMR Peak assignments were made with the aid of DEPT method. UV-vis spectra were recorded using a Helyos α spectrometer at T = 298 K.

The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds:

1,²³¹ **2**, **2-d**,²³² **3**,²³³ **5**,²³² **13**,²³⁴ **15**,²³⁵ **18**,²³⁶ and **21**.²³⁷

General procedure for Ti^{III}-mediated epoxide opening with different additives as potential hydrogen sources:

Strictly deoxygenated THF/benzene (20 mL) was added to a deoxygenated flask containing (Cp₂TiCl)₂ (1 mmol) under an Ar atmosphere. Then, a solution of epoxide (1 mmol) and additive (10 mmol) in THF/benzene (1 mL) was added and the mixture was stirred for 3 h. The reaction was then quenched with brine and extracted with EtOAc, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. Products (**2**, **2-d**, **3**, **5**, **7**, **8**, **9**, **16**, **20** y **21**) were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic

²³¹ Osprian, I.; Stampfer, W.; Faber, K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3779-3785.

²³² See in section 3.2

²³³ See in section 3.3

²³⁴ Saá, J. M.; Dopico, M.; Martorell, G.; García-Raso, A. J. Org. Chem. 1990, 55, 991-995.

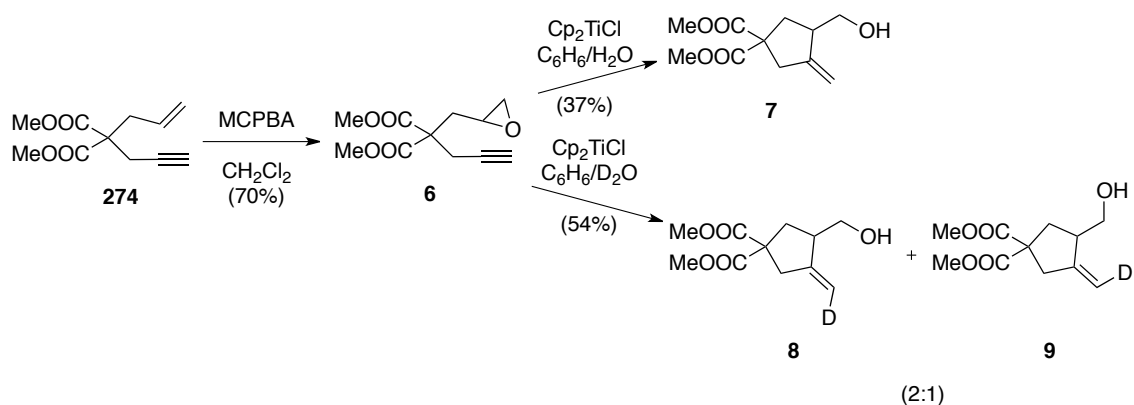
²³⁵ Fernández-Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Teijón, P.; Rubio González, R. J. Org. Chem. 2009, 74, 3913-3918.

²³⁶ Kang, B.; Kim, M.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. J. Org. Chem. 2006, 71, 6721-6727.

²³⁷ Guo, Z. -X.; Cammidge, A. N.; Horwell, D. C. Tetrahedron 2000, 56, 5169-5175.

techniques.

Preparation of 7, 8 and 9.



Synthesis of epoxide 6.

A sample of MCPBA (380 mg, 2.84 mmol, 70% purity) was added to a solution of **274**²³⁸ (250 mg, 1.12 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), and the mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed (checking by TLC). Then, CH₂Cl₂ was added and the solution was washed with 2N NaOH, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc 8/2) to give epoxide **6** (207 mg, 77%).

Compound 6: (77%). Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), δ 3.00-2.97 (m, 1H), 2.95 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 2.04 (t, J = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 170.1 (C), 170.1 (C), 78.5 (C), 71.8 (CH), 55.7 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 48.2 (CH), 46.7 (CH₂), 35.9 (CH₂), 23.7 (CH₂); HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₁H₁₄O₅Na [M⁺⁺Na] 226.0841, found 226.0847.

²³⁸ Trost, B.M.; Tanoury, G. J. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 4753-4755.

General procedure for Ti^{III}-mediated cyclization of 8(51) in presence of H₂O or D₂O as hydrogen/deuterium source:

Strictly deoxygenated benzene (20 mL) was added to a deoxygenated flask containing (Cp₂TiCl)₂ (1 mmol) under an Ar atmosphere. Then, a solution of **6** (1 mmol) and H₂O or D₂O (10 mmol) in benzene (1 mL) was added and the mixture was stirred for 3 h. The reaction was then quenched with brine and extracted with EtOAc, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. Products **7** and **8-9** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc 7:3) and characterized by spectroscopic techniques.

Compound 7: (37%). Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 172.2 (C), 172.2 (C), 116.9 (C), 108.1 (CH₂), 64.6 (CH₂), 58.7 (C), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 44.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 36.8 (CH₂); HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₁H₁₆O₅Na [M⁺⁺Na] 228.0998, found 228.0986.

Mixture of compounds 8 and 9: (54%). Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.84–2.73 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 172.2 (C), 172.2 (C), 116.9 (C), 108.0 (CHD), 64.6 (CH₂), 58.8 (C), 52.9 (CH₃), 52.9 (CH₃), 44.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 36.8 (CH₂); HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₁H₁₅DO₅Na [M⁺⁺Na] 229.1061, found 229.1053.

General procedure for TiIII-mediated homocoupling of 10 or 12 in presence of H₂O as hydrogen source:

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a deoxygenated flask containing (Cp₂TiCl)₂ (1 mmol) under an Ar atmosphere. Then, a solution of bromide (1 mmol) and H₂O (20 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 3 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. Products **11** and **13** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in the text.

TiIII-mediated epoxide opening of 14 under anhydrous conditions:

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a deoxygenated flask containing (Cp₂TiCl)₂ (1 mmol) under an Ar atmosphere. Then, a solution of styrene oxide (**14**) (1 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 3 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. Product **15** was purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc 1:1) to yield **15** (48%); Colorless oil; its ¹H and ¹³C NMR matched with previously described.²³⁵

Computational methods:

Calculations were performed with the GAUSSIAN 03 series of programs.²³⁹ The geometries of all complexes were optimized at the DFT level using the B3LYP hybrid functional,²⁴⁰ using the standard 6-31G(d) basis set for C, H and O. The LANL2DZ basis set, which includes the relativistic effective core potential (ECP) of Hay and Wadt and employs a split-valence (double- ζ) basis set, was used for Ti.²⁴¹ Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPE). The starting approximate geometries for the transition states (TS) were graphically located. Intrinsic reaction coordinate (IRC) studies were performed to confirm the relation of the transition states with the corresponding minima.

²³⁹ Gaussian 03, Revision B.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

²⁴⁰ (a) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 11623-11627. (b) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 12974-12980. (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* 1985, 82, 270-283. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* 1985, 82, 284-298. (e) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* 1985, 82, 299-310.

²⁴¹ (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5653. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098-3100. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785-789.

3.2. Radical Reduction of Epoxides using a Ti(III)/Water System: Synthesis of β -Deuterated Alcohols and their use as Internal Standards in Food Analysis.

General Details:

Solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to all reactions with titanocene. Water was purified with a Milli-Q system. Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel 50. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on NMR 400 and 500 MHz spectrometers in CDCl_3 . Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet) coupling constant (Hz) and integration. Peak assignments were made with the aid of the DEPT method. The stereochemistry of the new stereogenic centers deriving from the inclusion of a deuterium atom in the structure was not determined.²⁴² The following known compounds were isolated as pure samples and showed ^1H and ^{13}C NMR spectra matching those of the reported compounds: **25**,²⁴³ **27**,²⁴⁴ **28**,²⁴⁵ **29**,²⁴⁴ **31**,²⁴⁶ **1**,²³¹ **35**,²³³ **18**,²⁴⁷ **38-d**,^{244a} **39**,²⁴⁸ **40**,²⁴⁹ **41**,²⁵⁰ **42**,²⁵¹ **43**,²⁵² **2**,²⁵³ **44**,²⁵⁴ **16-d**,²⁵⁵ **21**,²⁵⁶ **48**,¹¹⁶ **49**,¹¹⁷ and **22-d**.^{103d}

²⁴² We tried to determine the stereochemistry of deuterated compounds **20–23** by using ^{13}C and/or ^2H NMR spectroscopy. Nevertheless, the diastereomeric excess was in the range of 0 to 33 % de. Moreover, the stereochemical assignment could not be made unambiguously.

²⁴³ J. Nokami, K. Maruoka, T. Souda, N. Tanaka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9016–9022.

²⁴⁴ a) T. Sagae, S. Ogawa, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4043–4046; b) R. Srinivasan, M. Chandrasekharam, P. V. S. N. Vani, A. Seema Chida, A. K. Singhy, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1853–1858.

²⁴⁵ M. Klawonn, M. K. Tse, S. Bhor, C. Döbler, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *218*, 13–19.

²⁴⁶ Osprian, W. Stampfer, K. Faber, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3779–3785.

²⁴⁷ B. Kang, M. Kim, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6721–6727.

²⁴⁸ K. Akiyama, S. Yamamoto, H. Fujimoto, M. Ishibashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1827–1833.

²⁴⁹ T. Ema, H. Yagasaki, N. Okita, M. Takeda, T. Sakai, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6143–6149.

²⁵⁰ S. Uemura, K. Ohe, S.-I. Fukuzawa, S. R. Patil, N. Sugita, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 67–78.

²⁵¹ H. Shimamura, T. Sunazuka, T. Izuhara, T. Hirose, K. Shiomi, S. Ohmura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 65–67.

²⁵² K. Deng, J. Chalker, A. Yang, T. Cohen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3637–3640.

²⁵³ a) R. O. Hutchins, D. Kandasamy, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2530–2533; b) T. Idas, H. Araki, M. Kikuchi, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2471–2473.

²⁵⁴ G. A. DiLabio, K. U. Ingold, M. D. Roydhouse, J. C. Walton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4319–4322.

²⁵⁵ H. Esaki, F. Aoki, M. Umemura, M. Kato, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4052–4063.

²⁵⁶ Z.-X. Guo, A. N. Cammidge, D. C. Horwell, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5169–5175.

EXPERIMENTAL SECTION

General procedure for the epoxidation of alkenes with MCPBA:

A sample of MCPBA (2 mmol, 70% purity) was added to a solution of alkene (1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed (checked by TLC). CH₂Cl₂ was then added and the solution washed with 2N NaOH, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Products **1**, **18**, and **25-30** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

Epoxide 30: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.31 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.88 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1 H, CHHOAc), 2.94-2.89 (m, 1 H, CHO-), 2.80 (td, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1 H, CHO-), 2.05 (s, 3 H, -OCH₃), 2.06 (m, 2 H, CH₂), 1.53 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 1.45-1.34 (m, 2 H, CH₂), 1.32-1.17 (m, 8 H, CH₂), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 170.7 (C), 64.8 (CH₂), 56.7 (CH), 55.3 (CH), 31.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 20.8 (CH₃), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS ES+: *m/z* calcd for C₁₂H₂₃O₃ [M+H]⁺: 215.1647; found: 215.1638.

General procedure for the preparation of epoxides from ketones:

A solution of ketone (1 mmol), CH₂Br₂ (2 mmol) in THF (15 mL) was cooled to -78 °C and then BuLi (2.5M in hexane, 1.1 mmol) was added dropwise for 5 min. The mixture was stirred for 5 min at -78 °C and then for 24 h at room temperature. AcOEt was added and the organic layer was washed with a saturated solution of NH₄Cl, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Products **31**, **32** and **35** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy.

Epoxide 32: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.57 (s, 2 H, CH₂O), 1.64-1.46 (m, 4 H, CH₂), 1.37-1.25 (m, 8 H, CH₂), 0.90 (m, 6 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 59.7 (C), 52.8 (CH₂), 34.1 (CH₂), 27.2

(CH₂), 23.0 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm. HRMS ES+: *m/z* calcd for C₁₀H₂₁O [M⁺+H] 157.1592, found 157.1587.

General procedure for Ti^{III}-mediated epoxide opening with H₂O as hydrogen source:

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (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 epoxide (1 mmol) and H₂O (10 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Products (**2**, **16**, **21**, **23**, **36-46**) were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy.

General procedure for Ti^{III}-mediated epoxide opening with D₂O as deuterium source:

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (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 epoxide (1 mmol) and D₂O (10 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Deuterated products (**2d**, **5**, **16d**, **21d**, **36d-46d**) were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy.

EXPERIMENTAL SECTION

General procedure for Ti^{III}-catalyzed epoxide opening with H₂O as hydrogen source:

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (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 epoxide (1 mmol), collidine·HCl (7 mmol) and H₂O (10 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Products **23**, **36-28**, **43** and **44-45** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy.

General procedure for Ti^{III}-catalyzed epoxide opening with D₂O as deuterium source:

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (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 epoxide (1 mmol), collidine·DCl (7 mmol) and D₂O (10 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhyd Na₂SO₄ and the solvent removed. Deuterated products **5**, **36d-38d**, **43d** and **44d-45d** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

Compound 5: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂OH), 1.60-1.48 (m, 1 H, CHD), 1.35-1.20 (m, 30 H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 63.1

(CH₂), 32.5 (m, CHD), 32.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.3 (CH₃) ppm. HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₈H₃₅D [M-H₂O]⁺: 253.2880; found: 253.2906.

Compound 36-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.26 (m, 2 H, *aromatic CH*), 7.21-7.16 (m, 3 H, *aromatic CH*), 3.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, PhCH₂CH₂), 1.73-1.57 (m, 3 H, CH₂CH₂CHD) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 142.4 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 62.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 32.0 (m, CHD), 27.6 (CH₂) ppm. HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₀H₁₃DO [M]⁺: 151.1107; found: 151.1114.

Compound 37-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (bs, 1 H, CHOH), 1.74-1.55 (m, 1 H, CHD), 1.54-1.21 (m, 20 H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 69.2 (CH), 32.5 (CH₂), 32.1 (m, CHD), 24.2 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 20.9 (CH₂), 20.9 (CH₂) ppm. HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₂H₂₃DO [M]⁺: 185.1890; found: 185.1888.

Compound 39-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.90–3.75 (m, 3 H, CH₂O), 3.55 (ddd, *J* = 16.5, 10.0, 5.8 Hz, 2 H, CH₂O), 1.73–1.57 (m, 1 H, CHD), 0.89 (s, 18 H, (CH₃)₃C), 0.01 (m, 12 H, CH₃Si) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 70.9 (CH), 67.3 (CH₂), 61.2 (CH₂), 35.3 (m, CD), 26.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 18.5 (C), 18.4 (C), -5.2 (CH₃), -5.2 (CH₃), -5.3 (CH₃), -5.3 (CH₃) ppm.

Compound 40-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.11 (m, 5 H, *aromatic CH*), 4.22–3.90 (m, 3 H, CH₂OAc and CHOH), 2.84–2.71 (m, 1 H, PhCHD), 2.09 (s, 3 H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 171.3 (C), 137.3 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 70.7 (CH), 67.8 (CH₂), 39.9 (m, CHD), 20.9 (CH₃) ppm. HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₁H₁₁DO₂ [M-H₂O]⁺: 177.0900; found: 177.0910.

Compound 41-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.11 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.80

EXPERIMENTAL SECTION

(bs, 1 H, *CHOH*), 2.07 (s, 3 H, *OCH*₃), 1.48-1.38 (m, 1 H, *CHD*), 1.35-1.18 (m, 12 H, *CH*₂), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H, *CH*₂*CH*₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 171.4 (C), 70.0 (CH), 68.9 (CH₂), 33.2 (m, *CHD*), 31.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 14.2 (CH₃) ppm. HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₂H₂₁DO₂ [M-H₂O]⁺: 199.1698; found: 199.1699.

Compound 42-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, *CHHOH*), 3.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, *CHHOH*), 1.26–1.13 (m, 14 H, *CH*₂), 0.86–0.75 (m, 6 H, *CH*₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 68.4 (CH₂), 35.5 (m, CD), 33.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 16.6 (CH₃), 14.2 (CH₃) ppm. LRMS EI+: *m/z* (%): 155 (3) [M⁺-H₂O], 154 (8), 127 (4), 112 (9), 98 (15), 70 (65), 57 (100), 55 (86).

Compound 43-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (s, 2 H, *CH*₂*OH*), 1.39-1.17 (m, 12 H, *CH*₂), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, *CH*₂*CH*₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 65.8 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 23.2 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm (one carbon signal was not observed). HRMS EI+: *m/z* calcd for C₁₀H₁₉D [M-H₂O]⁺: 140.1550; found: 140.1560.

Compound 2: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *aromatic CH*), 7.55 (m, 1 H, *aromatic CH*), 7.42 (t, *J* = 11.1 Hz, 2 H, *aromatic CH*), 4.44 (ddd, *J* = 11.5, 3.0, 1.2 Hz, 2 H, *CH*₂*OBz*), 3.72 (m, 1 H, *CHOH*), 1.90-1.79 (m, 1 H, *CH(CH*₃*)*₂), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, *CHCH*₃), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, *CHCH*₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 167.0 (C), 133.2 (CH), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 74.9 (CH), 67.9 (CH₂), 31.3 (CH), 18.8 (CH₃), 17.9 (CH₃) ppm. HRMS ES+: *m/z* calcd for C₁₂H₁₇O₃ [M+H]⁺: 209.1178; found: 209.1171.

Compound 2-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, *aromatic CH*), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, *aromatic CH*), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, *aromatic CH*), 4.44 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1 H, *CHHOBz*), 4.29 (dd, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1 H, *CHHOBz*), 3.72 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1 H, *CHOH*), 2.30 (bs,

1 H, OH), 1.01 (s, 3 H, CHCH₃), 0.99 (s, 3 H, CHCH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 167.0 (C), 133.2 (CH), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 74.8 (CH), 67.9 (CH₂), 31.3 (m, CD), 18.7 (CH₃), 17.7 (CH₃) ppm. HRMS EI⁺: *m/z* calcd for C₁₂H₁₃DO₂ [M-H₂O]⁺: 191.1057; found: 191.1063.

Compound 44-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (bs, 1 H, CH=C), 3.97 (bs, 2 H, CH₂OH), 2.42-1.90 (m, 3 H, CH₂ and CH), 1.80-1.35 (m, 2 H, CH₂), 1.30-1.15 (m, 2 H, CH₂), 0.88 (s, 6 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 137.5 (C), 123.0 (CH), 67.4 (CH₂), 40.3 (CH)*, 40.2 (CH), 32.3 (CH), 31.7 (m, CD), 28.7 (CH₂)*, 28.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.2 (CH₂)*, 26.1 (CH₂), 20.0 (CH₃)*, 19.9 (CH₃), 19.8 (CH₃)*, 19.6 (CH₃) ppm (asterisks refer to minor isomers). HRMS EI⁺: *m/z* calcd for C₁₀H₁₇DO [M]⁺: 155.1420; found: 155.1422.

Compound 45-d: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.57–5.50 (m, 1 H, CH=C), 3.95 (bs, 1 H, CHOH), 2.01 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1 H, CHH), 1.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, CHH), 1.76 (s, 3 H, CH₃), 1.73-1.57 (m, 1 H, CH₂CHCH₂), 1.45 (dd, *J* = 12.0, 9.6 Hz, 1 H, CHH), 1.33 (ddd, *J* = 12.9, 3.8, 2.9 Hz, 1 H, CHH), 0.88 (s, 3 H, CH₃), 0.86 (s, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 134.6 (C), 125.8 (CH), 68.8 (CH), 35.5 (CH₂), 34.0 (m, CD), 29.1 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.5 (CH₃) ppm. HRMS EI⁺: *m/z* calcd for C₁₀H₁₇DO [M]⁺: 155.1420; found: 155.1420.

Compound 46-d: Mixture of 3:7 *cis/trans* isomers. Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, 2 H, *cis* isomer, CH₂OH), 3.41 (s, 2 H, *trans* isomer, CH₂), 1.84-1.73 (m, 2 H, CH₂), 1.61-1.37 (m, 2 H, CH₂), 1.08-0.85 (m, 5 H, CH₂ and CH), 0.83 (s, 9 H, *trans* isomer, (CH₃)₃C), 0.82 (s, 9 H, *cis* isomer, (CH₃)₃C) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 68.8 (CH₂, *trans* isomer), 63.8 (CH₂, *cis* isomer), 48.5 (CH₂, *cis* isomer), 48.4 (CH₂, *trans* isomer), 40.7 (CH), 40.5 (m, CD), 32.7 (C, *cis* isomer), 32.6 (C, *trans* isomer), 30.1 (CH₂, *cis* isomer), 30.0 (CH₂, *trans* isomer), 27.7 (CH₃, *trans* isomer), 27.6 (CH₃, *cis* isomer), 27.5 (CH₂, *cis* isomer), 26.9 (CH₂, *trans* isomer), 22.2 (CH₂) ppm. LRMS EI⁺: *m/z* (%): 153 (3) [M⁺-H₂O], 138 (5), 114 (22), 96 (81), 82 (32), 67 (35), 57 (100), 55 (46).

EXPERIMENTAL SECTION

Compound 21-d: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic CH), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, CHDCH_2OH), 2.86-2.77 (m, 1 H, CHDCH_2OH), 2.28 (s, 3 H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 169.8 (C), 149.3 (C), 136.3 (C), 130.1 (CH), 121.7 (CH), 63.5 (CH_2), 38.6 (m, CHD), 21.2 (CH_3) ppm. HRMS EI^+ : m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{DO}_3$ [M] $^+$: 181.0849; found: 181.0852.

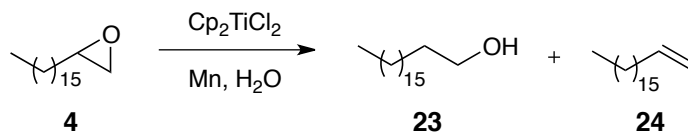
Oxidation of 44 and 45 with PCC:

A solution of allylic alcohol (1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with a sample of PCC (2 mmol) for 3 h at room temperature. Et_2O (40 mL) was added and the mixture was washed twice with NaOH 2N, twice with HCl 2N and then with a saturated solution of NaHCO_3 . The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/ EtOAc , 9:1) to yield ketone **48**^[18] (146 mg, 96%) or aldehyde **49**^[19] (84 mg, 55%).

Synthesis of deuterated tyrosol (22-d):

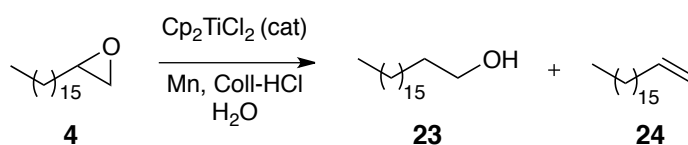
A sample of K_2CO_3 (82 mg, 0.58 mmol) was added to a solution of alcohol **21-d** (36 mg, 0.2 mmol) in MeOH (5 mL) and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. AcOEt (20 mL) was added and the organic layer was washed with water, dried over anhyd Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/ EtOAc , 1:1) to give **22-d**^[6b] (13 mg, 40 %) as a colorless oil.

Optimization of reaction conditions in titanocene(III)-mediated epoxide opening of 4.



Entry	Cp ₂ TiCl ₂ (mmol)	Mn (mmol)	H ₂ O (mmol)	23 (%)	24 (%)
1	2.5	8	10	75	-
2	2.5	8	20	64	-
3	2.5	8	5	42	20
4	2.5	4	10	60	-
5	1.2	8	10	43	-
6	1.2	4	10	40	-
7	1.2	4	5	45	18
8	1.2	4	2.5	25	43

Optimization of reaction conditions in titanocene(III)-catalyzed epoxide opening.



Entry	Cp ₂ TiCl ₂ (mmol)	Mn (mmol)	H ₂ O (mmol)	Coll HCl (mmol)	23 (%)	24 (%)
1	0.4	8	10	2	75	-
2	0.2	8	10	2	75	-
3	0.1	8	10	2	30	60
4	0.2	8	10	1	40	17
5	0.2	8	5	2	45	20
6	0.2	8	2.5	2	38	30
7	0.2	4	10	2	45	55

Measure of the pKa of a mixture of (Cp₂TiCl)₂/MnCl₂:

Apparent pKa value of a mixture of (Cp₂TiCl)₂/MnCl₂ in water was measured using a standard technique. As experiment control we determined the pKa of 2,4,6-collidine and, within the experimental error, we obtained a similar value to the described one (pKa described = 7.43, pKa measured = 7.42).

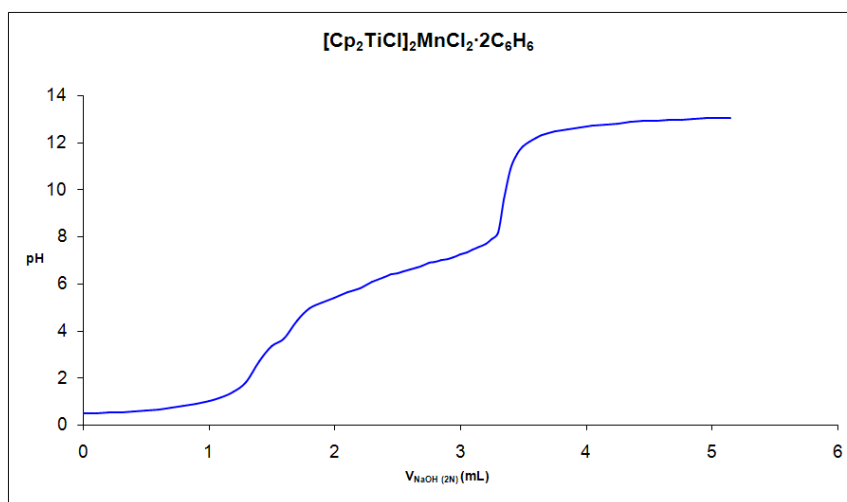


Figure S1. Titration graph of aqueous solutions of (Cp₂TiCl)₂/MnCl₂ (pKa = 6.76)

Analysis of tirosol (22) using 22-d as internal standard

Deuterated tyrosol (**22-d**) has been used in a real analysis of olive-tree leaf extracts.

Sample Preparation: The extraction procedures were as follows: 67 mg of olive-tree leaf extract powder (provided by New Developments in Nutraceuticals, Inc., Spain) was weighted and put into a 10 ml test tube. Then 5 ml methanol was added and the solution was homogenized by vortex for 20 minutes, and centrifuged at 4,500 r.m.p. for 10 minutes. The residual solution was filtered and diluted to 20 ml by methanol. The final solution was filtered through a 0.22 μm micro filter before injected to HPLC analysis.

Separation by HPLC: Separation of phenolic compounds from olive-tree leaf extracts was performed on an Agilent 1200 series Rapid Resolution LC (Agilent Technologies, CA, USA) consisting of vacuum degasser, autosampler, and a binary pump equipped with a C18 analytical column (4.6×150 mm, 1.8 μ m) from Agilent Technologies. Acidified water (0.5% acetic acid v/v) and acetonitrile were used as the mobile phases A and B, respectively. The mobile phase was programmed as follows: gradient elution 10% B to 30% B in 10 minutes, from 30% to 40% in 8 minutes, from 40% to 50% in 3 minutes, from 50% to 90% in 3 minutes, and from 90% to 10% in 2 minutes. A 8 min re-equilibration time was used after each analysis. The flow rate used was set at 0.80 mL/min throughout the gradient. The effluent from the HPLC column was splitted using a T-type phase separator before being introduced into the mass spectrometer (split ratio=1:3). Thus in this study the flow which arrived into the ESI-TOF-MS detector was 0.2 mL/min. The column temperature was maintained at 25 °C and the injection volume was 10 μ L.

ESI-TOF-MS Analysis: The HPLC system was coupled to a micrOTOF (Bruker Daltonics, Bremen, Germany), an orthogonal-accelerated TOF mass spectrometer (oaTOF-MS), equipped with an ESI interface. Parameters for analysis were set using negative ion mode with spectra acquired over a mass range from m/z 50 to 1000. The optimum values of the ESI-MS parameters were: capillary voltage, +4.5 kV; drying gas temperature, 190 °C; drying gas flow, 7.0 L/min; and nebulizing gas pressure, 21.7 psi. The mass data of the molecular ions were processed through the software Data Analysis 4.0 (Bruker Daltonics, Bremen, Germany).

3.3. Mixed disproportionation versus radical trapping in Ti(III)-promoted epoxide openings.

General details:

For all reactions with titanocene(III) the solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **31**,²⁵⁷ **35**,²⁵⁸ **1**,²³¹ **51**,²⁵⁹ **52**,¹⁸ **54**,²⁶⁰ **55**,²⁶¹ **56**,²⁶² **58**,²⁶³ **59**,²⁶⁴ **60**,⁷ **25**,²⁶⁵ **63**,²⁶⁶ **27**,²⁶⁷ **68**,²⁶⁸ and **66**.²⁶⁹

General procedure for the preparation of epoxides (31 and 35) from ketones:

A solution of ketone (1 mmol), CH₂Br₂ (2 mmol) in THF (15 mL) was cooled to -78 °C and then BuLi (2.5M in hexane, 1.1 mmol) was added dropwise for 5 min. The mixture was stirred for 5 min. at -78 °C and then for 24 h at rt. Then, AcOEt was then added and the organic layer was washed with saturated solution of NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. In this manner products **31-35** were obtained, subsequently purified by flash chromatography on silicagel (mixtures of hexane: EtOAc) and finally characterized by spectroscopic techniques.

²⁵⁷ Osprian, I.; Stampfer, W.; Faber, K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3779–3785.

²⁵⁸ Weijers, C.; Koenst, P. M.; Franssen, M.; Sudhoelter, E. Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 3106–3114.

²⁵⁹ Davis, C. E.; Bailey, J. L.; Lockner, J. W.; Coates, R. M. J. Org. Chem. 2003, 68, 75–82.

²⁶⁰ Nakatsuji, Y.; Nakamura, T.; Yonetani, M.; Yuya, H.; Okahara, M. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 531–538.

²⁶¹ Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3277–3289.

²⁶² Oppolzer, W.; Flachsmann, F. Helv. Chim. Acta 2001, 84, 416–430.

²⁶³ Cavalli, J. F.; Tomi, F.; Bernardini, A. F.; Casanova, J. Phytochem. Anal. 2004, 15, 275–279.

²⁶⁴ Oshida, M.; Nakamura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. Chem. Pharm. Bull. 2008, 56, 404–406.

²⁶⁵ Nokami, J.; Maruoka, K.; Souda, T.; Tanaka, N. Tetrahedron 2007, 63, 9016–9022.

²⁶⁶ Molinaro, C.; Jamison, T. F. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8076–8077.

²⁶⁷ Klawonn, M.; Tse, M. K.; Bhor, S.; Döbler, C.; Beller, M. J. Mol. Catal. A 2004, 218, 13–19.

²⁶⁸ Becker, N.; Carrera, E. M. Org. Lett. 2007, 9, 3857–3858.

²⁶⁹ Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1681–1687.

General procedure for the preparation of epoxides (1, 51-53, 25, 63, 26, 27 and 62) from alkenes:

A sample of MCPBA (2 mmol, 70% purity) was added to a solution of epoxide (1 mmol) in CH₂Cl₂, and the mixture was stirred at rt until the starting material was consumed (TLC analysis). CH₂Cl₂ was then added and the solution was washed with 2N NaOH, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. In this manner products **1**, **51-53**, **25**, **63**, **26**, **27** and **62** were obtained, purified by flash chromatography on silicagel (mixtures of hexane: EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

Compound 53: Colourless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.70 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (bs, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.60 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 171.1 (C), 166.2 (C), 132.9 (CH), 130.9 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 80.8 (CH), 62.7 (CH₂), 60.9 (CH), 57.6 (C), 53.4 (CH), 45.2 (CH), 37.9 (C), 36.8 (CH₂), 34.9 (C), 27.7 (CH₃), 23.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 16.8 (CH₃), 15.4 (CH₃); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₄H₃₂O₅Na [M⁺⁺Na] 423.2147, found 423.2144.

Compound 62: Mixture 2:8 of *Z*:*E* isomers. Colourless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.03 (dd, *J* = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 172.1 (C), 55.6 (CH), 54.2 (CH), 53.0 (CH, *Z* isomer), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 51.9 (CH, *Z* isomer), 38.5 (CH₂), 33.8 (CH₂, *Z* isomer), 20.4 (CH₃), 20.2 (CH₃, *Z* isomer), 17.3 (CH₃), 13.1 (CH₃, *Z* isomer); HRMS (ES⁺) *m/z* calcd for C₁₀H₁₇O₅ [M+H]⁺ 217.1076, found 217.1072.

General procedure for Ti-promoted epoxide openings:

Thoroughly 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 epoxide (1 mmol) in THF (1 mL) was then added and the mixture was stirred for 6-18 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO_4 and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. Products **3**, **54-61** and **24** and **65-71** were purified by flash chromatography on silicagel (mixtures of hexane: EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

Compound 3: Colourless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.15 (bs, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.45-4.23 (m, 3H), 1.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 162.0 (C), 143.8 (C), 133.4 (CH), 130.1 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 113.1 (CH_2), 73.9 (CH), 67.9 (CH_2), 18.9 (CH_3); HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [M-OH] $^+$ 190.0994, found 190.0974.

Compound 61: Colourless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (bs, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.58 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 171.3 (C), 166.2 (C), 147.7 (C), 132.9 (CH), 130.9 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 110.8 (CH_2), 81.1 (CH), 73.3 (CH), 61.4 (CH_2), 48.9 (CH), 46.7 (CH), 38.8 (C), 38.0 (C), 36.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.2 (CH_3), 24.2 (CH_2), 21.1 (CH_3), 16.9 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}^+\text{+Na}$] 423.2147, found 423.2144.

General procedure for Ti-catalyzed epoxide openings:

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (1 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me_3SiCl (4 mmol) were then added and the mixture was stirred for 12-18 h. The reaction was then quenched with a saturated solution of KHSO_4 and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. Products **57**, **59**, **65**, **24**, **69**, and **70** were purified by flash chromatography on silicagel (mixtures of hexane: EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

3.4 Mn(0)-Mediated chemoselective reduction of aldehydes; Application to the Synthesis of α -Deuterioalcohols

General Details:

For all reactions with manganese, solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on NMR 400 MHz spectrometer in CDCl_3 . Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet) coupling constant (Hz), and integration. Peak assignments were made with the aid of DEPT method. The stereochemistry of the new stereogenic centers derived from the inclusion of a deuterium atom in the structure were not determined. The following known compounds were isolated as pure samples and showed ^1H and ^{13}C NMR spectra matching those of the reported compounds: **75**,²⁷⁰ **86**,²⁷¹ **87**,²⁷² **89**,²⁷³ **90**,²⁷⁴ **92**,²⁷⁵ **93**,²⁷⁶ **97d**,²⁷⁷ **100d**,²⁷⁸ **102d**,²⁷⁹ **106**,²⁸⁰ **112**,²⁸¹ **114**.²⁸²

General procedure for the reduction of aldehydes in the presence of water/D₂O:

Completely deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of coll·HCl (2 mmol) and Mn dust (Acros, 317442500) (8 mmol) under an Ar atmosphere. A solution of aldehyde (1 mmol) and water or D₂O (10 mmol) in 1 mL of THF was then added. The almost neutral mixture (pH =

²⁷⁰ Jiménez-González, L.; García-Muñoz, S.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8762-8769.

²⁷¹ Dickschat, J. S.; Helmke, E.; Schulz, S. *Chem. & Biodiv.* **2005**, *2*, 318-353.

²⁷² Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419.

²⁷³ Furber, M.; Taylor, R. J. K.; Burford, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1809-1815.

²⁷⁴ Qin, X.; Tzvetkov, T.; Liu, X.; Lee, D. -C.; Yu, L.; Jacobs D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13232- 13233.

²⁷⁵ Campestrini, S.; Di Furia, F.; Modena, G.; Bortolini, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3658-3660.

²⁷⁶ Wang, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10573-10574.

²⁷⁷ Wang, Q.; Sheng, X.; Horner, J. H.; Newcomb, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10629-10636.

²⁷⁸ Than, C.; Morimoto, H.; Williams, P. G.; Chehade, K. A. H.; Andres, D. A.; Spielmann, H. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3602-3605.

²⁷⁹ Cane, D. E.; Oliver, J. S.; Harrison, P. H. M.; Abell, C.; Hubbard, B. R.; Kane, C. T.; Lattman, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4513-4524.

²⁸⁰ Mitsudome, T.; Umetani, T.; Nosaka, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481-485.

²⁸¹ Kang, B.; Kim, M.; Lee, J.; Do, Y.; Chang S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6721-6727.

²⁸² Castro, B. R. *Organic Reactions*; Hoboken: NJ (USA), 1983, p. 29.

6) was stirred for 8-10 h at rt. AcOEt was added and the organic layer washed with a saturated solution of acidic KHSO_4 ($\text{pH} = 1$)²³ before being dried with anhyd Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane) to give the corresponding alcohol. Products **73**, **97-116**, **97d**, **100d**, **102d-104d**, **109d-110d**, and **112d** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane: EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

General procedure for the preparation of aldehydes by Dess-Martin oxidation (GP 1).

Dess-Martin Periodinane (DMP) (2 mmol) was added to a solution of alcohol (1 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). The mixture was stirred for 2-6 h at rt. Then, the solvent was partially removed, Et_2O (30 mL) was added and the mixture was washed with a 1:1 mixture of a saturated solution of NaHCO_3 and 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (mixtures of EtOAc/Hexane) to give the corresponding aldehyde.

Compound 73d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.76 (bs, OH), 1.54 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 2H), 1.38-1.18 (m, 14H), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 63.1 (CHD), 32.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3);

Compound 98: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 173.8 (C), 155.6 (C), 132.3 (CH), 131.3 (CH), 121.8 (C), 120.7 (CH), 117.9 (CH), 63.4 (CH_2), 21.0 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ [M^+] 166.0630, found 166.0638.

Compound 103d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz,

EXPERIMENTAL SECTION

2H), 1.85-1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 141.9 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 62.3 (CHD), 34.3 (CH_2), 32.2 (CH_2); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{DO}$ [M^+] 137.0951, found 137.0947.

Compound 104d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.13 (m, 4H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 131.4 (C), 124.9 (CH), 61.4 (CHD), 40.1 (CH_2), 37.4 (CH_2), 29.4 (CH), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_3), 19.7 (CH_3), 17.8 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{DO}$ [M^+] 157.1577, found 157.1576.

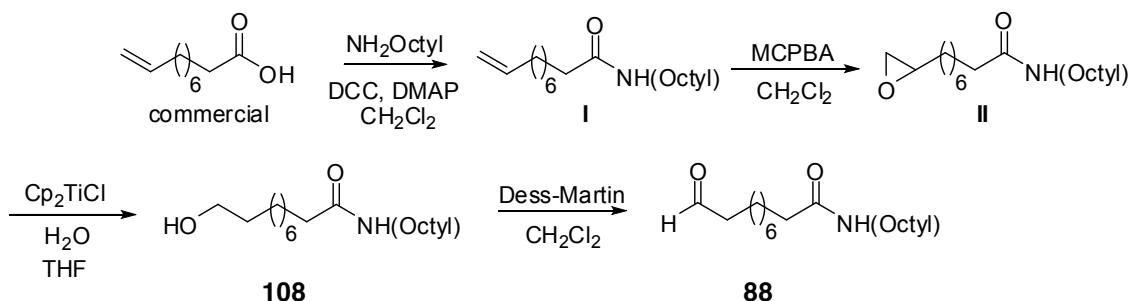
Compound 109d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.48-1.16 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 63.2 (CHD), 34.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 25.9 (CH_2); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{DOBr}$ [M^+] 251.0995, found 251.0968.

Compound 110d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.94 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 2H), 3.69-3.49 (m, 2H), 2.02 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.74 (s, 1H, OH), 1.54 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 2H), 1.41-1.18 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 139.3 (CH), 114.2 (CH_2), 63.1 (CHD), 33.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.8 (CH_2); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{DO}$ [M^+] 157.1577, found 157.1561.

Compound 112d: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67-3.54 (m, 2H), 2.88 (dt, $J = 5.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 63.0 (CHD), 52.5 (CH), 47.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2); HRMS (EI) m/z

calcd for C₁₀H₁₉DO₂ [M⁺] 173.1526, found 173.1529.

Synthesis of aldehyde 88.



Synthesis of amide I:

N-octylamine (520 mg, 4.0 mmol) was added to a solution of commercial 9-decenoic acid (460 mg, 2.7 mmol), DCC (870 mg, 4.0 mmol) and DMAP (680 mg, 5.4 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture was stirred at rt for 18 h. Then, water was added and the mixture was extracted with EtOAc, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 3/7) to give I (504 mg, 66 %).

Compound I: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.72 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 4.95 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.23 (m, 22H), 0.85 (t, *J* = 6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 173.0 (C), 139.0 (CH₂), 114.4 (CH), 39.4 (CH₂), 36.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₈H₃₅NONa [M⁺⁺Na] 304.2719, found 304.2722.

Synthesis of amide II:

A sample of MCPBA (893 mg, purity 70%, 3.6 mmol) was added to a solution of I (504 mg, 1.8 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) and the mixture was stirred at rt for 6 h. Then, the organic layer was washed with 2N NaOH,

EXPERIMENTAL SECTION

dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 4/6) to give epoxide **II** (325 mg, 61 %).

Compound II: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (bs, 1H), 3.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66-1.38 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 22H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 172.9 (C), 52.3 (CH), 47.1 (CH_2), 39.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Na}$ [M^++Na] 320.2668, found 320.2675.

Synthesis of alcohol **108**:

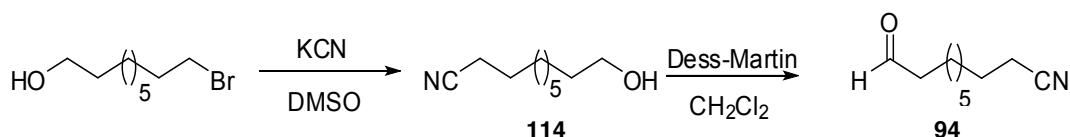
Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (730 mg, 2.9 mmol) and Mn dust (426 mg, 7.8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of epoxide **II** (290 mg, 0.97 mmol) and water (175 mg, 9.7 mmol) in THF (2 mL) was added, and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was then quenched with 2N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 4/6) to give alcohol **108** (225 mg, 77 %).

Compound 108: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (bs, 1H), 3.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 22H), 0.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 173.1 (C), 62.8 (CH_2), 39.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Na}$ [M^++Na] 322.2824, found 322.2826.

Preparation of aldehyde 88:

According to GP1, **88** was obtained (180 mg, 81 %).

Compound 88: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 5.55 (bs, 1H), 3.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.40 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62-1.44 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 22H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 191.2 (C), 172.9 (C), 43.8 (CH_2), 39.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.9 (CH_2), 14.0 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Na}$ [M^{++}Na] 320.2668, found 320.2662

Preparation of aldehyde 94**Synthesis of alcohol 114:**

A sample of KCN (330 mg, 5.1 mmol) was added to a solution of commercial 1-bromo-9-decanol (400 mg, 1.7 mmol) in DMSO (15 mL) and the mixture was stirred at rt for 22 h. Then, Et_2O (30 mL) was added and the organic layer was washed with water, dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography ($\text{EtOAc}/\text{Hexane}$, 4/6) to give alcohol **114**¹³ (260 mg, 84 %) as a colorless oil.

Synthesis of aldehyde 94:

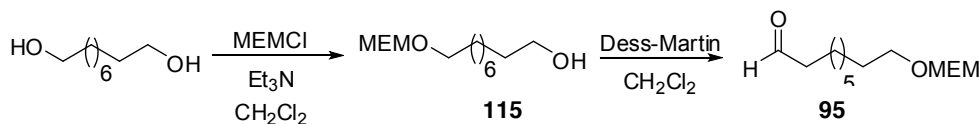
According to GP1, **94** was obtained (190 mg, 83 %).

Compound 94: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 2.41 (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.29 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 190.0 (C),

EXPERIMENTAL SECTION

95.1 (C), 43.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.0 (CH₂), 22.0 (CH₂); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₀H₁₇NONa [M⁺+Na] 190.1208, found 190.1216.

Synthesis of aldehyde **95**



Synthesis of alcohol **115**:

A sample of MEMCl (0.43 ml, 3.75 mmol) was added to a solution of commercial 1,9-nonanediol (500 mg, 3.12 mmol) and NaH (150 mg, 60% purity, 3.75 mmol) in dry CH₂Cl₂ (25 mL) and the mixture was stirred at rt for 16 h. Then, AcOEt (30 mL) was added and the organic layer was washed with water, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 1/1) to give alcohol **115** (338 mg, 40%).

Compound 115: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 95.8 (CH₂), 72.2 (CH₂), 68.3 (CH₂), 67.0 (CH₂), 59.3(CH₃), 44.2 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 22.4 (CH₂); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₃H₂₈O₄Na [M⁺+ Na] 271.1885, found 271.1887.

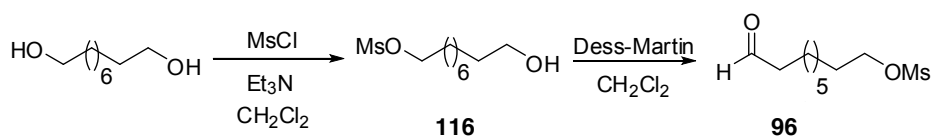
Synthesis of aldehyde **95**:

According to GP1, **95** was obtained (60%).

Compound 95: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 2.41 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.40-1.26 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 203.1 (CH), 95.8 (CH₂), 72.2 (CH₂), 68.3 (CH₂), 67.0 (CH₂), 59.3(CH₃), 44.2 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.5

(CH₂), 22.4 (CH₂); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₆O₄ [M⁺] 246.1831, found 246.1842.

Synthesis of aldehyde **96**



Synthesis of alcohol **116**:

A sample of MsCl (0.2 ml, 2.5 mmol) was added to a solution of commercial 1,9-nonanediol (500 mg, 3.12 mmol) and Et₃N (0.43 ml, 3.12 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture was stirred at rt for 16 h. Then, the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/Hexane, 4/6) to give alcohol **116** (432 mg, 53%). **Compound 116**: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 70.2 (CH₂), 63.0 (CH₂), 37.3 (CH₃), 32.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.4 (CH₂); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₀H₂₂O₄Na [M⁺⁺Na] 261.1137, found 261.1135.

Synthesis of aldehyde **96**:

According to GP1, **96** was obtained (70%).

Compound 96: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 11H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 203.0 (CH), 70.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 37.7 (CH₃), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.3 (CH₂); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₀H₂₀O₄S [M⁺] 236.1082, found 236.1085.

Chapter 2.

1. Combining the Power of TiIII-Mediated Processes for Easy Access to Hydroxylated Polycyclic Terpenoids: Synthesis of Sesterstatin 1 and C–D Rings of Aspergilloxide.

General Details.

Deoxygenated solvents and reagents were used for all reactions involving [TiCp₂Cl]. THF was freshly distilled from Na. CH₂Cl₂ was freshly distilled from P₂O₅. Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel 50. Yields refer to analytically pure samples. NMR spectra were recorded in a NMR 400 MHz spectrometer. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **166**,^{42a} **167**,²⁸³ **168**,²⁸⁴ **171**,^{42a} **172**,²⁸³ and **204**.²⁸⁵

General procedure for Barbier-type prenylations of aldehydes mediated by Ti^{III}.

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of titanocene(IV) complex **170** (1.5 mmol, protocol A) or titanocene(IV) complex [TiCl₂(*t*BuC₅H₄)₂] (1.5 mmol, protocol B) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (**166-169**) (1 mmol) in THF (2 mL) was added. Subsequently, prenyl's type chloride (**163-165**) (2 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 3-12 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd. Na₂SO₄) and the solvent removed. Products **171-179** were purified by flash

²⁸³ G. R. Labadie, R. Viswanathan, C. D. Poulter, J. Org. Chem. 2007, 72, 9291 – 9297.

²⁸⁴ A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, M. del Mar Herrador, E. M. Sµnchez, J. F. Arteaga, J. Mex. Chem. Soc. 2006, 50, 149 – 156.

²⁸⁵ E. E. van Tamelen, R. G. Nadeau, Bioorg. Chem. 1982, 11, 197 – 218.

chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for acetylation of polyprenes 171-179:

To a solution of the corresponding polyprene (1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL), DMAP (1.2 mmol) and Ac_2O (1.2 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2-6 h. Then, the solvent was removed. Products **180-188** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedures for epoxidation of polyprenes 180-188:

Procedure (a): To a solution of acetylated polyprene (**180, 181, 183** or **184**) (1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL), MCPBA (1.1 mmol, 70% purity) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 1-4 h. Then, CH_2Cl_2 was added, and the mixture was washed with 2N NaOH, dried over anhyd. Na_2SO_4 , and the solvent was removed. Products **189, 190, 192, and 193** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

Procedure (b): Powdered NBS (1.1 mmol) was gradually added to a solution of the corresponding polyprene (**182, 185-188**) (1 mmol) in a mixture of THF/water (40 mL, 1:1) at 0° C. The reaction was stirred for 30 min, diluted with EtOAc, washed with water, dried over anhyd. Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was dissolved in 0.5 M methanolic K_2CO_3 (5 mL) and stirred for 6 h at room temperature. The methanolic solution was then diluted with EtOAc, washed with water, dried over anhyd. Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to

EXPERIMENTAL SECTION

flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) to yield the epoxides **191, 194-197**.

General procedure for Ti^{III}-catalysed bioinspired cyclisations:

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of epoxide (1 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (4 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was then quenched with 2N HCl (except in the case of compound **202**, where brine was used) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. Products **198-206** obtained were isolated by flash chromatography of the residue (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques. Results are depicted in Table 3.

Compounds from Barbier- type reactions

169: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.35 (s, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.67–2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.91–1.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 195.5 (CH), 154.3 (CH), 139.6 (C), 87.0 (C), 72.1 (CH), 67.6 (C), 41.6 (CH₂), 30.2 (CH₃), 24.7 (CH₂), 9.2 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₀H₁₃O: 149.0966 [M⁺-OH]; found: 149.0960.

173: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 166.6 (C), 143.0 (C), 139.1 (C), 132.9 (CH), 131.7

(C), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 124.2 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 76.1 (CH), 61.6 (CH₂), 39.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 26.6 (CH₂), 25.8 (CH₃), 17.7 (CH₃), 16.4 (CH₃), 12.6 (CH₃); HRMS (EI) m/z calcd for C₂₂H₂₉O₂: 325.2162 [M⁺-OH]; found: 325.2170.

174: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 14.2, 11.6 Hz, 2H), 5.10–5.04 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz 1H), 2.32–2.13 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95–1.74 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.1 (C), 141.8 (CH), 137.3 (C), 134.9 (C), 125.5 (CH), 120.2 (CH), 113.3 (CH₂), 82.9 (C), 77.2 (CH), 39.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 23.7 (CH₃), 22.3 (CH₃), 22.0 (CH₂), 18.1 (CH₃), 11.8 (CH₃); HRMS (ES) m/z calcd for C₁₇H₂₈O₃Na: 303.1936 [M⁺⁺Na]; found: 303.1930.

175: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01–3.95 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.38–2.15 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 137.8 (C), 135.0 (C), 125.5 (C), 125.3 (CH), 120.2 (CH), 87.7 (C), 77.2 (CH), 71.6 (CH), 68.2 (C), 43.1 (CH₂), 34.4 (CH₂), 30.0 (CH₃), 26.0 (CH₂), 23.2 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.0 (CH₃, one isomer), 11.9 (CH₃, one isomer); HRMS (EI) m/z calcd for C₁₅H₂₃O: 219.1749 [M⁺-OH]; found: 219.1740.

176: 1:1 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.40–5.28 (m, 2H), 5.15–5.01 (m, 2H), 4.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.32–2.06 (m, 10H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (bs, 6H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.3 (C), 142.0 (C), 138.6 (C), 137.5 (C), 131.8 (C), 125.5 (CH), 124.4 (CH), 120.3 (CH), 118.8 (CH), 76.6 (CH), 61.6 (CH₂), 40.1 (CH₂), 39.3 (CH₂), 34.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.2 (CH₃), 17.9 (CH₃), 16.7 (CH₃), 16.5 (CH₃), 12.0 (CH₃); HRMS (ES) m/z calcd for C₂₂H₃₆O₃Na: 371.2556 [M⁺⁺Na]; found: 371.2567.

EXPERIMENTAL SECTION

177: 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.73 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.16–5.04 (m, 3H), 4.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10–1.93 (m, 8H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.6 (C), 143.0 (C), 139.1 (C), 135.3 (C), 132.9 (CH), 131.3 (C), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 119.6 (CH), 119.5 (CH), 76.1 (CH), 61.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 39.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 25.7 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.4 (CH_3), 16.1 (CH_3), 12.6 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2$: 393.2794 [$\text{M}^+ - \text{OH}$]; found: 393.2791.

178: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.96 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18–5.09 (m, 2H), 5.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.34–2.15 (m, 2H), 2.14–1.97 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.94–1.72 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 170.0 (C), 141.8 (CH), 138.6 (C), 137.3 (C), 131.7 (C), 125.4 (CH), 124.3 (CH), 120.1 (CH), 113.3 (CH_2), 82.9 (C), 77.0 (CH), 45.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 39.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.7 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.0 (CH_2), 17.8 (CH_3), 16.4 (CH_3), 11.8 (CH_3); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$: 371.2556 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]; found: 371.2561.

179: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.30 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 2H), 5.12–4.98 (m, 3H), 4.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.30–2.08 (m, 4H), 2.08–1.95 (m, 8H), 1.99 (s, 3H), 1.96–1.88 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 170.0 (C), 140.7 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 134.1 (C), 130.1 (C), 124.2 (CH), 123.4 (CH), 123.1 (CH), 119.2 (CH), 117.6 (CH), 76.0 (CH), 60.4 (CH_2), 38.8 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.1 (CH_2), 33.1 (CH_2), 27.7 (CH_3), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.7 (CH_2 , one isomer), 24.6 (CH_2 , one isomer), 19.9 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.4 (CH_3), 15.3 (CH_3), 15.0 (CH_3), 10.7 (CH_3); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Na}$: 439.3188 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]; found: 439.3171.

Compounds from acetylation reaction

180: 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46–2.24 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.2 (C), 166.5 (C), 139.1 (C), 134.6 (C), 133.0 (CH), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 121.5 (CH), 118.8 (CH), 77.9 (CH), 61.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 21.3 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.9 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$: 257.1536 [$\text{M}^+\text{-OAc}$]; found: 257.1539.

181: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40–2.17 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0 (C), 170.2 (C), 141.7 (C), 133.9 (C), 133.3 (C), 127.5 (CH), 119.2 (CH), 118.6 (CH), 78.9 (CH), 61.3 (CH_2), 38.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 20.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 16.4 (CH_3), 12.0 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 322.2144 [M^+]; found: 322.2138.

182: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.71 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.36–2.28 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 165.1 (C), 161.5 (C), 134.0 (C), 133.3 (C), 127.9 (CH), 126.4 (C), 125.4 (C), 124.7 (CH), 123.4 (CH), 119.2 (CH), 116.5 (CH), 113.7 (CH), 72.9 (CH), 56.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 21.7 (CH_2), 20.7 (CH_3), 16.3 (CH_3), 12.7 (CH_3), 11.3 (CH_3), 7.9 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2$: 325.2162 [$\text{M}^+\text{-OAc}$]; found: 325.2167.

EXPERIMENTAL SECTION

183: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.94 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.17–5.01 (m, 3H), 4.96 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.39–2.14 (m, 2H), 2.07–1.92 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91–1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.3 (C), 169.9 (C), 141.7 (CH), 134.1 (C), 133.3 (C), 127.7 (CH), 119.3 (CH), 113.3 (CH_2), 82.8 (C), 79.0 (CH), 39.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.7 (CH_3), 22.2 (CH_3), 22.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.0 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 322.2144 [M^+]; found: 322.2143.

184: 55:45 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38–2.15 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.73–1.67 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.5 (C), 134.3 (C, one isomer), 134.2 (C, one isomer), 133.7 (C, one isomer), 133.6 (C, one isomer), 127.8 (CH, one isomer), 127.7 (CH, one isomer), 119.3 (CH, one isomer), 119.2 (CH, one isomer), 87.6 (C, one isomer), 87.6 (C, one isomer), 79.3 (C, one isomer), 79.2 (CH, one isomer), 71.6 (CH), 68.1 (C, one isomer), 68.0 (C, one isomer), 42.8 (CH_2 , one isomer), 42.8 (CH_2 , one isomer), 31.6 (CH_2), 30.0 (CH_3 , one isomer), 29.9 (CH_3 , one isomer), 25.8 (CH_3), 23.2 (CH_2 , one isomer), 23.2 (CH_2 , one isomer), 21.4 (CH_3 , one isomer), 21.4 (CH_3 , one isomer), 18.0 (CH_3), 12.1 (CH_3 , one isomer), 12.0 (CH_3 , one isomer); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$: 261.1855 [$\text{M}^+\text{-OH}$]; found: 261.1845.

185: 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.45–5.27 (m, 2H), 5.16–4.94 (m, 3H), 4.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43–2.19 (m, 3H), 2.18–2.09 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97–1.91 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 171.3 (C), 170.5 (C), 142.0 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 133.5 (C), 127.8 (CH), 124.4 (CH), 119.4 (CH), 118.8 (CH), 79.2 (CH), 61.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 39.21 (CH_2), 31.81 (CH_3), 26.89 (CH_3), 26.06 (CH_3), 26.05 (CH_3), 25.90 (CH_2), 21.51 (CH_2), 21.25

(CH₂), 16.68 (CH₃), 16.44 (CH₃), 12.31 (CH₃); HRMS (ES) *m/z* calcd for C₂₄H₃₈O₄Na: 413.2668 [M⁺+Na]; found: 413.2653.

186: 1:1 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.12–5.01 (m, 3H), 4.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.09–1.99 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97–1.85 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.2 (C), 166.5 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 135.1 (C), 132.9 (CH), 131.3 (C), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 121.5 (CH), 118.7 (CH), 77.9 (CH), 61.3 (CH₂), 39.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 21.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.4 (CH₃), 16.0 (CH₃), 13.0 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₉H₄₀O₄: 452.2927 [M⁺]; found: 452.2921.

187: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.19–5.11 (m, 2H), 5.11–5.04 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.31–2.27 (m, 2H), 2.11–1.93 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94–1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.54 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.4 (C), 170.0 (C), 141.8 (CH), 137.9 (C), 133.4 (C), 131.5 (C), 127.7 (CH), 124.3 (CH), 119.3 (CH), 113.4 (CH₂), 82.9 (C), 79.1 (CH), 39.9 (CH₂), 39.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.7 (CH₃), 22.3 (CH₃), 22.1 (CH₂), 21.4 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.4 (CH₃), 12.1 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₈O₄: 390.2770 [M⁺]; found: 390.2774.

188: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 3H), 5.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.40–2.18 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, 2H), 2.07–2.00 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98–1.91 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.0 (C), 170.2 (C), 141.7 (C), 137.8 (C), 135.1 (C), 133.4 (C), 131.2 (C), 127.6 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 119.2 (CH), 118.7 (CH),

EXPERIMENTAL SECTION

79.0 (CH), 61.3 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 17.7 (CH₃), 16.5 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.0 (CH₃), 12.1 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₇H₄₃O₂: 399.3263 [M⁺-OAc]; found: 399.3268.

Compounds from selective epoxidation reaction

189: 1:1 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.76 (s, 2H), 5.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98–1.83 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.28–1.23 (m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.3 (C, one isomer), 170.2 (C, one isomer), 166.7 (C), 138.9 (C, one isomer), 138.7 (C, one isomer), 133.2 (CH), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 122.0 (CH, one isomer), 121.9 (CH, one isomer), 76.1 (CH, one isomer), 76.0 (CH, one isomer), 61.4 (CH₂, one isomer), 61.3 (CH₂, one isomer), 61.0 (CH, one isomer), 61.0 (CH, one isomer), 58.5 (C, one isomer), 58.1 (C, one isomer), 33.0 (CH₂, one isomer), 32.9 (CH₂, one isomer), 24.9 (CH₃, one isomer), 24.8 (CH₃, one isomer), 21.4 (CH₃, one isomer), 21.4 (CH₃, one isomer), 19.2 (CH₃, one isomer), 19.2 (CH₃, one isomer), 13.2 (CH₃, one isomer), 13.2 (CH₃, one isomer); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁O₃: 273.1491 [M⁺-OAc]; found: 273.1498.

190: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.35–5.26 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 2H), 2.1–2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, one isomer), 2.06 (s, 3H, one isomer), 2.05 (s, 3H), 1.95–1.78 (m, 2H), 1.70 (s, 3H, one isomer), 1.63 (s, 3H, one isomer), 1.55 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H, one isomer), 1.26 (s, 3H, one isomer); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.2 (C, one isomer), 171.1 (C, one isomer), 170.3 (C, one isomer), 170.1 (C), 141.7 (C), 133.3

(C, one isomer), 133.1 (C, one isomer), 128.0 (CH, one isomer), 127.8 (CH, one isomer), 118.9 (CH), 77.0 (CH, one isomer), 76.9 (CH, one isomer), 61.5 (CH), 61.1 (CH₂), 58.2 (C, one isomer), 57.9 (C, one isomer), 39.0 (CH₂, one isomer), 39.0 (CH₂, one isomer), 32.9 (CH₂, one isomer), 32.8 (CH₂, one isomer), 25.9 (CH₂, one isomer), 25.9 (CH₂, one isomer), 24.9 (CH₃, one isomer), 24.8 (CH₃, one isomer), 21.2 (CH₃), 19.1 (CH₃, one isomer), 19.0 (CH₃, one isomer) 16.6 (CH₃, one isomer), 16.6 (CH₃, one isomer), 12.3 (CH₃, one isomer), 12.2 (CH₃, one isomer); HRMS (ES) m/z calcd for C₁₉H₃₀O₅Na: 361.1991 [M⁺]; found: 361.1203.

191: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.35–2.17 (m, 2H), 2.08–1.91 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (ddd, J = 17.5, 8.8, 4.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.2 (C), 166.5 (C), 139.0 (C, one isomer), 138.9 (C, one isomer), 137.5 (C), 133.0 (CH), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 121.6 (CH, one isomer), 121.6 (CH, one isomer), 119.4 (CH, one isomer), 119.3 (CH, one isomer), 77.8 (CH, one isomer), 77.8 (CH, one isomer), 64.0 (CH, one isomer), 64.0 (CH, one isomer), 61.3 (CH₂), 58.3 (C), 36.5 (CH₂), 31.6 (CH₂, one isomer), 31.6 (CH₂, one isomer), 27.6 (CH₂, one isomer), 27.5 (CH₂, one isomer), 25.0 (CH₃), 21.3 (CH₃), 18.8 (CH₃), 16.4 (CH₃), 13.0 (CH₃, one isomer), 13.0 (CH₃, one isomer); HRMS (EI) m/z calcd for C₂₂H₂₉O₃: 341.2117 [M⁺-OAc]; found: 341.2110.

192: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 (ddd, J = 17.6, 11.0, 2.5 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.36–5.24 (m, 1H), 5.19–5.09 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.06 (s, 3H, one isomer), 2.05 (s, 3H, one isomer), 2.01 (s, 3H), 1.95–1.72 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H, one isomer), 1.26 (s, 3H, one isomer); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.9 (C, one isomer), 171.8 (C, one isomer), 171.7 (C), 143.4 (CH), 134.9 (C, one isomer), 134.7 (C, one isomer), 129.7 (CH, one

EXPERIMENTAL SECTION

isomer), 129.6 (CH, one isomer), 115.1 (CH₂), 84.5 (CH, one isomer), 84.5 (CH, one isomer), 62.8 (CH, one isomer), 62.8 (CH, one isomer), 59.9 (C, one isomer), 59.6 (C, one isomer), 41.0 (CH₂), 34.6 (CH₂, one isomer), 34.5 (CH₂, one isomer), 26.5 (CH₂, one isomer), 26.5 (CH₂, one isomer), 25.4 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 23.1 (CH₃, one isomer), 23.0 (CH₃, one isomer), 20.7 (CH₃, one isomer), 20.7 (CH₃, one isomer), 13.8 (CH₃, one isomer), 13.8 (CH₃, one isomer); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₇O₃: 279.1960 [M⁺-OAc]; found: 279.1968.

193: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ = 5.62-5.49 (m, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 2.79–2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.42–2.16 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, one isomer), 2.05 (s, 3H, one isomer), 1.97–1.77 (m, 2H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H, one isomer), 1.25 (s, 3H, one isomer); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.2 (C), 133.3 (C, one isomer), 133.1 (C, one isomer), 128.2 (CH, one isomer), 128.1 (CH, one isomer), 127.9 (CH, one isomer), 127.8 (CH, one isomer), 87.5 (C), 77.0 (CH, one isomer), 76.9 (CH, one isomer), 71.6 (CH), 61.1 (CH, one isomer), 61.0 (CH, one isomer), 58.3 (C), 42.7 (CH₂, one isomer), 42.7 (CH₂, one isomer), 32.6 (CH₂, one isomer), 32.5 (CH₂, one isomer), 30.0 (CH₃, one isomer), 29.9 (CH₃, one isomer), 24.8 (CH₃, one isomer), 24.7 (CH₃, one isomer), 23.2 (CH₂, one isomer), 23.2 (CH₂, one isomer), 21.3 (CH₃), 19.0 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₃O₃: 235.1698 [M⁺-OAc]; found: 235.1700.

194: 1:1 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.45–2.04 (m, 10H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.1 (C), 170.3 (C), 141.7 (C), 136.8 (C, one isomer), 136.8 (C, one isomer), 133.3 (C), 127.6 (CH, one isomer), 127.5 (CH, one isomer), 119.8 (CH, one isomer), 119.7 (CH, one isomer), 118.6 (CH), 78.9 (CH, one isomer), 78.9 (CH, one isomer), 64.1 (CH), 64.0 (CH, one isomer), 61.3

(CH₂, one isomer), 61.2 (CH₂, one isomer), 58.4 (C), 38.9 (CH₂), 36.3 (CH₂, one isomer), 36.2 (CH₂, one isomer), 31.6 (CH₂, one isomer), 31.6 (CH₂, one isomer), 27.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 24.7 (CH₃, one isomer), 24.6 (CH₃, one isomer), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.7 (CH₃, one isomer), 16.4 (CH₃), 16.2 (CH₃), 12.1 (CH₃, one isomer), 12.0 (CH₃, one isomer); HRMS (ES) *m/z* calcd for C₂₄H₃₈O₅Na: 429.2611 [M⁺⁺Na]; found: 429.2624.

195: 1:1 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.18–5.08 (m, 2H), 5.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.46–2.27 (m, 4H), 2.18–1.94 (m, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 170.0 (C), 169.2 (C), 137.8 (C), 137.3 (C), 133.4 (C), 123.8 (CH), 120.4 (CH), 117.8 (CH), 76.9 (CH), 63.3 (CH), 59.9 (CH₂), 57.4 (C), 38.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 24.0 (CH₃), 20.3 (CH₃), 20.1 (CH₃), 17.9 (CH₃), 15.4 (CH₃), 15.1 (CH₃), 11.9 (CH₃); HRMS (ES) *m/z* calcd for C₂₄H₃₈O₅Na: 429.2611 [M⁺⁺Na]; found: 429.2609. During the epoxidation reaction, the benzoate group was hydrolysed. The free alcohol was subsequently acetylated as described in Experimental Section.

196: 55:45 mixture of stereoisomers; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.94 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.18–4.99 (m, 4H), 2.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.44–2.19 (m, 2H), 2.20–2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92–1.64 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.3 (C), 169.9 (C), 141.7 (CH), 136.9 (C), 133.3 (C), 127.8 (CH, one isomer), 127.7 (CH, one isomer), 119.9 (CH), 113.3 (CH₂), 82.8 (C), 78.9 (CH, one isomer), 78.8 (CH, one isomer), 64.1 (CH, one isomer), 64.0 (CH, one isomer), 58.3 (C), 39.4 (CH₂), 36.4 (CH₂, one isomer), 36.4 (CH₂, one isomer), 31.6 (CH₂), 27.6 (CH₂, one isomer), 27.5 (CH₂, one isomer), 25.0 (CH₃), 23.7 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.0 (CH₂), 21.4 (CH₃), 18.8 (CH₃), 16.3 (CH₃), 12.1 (CH₃, one isomer), 12.0 (CH₃, one

EXPERIMENTAL SECTION

isomer); HRMS (EI) m/z calcd for $C_{22}H_{35}O_3$: 347.2586 [$M^+ - OAc$]; found: 347.2590.

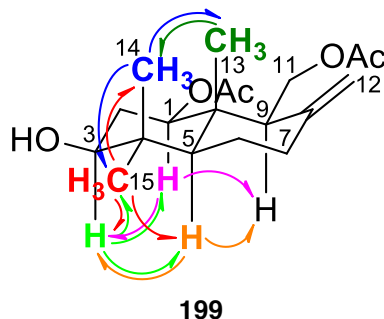
197: 55:45 mixture of stereoisomers; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.36 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.38–2.17 (m, 2H), 2.16–2.07 (m, 4H), 2.06–2.00 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.0 (C), 170.2 (C), 141.7 (C), 137.7 (C), 134.2 (C), 133.4 (C), 127.6 (CH), 124.8 (CH), 119.3 (CH), 118.7 (CH), 79.0 (CH), 64.2 (CH), 61.3 (CH₂), 58.3 (C), 39.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 36.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 18.8 (CH₃), 16.5 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.0 (CH₃), 12.2 (CH₃); HRMS (EI) m/z calcd for $C_{29}H_{46}O_5$: 474.3345 [M^+]; found: 474.3349.

Compounds from Ti^{III} -catalysed cyclisation reaction

198: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.45–1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.6 (C), 132.2 (C), 132.1 (CH), 129.5 (C), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 119.6 (CH), 73.1 (CH), 63.1 (CH₂), 47.9 (CH), 36.4 (C), 31.0 (CH₂), 25.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 17.6 (CH₃); HRMS (ES) m/z calcd for $C_{17}H_{22}O_3Na$: 297.1461 [$M^+ + Na$]; found: 297.1465.

199: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.86 (s, 1H), 4.73 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 4.15–4.06 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 1H), 2.18–2.02 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.70–1.46 (m, 4H), 1.28–1.06 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.7 (C), 170.8 (C), 146.7 (C), 106.5 (CH₂), 77.5 (CH), 75.3 (CH), 63.3 (CH₂), 54.9

(CH), 52.5 (CH), 43.2 (C), 39.2 (C), 37.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 28.3 (CH₃), 23.2 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.2 (CH₃), 15.2 (CH₃), 11.5 (CH₃); NOE-dif experiences: proton irradiated (nOe observed): H1 (H2 α , H3, H9), H3 (H1, H2 α , H5, H3-15), H3-14 (H2 β , H6 β , H11, H3-13, H3-15), H3-15 (H3, H5, H6 α , H3-14); HRMS (ES+) *m/z* calcd for C₁₉H₃₁O₅: 339.2166 [M⁺+1]; found: 339.2173.



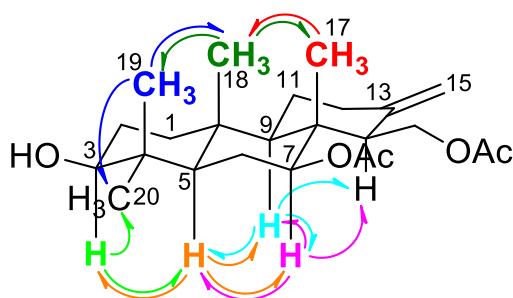
200: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.11–2.00 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.72–1.66 (m, 2H), 1.39–1.30 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 166.7 (C), 133.5 (CH), 132.5 (C), 130.6 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 123.9 (CH), 79.1 (CH), 63.4 (CH₂), 53.7 (CH), 49.6 (CH), 38.9 (C), 37.9 (CH₂), 36.1 (C), 28.2 (CH₃), 27.5 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.8 (CH₃), 15.4 (CH₃), 14.9 (CH₃); HRMS (ES+) *m/z* calcd for C₂₂H₃₁O₃: 343.2267 [M⁺+1]; found: 343.2277.

201: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.31 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 2.15–2.06 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95 (ddd, *J* = 11.6, 11.1, 6.4 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.69 (dd, *J* = 14.2, 9.2 Hz, 2H), 1.41–1.27 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 169.9 (C), 141.1 (C), 120.6 (CH), 76.4 (CH), 74.8 (CH), 56.4 (CH), 39.5 (C), 39.2 (C), 38.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 27.2 (CH₃), 24.4 (CH₃), 20.4 (CH₃), 19.8 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₈O₃: 280.2038 [M⁺]; found: 280.2041.

EXPERIMENTAL SECTION

202: 1:1 mixture of isomers at C-8. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.0, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00-1.55 (m, 5H), 1.31 (s, 3H, one isomer), 1.25 (s, 3H, one isomer), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H, one isomer), 0.83 (s, 3H, one isomer), 0.82 (s, 3H, one isomer); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.0 (C), 136.0 (CH, one isomer), 135.9 (CH, one isomer), 135.3 (CH, one isomer), 135.1 (CH, one isomer), 76.9 (CH, one isomer), 76.8 (CH, one isomer), 75.4 (CH), 73.8 (C), 52.1 (CH, one isomer), 52.0 (one isomer), 44.7 (C), 43.7 (CH_2 , one isomer), 43.6 (CH_2 , one isomer), 40.9 (C), 32.5 (CH_2), 30.0 (C), 29.9 (CH_3), 28.3 (CH_3), 21.6 (CH_3 , one isomer), 21.5 (CH_3 , one isomer), 21.2 (CH_2), 15.8 (CH_3 , one isomer), 15.7 (CH_3 , one isomer), 15.4 (CH_3 , one isomer), 15.3 (CH_3 , one isomer); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 319.1879 [M^++Na]; found: 319.1894.

203: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 4.82 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77–1.33 (m, 8H), 1.09 (dd, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 171.4 (C), 170.5 (C), 146.5 (C), 107.7 (CH_2), 80.8 (CH), 78.5 (CH), 62.9 (CH_2), 58.4 (CH), 54.8 (CH), 51.9 (CH), 43.3 (C), 38.7 (C), 38.3 (CH_2), 37.2 (C), 37.1 (CH_2), 27.8 (CH), 27.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 15.8 (CH_3), 15.3 (CH_3), 11.8 (CH_3); NOE-dif experiences: proton irradiated (nOe observed): H3 (H5, H3-20), H5 (H3, H7, H9), H7 (H5, H9, H14), H9 (H5, H7, H14), H3-17 (H3-18), H3-18 (H3-17, H3-19), H3-19 (H3-18, H3-20); HRMS (ES) m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$: 406.2719 [M^+]; found: 406.2725.

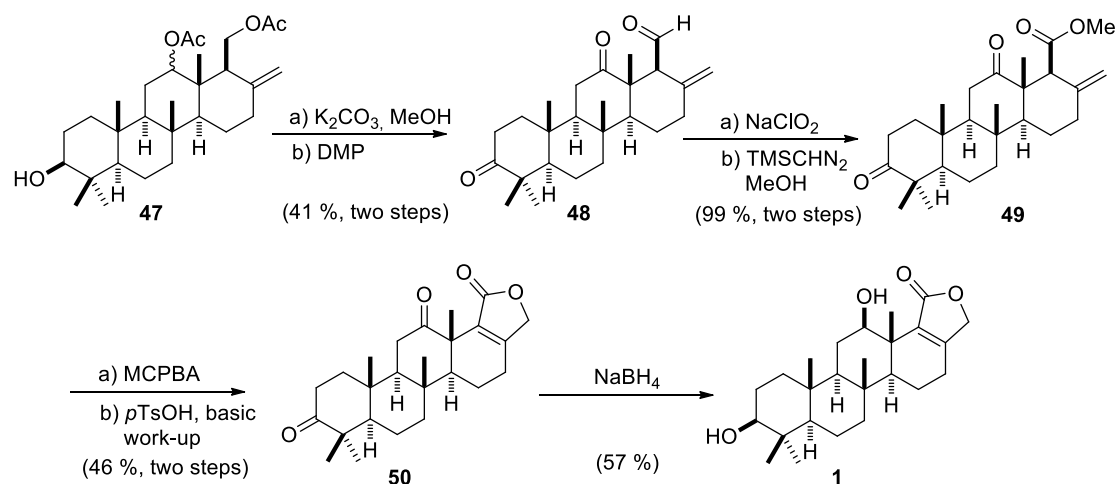


203

204: *Cis* isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.30-5.24 (m, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.72, (s, 3H), 1.64–1.46 (m, 8H), 1.43–1.27 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.8 (C), 141.4 (C), 122.0 (CH), 80.3 (CH), 78.8 (CH), 58.7 (CH), 47.2 (CH), 40.3 (CH_2), 38.6 (C), 38.5 (C), 38.3 (C), 38.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 27.9 (CH_3), 27.5 (CH_2), 25.2 (CH_3), 23.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.3 (CH_2), 20.0 (CH_3), 15.9 (CH_3), 15.3 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}$: 289.2526 [$\text{M}^+ - \text{OAc}$]; found: 289.2509. *Trans* isomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.30 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 2.19–1.90 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.69–1.48 (m, 4H), 1.35–1.19 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 171.1 (C), 142.1 (C), 121.8 (CH), 81.4 (CH), 78.7 (CH), 63.3 (CH), 52.6 (CH), 40.5 (C), 39.9 (CH_2), 39.1 (C), 38.8 (C), 38.2 (CH_2), 34.4 (CH_2), 28.1 (CH_3), 27.4 (CH_2), 25.3 (CH_3), 24.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 20.1 (CH_2), 16.2 (CH_3), 15.6 (CH_3), 15.3 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}$: 289.2526 [$\text{M}^+ - \text{OAc}$]; found: 289.2509.

EXPERIMENTAL SECTION

206: 1:1 mixture of stereoisomers; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.89 (bs, 1H, one isomer), 4.81 (bs, 1H, one isomer), 4.68 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H, one isomer), 4.43 (bs, 1H, one isomer), 4.34 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.67-2.29 (m, 4H), 1.99 (s, 3H, one isomer), 1.98 (s, 3H, one isomer), 1.97 (s, 3H, one isomer), 1.96 (s, 3H, one isomer), 1.86-1.28 (m, 14H), 0.97 (s, 3H, one isomer), 0.96 (one isomer), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H, one isomer), 0.78 (s, 3H, one isomer), 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 171.6 (C, one isomer), 171.5 (C, one isomer), 170.7 (C, one isomer), 170.6 (C, one isomer), 146.8 (C, one isomer), 146.2 (C, one isomer), 108.2 (CH_2 , one isomer), 107.8 (CH_2 , one isomer), 81.2 (CH), 78.9 (CH), 63.1 (CH_2 , one isomer), 60.8 (CH_2 , one isomer), 59.1 (CH, one isomer), 57.3 (CH, one isomer), 55.4 (CH, one isomer), 55.4 (CH, one isomer), 55.0 (CH, one isomer), 54.4 (CH, one isomer), 52.9 (C, one isomer), 52.3 (CH, one isomer), 43.5 (C, one isomer), 43.4 (C, one isomer), 42.0 (CH_2 , one isomer), 41.8 (CH_2 , one isomer), 39.0 (C, one isomer), 38.9 (C, one isomer), 38.1 (CH_2 , one isomer), 38.0 (CH_2 , one isomer), 37.8 (C, one isomer), 37.8 (C, one isomer), 37.3 (CH_2 , one isomer), 37.2 (CH_2 , one isomer), 37.1 (C, one isomer), 28.0 (CH_3 , one isomer), 28.0 (CH_3 , one isomer), 27.3 (CH_2 , one isomer), 24.1 (CH_2 , one isomer), 22.5 (CH_2 , one isomer), 22.4 (CH_2 , one isomer), 21.8 (CH_3 , one isomer), 21.6 (CH_3 , one isomer), 21.1 (CH_3 , one isomer), 21.0 (CH_3 , one isomer), 18.1 (CH_2 , one isomer), 18.0 (CH_2 , one isomer), 17.3 (CH_3 , one isomer), 17.0 (CH_3 , one isomer), 16.3 (CH_3 , one isomer), 16.3 (CH_3 , one isomer), 15.3 (CH_3 , one isomer), 15.3 (CH_3 , one isomer), 11.8 (CH_3 , one isomer); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Na}$: 497.3237 [M^{++}Na]; found: 497.3241.

SYNTHESIS OF SESTERTATIN 1

Synthesis of 210: To a solution of alcohol **206** (223 mg, 0.47 mmol) in MeOH (5 mL), K_2CO_3 (260 mg, 1.88 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, the solvent was removed, and Et_2O was added. The organic layer was washed with water, dried over anhyd. Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/ EtOAc , 6/4) to yield triol compound (151 mg, 82%), which was immediately used in the next step. To a solution of triol (151 mg, 0.38 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), Dess-Martin Periodinane (DMP) (983 mg, 2.28 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. Then, the solvent was removed, Et_2O was added. The organic layer was washed with a solution 1:1 of saturated NaHCO_3 and 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over anhyd. Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/ EtOAc , 6/4) to yield ketoaldehyde **210** (75 mg, 50%); colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.77–2.28 (m, 6H), 2.10–1.71 (m, 4H), 1.69–1.53 (m, 4H), 1.49–1.39 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 216.7 (C), 214.2 (C), 201.4 (CH), 143.3 (C), 111.8 (CH_2), 61.2 (CH), 59.8 (CH), 59.7 (CH), 54.8 (CH), 54.5 (C), 47.4 (C), 40.6 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.0

EXPERIMENTAL SECTION

(C), 37.5 (C), 36.2 (CH₂), 35.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 26.7 (CH₃), 21.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.1 (CH₂), 16.7 (CH₃), 15.7 (CH₃), 15.5 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₆O₃: 384.2664 [M⁺]; found: 384.2662.

Preparation of ketoester 211: A solution of NaClO₂ (165 mg, 1.45 mmol) and NaH₂PO₄ · H₂O (146 mg, 1.07 mmol) in water (3 mL) was slowly added to a mixture of **210** (70 mg, 0.18 mmol) and 1-hexene (0.034 mL) in *t*BuOH (7 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, and the solvent was then removed. The mixture was extracted with EtOAc, the organic solution was washed with brine and dried (anhyd. Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was solved in anhydrous MeOH (2 mL) and TMSCH₂N₂ (0.19 mL, 0.39 mmol) were added at 0°C, and the mixture was stirred for 3 h. Then, the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 6/4) to yield ester **211** (80 mg, 99% two steps); colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.91 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06–3.00 (m, 1H), 2.78–2.63 (m, 2H), 2.56–2.38 (m, 6H), 2.28–2.19 (m, 2H), 1.96–1.80 (m, 4H), 1.65–1.50 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 216.8 (C), 213.8 (C), 173.0 (C), 143.2 (C), 110.4 (CH₂), 60.6 (CH), 60.4 (CH), 56.2 (CH), 54.9 (CH), 54.3 (C), 51.5 (CH₃), 47.4 (CH₂), 40.7 (C), 38.5 (CH₂), 38.2 (CH₂), 37.5 (CH₂), 35.7 (C), 35.5 (C), 33.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.1 (CH₃), 16.8 (CH₃), 15.8 (CH₃), 14.3 (CH₃); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈O₄: 414.2770 [M⁺]; found: 414.2786.

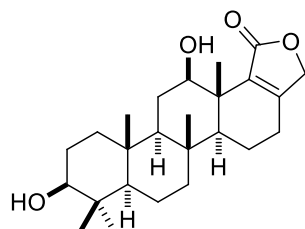
Synthesis of ketolactone 212: A sample of MCPBA (67 mg, 0.28 mmol, 70% purity) was added to a solution of **211** (80 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. Then, CH₂Cl₂ was added and the organic layer was washed with solution 2N NaOH, dried (anhyd. Na₂SO₄), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 7/3) to yield the corresponding epoxides (60 mg, 73%);

A mixture of these epoxides (25 mg, 0.06 mmol) and *p*TsOH·H₂O (34 mg, 0.18 mmol) in CHCl₃ (10 mL) was heated under reflux for 3 h. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (anhyd. Na₂SO₄), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 4/6) to yield ketolactone **212** (15 mg, 62%); colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.70 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.99–2.85 (m, 1H), 2.58–2.19 (m, 5H), 2.00–1.80 (m, 3H), 1.73–1.57 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.47–1.21 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 216.7 (C), 209.8 (C), 171.2 (C), 160.5 (C), 131.3 (C), 71.1 (CH₂), 63.1 (CH), 58.8 (CH), 55.0 (CH), 51.5 (C), 47.4 (C), 40.7 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.3 (C), 38.0 (C), 35.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 26.7 (CH₃), 25.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.1 (CH₂), 17.3 (CH₂), 17.2 (CH₃), 15.8 (CH₃); HRMS (ES) *m/z* calcd for C₂₅H₃₄O₄Na: 421.2349 [M⁺+Na]; found: 421.2341.

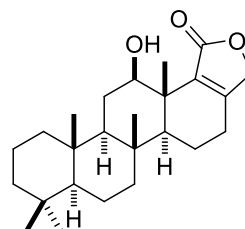
Preparation of scalarane 207: To a solution of **212** (7 mg, 0.02 mmol) in MeOH (2 mL), NaBH₄ (4 mg, 0.1 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. Then, water was slowly added, and the mixture extracted with EtOAc. The organic layer was dried (anhyd. Na₂SO₄), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 6/4) to yield scalarane **207** (4 mg, 57%) and its epimer at C-12 (3 mg, 43%). Sesterstatin 1 (**207**): colorless oil; its ¹H and ¹³C NMR spectra matched with previously described in DMSO-*d*₆.¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.94 (bs, OH), 4.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.51–2.14 (m, 4H), 2.00–1.35 (m, 13H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). This ¹H NMR spectrum matched in the key signals for the lactone moiety with previously described for the analogue compound scalareolide,² also recorded in CDCl₃, confirming the propose structure for our compound.

EXPERIMENTAL SECTION

- Key signal for **207**: 1.13 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H).
- Key signal for scalarolide: 1.13 (s, 3H); 3.67 (dd, $J = 11, 5$ Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H).

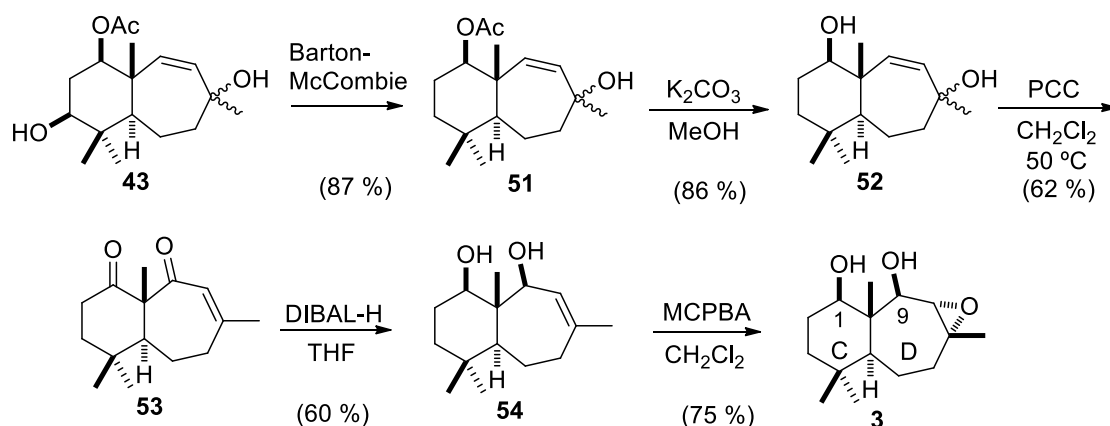


Sesterstatin 1



Scalarolide

12-epi- sesterstatin 1: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.68$ (bs, 1H), 4.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.65 (bs, OH), 3.20 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.46–2.18 (m, 4H), 1.95–1.34 (m, 13H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.6$ (C), 165.5 (C), 134.0 (C), 79.0 (CH), 71.5 (CH_2), 70.1 (CH), 55.5 (CH), 51.9 (CH), 50.0 (CH), 41.7 (CH_2), 40.7 (C), 39.0 (C), 38.2 (CH_2), 37.6 (C), 36.8 (C), 28.1 (CH_3), 27.4 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 21.9 (CH_3), 18.0 (CH_2), 17.0 (CH_3), 17.0 (CH_2), 16.2 (CH_3), 15.3 (CH_3); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$: 425.2662 [M^++Na]; found: 425.2662.

SYNTHESIS OF C-D RINGS MODEL OF ASPERGILLOXIDE

Preparation of acetate 213: DMAP (13 mg, 0.1 mmol) and *O*-pentafluorophenyl chlorothionoformate (27 mg, 0.1 mmol) were added to a solution of alcohol **202** (20 mg, 0.067 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Then, the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with water, the mixture extracted with CH_2Cl_2 , dried (anhyd. Na_2SO_4), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 75/25) to yield the thiocarbonate derivative (33 mg, 94%), that was immediately used in the next step. A solution of the thiocarbonate derivative (33 mg, 0.063 mmol) in benzene (3 mL) was slowly added to a mixture of $H\text{SnBu}_3$ (55 mg, 0.19 mmol) and AIBN (2 mg, 0.013 mmol) in benzene (27 mL) and the new mixture was refluxed for 2 h. Then, the solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 75/25) to yield acetate **213** (16 mg, 92%); colorless oil; 1:1 mixture of isomers at C-8; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.45-5.35 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.91 (s, 3H, one isomer), 0.90 (s, 3H, one isomer); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.3 (C), 139.2 (CH, one isomer), 139.1 (CH, one isomer), 134.8 (CH, one isomer), 134.7 (one isomer), 80.2 (CH), 71.9 (C, one isomer), 71.8 (C, one isomer), 52.3 (CH), 42.1 (CH_2 , one isomer), 42.0 (CH_2 ,

EXPERIMENTAL SECTION

one isomer), 39.9 (CH₂, one isomer), 39.8 (CH₂, one isomer), 34.9 (C), 33.0 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.0 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₂), 21.5 (CH₂), 16.7 (CH₃), 16.0 (CH₃); HRMS (ES) *m/z* calcd for C₁₇H₂₈O₃Na: 303.1930 [M⁺+Na]; found: 303.1933.

Synthesis of diol 214: To a solution of acetate **213** (16 mg, 0.057 mmol) in MeOH (5 mL), K₂CO₃ (24 mg, 0.17 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then, the solvent was removed, and OEtAc was added. The organic layer was washed with water, dried (anhyd. Na₂SO₄), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 6/4) to yield diol **214** (12 mg, 86%) as a 1:1 mixture of isomers at C-8; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.89 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, one isomer), 5.82 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, one isomer), 5.42 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.31 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.11-1.37 (m, 10H), 1.30 (s, 6H, one isomer), 1.07 (s, 3H, one isomer), 0.99 (s, 3H, one isomer), 0.89 (s, 3H, one isomer), 0.88 (s, 3H, one isomer), 0.86 (s, 3H, one isomer), 0.82 (s, 3H, one isomer); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 140.2 (CH), 137.4 (CH, one isomer), 134.9 (CH, one isomer), 134.1 (CH, one isomer), 78.7 (CH, one isomer), 77.9 (CH, one isomer), 73.7 (C, one isomer), 71.8 (C, one isomer), 53.5 (CH, one isomer), 51.9 (CH), 45.9 (C, one isomer), 45.4 (C, one isomer), 43.4 (CH₂, one isomer), 41.9 (CH₂), 40.2 (CH₂, one isomer), 40.0 (CH₂, one isomer), 34.8 (CH₃, one isomer), 32.9 (CH₃, one isomer), 30.6 (CH₃, one isomer), 30.0 (CH₃, one isomer), 27.9 (CH₂), 21.9 (CH₂, one isomer), 21.8 (CH₃, one isomer), 21.7 (CH₃, one isomer), 21.6 (CH₂, one isomer), 14.5 (CH₃, one isomer), 14.2 (CH₃, one isomer); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₅: 205.1951 [M⁺-O₂H₂]; found: 205.1965.

Synthesis of diketone 215: To a solution of diol **214** (117 mg, 0.496 mmol) in dry CH₂Cl₂ (25 mL), 4Å molecular sieves (1.2 g) and PCC (1.17 g, 4.96 mmol) were added, and the mixture was stirred at 50 °C for 72 h. Then, the solvent was removed and the residue was submitted to flash

chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 7/3) to yield diketone **215** (71 mg, 62%); colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.91-5.77 (m, 1H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.50-1.96 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 210.2 (C), 202.6 (C), 151.6 (C), 127.0 (CH), 66.6 (C), 49.2 (CH), 39.5 (CH_2), 37.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.2 (C), 31.3 (CH_3), 26.5 (CH_3), 22.81 (CH_2), 22.72 (CH_3), 17.61 (CH_3); HRMS (ES) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 234.1620 [M^+]; found: 234.1616.

Synthesis of model compound 209: DIBAL-H (904 mg, 1.59 mmol) was added to a solution of diketone **215** (115 mg, 0.496 mmol) in dry THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, water and Et_2O were added, and the mixture was washed with 2N HCl and water, dried (anhyd. Na_2SO_4), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 7/3) to yield the corresponding diol **216** (70 mg, 60%), that was immediately used in the next step. A sample of MCPBA (70 mg, 0.28 mmol, 70% purity) was added to a solution of the diol (60 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then, CH_2Cl_2 was added and the organic layer was washed with 2N NaOH, dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc, 65/35) to yield **209** (45 mg, 75%); colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.82 (bs, OH), 4.46 (bs, OH), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.50 (d, J = 6.3, 1H), 2.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.52-1.21 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 84.0 (CH), 76.8 (CH), 67.8 (CH), 60.3 (C), 56.2 (CH), 46.4 (C), 39.8 (CH_2), 36.2 (CH_2), 34.8 (C), 33.9 (CH_3), 26.3 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_2), 9.8 (CH_3); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2$: 237.1855 [$\text{M}^+ - \text{OH}$]; found: 237.1865.

2. Titanocene(III)-catalyzed 6-exo versus 7 endo cyclizations of epoxydiprenes.

General procedure for alkyne addition:

To a solution of the corresponding alkyne (2 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C, *n*BuLi (2 mmol, 2.5 M solution in hexanes) was added and the mixture was stirred for 30 min. Then, the corresponding ketone (1 mmol) was added and the solution was stirred for additional 1 h at 0 °C. Finally, Ac₂O (6 mmol) was added and the mixture was allowed to rise to room temperature and stirred overnight. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with saturated solution of NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for Grignard compounds addition:

To a solution of the corresponding ketone (1 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C, the corresponding Grignard compound (2 mmol) was added and the mixture was stirred for 1h. Then, Ac₂O (6 mmol) was added and the mixture was allowed to rise to room temperature and stirred overnight. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with saturated solution of NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for vinyl bromides addition:

To a solution of the corresponding vinyl bromide (2 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C, *t*BuLi (4 mmol, 1.7 M solution in pentane) was added and the mixture was stirred for 30 min. Then, the corresponding ketone (1 mmol) was added and the solution was stirred for additional 10 min at -

78 °C and 1 h at 0 °C. Finally, Ac₂O (6 mmol) was added and the mixture was allowed to rise to room temperature and stirred overnight. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with saturated solution of NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for epoxidation with MCPBA (Method A):

See pag. 243. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for epoxidation with NBS (Method B):

See pag. 243. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for alkyne hydrogenation:

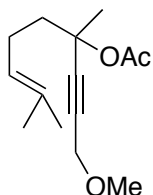
To a mixture of the corresponding alkyne (1 mmol), Mn dust (8 mmol), and NH₄Cl (3 mmol) in THF (10 ml), water (10 mL) was added, and the new mixture was immediately sealed and stirred at room temperature for 72-96 h. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with saturated solution of NH₄Cl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed. The products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

General procedure for Ti^{III}-catalysed bioinspired cyclisations:

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of epoxide (1 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me₃SiCl (4 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was then quenched with 2N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. The products obtained were isolated by flash chromatography of the residue (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

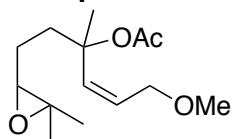
General procedure for titanocene(III)-promoted cyclization in the presence of a hydrogen atom donor:

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl₂Cp₂] (1.5 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). Then, a solution of epoxide (1 mmol), and water or MeOH (10 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was then quenched with KHSO₄ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent removed. The products obtained were isolated by flash chromatography of the residue (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques.

New compounds.**Compound 275:**

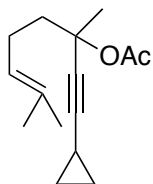
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.3 (C), 132.2 (C), 123.3 (CH_3), 86.8 (C), 81.1 (C), 75.1 (C), 59.9 (CH_2), 57.4 (CH_3), 41.5 (CH_2), 26.5 (CH_3), 25.7 (CH_3), 23.1 (CH_2), 21.9 (CH_3), 17.6 (CH_3).

Compound 236:

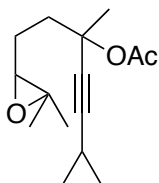
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.54 – 5.50 (m, 2H), 4.12 – 4.09 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.92 – 1.91 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C), 134.4 (CH), 128.1 (CH), 82.6 (C), 69.0 (CH_2), 63.9 (CH), 58.4 (CH_3), 36.7 (CH_2), 25.2 (CH_3), 24.9 (CH_3), 23.6 (CH_2), 22.0 (CH_3), 18.6 (CH_3).

Compound 276:

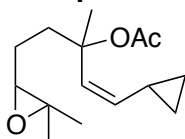
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 0.77 – 0.71 (m, 2H), 0.67 – 0.62 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C), 132.0 (C), 123.7 (CH), 89.0 (C), 75.9 (C), 75.6 (C), 41.8 (CH_2), 26.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 23.3 (CH_2), 22.2 (CH_3), 17.7 (CH_3), 8.5 (CH_2), -0.3 (CH).

Compound 277:

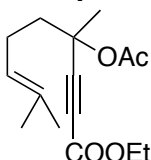
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 0.73 – 0.66 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (C), 89.3 (C), 75.5 (C), 75.0 (C), 63.8 (CH), 58.3 (C), 38.6 (CH_2), 26.8 (CH_3), 24.9 (CH_3), 24.2 (CH_2), 22.0 (CH_3), 18.6 (CH_3), 8.4 (CH_2), -0.5 (CH).

Compound 238:

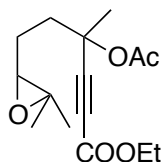
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (dd, $J = 19.1, 14.3$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 19.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 0.73 – 0.66 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C), 135.5 (CH), 130.5 (CH), 82.4 (C), 64.2 (CH), 58.4 (C), 37.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.9 (CH_3), 23.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 18.6 (CH_3), 10.3 (CH_3), 7.7 (CH_2).

Compound 278:

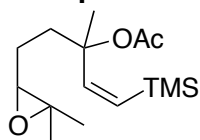
^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.29 – 4.06 (m, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C), 153.4 (C), 132.7 (C), 122.8 (CH), 86.7 (C), 77.2 (C), 73.9 (C), 62.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 22.8 (CH_2), 21.7 (CH_3), 17.7 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Compound 245:

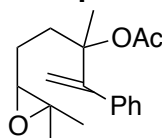
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 – 4.17 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.21 – 1.91 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.30 – 1.26 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (C), 153.3 (C), 86.1 (C), 73.6 (C), 73.3 (C), 63.5 (CH), 62.2 (CH_2), 58.5 (C), 37.8 (CH_2), 25.9 (CH_3), 24.9 (CH_3), 23.9 (CH_2), 21.6 (CH_3), 18.7 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Compound 243:

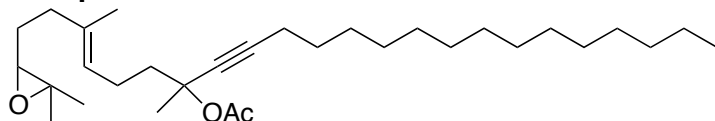
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (dd, J = 19.1, 14.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 19.1, 4.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.03 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, cdcl_3) δ 169.5 (C), 148.5 (CH), 127.7 (CH), 83.4 (C), 63.8 (CH), 58.2 (C), 35.9 (CH_2), 24.8 (CH_3), 23.8 (CH_2), 22.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), -1.3 (CH_3).

Compound 242:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.00 (m, 5H), 5.25 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 2.64 (td, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C), 152.3 (C), 140.8 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 115.5 (CH_2), 84.1 (C), 64.0 (CH), 58.5 (C), 36.2 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.4 (CH_3), 23.7 (CH_2), 22.1 (CH_3), 18.7 (CH_3).

Compound 279:

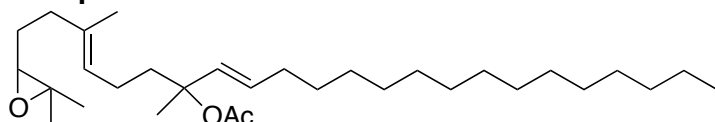
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.71 (m, 2H), 1.66

EXPERIMENTAL SECTION

(s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.29 – 1.24 (m, 24H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C), 134.8 (C), 124.2 (CH), 86.0 (C), 80.4 (C), 75.9 (C), 64.3 (CH), 58.4 (C), 41.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 23.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.9 (CH₂), 16.0 (CH₃), 14.2 (CH₃).

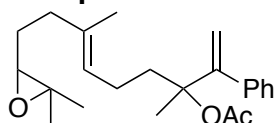
Compound 263:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43 (dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.15 (t, 1H), 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 – 1.16 (m, 24H), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C), 134.8 (C), 132.6 (CH), 131.3 (CH), 124.2 (CH), 82.0 (C), 64.3 (CH), 58.4 (C), 41.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 23.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.9 (CH₂), 16.0 (CH₃), 14.2 (CH₃). NO APARECEN LOS CH₂ EN EL DEPT.

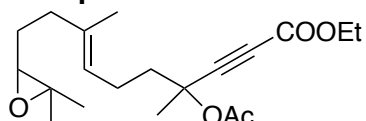
Compound 264:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.21 – 1.94 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.91 – 1.74 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (C), 152.3 (C), 140.9 (C), 134.7 (C), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 124.2 (CH), 115.2 (CH₂), 84.4 (C), 64.2 (CH), 58.3 (C), 39.6 (CH₂), 36.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 24.9 (CH₃), 24.4 (CH₃), 22.5 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.8 (CH₃), 16.0 (CH₃).

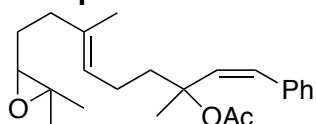
Compound 267:



^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.32 – 1.24 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C), 153.4 (C), 135.5 (C), 123.2 (CH), 86.6 (C), 77.3 (C), 73.8 (C), 64.1 (CH), 62.1 (CH_2), 58.3 (C), 40.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 25.8 (CH_3), 24.9 (CH_3), 22.7 (CH_2), 21.7 (CH_3), 18.8 (CH_3), 16.0 (CH_3), 14.1 (CH_3).

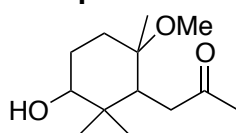
Compound 265:



^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.09 (m, 5H), 6.49 (dd, $J = 12.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 12.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.94 – 1.77 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C), 137.6 (C), 134.7 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 124.3 (CH), 82.3 (C), 64.2 (CH), 58.4 (C), 40.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.5 (CH_3), 25.0 (CH_3), 22.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 18.8 (CH_3), 16.0 (CH_3).

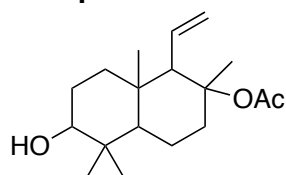
Compound 260:



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 18.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 14.2, 13.7$ Hz, 1H), 1.77 – 1.43 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 208.7 (C), 76.9 (C), 76.0 (CH), 75.8 (CH_2), 48.2 (CH_2), 42.4 (CH_3), 40.1 (CH), 38.2 (C), 26.9 (CH_2), 26.1 (CH_3), 24.7 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.0 (CH_3).

Compound 268:

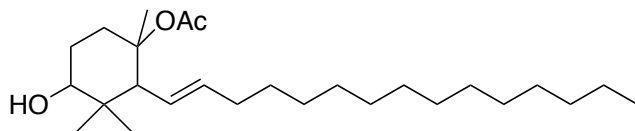


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (dt, $J = 17.2, 10.1$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 17.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.75 – 1.47 (m, 8H), 1.37 (s, 3H), 1.28 – 1.17 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

EXPERIMENTAL SECTION

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (C), 134.4 (CH), 119.2 (CH_2), 83.1 (C), 79.0 (CH), 66.3 (CH), 54.7 (CH_3), 39.0 (C), 38.7 (CH_2), 37.2 (C), 35.8 (CH_2), 28.4 (CH_3), 27.2 (CH_2), 26.2 (CH_3), 22.8 (CH_3), 18.2 (CH_2), 15.9 (CH_3), 15.7 (CH_3).

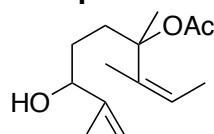
Compound 251:



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.54 – 5.43 (m, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.91 (dt, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.33 – 1.26 (m, 24H), 1.26 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

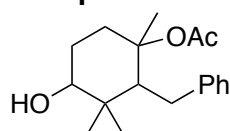
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (C), 135.7 (CH), 125.8 (CH), 83.9 (C), 75.3 (CH), 54.4 (CH), 37.8 (C), 33.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.7 (CH_3), 27.3 (CH_2), 26.0 (CH_3), 25.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 14.3 (CH_3).

Compound 254:



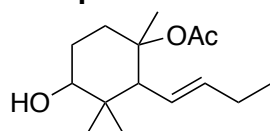
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.34 – 5.22 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 – 1.77 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Compound 255:



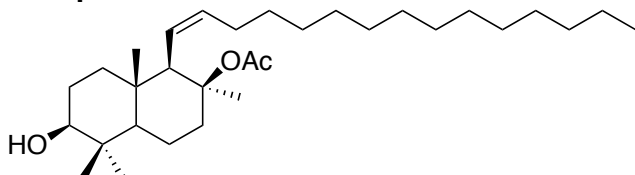
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (C), 144.0 (C), 128.5 (CH), 125.7 (CH), 84.5 (C), 78.3 (CH), 56.5 (CH), 40.6 (C), 33.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.2 (CH_3), 26.9 (CH_2), 26.3 (CH_3), 22.7 (CH_3), 15.1 (CH_3).

Compound 252:



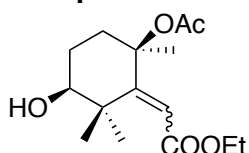
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.51 – 5.38 (m, 2H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 2.91 (dt, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.67 – 1.47 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) δ 170.1 (C), 137.4 (CH), 124.3 (CH), 83.0 (C), 78.3 (CH), 60.0 (CH), 39.2 (C), 32.8 (CH_2), 28.0 (CH_3), 27.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.8 (CH_3), 22.6 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.3 (CH_3).

Compound 269:

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.53 – 5.27 (m, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 2.15 – 1.90 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.78 – 1.40 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 24H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, cdCl_3) δ 169.7 (C), 135.1 (CH), 125.1 (CH), 83.2 (C), 78.7 (C), 64.6 (CH), 54.4 (CH), 38.7 (C), 38.2 (CH), 35.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.0 (CH_3), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 15.5 (CH_3), 15.3 (CH_3), 13.8 (CH_3).

Compound 259:

The relative configuration at C-3 and C-6 was determined by nOe-dif experiences.

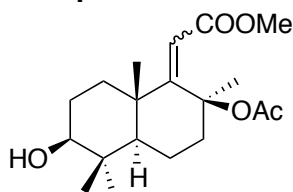
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.91 (s, 1H, one isomer), 5.74 (s, 1H, one isomer), 4.30 – 4.00 (m, 4H), 3.42 (s, OH), 3.37 – 3.27 (m, 1H, one isomer), 3.27 – 3.19 (m, 1H, one isomer), 2.58 – 2.35 (m, 4H), 2.01 (s, 3H, one isomer), 1.93 (s, 3H, one isomer), 1.78 (s, 3H, one isomer), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.57 (s, 3H, one isomer), 1.30 (s, 6H), 1.27 (s, 3H, one isomer), 1.25 (t, J = 3.0 Hz, 3H, one isomer), 1.23 (t, J = 3.2 Hz, 3H, one isomer), 1.13 (s, 3H, one isomer).

^{13}C NMR (75 MHz, cdCl_3) δ 170.7 (C, one isomer), 170.5 (C, one isomer), 168.9 (C, one isomer), 168.4 (C, one isomer), 156.2 (C, one isomer), 155.6 (C, one isomer), 119.3 (CH, one isomer), 117.3 (CH, one isomer), 80.8 (C, one isomer), 80.3 (C, one isomer), 76.3 (CH, one isomer), 75.1 (CH, one isomer), 60.7 (CH_2 , one isomer), 60.6 (CH_2 , one isomer), 42.5 (C, one isomer), 42.3 (C, one isomer), 32.52 (CH_3 , one isomer), 31.3 (CH_2 , one isomer), 30.9 (CH_2 , one isomer), 30.6 (CH_3 , one isomer), 30.3 (CH_3 , one isomer), 27.8 (CH_3 , one isomer), 27.7 (CH_3 , one isomer), 25.0 (CH_2 , one isomer), 24.9 (CH_2 , one isomer), 24.5 (CH_3 , one isomer), 22.5 (CH_3 , one isomer).

EXPERIMENTAL SECTION

isomer), 22.0 (CH₃, one isomer), 14.2 (CH₃, one isomer), 14.1 (CH₃, one isomer).

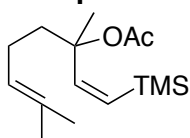
Compound 273:



¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.95 (s, 1H, one isomer), 5.71 (s, 1H, one isomer), 4.28 – 4.13 (m, 3H, one isomer), 4.12 – 4.07 (m, 3H, one isomer), 3.19 (ddd, *J* = 11.1, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 2.53 (dt, *J* = 13.2, 9.6 Hz, 1H, one isomer), 2.39 (dt, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H, one isomer), 2.11 – 2.02 (m, 4H, one isomer), 1.97 (s, 3H, one isomer), 1.91 (s, 3H, one isomer), 1.88 – 1.84 (m, 4H, one isomer), 1.77 (s, 3H, one isomer), 1.75 – 1.67 (m, 4H, one isomer), 1.63 (s, 3H, one isomer), 1.60 – 1.45 (m, 4H, one isomer), 1.29 (s, 3H, one isomer), 1.23 (s, 3H, one isomer), 0.97 (s, 3H, one isomer), 0.95 (s, 3H, one isomer), 0.90 (s, 3H, one isomer), 0.84 (s, 3H, one isomer).

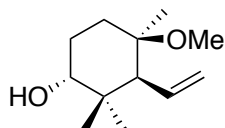
¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 170.1 (C, one isomer), 169.9 (C, one isomer), 169.4 (C, one isomer), 169.0 (C, one isomer), 161.9 (C, one isomer), 153.5 (C, one isomer), 118.0 (CH, one isomer), 115.5 (CH, one isomer), 82.6 (C, one isomer), 81.9 (C, one isomer), 78.5 (CH, one isomer), 78.0 (CH, one isomer), 60.8 (CH₂, one isomer), 60.5 (CH₂, one isomer), 50.6 (CH₃, one isomer), 43.6 (CH₃, one isomer), 42.1 (C, one isomer), 41.0 (C, one isomer), 39.8 (C, one isomer), 39.8 (C, one isomer), 38.5 (CH₂, one isomer), 37.9 (CH₂, one isomer), 35.3 (CH₂, one isomer), 29.9 (CH₂, one isomer), 28.1 (CH, one isomer), 27.8 (CH, one isomer), 27.7 (CH₂, one isomer), 27.6 (CH₃, one isomer), 27.5 (CH₂, one isomer), 27.0 (CH₃, one isomer), 24.3 (CH₃, one isomer), 22.8 (CH₃, one isomer), 22.2 (CH₃, one isomer), 20.5 (CH₃, one isomer), 17.66, 17.52, 15.5 (CH₃, one isomer), 15.0 (CH₃, one isomer), 14.3 (CH₃, one isomer), 14.2 (CH₃, one isomer).

Compound 280:



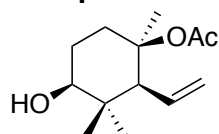
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.06 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.06 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, cdcl₃) δ 169.8 (C), 149.1 (CH), 131.6 (C), 127.3 (CH), 124.1 (CH), 84.0 (C), 39.7 (CH₂), 25.7 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 22.3 (CH₃), 17.6 (CH₃), -1.14 (CH₃).

Compound 249:

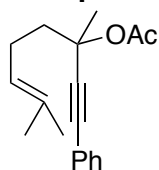
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05 – 5.84 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 16.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.03 – 1.37 (m, 4H), 1.28 – 1.17 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, cdcl_3) δ 136.3 (CH), 117.7 (CH_2), 76.3 (CH), 55.5 (C), 51.5 (CH_3), 48.3 (CH), 38.9 (C), 26.7 (CH_2), 24.9 (CH_2), 23.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 18.1 (CH_3).

Compound 247:

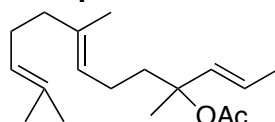
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.98 – 5.854 (m, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 17.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.80 (dt, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.60 – 1.40 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (c), 134.2 (CH), 119.6 (CH_2), 82.7 (C), 78.2 (CH), 61.4 (CH), 38.9 (C), 32.8 (CH_2), 28.0 (CH_3), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_3), 22.7 (CH_3), 15.1 (CH_3).

Compound 281:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.22 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 3H), 5.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C), 132.0 (CH), 128.2 (CH), 123.1 (CH), 89.6 (C), 85.3 (C), 75.8 (C), 41.7 (CH_2), 25.7 (CH_3), 25.3 (CH_3), 23.4 (CH_2), 23.2 (CH_3), 17.9 (CH_3).

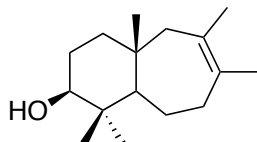
Compound 282:

EXPERIMENTAL SECTION

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (m, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 – 1.84 (m, 4H), 1.76 – 1.73 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C), 134.4 (C), 134.3 (CH), 133.6 (CH), 130.3 (C), 123.7 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 81.7 (C), 39.5 (CH_2), 38.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.1 (CH_3), 21.3 (CH_2), 16.6 (CH_3), 14.8 (CH_3), 12.9 (CH_3).

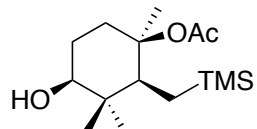
Compound 270:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.21 (t, o dt o m $\dot{\bar{z}}$, 1H), 2.01 – 1.98 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 3.76$ Hz, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 5H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 132.0 (C), 128.4 (C), 79.2 (CH), 59.5 (CH), 53.4 (CH_2), 41.1 (CH_2), 41.1 (C), 36.8 (CH_2), 35.5 (C), 28.4 (CH_2), 28.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 21.8 (CH_2), 21.3 (CH_3), 18.4 (CH_3), 15.5 (CH_3).

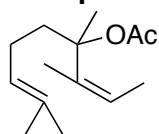
Compound 257:



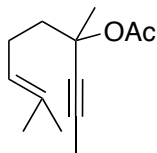
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.32 (dd, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.89 (dt, $J = 14.7, 3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.19 – 1.16 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.06 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (C), 83.8 (C), 78.5 (CH), 50.9 (CH), 40.7 (C), 32.9 (CH_2), 28.1 (CH_3), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_3), 22.6 (CH_3), 14.3 (CH_3), 11.6 (CH_2), 0.00 (CH_3).

Compound 283:

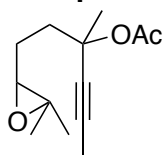


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C), 137.8 (C), 132.0 (C), 124.3 (CH), 121.6 (CH), 84.7 (C), 41.1 (CH_2), 23.7 (CH_3), 23.5 (CH_3), 23.1 (CH_3), 22.5 (CH_3), 21.8 (CH_2), 17.7 (CH_3), 14.9 (CH_3).

Compound 284:

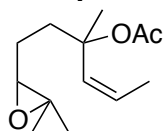
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.11 (m, 1H), 2.15 – 2.11 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 – 1.73 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C), 130.9 (C), 122.5 (CH), 80.2 (C), 78.4 (C), 74.7 (C), 40.6 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.5 (CH_3), 2.6 (CH_3).

Compound 285:

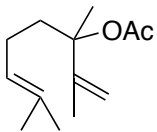
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.15 – 2.11 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.98 – 1.73 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C), 81.6 (C), 78.1 (C), 75.7 (C), 63.8 (CH), 58.4 (C), 38.6 (CH_2), 26.6 (CH_3), 24.8 (CH_2), 24.4 (CH_3), 18.6 (CH_3), 3.65 (CH_3), 0.0 (CH_3).

Compound 234:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (C), 133.8 (CH), 125.5 (CH), 82.7 (C), 82.5 (C), 64.3 (CH), 58.6 (C), 37.3 (CH_2), 25.5 (CH_3), 25.1 (CH_3), 23.8 (CH_2), 22.1 (CH_3), 18.8 (CH_3), 14.2 (CH_3).

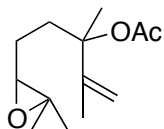
Compound 286:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (t, $J = \text{XX}$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = \text{XX}$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.78 – 1.99 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (C), 147.1 (C), 132.0 (C), 124.0 (CH), 111.1 (CH_3), 85.1 (C), 38.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.3 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.2 (CH_3), 19.1 (CH_3), 17.7 (CH_3).

EXPERIMENTAL SECTION

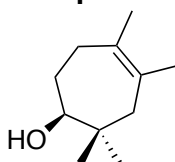
Compound 239:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.65 (dt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 1.82 – 1.99 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.626 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (C), 146.8 (C), 111.0 (CH_3), 85.1 (C), 64.2 (CH), 58.6 (C), 38.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.3 (CH_2), 22.0 (CH_3), 19.1 (CH_3), 18.8 (CH_3).

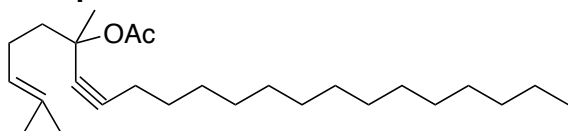
Compound 253:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.24 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.98 – 2.00 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 0.90 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 130.8 (C), 128.7 (C), 81.1 (CH), 44.5 (CH_2), 36.4 (C), 30.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.2 (CH_3).

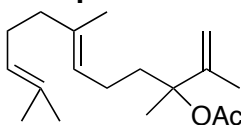
Compound 287:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.25 – 1.30 (m, 22H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C), 132.1 (C), 123.8 (CH), 86.0 (C), 80.5 (C), 68.2 (C), 41.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 23.4 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.3 (CH_3), 17.7 (CH_3), 14.3 (CH_3).

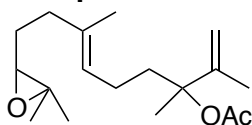
Compound 288:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 – 5.00 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

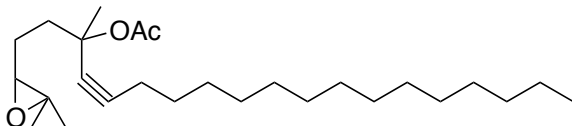
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (C), 147.1 (C), 135.6 (C), 131.5 (C), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 111.1 (CH_2), 85.2 (C), 39.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 26.9

(CH₂), 25.6 (CH₃), 23.2(CH₃), 22.5 (CH₂), 22.2 (CH₃), 19.1 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.1 (CH₃).

Compound 264:

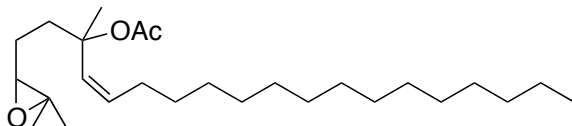
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (t, *J* = 7, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.3 – 2.15 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 1.89 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 147.0 (C), 134.6 (C), 124.4 (CH), 111.1 (CH₂), 85.0 (C), 64.3 (CH), 58.3 (C), 38.6 (CH₂), 36.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 25.0 (CH₃), 23.2 (CH₃), 22.5 (CH₂), 22.1 (CH₃), 19.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 16.0 (CH₃).

Compound 289:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.42 – 1.40 (m, 22H), 1.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C), 132.1 (C), 86.0 (C), 80.5 (C), 68.2 (C), 60.1 (CH), 41.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 23.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.6 (CH₃), 14.3 (CH₃).

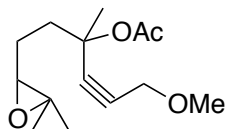
Compound 237:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.49 – 5.24 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.70 – 1.40 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.40 – 1.12 (m, 24H), 0.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C), 132.1 (C), 86.0 (C), 80.5 (C), 68.2 (C), 60.1 (CH), 41.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 23.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.6 (CH₃), 14.3 (CH₃).

EXPERIMENTAL SECTION

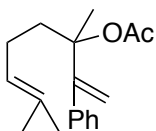
Compound 290:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.5 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (C), 86.4 (C), 81.5 (C), 74.5 (C), 63.7 (CH₃), 59.9 (CH₂), 58.4 (CH), 57.5 (C), 38.3 (CH₂), 26.6 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 18.9 (CH₃).

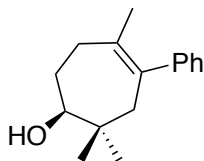
Compound 291:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.25 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.10 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2.59 – 1.97 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (C), 152.6 (C), 141.2 (C), 132.1 (C), 123.9 (CH), 115.3 (CH₂), 84.6 (C), 39.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.3 (CH₃), 17.8 (CH₃).

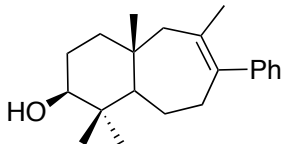
Compound 256:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J =$ Hz, 2H), 3.42 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.43 – 2.15 (m, 4H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.3 (C), 135.162 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 81.1 (CH), 44.6 (CH₂), 36.9 (C), 30.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.4 (CH₃), 22.7 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Compound 272:



EXPERIMENTAL SECTION

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J =$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.21 – 1.97 (m, 4H), 2.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.35 – 1.32 (m, 4H), 1.043 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.6 (C), 136.0 (C), 134.7 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 125.3 (CH), 78.8 (CH), 59.3 (CH), 53.2 (CH_3), 40.6 (CH_2), 36.8 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.9 (CH_3), 21.6 (CH_2), 19.1 (CH_3), 15.3 (CH_3).

GENERAL CONCLUSIONS.

- We have demonstrated that our initial assumption that titanocene(III) aqua complexes are a unique class of HAT reagents is correct. They are able to reduce efficiently carbon-centered radicals of diverse nature. The success of this transformation is based on two key features: (a) an excellent binding capabilities of water toward titanocene(III) complexes and (b) a low activation energy for the HAT step. Therefore, the observed reactivity can be explained in the framework of an unprecedented HAT reaction involving water. The theory has predictive capabilities fitting well with the experimental results, and may aid to find more examples of this remarkable radical reaction.
- We have described a comprehensive study of radical reductive epoxide ring opening promoted by the system $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$ under mild reaction conditions by using water or deuterium oxide as the hydrogen or deuterium source. The remarkable chemical profile of this reaction allowed us to access alcohols with anti-Markovnikov regio-chemistry from epoxides with different substitution patterns, thus improving upon the previously reported methods. The stereochemistry obtained by using this protocol is also complementary to that obtained with the hydroboration/oxidation reaction. Moreover, the use of D_2O as the deuterium source allows efficient synthesis of β -deuterated alcohols, improving the known procedures for the preparation of these kinds of compounds. We went on to follow this procedure for the preparation of a deuterated sample of tyrosol, used as an internal standard in the analysis of foodstuffs, from olive-leaf extract.
- We describe a method for the deoxygenation or formation of allylic alcohols from suitable epoxides mediated/catalyzed by titanocene(III). This method facilitates the access to these versatile functional groups in a controlled way, providing a useful tool in organic synthesis. Additionally, our results allow us to propose a plausible mechanism involving a mixed disproportionation process to explain the

GENERAL CONCLUSIONS

formation of allylic alcohols instead of de-oxygenation products from tertiary radicals.

- We described a mild, selective, safe, and economic method for the reduction of aldehydes to alcohols based on a Mn/ water system. This method allows the reduction of aldehydes of different kinds (aliphatic, aromatic, α,β -unsaturated) to afford good-to-excellent yields of alcohols and almost complete chemoselectivity. Ketones and other groups, normally reactive toward typical hydride-based reduction reagents, do not react under these conditions, providing a satisfactory, mild alternative for the reduction of aldehydes, which may well be of interest in the synthesis of polyfunctionalized substrates. Additionally, the use of D_2O instead of water allows the synthesis of α -deuterated alcohols, thus constituting an efficient and inexpensive alternative to the processes currently used for the preparation of these kinds of compounds.

- We have developed a novel and straightforward methodology for the preparation of several polyhydroxylated terpenic building blocks, which are valuable intermediates for very short total syntheses of polycyclic terpenoids. These new results expand the scope of Tili-catalysed cyclisation reactions to allow the use of new functionalised starting epoxyterpenes, thus being complementary to our previous findings in Tili bioinspired terpenoid synthesis by using unfunctionalised epoxyterpenes and also to conventional biomimetic cationic cyclisation reactions. With our new methodology, we have prepared a model compound of C–D rings of marine natural-product aspergilloxide, thus confirming the previously proposed structure and have accomplished the first total synthesis of sestertatin 1, a C₃₀ hydroxylated tetracyclic sesterterpenoid.

- We present an efficient methodology for the preparation of natural terpenoids with trisubstituted hydroxyl or acetoxy groups. The use of appropriate substituents in the polyenic chain of the starting epoxy polyenes drive in a controlled manner to compounds with 6-membered rings with a trisubstituted oxygenated substitution pattern, allowing the access to natural terpenoids containing trisubstituted oxygenated moieties. Currently, we are performing additional study to extend our method for the cyclization of higher size rings and its application in the synthesis of natural products.

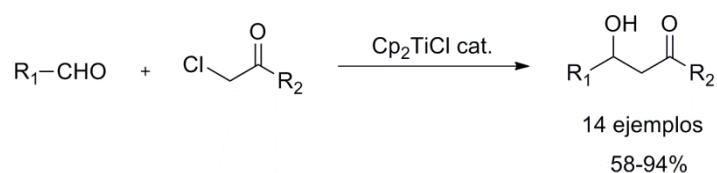
ANEXOS.

A. REACCIONES TIPO REFORMATSKY CATALIZADAS POR TITANOCENO(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 en 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.²⁸⁶

Como se ha comentado en la Introducción General de esta Tesis Doctoral, el complejo Cp_2TiCl es capaz de promover la adición tipo Reformatsky de α -haloésteres no ramificados sobre aldehídos.

En el artículo adjunto se extiende la reactividad del titanoceno(III) en estas 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 neutras.



²⁸⁶ S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1212.

JOC Note

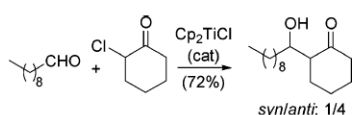
Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between α -Halo Ketones and Aldehydes

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

joltra@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.^{2,3} 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

(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 , $[\text{Cp}^*\text{Mn}(\text{salen})]$, low-valent Fe, and Co^I , 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.

(CF_3CO)₂O 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 $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ 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 $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, 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 and the dinuclear species $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$; see: (a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997. (b) Enemærke, 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.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044. (d) Gansäuer, A.; Barchuk, 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 .

(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-Ronchi, A.; Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191–3197.

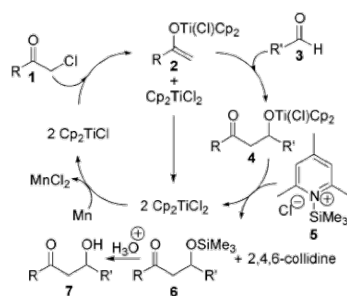
(7) For the Me_3SiCl /2,4,6-collidine combination as titanocene-regenerating agent, see: (a) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938. For pioneering work on collidine hydrochloride and other pyridine hydrochloride derivatives, see: (b) Gansäuer, 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 Ti, 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 Mn/ Me_3SiCl 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 Zn/ Cp_2TiCl_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.; Campana, 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*, 5433–5436.

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_3SiCl (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% ^a
17	18	68%
19	20	58% ^b
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


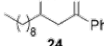

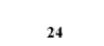

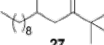

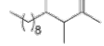

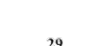

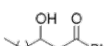

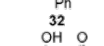
(13) Stereochemical assignments were made by comparing NMR data with those previously described for the closely related 2-(1-hydroxybutyl)-cyclohexanone; see: Le Roux, C.; Gaspard-Loughmane, H.; Dubac, J.; Jaud, J.; Vignaux, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835–1839.

(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.

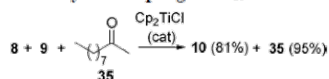
(16) (a) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718. (b) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457–458. (c) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070–2071. (d) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248. (e) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125–131.

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
		74% ^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.¹³

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 chemoselective 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_2 (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 Chemoselective 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 (CH₂), 36.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.0 (CH₃), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃), (one carbon signal was not observed); IR (film) 3391, 1637 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ 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 (CH₂), 50.4 (CH₂), 44.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 30.9 (CH₃), 29.2 (CH), 28.8 (CH), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₂), 25.5 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.2 (CH₃), 17.8 (CH₃), 17.8 (CH₂) (some carbon signals were not observed); IR (film) 3426, 1636 cm^{-1} ; FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 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, OH, isomer a), 2.84 (dd, $J = 17.4, 2.0$ Hz, 0.5H, isomer a), 2.75 (brs, 0.5H, OH, 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 (CH₂), 65.7 (CH₂), 46.6 (CH₂), 46.4 (CH₂), 31.0 (CH₃), 30.9 (CH₂), 26.8 (CH₃), 26.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.2 (CH₃); 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 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ 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 (CH), 44.5 (C), 43.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ 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, OH, *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.

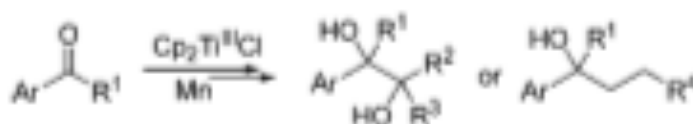
Supporting Information Available: Reformatsky-type reactions promoted by stoichiometric proportions of Cp_2TiCl . Copies of NMR spectra for all products reported. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO702189K

(19) Findlay, J. A.; Desai, D. N.; Macaulay, J. B. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3303–3304.

B. UNEXPECTED TIII/Mn-PROMOTED PINACOL COUPLING OF KETONES.

Titanocene(III) chemistry has emerged in the last decades as an indispensable tool in C-C bond-forming reactions. In this context, pinacol and related reactions allow the stereo-selective synthesis of vicinal diols. In this work, we present new applications of these reactions using as starting materials aromatic ketones. Simple and smooth reaction conditions have been developed and have been applied for inter- and intramolecular processes. We also describe that although Cp_2TiCl is usually used as a monoelectronic reducing agent, it can be also used as an efficient Lewis acid.



JOC_{Note}

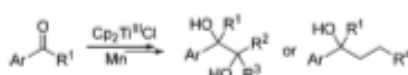
Unexpected Ti^{III}/Mn-Promoted Pinacol Coupling of Ketones

Miguel Paradas, Araceli G. Campaña, Rosa E. Estévez, Luis Álvarez de Cienfuegos, Tania Jiménez, Rafael Robles, Juan M. Cuerva,* and J. Enrique Oltra*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, E-18071 Granada, Spain

jmcuerva@ugr.es; joltra@ugr.es

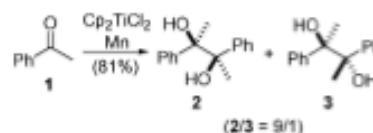
Received March 09, 2009



Titanocene(III) chemistry has emerged in the last decades as an indispensable tool in C–C bond-forming reactions. In this context, pinacol and related reactions allow the stereoselective synthesis of vicinal diols. In this work, we present new applications of these reactions using as starting materials aromatic ketones. Simple and smooth reaction conditions have been developed and have been applied for inter- and intramolecular processes. We also describe that although Cp₂TiCl is usually used as a monoelectronic reducing agent, it can be also used as an efficient Lewis acid.

During the last two decades, bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, Nugent's reagent (Cp₂TiCl), has become a formidable tool in organic synthesis,¹ facilitating unprecedented chemical transformations as useful as the homolytic ring-opening of epoxides,² the radical cascade cyclization of epoxyolienes,³ the Michael-type coupling between aldehydes and conjugated alkenals,⁴ the H-atom transfer from water to free radicals,⁵

SCHEME 1. Pinacol Coupling of **1** Promoted by Cp₂TiCl₂/Mn



alkenes and alkynes,⁶ a divergent C–C bond-forming reaction with modulation by Ni or Pd,⁷ or the metal-catalyzed Barbier-type cyclization and α -prenylation of carbonyl derivatives.⁸ Moreover, several authors have shown how Nugent's reagent is capable of promoting pinacol couplings of conjugated aldehydes,⁹ but in contrast, Barden and Schwartz reported that Nugent's reagent showed low reactivity toward pinacol coupling of aromatic ketones.¹⁰

Nevertheless, we have serendipitously found that treatment of acetophenone (**1**) with Nugent's reagent, generated in situ by stirring Cp₂TiCl₂ with an excess of Mn dust,¹¹ provided pinacol-coupling products **2** and **3** with good overall yield (81%) and considerable stereoselectivity (*dl/meso* ratio = 9/1) (Scheme 1).¹² The above result attracted our attention due not only to the potential synthetic value of this selective C–C bond-forming reaction but also to the apparent discrepancy with the Barden and Schwartz's observations.

To clarify this discrepancy, we prepared solid (Cp₂TiCl)₂ as described by these authors¹⁰ and treated model ketone **1** with this dinuclear form of Nugent's reagent. In this manner, we obtained only 10% of a **2/3** mixture (*dl/meso* = 2/1) confirming the relatively low reactivity of the (Cp₂TiCl)₂ dimer. We subsequently treated **1** with (Cp₂TiCl)₂ and an excess of Mn dust. Under these conditions, similar to those employed in the reaction with Nugent's reagent generated in situ, we obtained products **2** and **3** with overall yield (72%) and stereoselectivity (*dl/meso* = 16/1) similar to those depicted in Scheme 1. Moreover, when we used the combination of (Cp₂TiCl)₂ and

(6) Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195–2198.
(7) Campaña, A. G.; Bazdí, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarran, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519.

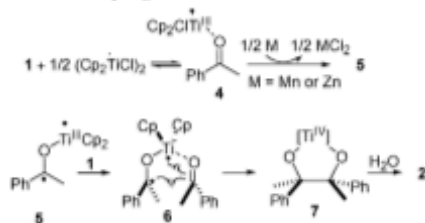
(8) (a) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Ganssler, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629. (b) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdí, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazare, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Ganssler, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 2774–2791.

(9) (a) Hinda, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718. (b) Ganssler, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457–458. (c) Ganssler, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070–2071. (d) Ganssler, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673–2676. (e) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Murguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248. (f) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125–131.

(10) Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484–5485.

(11) Nugent's reagent generated in situ by stirring commercial Cp₂TiCl₂ with Zn or Mn dust in THF exists as an equilibrium mixture of the monomer Cp₂TiCl and the dinuclear species (Cp₂TiCl)₂; see: (a) Enemärke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864. (b) Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Ganssler, A.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044. (c) Ganssler, A.; Barchuk, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371.

(12) Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619–2622.

SCHEME 2. Proposed Mechanism for (Cp₂TiCl)₂/M-Mediated Coupling of **1**

Zn dust, we obtained closely related results.¹³ What is more, when we used a substoichiometric proportion of (Cp₂TiCl)₂ (0.3 equiv) and Mn or Zn dust, both good yields (74–82%) and stereoselectivities (*dl/meso* = 15/1) were retained. Finally, after control experiments with Mn or Zn, in the absence of titanium, pinacol coupling products were not detected and ketone **1** was recovered unchanged.¹³ The high stereoselection obtained suggests that a bulky titanocene(III) complex is directly involved in the pinacol coupling process.^{14,15} It is worth noting that there are few examples of pinacol couplings of acetophenone derivatives with high stereoselection.¹⁶

Although it has been described that (Cp₂TiCl)₂ promotes the pinacolization of aromatic and α,β -unsaturated aldehydes⁹ via an inner-sphere electron transfer generating the corresponding titanoxyl radicals, our experimental results suggest that in this case a smooth reducing agent such as (Cp₂TiCl)₂ (E^0 for Cp₂TiCl₂/Cp₂TiCl is -0.8 V vs Fc^{+/0})^{11a,17} is not acting as a simple single electron donor. Mn dust, a stronger reducing agent¹⁸ present in the reaction media, was also unable to promote the pinacolization reaction of **1**. Nevertheless, it is known that metals with Lewis acid character are able to decrease the E^0 values in the electrochemical reduction of carbonyl compounds.¹⁹ Moreover, it is known that mixtures of Zn/ZnCl₂ are able to pinacolize acetophenone in 50% aqueous THF at 70 °C, although without significant stereoselection.²⁰

Based on these precedents, the experimental results can be easily rationalized if the mechanism depicted in Scheme 2 is accepted.²¹ In this mechanism titanium plays a double role: (i) as a Lewis acid to coordinate with ketone **1**, facilitating the

single-electron transfer from the reductive metal to the coordinated carbonyl group, and (ii) as a template responsible for the stereoselectivity observed. The Lewis acid character of titanocene(III) and the ability of titanium to exert template effects are well documented,^{30,31,22} and in fact, a high *dl* stereoselection has been associated with metal-bridged intermediates such as **6**.¹⁵ To the best of our knowledge, however, this is the first evidence reported to date suggesting that a titanocene(III) can facilitate an outer sphere electron transfer from an heterogeneous metal and a coordinated ketone.

Based on these encouraging results, we extended the stereoselective Ti(III)/M(0)-mediated homocoupling pinacol reaction to other aromatic and α,β -unsaturated ketones (Table 1, entries 1–4).²³

As expected, we obtained the homocoupling pinacol products of different aromatic ketones (entries 1–3) and mesityl oxide (entry 4) in good to moderate yields maintaining the *dl* stereoselectivity. Although the effect of the substituents has not been studied in depth it does not seem to affect substantially the stereoselectivity.

Moreover, intermediate species **5** would have nucleophilic character, thus achieving the “umpolung” of the intrinsically electrophilic ketone like **1**, and can be used to carry out inter- and intramolecular cross-coupling reactions.

Therefore, we checked the ability of titanocene(III) to promote pinacol coupling between dissimilar ketones. Initially, we stirred acetophenone **1** with Cp₂TiCl (1.1 mmol) in THF/acetone during 1 h at room temperature. In this manner, we obtained the intermolecular cross-coupling product, 2,3-dihydroxy-2-methyl-3-phenylbutane **19** (entry 5), isolated by flash chromatography at an 83% yield. This result showed that in our reaction conditions ketone-derived ketyl radicals can attack an aliphatic ketone to give an unsymmetrical diol. An intramolecular version of this reaction would lead to cyclic vicinal diols. Bearing this idea in mind, we prepared substrates **12–14**,¹³ and they were submitted to the standard reaction conditions. We obtained in moderate isolated yields (50–80%) the intramolecular cross-coupling products **20–22**, definitively confirming the first presumption of our hypothesis.

We only detected the *cis* isomer of cyclic diol **20**, but five- and six-membered rings were formed as mixtures of *cis/trans* diastereomers (**21**, 1:1; **22**, 3:1). The preference for *cis*-cyclohexanediol **22-cis** has synthetic value because it is complementary to the *trans*-selectivity observed in pinacol coupling of 1,6-dials catalyzed by bulky Cp₂TiPh.²⁴ Thus, titanocene chemistry becomes a versatile tool for the synthesis of 1,2-cyclohexanediols with reagent control on the stereochemistry. It should be noted that other synthetic methods recently reported can only provide *trans* isomers.²⁵

The *cis*-stereoselectivity observed for Ti(III)/M-promoted cyclizations of diketones **12** and **14** can be rationalized by the closed transition-state models **25** and **26**, respectively (Figure 1). In the intermediate **25**, the geometry of the cyclobutane ring imposes a *cis* configuration which leads to the *cis* diol **20**. In transition state **26-cis**, only one of the bulky substituents (phenyl

(13) For more details, including experimental ones, see the Supporting Information.

(14) For a helpful discussion about the stereoselectivity in Ti(III)-mediated pinacolizations, see: Enemark, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252–1262.

(15) For a recent review of stereoselective pinacol coupling reactions, see: Chatterjee, A.; Joshi, N. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12137–12158.

(16) (a) Nishiyama, Y.; Shimomiyu, E.; Kimura, S.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3705–3708. (b) Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113–7114. (c) Arni, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287–288. (d) Aspinall, H. C.; Greeve, N.; Valls, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1919–1922.

(17) Cyclic voltammograms of different titanocene(III) complexes determined in THF indicated potential values considerably less negative than that of SmI₂, one of the most commonly used single-electron-transfer reagents; see: Enemark, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **1999**, 343–344.

(18) The described E^0 value for Mn²⁺/Mn is -1.18 vs hydrogen electrode; *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, 2004; pp 8–25–8–26.

(19) (a) Douch, J.; Mousset, G. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 549–556. (b) Fournier, F.; Fournier, M. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 881–890.

(20) Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2981–2983.

(21) Together with the nucleophilic-coupling mechanism depicted in Scheme 2, the conventional bimolecular radical–radical pinacol coupling mechanism² possibly coexists, but especially under the conditions with substoichiometric proportions of titanium, the former probably prevails.


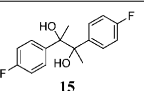

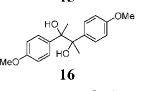

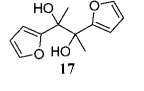

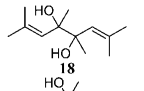

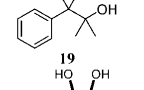

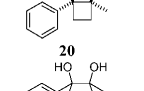

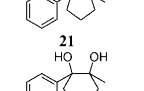

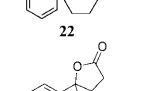

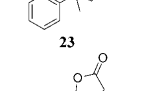

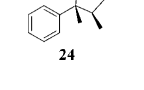
(22) Sato, F.; Eida, K.; Ijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *Chem. Commun.* **1981**, 1140–1141.

(23) Aliphatic ketones were inert under these reaction conditions.

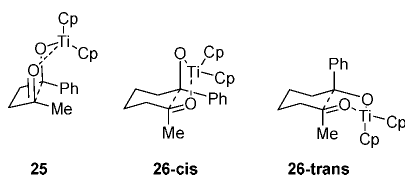
(24) Yamamoto, Y.; Haseoi, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.-i.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865–3870.

(25) (a) Fujiwara, T.; Tsuruta, Y.; Arizono, K.; Takeda, T. *Synlett* **1997**, 962–964. (b) Balakus, E. P.; Méndez-Andino, J.; Arbit, R. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695–6704.

TABLE 1. Cp₂TiCl/Mn Dust C–C Bond-Forming Reactions^a

Entry	Ketone	Product	Yield (%) (<i>dl:meso</i>)
1			91 (85:15)
2			68 (95:5)
3			91 (7:3)
4			55 (65:35)
5 ^b			83
6 ^c			50
7 ^c			80 ^d
8			67 ^c
9 ^e			72
10 ^f			80 ^h

^a Carbonyl compound (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol), Mn (8 mmol).
^b 100 equiv of acetone was added. ^c Zn was used instead of Mn. ^d 1:1 mixture of *cis/trans* stereoisomers. ^e 3:1 mixture of *cis/trans* stereoisomers. ^f 20 equiv of methyl acrylate was added. ^g 20 equiv of methyl crotonate was added. ^h 1:7 mixture of *cis/trans* stereoisomers.

FIGURE 1. Closed transition-state models **25** and **26**.

or methyl) is in an axial position, thus minimizing the unfavorable 1,3-diaxial interactions. In the hypothetical intermediate **26-trans**, however, both phenyl and methyl groups would be in an axial disposition, thus raising the activation energy and consequently lowering the reaction rate toward the *trans* isomer

3618 *J. Org. Chem.* Vol. 74, No. 9, 2009

TABLE 2. Cp₂TiCl/Mn Dust-Catalyzed Pinacol Reactions

entry	ketone	product (<i>dl:meso</i>)	yield (%)
1	1	2 (9:1)	83
2	8	15 (9:1)	75
3	9	16 (9:1)	71
4	10	17 (7:3)	60
5	11	18 (7:3)	75

of **14**. The higher conformational flexibility of five-membered rings would allow similar energies for both *cis* and *trans* transition states, and thus, *cis* and *trans* isomers were formed in similar proportions.

The ketyl radicals generated by this Ti/Mn dust mixture can be also used in another interesting C–C bond-forming reaction such as a Michael-type addition to α,β -unsaturated esters. These reactions have been extensively carried out using SmI₂ as promoter of the ketyl radical.²⁶ Nevertheless, SmI₂ has some drawbacks often associated with its chemoselectivity, its high molecular weight, and its price.²⁶ For this purpose, we use 20 equiv of methyl acrylate and methyl crotonate as trapping agents for the initially formed ketyl radicals leading to lactones **23** (Table 1, entry 9) and **24** (Table 1, entry 10), respectively, in acceptable yields. The 7:1 *trans/cis* stereochemistry obtained for lactone **24** is almost correlated with the complete *E* stereochemistry of starting methyl crotonate, showing that minimal stereochemical information is lost during the addition reaction.

More interestingly, the pinacol coupling reaction of acetophenone and related ketones can be carried out using only 0.2 mmol of Cp₂TiCl and 3.0 mmol of Mn dust with the aid of a titanocene-regenerating agent (Table 2). In this case, the mixture of trimethylsilyl chloride (1.5 mmol) and 2,4,6-collidine (3.0 mmol) developed in our laboratory was used,^{1c,27} giving, for example, the corresponding coupling products of acetophenone, **2** and **3**, in similar yield (83%) and stereoselectivity (9:1 *dl:meso*) than in the stoichiometric conditions. Control experiments showed that the mixture of Mn, trimethylsilyl chloride, and 2,4,6-collidine is unable to promote such pinacol couplings. We also found that the molar relationship between the titanocene and the trimethylsilyl chloride was critical in order to retain the stereoselectivity. Thus, for example, an increase in the amount of trimethylsilyl chloride (4 mmol) gave a 4:1 mixture of *dl:meso* stereoisomers (73%), probably due to an early rupture of the titanium–oxygen bond in species like **5** by the regenerating agent. It is also worth noting that to our knowledge it is the first time that acetophenone and related compounds have been pinacolized with high stereoselection using substoichiometric amount of a metallic catalyst.²⁸

In summary, we have demonstrated that, in contrast to the low reactivity shown by (Cp₂TiCl)₂ alone, the combination of Nugent's reagent with a reductive metal (Mn or Zn) is capable of promoting the pinacol coupling of conjugated ketones with good yields and considerable stereoselectivity. This reaction has mechanistic subtleties such as the role played by the carbonyl-

(26) For a recent review, see: Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372.

(27) For other regenerating agents, see: (a) Reference 1b. (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem.—Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542. (c) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573. (d) Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961–1963.

(28) For a related titanium(III)-based system, see: Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248.

coordinated titanocene(III) in the initial electron transfer from the heterogeneous metal. The nucleophilic intermediate thus generated can be exploited for intramolecular cross-coupling (cyclization) of diketones. At this time, we are engaged in the development of an enantioselective version of this process.

Experimental Section

General Methods. For the reactions using titanocene all solvents and additives were rigorously deoxygenated prior to use. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra identical to reported data: **2**,²⁹ **12**,³⁰ **13**,³¹ **14**,³² **16**,³³ **18**,³⁴ **19**,³⁵ **20**,³⁶ **21**,³⁶ **22**,³⁶ **23**,³⁷ and **24**.³⁸

General Procedure for Ti(III)/M(0)-Mediated Reaction. Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) and Mn or Zn dust (8.0 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 5 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol), and additive if required, in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 1 h (Scheme 1, Table 1, entries 1–4) or 16 h (Table 1, entries 5–10) and then diluted with EtOAc, washed with brine, and dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products.

General Procedure for Ti(III)/Mn(0)-Catalyzed Homocoupling Pinacol Reaction. Rigorously deoxygenated THF (15 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol) and Mn

dust (8.0 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 15 min). A solution of carbonyl compound (1.0 mmol), 2,4,6-collidine (3.0 mmol), and Me₃SiCl (1.5 mmol) in THF (2 mL) was then added. The mixture was stirred for 16 h and then diluted with EtOAc, washed with 10% aqueous HCl solution and brine, and dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to give the corresponding products.

Compound 15: yellowish oil; (*dl*) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10–7.14 (m, 4H), 6.85–6.95 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 162.1 (d, ¹J_{C-F} = 245.0 Hz, C), 139.3 (C), 129.3 (d, ³J_{C-F} = 7.0 Hz, CH), 114.0 (d, ²J_{C-F} = 21.0 Hz, CH), 78.8 (C), 25.1 (CH₃); (*meso*) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.21 (m, 4H), 1.56 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (only distinctive signals) 128.9 (d, ³J_{C-F} = 7.0 Hz, CH), 78.6 (C), 25.3 (CH₃); ESHRMS calcd for C₁₆H₁₆O₂F₂Na *m/z* 301.1010, found *m/z* 301.1020.

Compound 17: colorless oil; (*dl*) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (bs, 2H), 6.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 1.48 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 156.8 (C), 141.8 (CH), 110.5 (CH), 107.3 (CH), 76.7 (C), 22.6 (CH₃); (*meso*) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 6.04 (bs, 2H), 1.60 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 156.9 (C), 141.6 (CH), 110.3 (CH), 106.5 (CH), 76.6 (C), 21.7 (CH₃); ESHRMS calcd for C₁₂H₁₄O₄Na *m/z* 245.0784, found *m/z* 245.0788.

Acknowledgment. To the Spanish Ministry of Sciences and Innovation (projects CTQ2005-08402 and CTQ2008-06790) and the “Junta de Andalucía” (projects P05-FQM-1111, P06-FQM-01726, and aids to the group FQM339) for financial support. M.P. thanks the “Junta de Andalucía” for his grant. A.G.C., R.E.E., and T.J. thank the Spanish Ministry of Sciences and Innovation for their grants. L.A.C. thanks the University of Granada for a postdoctoral contract.

Supporting Information Available: Experimental data for control experiments and the synthesis of compounds **12**–**14**. Spectroscopic data and copies of NMR spectra for products described. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO9005238

(29) (a) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1729–1734. (b) Seebach, D.; Oie, H. A.; Daum, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2316–2333.

(30) Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3267.

(31) Li, L.-Z.; Xiao, B.; Guo, Q.-Z.; Xue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7762–7771.

(32) Balskus, E. P.; Méndez-Andino, J.; Arbit, R. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695–6704.

(33) Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5932–5937.

(34) Pons, J.-M.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 877–884.

(35) Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11229–11230.

(36) Kise, N.; Shiozawa, Y.; Ueda, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5415–5426.

(37) Garnier, J. M.; Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281–3291.

(38) Fang, J.-M.; Hong, B.-C.; Liao, L.-F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 855–861.

