

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DOCTORADO EN QUÍMICA

*Diseño Y Síntesis  
De Productos Naturales  
Y Dispositivos Moleculares*

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

presentada por

SARA PATRICIA MORCILLO MARTÍNEZ

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA

con mención de DOCTOR INTERNACIONAL

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Sara Patricia Morcillo Martínez  
D.L.: GR 2015-2014  
ISBN: 978-84-9083-206-6



La doctorando SARA PATRICIA MORCILLO MARTÍNEZ 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, Mayo 2014

Doctorando

Fdo.: Sara Patricia Morcillo Martínez

Director/es de la Tesis

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

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 “DISEÑO Y SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES Y DISPOSITIVOS MOLECULARES”, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada Sara Patricia Morcillo Martínez y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Mayo 2014.

Fdo.: Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Fdo.: Dr. José Justicia Ladrón de Guevara



El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en el grupo de investigación “Química orgánica y Electrónica Molecular” (FQM367) del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia y la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía. El trabajo se ha realizado gracias a una beca de investigación asociada al proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía “Nanodispositivos orgánicos para electrónica molecular: diseño, síntesis y evaluación” (P09-FQM-04571).

*Esta Tesis ha sido posible gracias al apoyo e inspiración de muchas personas.*

*En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis: a Juanma, porque haces que lo difícil sea fácil, porque enseñas a solucionar problemas y con tu infinito optimismo e ilusión motivas e inspiras día a día, consiguiendo que estemos orgullosos de nuestro trabajo. A Justi, por estar siempre dispuesto a ayudarme y enseñarme, por haber sido confidente y consejero, por confiar en mí constantemente y por haber sido un magnífico director y un excelente compañero de laboratorio. A ambos quiero agradecer su disponibilidad en todo momento, la formación científica y académica y sobre todo la oportunidad de trabajar disfrutando.*

*Me gustaría agradecer también a Rafael Robles, por haber sido mi “maestro”. Gracias por haberme enseñado tanto y tan bien, porque me transmitiste la pasión por la química, en especial la estereoquímica, y sobretodo porque con tus infinitos consejos me ayudaste a crecer profesional y personalmente. A Luis por estar siempre dispuesto a ayudarme y por transmitir ese optimismo haciendome ver las cosas más positivas.*

*Quisiera agradecer a aquellos que han participado de una u otra forma en la realización de este trabajo con su colaboración, sin la cual esto no hubiese sido posible. Al Dr. Ali Haïdour del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, a los Drs. Juan Manuel García-Ruíz y Duane Choquesillo del CSIC, a la Dra. María Ribagorda de la Universidad Autónoma de Madrid y en especial al Dr. Antonio Mota de la Universidad de Granada por todo el tiempo empleado para que el trabajo saliese adelante.*

*También quiero agradecer al Profesor Andreas Gansäuer su amabilidad y la oportunidad de realizar una estancia en su grupo de investigación. Me gustaría agradecer a Kätthe, Christina y*

*Sandra por ayudarme en todo lo posible y especialmente a Verena, por su ayuda tanto dentro como fuera del laboratorio.*

*Por supuesto a mis compañeros de laboratorio, por demostrarme día a día que no hay nada más importante que el trabajo en equipo. Por eso me gustaría agradecerlos uno a uno esta Tesis: a los recién llegados al grupo, Rafa y Jorge, por su entusiasmo; a Sandra por su buena voluntad a aprender y por confiar en mí; a Irene, por tener a punto el THF siempre que hacía falta y por tener una sonrisa constantemente; a Ángela, por haber compartido tantas aventuras tanto aquí como en Alemania, haciendo que fuese más fácil mi “llegada”; a las Linenses: Tania, porque me enseñaste a ser aventurera en el laboratorio y confiaste en mí desde el principio y Alba, por compartir los mismos “puntos de vista” cuando nos inventábamos historias, gracias por ser unas excelentes compañeras de laboratorio; a Miguel y Noe, por enseñarme los intrínquilis del laboratorio...y, a las “jefas del laboratorio”, Araceli y Delia. Gracias Araceli por tu disposición a ayudarme y porque siempre tienes un buen consejo. Por último gracias a Delia, porque estos cinco años codo con codo han sido espectaculares, porque me has enseñado tantas cosas “aventura tras aventura” y sé que todavía te queda mucho por enseñarme.*

*A los “consortes químicos”, Alberto y Migue, por los buenos ratos que hemos pasado y pasaremos.*

*A mis amigos, en especial a Antonio y Aurora, porque sé que puedo contar siempre con vosotros, a Alberto, porque sé que siempre tendré un amigo, a Sophie por querer pasar siempre unos días de tus vacaciones en casa y sobre todo a David, porque iniciamos el camino en la carrera, luego el máster y ahora el doctorado, teniendo siempre palabras de apoyo y porque contigo “la química” es mucho más fácil y divertida.*

*Me gustaría agradecer también a M<sup>o</sup> Angeles y Alejandro por haberme apoyado, motivado y animado siempre. A Cristina y Leo, porque sois como mis hermanos “mayores”, porque os preocupáis, porque sabéis escuchar y porque siempre tenéis un buen consejo. Y en especial a Elena y Victoria, a mis sobrinillas, porque a su lado te das cuenta de que es lo que realmente importa.*

*Por último agradecer a toda mi familia, en especial a mis padres que me han apoyado y motivado a lo largo de toda mi vida. A mi madre por enseñarme a tener paciencia y ser perseverante y constante en todo lo que creo. A mi padre por enseñarme a tener una aptitud optimista en la vida*

*y no tener miedo ante las adversidades. Gracias por inculcarme unos valores tan importantes y creer en mí en todo momento. Y a mi hermana Ana, que hace que cada día esté más orgullosa de ella, por su apoyo incondicional, y ser un pilar imprescindible en mi vida.*

*Por último, me gustaría agradecer con todo mi cariño a la persona que me respeta, apoya, entiende, escucha, motiva, aconseja y critica cuando hace falta, porque me ayuda a crecer día a día como persona y porque ha sido, es y será siempre amigo, confidente, compañero, maestro, marido,... Alejandro, gracias de todo corazón, porque me haces sentir orgullosa de mi misma y porque haces de mis sueños los tuyos.*



## PRÓLOGO

El trabajo realizado durante la presente Tesis Doctoral se ha dividido en dos bloques diferentes, que corresponden con las dos principales líneas de investigación que actualmente se desarrollan en nuestro grupo. El primer bloque (bloque A) describe el trabajo realizado en el campo de la química de radicales libres mediada por complejos de titanoceno(III) y engloba los capítulos 1 y 2. El segundo bloque (bloque B, constituido por el capítulo 3) está dedicado al diseño, síntesis y caracterización de moléculas orgánicas como nuevos dispositivos en electrónica molecular

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

En el capítulo 1, denominado ***“Reacciones de alilación tipo Barbier altamente regio y quimioselectivas catalizadas por titanoceno(III)”***, se presenta, además de unos breves antecedentes sobre la reactividad del complejo  $Cp_2TiCl$  en reacciones de alilación tipo Barbier, la discusión de los resultados experimentales obtenidos, donde se muestra que un nuevo complejo de titanoceno(III), desarrollado por el grupo del Prof. Andreas Gansäuer, de la Universidad de Bonn, es capaz de mejorar la reactividad de los procesos tipo Barbier, haciéndolos más selectivos y eficientes.

El capítulo 2, titulado ***“Control de ciclaciones radicalarias bioinspiradas catalizadas por titanoceno(III): nuevas quimio, regio y estereoselectividades”***, comienza con una introducción donde se presentan los



avances así como las carencias existentes en la síntesis de terpenos naturales de ciclación incompleta, así como en la preparación de decalinas con unión interanular *cis*. Posteriormente, se presentan los resultados obtenidos en la aplicación del complejo cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) en reacciones de ciclación bioinspiradas de cetoeopoxipoliprenos, las cuales permiten controlar el número de ciclaciones que se producen.

Por otra parte, el bloque B de la presente Tesis Doctoral, comienza con la presentación de una introducción general donde se muestran las diferentes estrategias de síntesis de estructuras orgánicas de tipo tubular, centrándose en nanocavidades derivadas de procesos de plegamiento, especialmente en foldámeros abióticos basados en estructuras de tipo *m*-fenilacetileno (*m*PEOs) y *o*-fenilacetileno (*o*PEOs). Además, también se describen los antecedentes existentes sobre la preparación de nanotubos quirales estables basados en dichas estructuras.

En el capítulo 3, incluido en este bloque B, titulado ***“Hélices OPEs conformacionalmente rígidas”***, la discusión de los resultados se centra en el desarrollo de hélices estables de estructura *o*-fenilacetileno (*o*OPE) de diferente tamaño y geometría (objetivo 1), y su restricción conformacional para la obtención de una única hélice quiral (objetivo 2). Finalmente, se presentan las conclusiones que se extraen de dicho trabajo, escritas en inglés.

Por último se recoge, también en inglés, la Parte Experimental de esta línea de trabajo, describiendo los protocolos experimentales utilizados en esta parte de la Tesis Doctoral, así como la caracterización de los nuevos compuestos obtenidos.

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

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

## PROLOGUE

The work presented in this PhD thesis has been organized in two different sections, corresponding to the main researching lines developed by our group nowadays. The first section (section A) depicts the work done in the field of free radical chemistry mediated by titanocene(III) complexes, and involves Chapters 1 and 2. The second section (section B, Chapter 3) describes the design, synthesis and characterization of organic molecules as new devices in molecular electronics.

Block A consists on a general introduction about the chemistry of complex bis (cyclopentadienyl)titanium(III) ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ), and the corresponding chapters. Moreover, each chapter has been organized in several parts, as background, objectives, discussion of the results and conclusions. Finally, this block includes the Experimental Part, describing experimental protocols performed and the characterization of new organic compounds synthesized in this PhD thesis.

In Chapter 1, entitled "***Highly regioselective and chemoselective titanocene mediated Barbier-type allylation reactions***" a background about the reactivity of the complex bis(cyclopentadienyl) titanium(III) in the field of Barbier-type allylations is presented. Additionally, discussion of the obtained results is showed, indicating how a new titanocene(III) complex, developed by the group of Prof. Andreas Gansäuer, from University of Bonn, is able to improve known Barbier-type reactions, becoming them more selective and efficient.

Chapter 2, entitled "***Ti(III)-catalyzed cyclizations of ketoepoxypolyprenes: Control over the number of rings and unexpected stereoselectivities***" begins with a general overview about advances and gaps in synthesis of terpenes from incomplete cyclizations, as well as in the preparation of *cis*-decalines. Later, the results obtained in the application of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  in bioinspired cyclization of ketoepoxypolyprenes are described. This procedure allowed us to control the number of cyclizations.

On the other hand, block B of this PhD thesis presents a general introduction, where different strategies for the synthesis of organic structures with tubular form are described. We focused this introduction basically on nanocavities derived from processes of folding, especially in abiotic foldamers based in structures like *m*-phenylacetylene (*m*PEOs) and *o*-phenylacetylene (*o*PEOs), and in the preparation of stable chiral nanotubes based on these structures.

In Chapter 3, entitled "***Conformationally rigid helical OPEs***", the discussion of the results are focused on the development of stable helix structures *o*-phenylethynyl (*o*PEO) of different size and geometry (Objective 1), and their conformational restrictions to obtain an one-off chiral helix (objective 2). Additionally, the conclusions derived from this work are also pointed out.

Finally, we have included an Experimental Part with the description of the experimental protocols carried out in this PhD thesis as well as the characterization of new compounds obtained.

In the next section, the general conclusions extracted from the complete work of this thesis are depicted.

Finally, we have included other results obtained during the development of this PhD thesis, appearing as summary and annexes.

*Si haces lo que siempre has hecho  
nunca llegarás más allá de donde  
siempre has llegado*

*Ten paciencia, constancia y valor  
para poder ver lo invisible,  
para creer lo increíble y lograr lo  
imposible*

*Cuando el objetivo te parezca  
difícil, no cambies de objetivo; busca  
un nuevo camino para llegar a él.*



## ÍNDICE



BLOQUE A	23
<b>INTRODUCCIÓN</b>	25
1. <i>Aplicaciones del complejo <math>Cp_2Ti^{III}Cl</math> en síntesis orgánica.</i>	27
1.1. <i>Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizada por titanoceno(III)</i>	30
1.2. <i>Reacciones tipo Barbier y tipo Reformatsky: Reacciones de haluros activados mediada por titanoceno(III)</i>	32
1.2.1. <i>Reacciones de acoplamiento tipo Würtz</i>	32
1.2.2. <i>Reacciones de alilación tipo Barbier</i>	33
1.2.3. <i>Reacciones de propargilación, crotilación y prenilación</i>	34
1.2.4. <i>Reacciones de adición tipo Reformatsky</i>	35
1.3. <i>Reacciones de grupos carbonilo catalizadas por <math>Cp_2TiCl</math></i>	36
1.3.1. <i>Reacciones de reducción</i>	36
1.3.2. <i>Reacciones de adición tipo Michael</i>	37
2. <i>Aplicaciones del complejo <math>Cp_2Ti^{III}Cl</math> en síntesis de productos naturales</i>	39
2.1. <i>Interconversión de grupos funcionales</i>	39
2.1.1. <i>Desoxigenación y deshidrogenación.</i>	39
2.1.2. <i>Reducción</i>	43
2.1.3. <i>Otras reacciones</i>	47
2.2. <i>Síntesis de productos naturales basados en transformaciones mediadas por el complejo <math>Cp_2Ti^{III}Cl</math></i>	49
2.2.1. <i>Lignanos</i>	49
2.2.2. <i>Terpenos</i>	51
2.2.3. <i>Meroterpenos</i>	62
2.2.4. <i>Antibióticos</i>	64
2.2.5. <i>Otros productos</i>	67
<b>CAPÍTULO I</b>	73
<i>REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER ALTAMENTE REGIO Y QUIMIOSELECTIVAS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)</i>	73
ANTECEDENTES	75
1. <i>Reacciones de acoplamiento pinaconílico promovidas por titanoceno(III)</i>	77
2. <i>Reacciones tipo Barbier de compuestos carbonílicos.</i>	80
OBJETIVOS	83
RESULTADO Y DISCUSIÓN	87



1. <i>Introducción</i>	89
2. <i>Estudio del complejo 1</i>	90
3. <i>estudio de la reactividad del complejo 1</i>	93
CONCLUSIONS	103
<b>CAPÍTULO II</b>	107
<i>CONTROL DE CICLACIONES RADICALARIAS BIOINSPIRADAS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III): NUEVAS QUIMIO, REGIO Y ESTEREOSELECTIVIDADES</i>	107
ANTECEDENTES	109
1. <i>Introducción</i>	111
2. <i>Métodos habituales para la síntesis de decalinas cis</i>	117
2.1. <i>Síntesis de decalinas cis a partir de cetonas tipo Wieland-Miescher</i>	119
2.2. <i>Cicloadición de Diels-Alder</i>	121
2.3. <i>Reordenamiento de Cope</i>	123
2.4. <i>Ciclaciones radicalarias</i>	123
OBJETIVOS	125
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	129
1. <i>Síntesis de los precursores acíclicos</i>	131
2. <i>Ciclación bioinspirada de los precursores cetoepoxipoliprenos catalizada por <math>Ti^{III}</math></i>	140
3. <i>Cálculos teóricos</i>	148
4. <i>Aplicaciones sintéticas</i>	160
CONCLUSIONS	165
<b>EXPERIMENTAL SECTION</b>	169

<b>BLOQUE B</b>	<b>221</b>
<b>CAPÍTULO III</b>	<b>223</b>
<i>HÉLICES OPEs CONFORMACIONALMENTE RÍGIDAS</i>	223
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>225</b>
1. <i>Nanotubos</i>	227
1.1. <i>Nanocavidades basadas en apilamientos de estructuras macrocíclicas</i>	228
1.1.1. Apilamientos no covalentes de estructuras macrocíclicas	230
1.1.2. Apilamientos covalentes de estructuras macrocíclicas	238
1.2. <i>Nanocavidades derivadas de procesos de plegamiento</i>	240
1.2.1. Oligómeros de <i>m</i> -Fenilacetilenos ( <i>m</i> OPE)	242
1.2.2. Plegamientos de oligómeros de <i>o</i> -fenilacetilenos ( <i>o</i> OPE)	246
1.2.3. Foldámeros relacionados	249
1.3. <i>Nanocavidades derivadas de procesos de plegamiento y entrecruzamiento</i>	251
1.4. <i>Nanoporos abióticos quirales</i>	254
1.4.1. Macrociclos abióticos con nanocavidades quirales	254
1.4.2. Nanoporos abióticos quirales	256
1.4.2.1. Foldámeros quirales	257
1.4.2.2. Nanocavidades quirales derivadas de plegamiento y entrecruzamiento	263
<b>OBJETIVOS</b>	<b>267</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>271</b>
1. <i>Introducción</i>	273
2. <i>Extensión del protocolo de esterificación con <i>l</i>-tartrato a otro tipo de foldámeros</i>	274
3. <i>Diseño y síntesis de <i>o</i>OPEs quirales basados en reacciones de Metátesis y Dihidroxilación</i>	279
4. <i>Diseño y síntesis de <i>o</i>OPEs quirales: resolución de mezclas racémicas de estructuras rígidas</i>	294
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>307</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION</b>	<b>311</b>
<b>GENERAL CONCLUSIONS</b>	<b>335</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>339</b>

A. MIXED DISPROPORTIONATION VERSUS RADICAL TRAPPING IN TITANOCENE(III)-PROMOTED	341
B. MILD METHOD FOR THE SELECTIVE ESTERIFICATION OF CARBOXYLIC ACIDS BASED ON THE GAREGG-SAMUELSSON REACTION	347
C. THERMALLY DRIVEN NANOFUSES BASED ON ORGANOMETALLIC ROTORS 353	
D. COMBINING THE POWER OF Ti <sup>III</sup> -MEDIATED PROCESSES FOR EASY ACCESS TO HYDROXYLATED POLYCYCLIC TERPENOID: SYNTHESIS OF SESTERSTATIN 1 AND C–D RINGS OF ASPERGILLOXIDE	363
E. BREAK-JUNCTION STUDIES ON HETEROCYCLE-BASED OPEs: INFLUENCE IN THE CONDUCTANCE AND LINKING PROPERTIES.	375
<b>LIST OF PUBLICATIONS FROM THE PhD PERIOD</b>	377

# **BLOQUE A**



# **BLOQUE A**

## **INTRODUCCIÓN**



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

La química de los radicales libres ha avanzado enormemente desde que en 1900 Moses Gomberg<sup>1</sup> identificara por primera vez el radical trifenilmetilo. Destacan especialmente los trabajos posteriores de Giese<sup>2</sup> y Barton<sup>3</sup> que demostraron que la química de radicales libres se podía controlar, dando lugar a la química radicalaria moderna. A partir de ese momento, la química radicalaria se convierte en una herramienta muy útil en Química Orgánica para la formación de enlaces C-C, debido a: i) su fácil generación en condiciones de reacción muy suaves; ii) su amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales y disolventes; iii) su alta selectividad en diferentes transformaciones.<sup>4</sup>

Dentro de este contexto se han empleado metales en bajo estado de oxidación, como Sm(II)<sup>5,6</sup> y Ti(III),<sup>6</sup> con configuración  $d^1$  como análogos de radicales carbonados. Así, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (III),  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  o cloruro de titanoceno(III),<sup>7</sup> ha demostrado ser un reactivo suave y eficaz para la formación de radicales carbonados en síntesis orgánica, siendo muy útil en la formación de enlaces C-C e interconversión de grupos funcionales. Dicho complejo se genera fácilmente por agitación *in situ* de un complejo comercial de titanio(IV),  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , con metales reductores en estado de oxidación cero como Mn,<sup>8</sup> Mg,<sup>9</sup> Al<sup>10a</sup> o Zn.<sup>10</sup>



Esquema 1

<sup>1</sup> M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

<sup>2</sup> B. Giese, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 555.

<sup>3</sup> D. H. R. Barton, S. I. Parekh, *Half a Century of Radical Chemistry*; Cambridge University Press: Cambridge, **1993**, 164.

<sup>4</sup> *Radicals in organic chemistry*, Vols. 1 y 2, Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

<sup>5</sup> G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.

<sup>6</sup> A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771.

<sup>7</sup> M. L. H. Green, C. R. J. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000.

<sup>8</sup> D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192.

<sup>9</sup> D. W. Stephan, *Organometallics* **1992**, *11*, 996.

<sup>10</sup> a) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382; b) Ver ref. 9 de este artículo: J. M. Birmingham, A. K. Fischer, G. Wilkinson, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 96.



En ciertas condiciones, este complejo cristaliza como especie trinuclear (Figura 1). Sin embargo, los resultados experimentales sugieren que dicha especie es sólo característica del estado sólido.<sup>8,9</sup> De hecho, se ha demostrado que en disolución de THF, el complejo se encuentra en equilibrio entre la especie monómera  $Cp_2TiCl$  (**I**) y la dímera  $(Cp_2TiCl)_2$  (**II**),<sup>11</sup> independientemente de la forma de preparación.

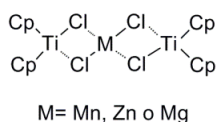
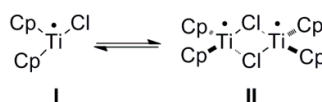


Figura 1



Esquema 2

Ambas especies, **I** y **II**, poseen electrones desapareados que les confieren un carácter de reductor monoeléctrico suave.<sup>11,12</sup> Estos estudios han demostrado que la transferencia monoeléctrica ocurre normalmente mediante un proceso de transferencia de esfera interna. Se ha descrito su capacidad de promover distintos tipos de reacciones, tales como apertura homolítica de epóxidos<sup>13</sup> y oxetanos,<sup>14</sup> reacciones tipo Barbier,<sup>15</sup> reacciones tipo Wurtz,<sup>16</sup> reacciones tipo Reformatsky,<sup>17</sup> reacciones de reducción<sup>18</sup> y reacciones de acoplamiento pinaconílico.<sup>19</sup>

<sup>11</sup> R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853.

<sup>12</sup> a) Y. Mugnier, C. Moise, E. Laviro, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *210*, 69-72; b) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2004**, *23*, 1866.

<sup>13</sup> a) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25; b) A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627; c) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 63; d) B. Rossi, S. Prosperini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta, *Molecules*, **2012**, *17*, 14700; e) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, *Epoxides in titanocenes-mediated and -catalyzed radical reactions, in Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, ed. C. Chatgililoglu and A. Studer, Wiley, Chichester, UK, **2012**, vol. 2, pp. 989.

<sup>14</sup> A. Gansäuer, N. Ndene, T. Lauterbach, J. Justicia, I. Winkler, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11839.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> a) J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615. b) R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.

<sup>18</sup> a) 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; b) 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. c) H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. A. Dobado, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254.

<sup>19</sup> a) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457; b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923; c) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673; d) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070; e) M. Paradas, A. G. Campaña, R. E.



## 1.1. Reacciones de apertura homolítica de epóxidos catalizada por titanoceno(III)

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica, ya que se preparan fácilmente a partir de sustratos de partida accesibles como dioles, alquenos o grupos carbonilo.<sup>24</sup> Su síntesis enantioselectiva también se puede abordar gracias a los distintos métodos de epoxidación asimétrica desarrollados fundamentalmente por Jacobsen, Sharpless o Shi.<sup>25</sup>

En presencia de agentes nucleófilos o ácidos se producen las correspondientes aperturas heterolíticas de los mismos. Entre 1989 y 1994, Rajanbabu y Nugent describieron el proceso de apertura homolítica de epóxidos mediado por  $Cp_2TiCl$ .<sup>26</sup> Con un exceso de este reactivo, el enlace C-O se rompe homolíticamente, dejando un carbono radical, de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de un radical ciclopropilmetilo (Figura 2).

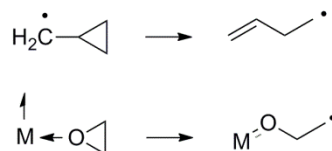


Figura 2

La regioselectividad de la apertura del anillo vendrá dada tanto por la estabilidad relativa de los radicales que se forman,<sup>27</sup> como por las interacciones estéricas entre los ligandos del complejo metálico con el sustrato en la etapa de coordinación.<sup>28</sup> Generalmente se obtendrá el radical en la posición más sustituida<sup>6</sup> (Esquema 4). Por otra parte, la quimioselectividad vendrá determinada por la

<sup>24</sup> *Comprehensive Organic Transformations*, Vol 2, Ed. R. C. Larock, Wiley, New York, 1999.

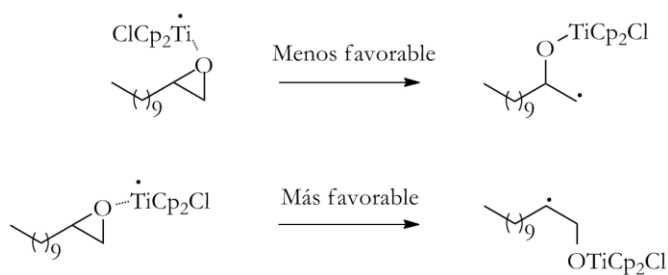
<sup>25</sup> *Advanced Organic Chemistry*, Eds.: M. B. Smith, J. March, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

<sup>26</sup> a) W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8591; b) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525; c) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; d) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

<sup>27</sup> H. Zipse, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163.

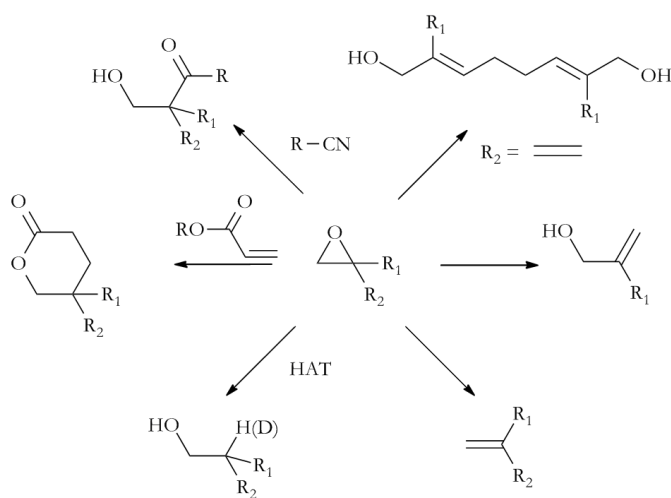
<sup>28</sup> A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359.

modulación en las propiedades redox que ejercen los ligandos ciclopentadienilo del complejo de titanio y por su volumen estérico.



Esquema 4

El  $\beta$ -titanoxiradical formado puede dar lugar no sólo a procesos de desoxigenación, deshidrogenación o reducción, sino también a reacciones de formación de enlaces C-C mediante adición inter- o intramolecular a distintos grupos funcionales, como pueden ser olefinas, alquinos o a grupos carbonilos, así como reacciones de ciclación (Esquema 5).



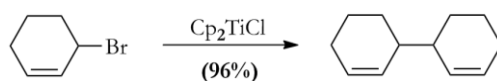
Esquema 5

## 1.2. Reacciones tipo Barbier y tipo Reformatsky: Reacciones de haluros activados mediada por titanoceno(III)

El complejo  $Cp_2TiCl$  es capaz de reaccionar con haluros activados dando lugar a compuestos dímeros a través de un acoplamiento tipo Würtz. En presencia de compuestos carbonílicos se pueden llevar a cabo reacciones tipo Barbier. Cuando se emplean  $\alpha$ -halocetonas o  $\alpha$ -haloésteres dan lugar a reacciones tipo Reformatsky.

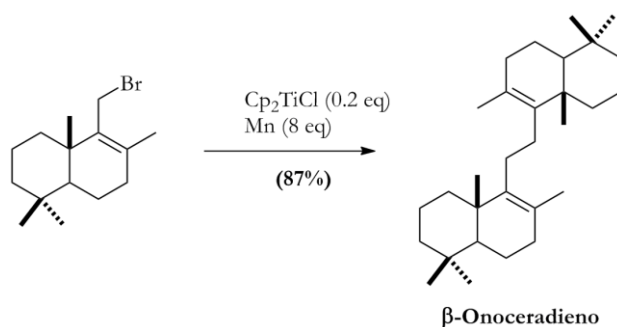
### 1.2.1. Reacciones de acoplamiento tipo Würtz

La dimerización tipo Würtz de haluros alílicos puede ser mediada por diferentes metales,<sup>29</sup> pero no fue hasta 1990 con los trabajos de Yanlong y col.<sup>30</sup> cuando se comprobó que el titanoceno(III) también es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos, bencílicos y  $\alpha$ -halocetonas (Esquema 6).



Esquema 6

En este contexto, en 2005, se llevó a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por  $Cp_2TiCl$ , siendo esta reacción la etapa clave en la síntesis de distintos terpenoides simétricos, como  $\beta$ -onoceradieno (Esquema 7).<sup>16</sup>



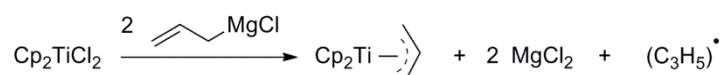
Esquema 7

<sup>29</sup> R. Baker, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 487.

<sup>30</sup> Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 29.

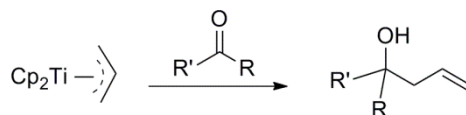
### 1.2.2. Reacciones de alilación tipo Barbier<sup>31</sup>

Como ya mostraron los primeros trabajos del Prof. Reetz,<sup>32</sup> los complejos de alil-titanio son excelentes especies alilantes, debido a su alta quimio-, regio-, diastereo-, y enantioselectividad. En cuanto a los complejos de titanoceno, podemos encontrar complejos  $\eta^3$  o  $\eta^1$ -alil-titanio, dependiendo de la coordinación del alilo con el centro metálico. Los complejos  $\eta^3$ -alil-titanoceno(III) se obtienen fácilmente por reacción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con alilmagnesianos<sup>33</sup> (Esquema 8).



Esquema 8

Los grupos de Sato y Teuben demostraron que estas especies de  $\eta^3$ -alil-titanoceno se comportan como agentes nucleófilos,<sup>34</sup> lo que los convierte en intermedios muy interesantes en síntesis orgánica. Así, en presencia de electrófilos, como son los compuestos carbonílicos, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C-C, obteniéndose los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 9).



Esquema 9

Por otro lado, los complejos de  $\eta^1$ -alil-titanoceno(IV) se pueden preparar por transmetalación del grupo alilo desde una especie alil-organometálica a especies de titanoceno (IV).<sup>35</sup> Estos complejos presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos (Esquema 10).

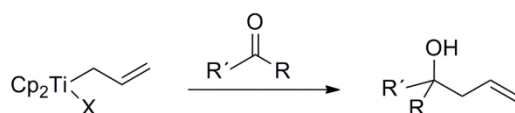
<sup>31</sup> Ver capítulo I del Bloque A, donde se trata con detalle el estudio de estas reacciones como resultado de esta Tesis Doctoral.

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

<sup>33</sup> a) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 115; b) H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 149.

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

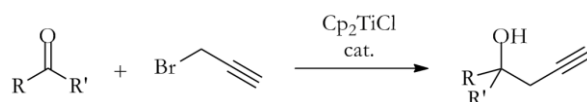
<sup>35</sup> a) F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835; b) T. Takeda, I. Miura, Y. Horikawa, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1495.



Esquema 10

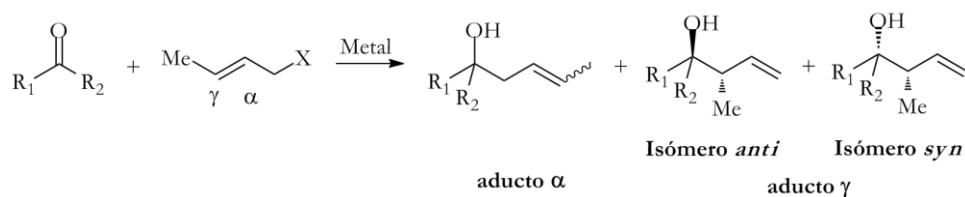
### 1.2.3. Reacciones de propargilación, crotilación y prenilación<sup>31</sup>

Mediante una metodología similar a la desarrollada para las reacciones de alilación de grupos carbonilo, nuestro grupo de investigación demostró que el complejo  $Cp_2TiCl$  puede catalizar la reacción entre haluros propargílicos y compuestos carbonílicos, obteniéndose exclusivamente el alcohol homopropargílico (Esquema 11).<sup>36</sup>



Esquema 11

Del mismo modo, el titanoceno(III) es capaz de catalizar la reacción entre haluros de crotilo y compuestos carbonílicos, pero en esta ocasión generando mayoritariamente el aducto  $\gamma$ , con una alta diastereoselectividad hacia el estereoisómero *anti* (Esquema 12).<sup>37</sup>

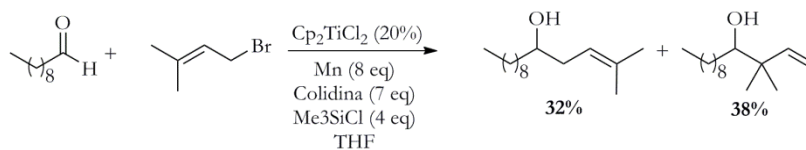


Esquema 12

Por último, las reacciones entre compuestos carbonílicos y haluros de prenilo promovidas por titanoceno(III) suelen dar como regioisómero mayoritario el aducto  $\gamma$  (Esquema 13).<sup>15</sup>

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

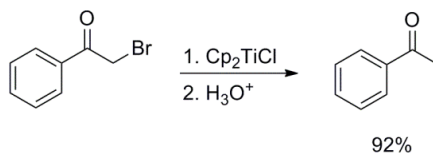
<sup>37</sup> I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 732.



Esquema 13

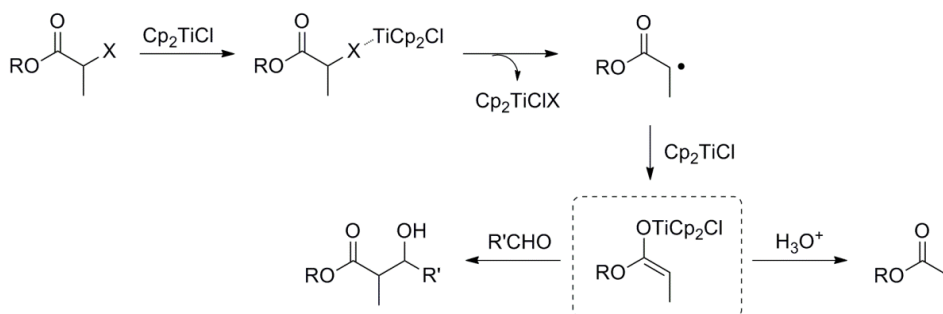
#### 1.2.4. Reacciones de adición tipo Reformatsky

El complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  también es capaz de promover la reducción de compuestos de tipo  $\alpha$ -halocarbonilo<sup>30</sup> (Esquema 14).



Esquema 14

En base a estos trabajos, Little y col. propusieron que el enolato formado como intermedio podía ser atrapado por una especie electrófila presente en el medio. Así, desarrollaron un método de adición tipo Reformatsky de  $\alpha$ -haloésteres no ramificados sobre aldehídos alifáticos promovido por titanoceno(III)<sup>38</sup> (Esquema 15).

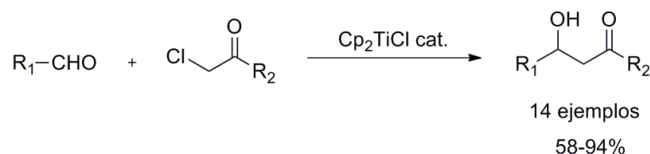


Esquema 15

<sup>38</sup> J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615.



Recientemente nuestro grupo de investigación ha extendido este método de acoplamiento tipo Remormatsky catalizado por titanoceno(III) a  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos, generando de manera suave, en medio neutro y regioselectivamente, los correspondientes  $\beta$ -hidroxialcoholes con buenos rendimientos.<sup>39</sup>



Esquema 16

### 1.3. Reacciones de grupos carbonilo catalizadas por $Cp_2TiCl$

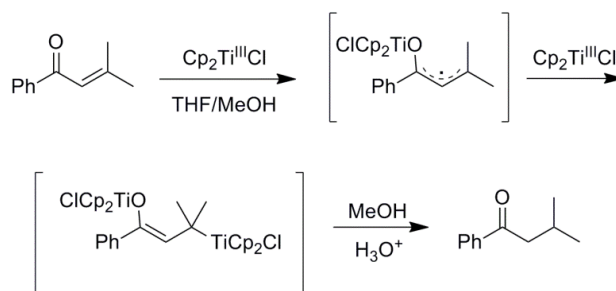
El titanoceno(III) es capaz de reaccionar con compuestos carbonílicos aromáticos o  $\alpha,\beta$ -insaturados, para dar productos de acoplamiento pinacolínico (ver Capítulo I), alcoholes provenientes de procesos de reducción o productos derivados de acoplamientos tipo Michael en presencia de aceptores adecuados.

#### 1.3.1. Reacciones de reducción

La reducción de cetonas a alcoholes secundarios es una reacción de interés en síntesis orgánica. El grupo de Doris describió en 2002 la reducción selectiva de dobles enlaces C-C de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediada por titanoceno(III).<sup>40</sup> En primer lugar, la transferencia monoeléctrica de esfera interna desde el  $Cp_2TiCl$  al grupo carbonilo genera un radical intermedio que, por reacción con un segundo equivalente de  $Cp_2TiCl$ , da lugar al enolato de titanio(IV). Tras la protonación se obtienen los correspondientes productos de reducción (Esquema 17).

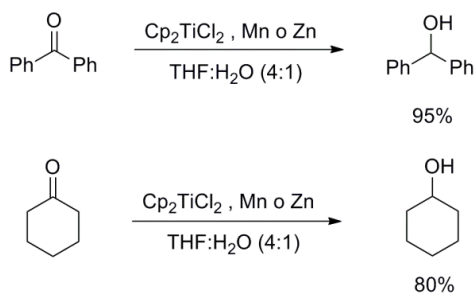
<sup>39</sup> R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.

<sup>40</sup> L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013.



Esquema 17

En este contexto, en nuestro laboratorio se han realizado estudios sobre la reducción de cetonas, tanto aromáticas como alifáticas cíclicas,<sup>18b</sup> con titanoceno(III) y mezclas  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ <sup>41</sup> o incluso utilizando  $\text{H}_2\text{O}$  pura como disolvente (Esquema 18).<sup>42</sup>



Esquema 18

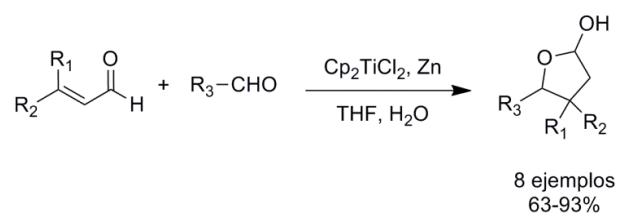
### 1.3.2. Reacciones de adición tipo Michael

La adición de agentes nucleófilos sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados es una de las reacciones más generales para la formación de enlaces C-C. Los aldehídos son reactivos electrófilos que, en principio, no podrían actuar como nucleófilos en este tipo de reacciones. Sin embargo, en nuestro grupo de investigación se ha demostrado que el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  puede promover la adición tipo

<sup>41</sup> A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.

<sup>42</sup> J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis* **2005**, 2619.

Michael de aldehídos sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en presencia de agua para formar los correspondientes lactoles.<sup>43</sup>



<sup>43</sup> 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.

## 2. APLICACIONES DEL COMPLEJO $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ EN SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES<sup>44</sup>

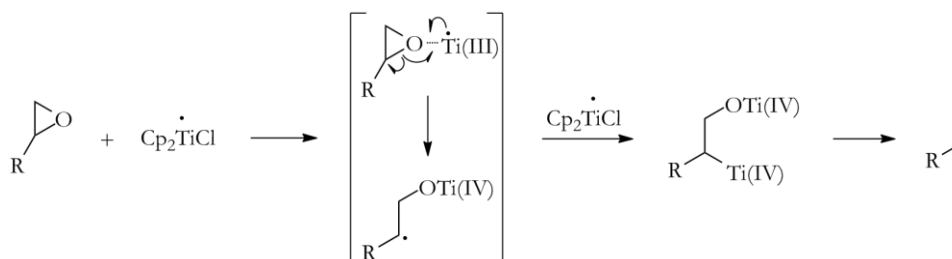
A continuación, comentaremos las diversas contribuciones del complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en el campo de la síntesis de productos naturales. Una primera parte se dedicará a la aplicación de dicho complejo en la transformación de grupos funcionales en pasos claves de la síntesis de productos naturales, para luego pasar a una segunda parte donde la función fundamental del complejo de titanoceno es la de participar en la construcción de diferentes esqueletos carbonados, centrándonos en la mayoría de los casos en la reactividad de epóxidos.

### 2.1. Interconversión de grupos funcionales

Como se ha ido comentado a lo largo de toda la introducción, la reactividad de los radicales centrados en el carbono generados por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  está determinada por las condiciones de reacción empleadas.

#### 2.1.1. Desoxigenación y deshidrogenación.

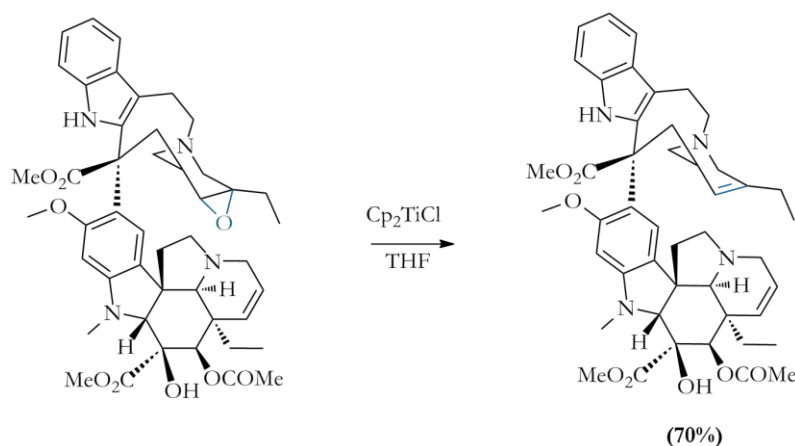
El complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.<sup>26b,c</sup> El proceso consiste en dos transferencias monoelectrónicas consecutivas, a través de un intermedio estable de tipo  $\beta$ -titanoxiradical. Así, tras la coordinación y transferencia monoelectrónica de esfera interna, se produce la ruptura homolítica del enlace C-O. Si el  $\beta$ -titanoxiradical formado es atrapado por una segunda especie de titanoceno(III), puede tener lugar un proceso de desoxigenación, generándose el alqueno correspondiente (Esquema 19).



Esquema 19

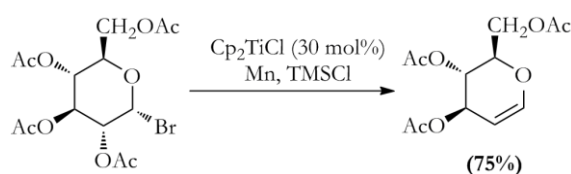
<sup>44</sup> S. P Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 15.

Esta metodología mostró ser de utilidad sintética, y se ha aplicada en la síntesis de diferentes derivados de criptoficina, en estudios tipo estructura-actividad.<sup>45</sup> Por otro lado, también es destacable la síntesis del alcaloide antitumoral anhidrovinblastina, a partir de la desoxigenación selectiva de leurosina con  $Cp_2TiCl$  (Esquema 20).<sup>46</sup>



Esquema 20

Esta transformación también se ha empleado en la síntesis de glicales a partir de los correspondientes haloazúcares.<sup>47</sup> Además, la cantidad de  $Cp_2TiCl$  requerido para la formación del glical se redujo considerablemente hasta el 30 % mol gracias al uso de un agente regenerador como  $Me_3SiCl$  en presencia de  $Mn$  (Esquema 21).<sup>48</sup>



Esquema 21

El grupo de Yavav describió que 2,3-epoxialcoholes podían reaccionar con  $Cp_2TiCl$  para dar los correspondientes alcoholes alílicos, a través de una reacción de

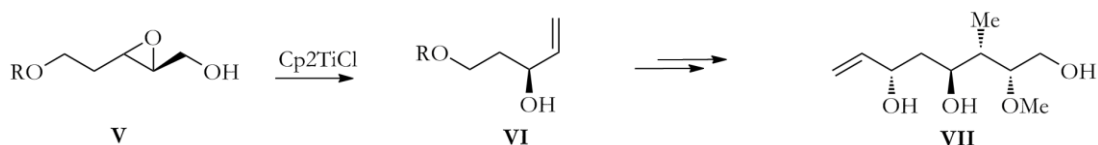
<sup>45</sup> T. Golakoti, J. Ogino, C. E. Heltzel, T. L. Husebo, C. M. Jensen, L. K. Larsen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12030.

<sup>46</sup> a) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1151; b) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6571.

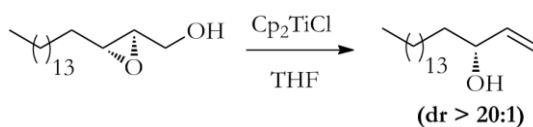
<sup>47</sup> a) C. L. Cavallaro, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7055. b) R. P. Spencer, J. Schwartz, *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 2103.

<sup>48</sup> T. Hansen, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8645.

desoxigenación altamente regioselectiva.<sup>49</sup> Así, siguiendo este protocolo, se sintetizó estereoselectivamente el fragmento de C-12 a C-18 del antibiótico rizoxina **VII** (Esquema 22).<sup>50</sup> Este mismo protocolo se ha aplicado recientemente para preparar una olefina de tipo lipídico (Esquema 23) usada en la síntesis de análogos de C-glucósido de  $\alpha$ -galactosilceramida.<sup>51</sup>

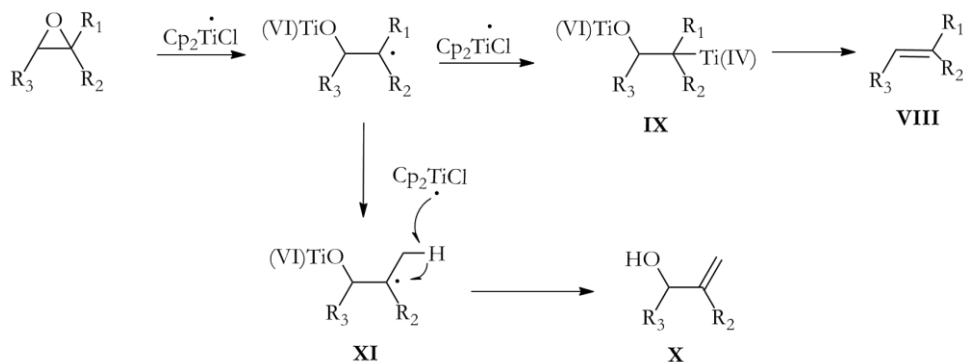


Esquema 22



Esquema 23

En presencia de un exceso de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , los radicales primarios y secundarios centrados en el carbono dan lugar a la reacción de desoxigenación. Sin embargo, es común observar que los radicales terciarios dan lugar a la formación de alcoholes alílicos **X**. En este caso se ha propuesto que tiene lugar un proceso de desproporción mixta (intermedio **XI**) (ver anexo D).<sup>52</sup>



Esquema 24

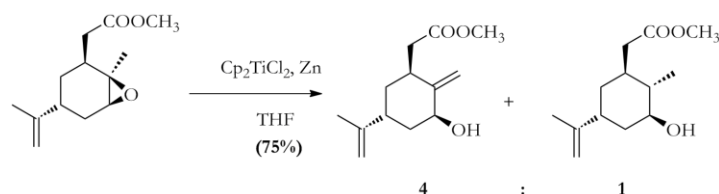
<sup>49</sup> J. S. Yadav, T. Shekharam, V. R. Gadgil, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 843.

<sup>50</sup> A. V. R. Rao, M. N. Bhanu, G. V. M. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 707.

<sup>51</sup> Z. Liu, R. Bittman, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 620.

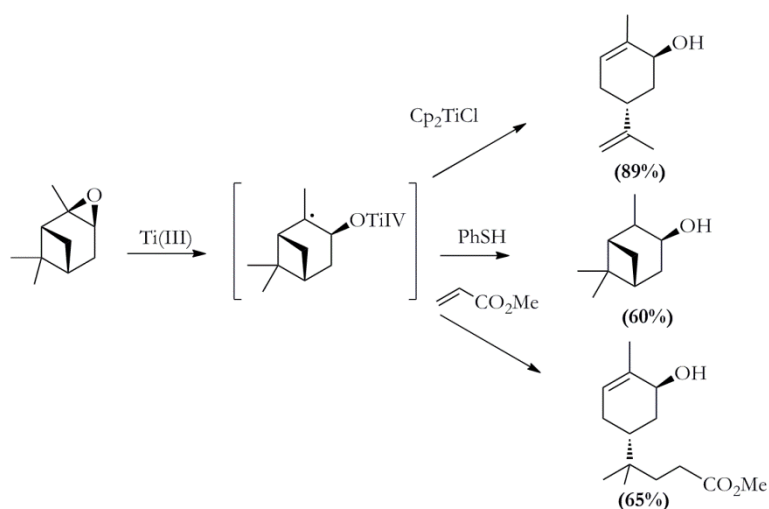
<sup>52</sup> J. Justicia, T. Jiménez, S. P. Morcillo, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10837

En este contexto, reacciones de apertura de epóxidos trisustituídos derivados de carvona conducen a alcoholes alílicos con doble enlace exocíclico como productos mayoritarios (Esquema 25).<sup>53</sup>



Esquema 25

De la misma manera el tratamiento de derivados del oxido de  $\alpha$ -pineno con 2 equiv de  $Cp_2TiCl$  generará selectivamente una serie de compuestos con doble enlace endocíclico en su estructura (Esquema 26).<sup>54</sup> Asimismo, el radical formado después de la ruptura homolítica del oxirano puede dar lugar a varios productos finales dependiendo de los reactivos utilizados.



Esquema 26

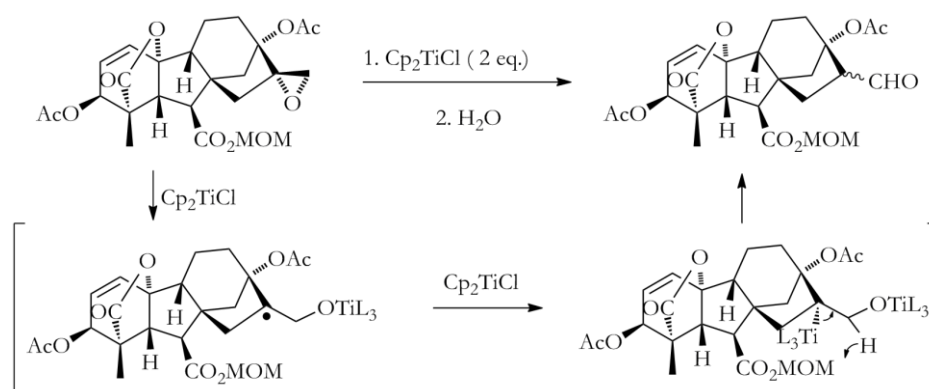
La síntesis de una de las giberelinas menos accesible,  $GA_{32}$ , se logró gracias a la reacción de apertura de epóxidos mediada por titanoceno(III).<sup>55</sup> En este caso, se sugirió que el epóxido 1,1-disustituido se transforma en el correspondiente aldehído por reducción del radical generado a partir del oxirano y  $Cp_2TiCl$ , con posterior

<sup>53</sup> a) F. Bermejo, C. Sandoval, *J. Org. Chem.* 2004, **69**, 5275. b) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rubio González *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1611.

<sup>54</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero, R. Rubio *Tetrahedron* **2011**, 9259.

<sup>55</sup> K. V. Bhaskar, L. M. Mander *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 719.

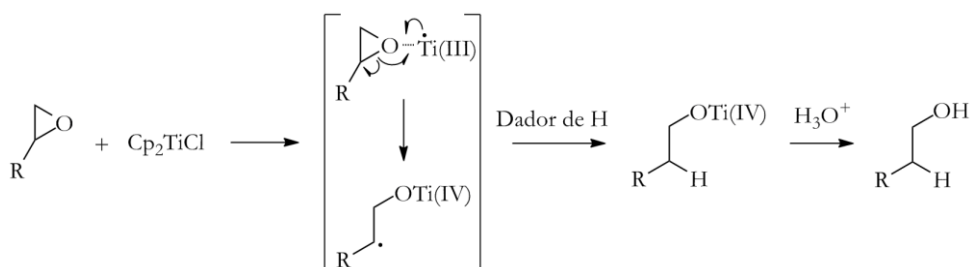
eliminación de hidruro para formar el correspondiente enolato de titanio (Esquema 27).



Esquema 27

### 2.1.2. Reducción

De forma alternativa al protocolo de desoxigenación, los radicales intermedios que se obtienen a partir de un epóxido por tratamiento con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , se pueden reducir en presencia de un dador de átomos de hidrogeno, como pueden ser 1,4-CHD o *t*-BuSH.<sup>26,56,57</sup>



Esquema 28

La síntesis estereoselectiva de  $\delta$  =-lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas descritas por Jørgensen se llevó a cabo gracias a la apertura regioselectiva de epoxialcoholes usando *t*-BuSH como dador de átomos de H.<sup>58</sup> Además, la parte quiral del fragmento 2-metil-1,3-diol se obtuvo a partir de una apertura diastereoselectiva del

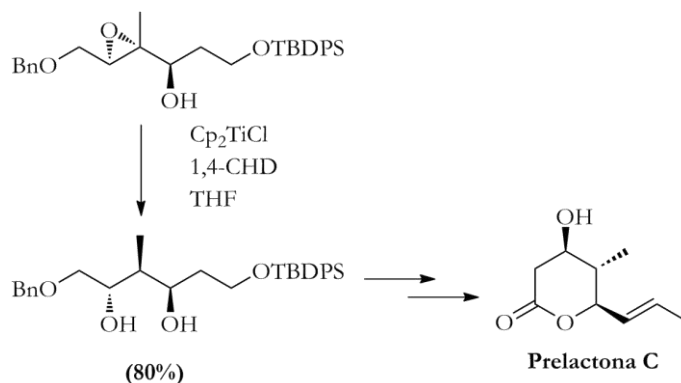
<sup>56</sup> Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. -Z. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 29.

<sup>57</sup> A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849.

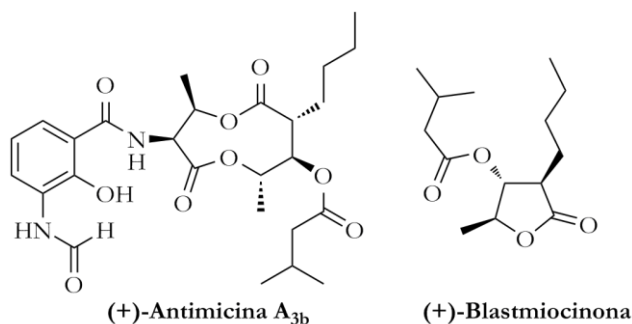
<sup>58</sup> K. B. Jørgensen, T. Suenaga, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 8855.



epoxialcohol trisustituído correspondiente.<sup>59</sup> En este caso, se usó como agente reductor 1,4-ciclohexadieno en combinación con  $Cp_2TiCl$  (Esquema 29).



Esta síntesis de 1,3-dioles a partir de 2,3-epoxialcoholes ha sido aplicada en la síntesis formal de (+)-antimicina  $A_{3b}$  así como en la síntesis total de (+)-blastmicinona (Figura 3).<sup>60</sup>

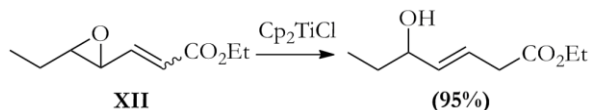


También se ha descrito la reducción regioselectiva de vinil epóxidos, que genera los correspondientes alcoholes alílicos.<sup>61</sup> Sin embargo, al tratar vinil epóxidos terminales con  $Cp_2TiCl$  se observaron solo los correspondientes productos de desoxigenación.

<sup>59</sup> T. K. Chakraborty, S. Tapadar, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 1375.

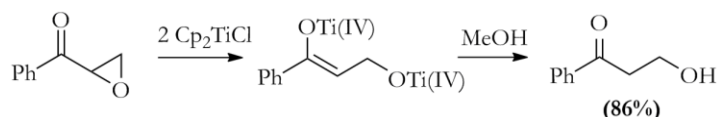
<sup>60</sup> T. K. Chakraborty, A. K. Chattopadhyay, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 2007, **48**, 1139.

<sup>61</sup> J. S. Yadav, T. Shekharam, D. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 7973.



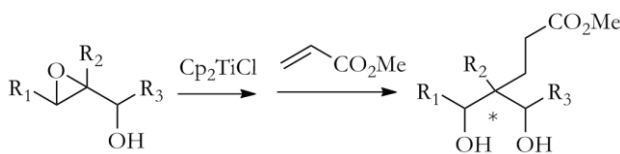
Esquema 30

Por otro lado, los aldoles son intermedios sintéticos utilizados en la preparación de algunos productos naturales. En este sentido, el grupo de Doris desarrolló un sistema de obtención selectiva de  $\beta$ -hidroxicetonas a partir de la reducción de  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas (Esquema 31).<sup>62</sup> Un año más tarde, este mismo grupo, describió una reducción selectiva mediada por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, para dar las correspondientes cetonas saturadas.<sup>63</sup> Dicho protocolo fue extendido por Kosal y Ashfeld a la reducción catalítica de aldehídos, cetonas, ésteres y amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>64</sup>



Esquema 31

Los radicales con alto grado de sustitución pueden ser atrapados mediante aceptores de Michael (Esquema 32).<sup>65,66,67</sup> Gracias a este proceso, se pudo llevar a cabo la síntesis estereoespecífica de  $\alpha$ -glicosidos a partir de 1,2-anhidro azúcares, obteniéndose un alcohol libre en C-2, el cual puede ser manipulado posteriormente (Esquema 33).<sup>68</sup>



Esquema 32

<sup>62</sup> C. Hardouin, F. Chevallier, B. Rousseau, E. Doris, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046.

<sup>63</sup> L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013.

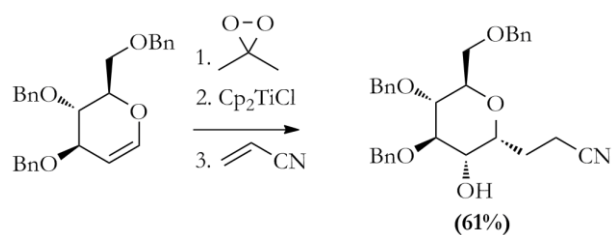
<sup>64</sup> A. D. Kosal, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 44.

<sup>65</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero-Tejón, R. Rabanedo-Clemente, R. Rubio-González, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *47*, 7755.

<sup>66</sup> T. K. Chakraborty, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2313.

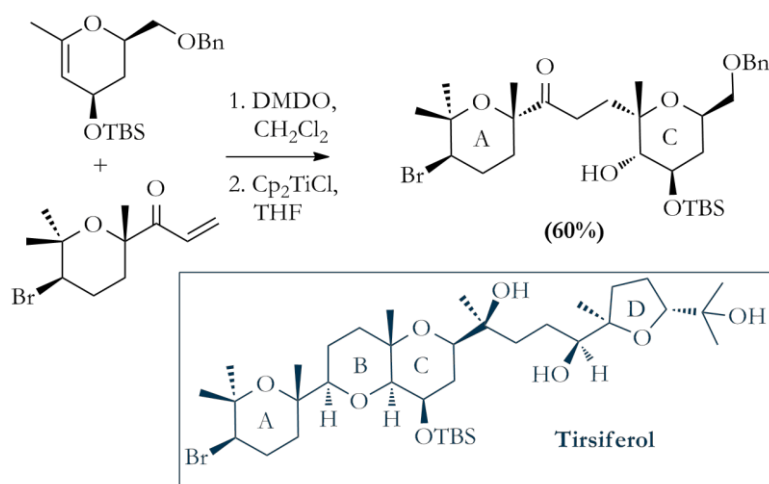
<sup>67</sup> T. K. Chakraborty, R. Samanta, S. Das, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3321.

<sup>68</sup> J. D. Parrish, D. R. Little, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439.



Esquema 33

Por otro lado las ventajas que presenta esta estrategia permitieron la síntesis de anillos tipo pirano-pirano, presentes en muchos productos naturales como el tirsiferol (Esquema 34).<sup>69</sup>

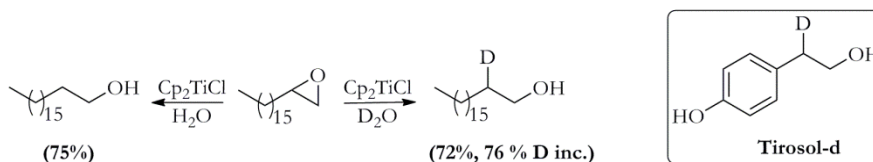


Esquema 34

La reducción de epóxidos se puede llevar a cabo también usando agua como dador de átomos de hidrogeno.<sup>70</sup> El uso del agua conduce a los correspondientes alcoholes  $\beta$ -deuterados. Esta estrategia es bastante interesante, ya que permite preparar patrones internos para análisis. Por ejemplo, tirosol deuterado, preparado siguiendo este procedimiento, se empleó en análisis de alimentos (Esquema 35).

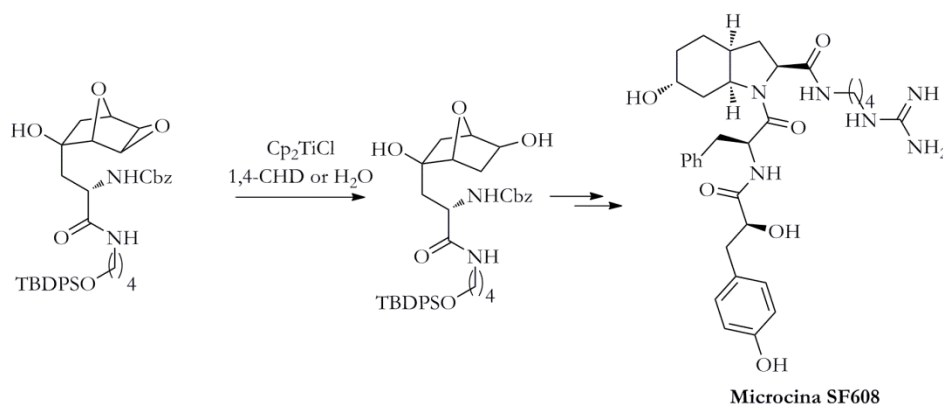
<sup>69</sup> G. A. Nishiguchi, R. D. Little. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5249.

<sup>70</sup> T. Jiménez, A. G. Campaña, B. Bazdi, M. Paradas. D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, A. Fernández-Gutiérrez, J. E. Oltra, R. Robles, J. Justicia, J. M. Cuerva. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288.



Esquema 35

Por otro lado, dicha reacción también se ha usado por parte del grupo de Carreira en la síntesis total de microcina SF608 (Esquema 36).<sup>71</sup>



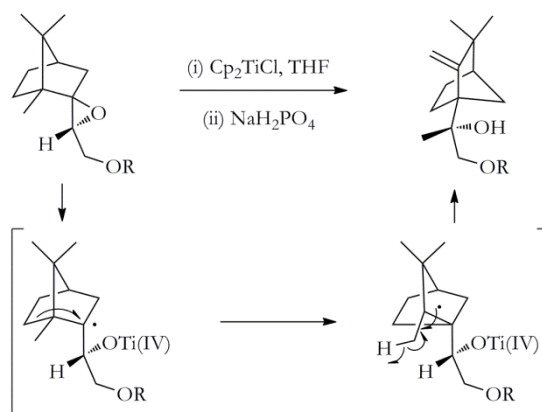
Esquema 36

### 2.1.3. Otras reacciones

El grupo de Roy observó como  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  era capaz de promover un reordenamiento tipo Warner-Meerwein en sistemas canfánicos, obteniéndose alcoholes homoalílicos fusionados ( Esquema 37).<sup>72</sup>

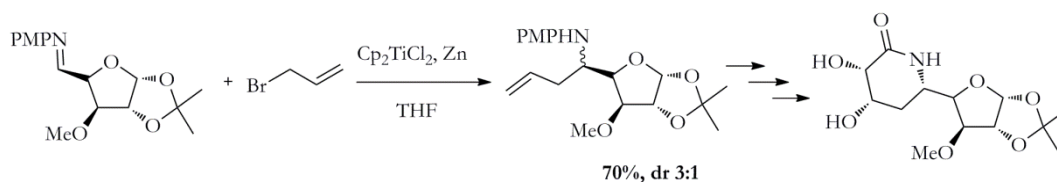
<sup>71</sup> S. Diethelm, C. S. Chindler, E. M. Carreira. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3950.

<sup>72</sup> S. Jana, C. Guin, S. C. Roy. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8252.



Esquema 37

Por último, mencionar que recientemente se han preparado aminas homoalílicas a partir de aldimidas, lo que se ha aplicado en la síntesis formal de derivados de aza-azúcares y esqueletos de alcaloides (Esquema 38).<sup>73</sup>



Esquema 38

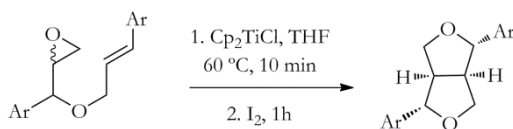
<sup>73</sup> S. Saha, S. C. Roy *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7229.

## 2.2. Síntesis de productos naturales basados en transformaciones mediadas por el complejo $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

### 2.2.1. Lignanos

Los lignanos son metabolitos secundarios que componen un amplio y diverso grupo de productos naturales, derivados principalmente de acoplamientos oxidativos de propilfenoles funcionalizados. Estos compuestos son uno de los dos grupos principales de fitoestrógenos encontrados en plantas. Destacan las interesantes actividades biológicas que presentan, tales como anticancerígena y antioxidante. Por esto los lignanos han atraído la atención de los químicos orgánicos.

En este sentido, el grupo de Roy ha desarrollado una extensa metodología para la síntesis de furolignanos. El proceso radicalario en cascada consiste en una apertura homolítica de epóxido, seguido de una ciclación radicalaria intramolecular para acabar con una reacción de eterificación mediada por yodo (Esquema 39).<sup>74</sup>



Esquema 39

Este protocolo se ha usado en la síntesis de los furolignanos del tipo **XIII** y **XIV** (Figura 4).<sup>75</sup>

<sup>74</sup> K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337.

<sup>75</sup> S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242.

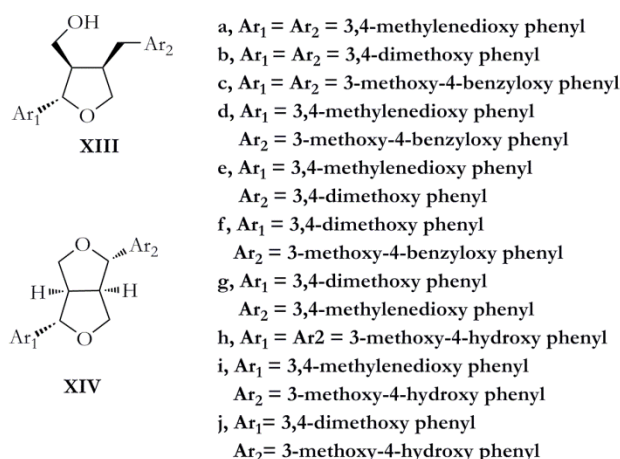
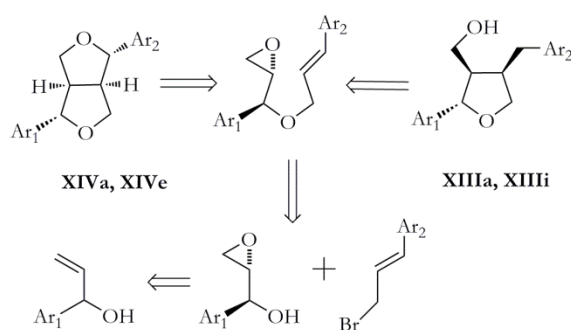


Figura 4

Más tarde se describió la síntesis enantioselectiva de los compuestos (-)-dihidrosesamina, (-)-acuminatina, (-)-sesamina y (-)-metil piperitol a partir de los correspondientes epoxialcoholes quirales preparados por el método de Sharpless (Esquema 40).<sup>76</sup>

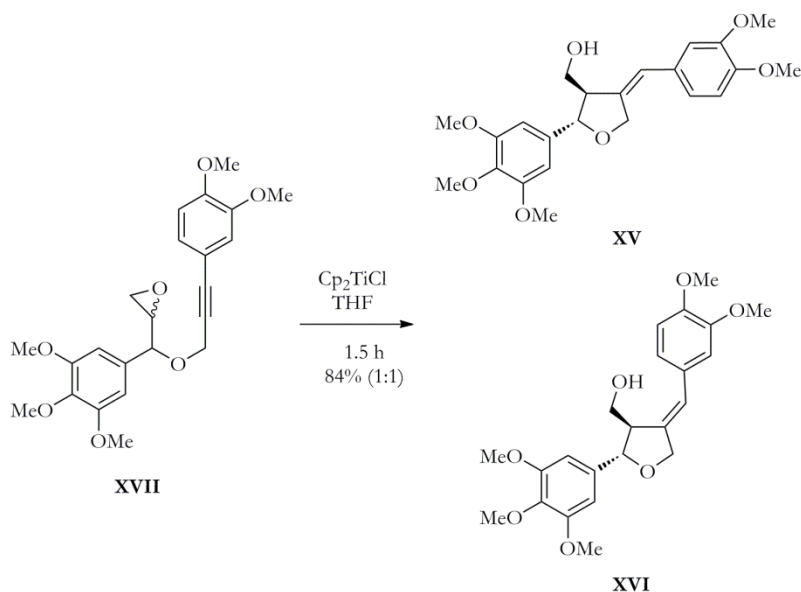


Esquema 40

Por último destacar que, siguiendo esta metodología, se ha llevado a cabo la síntesis formal de los furo lignanos magnofargesina **XV** y 7'-epimagnofargesina **XVI**, tanto en sus formas racémicas como enantiopuras.<sup>77</sup> En este último caso hay que resaltar que la reacción de ciclación radicalaria mediada por titanoceno (III) conduce del epoxialquino **XVII** al anillo de tetrahydrofurano con un alqueno exocíclico (Esquema 41).

<sup>76</sup> B. Banerjee, S. C. Roy, *Synthesis*. **2005**, 17, 2913.

<sup>77</sup> P. Chakraborty, S. Jana, S. Saha, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6584.



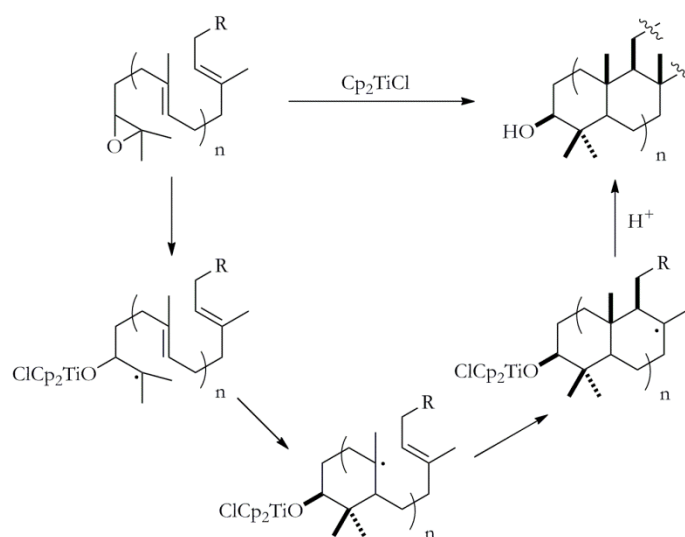
Esquema 41

### 2.2.2. Terpenos

El uso de ciclaciones mediadas por titanoceno constituye una estrategia muy sencilla y directa para la síntesis de terpenos naturales.<sup>78</sup> Los radicales derivados de la apertura homolítica del epóxido son capaces de adicionarse de forma intramolecular a alquenos y/o alquinos presentes en el compuesto, generando los correspondientes productos cíclicos (Esquema 42).<sup>26d</sup> Es importante destacar que el complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se puede usar en estos procesos en cantidades subestequiométricas, con ayuda de diferentes agentes regeneradores. Ello que permite desarrollar procesos enantioselectivos y controlar las especies activas en el medio de reacción, evitando una captura anticipada del radical durante los procesos de (poli)ciclación.

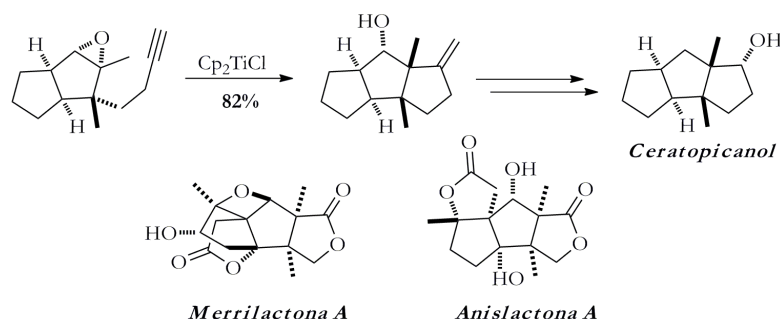
<sup>78</sup> J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525.





Esquema 42

En 1995, el grupo de Clive llevó a cabo la primera síntesis de ceratopicanol, utilizando como etapa clave una ciclación mediada por  $Cp_2TiCl$ . Así, el último anillo de cinco miembros se preparó mediante una reacción de monociclación 5-*exo*-dig con buen rendimiento.<sup>79a,b</sup> Recientemente, y siguiendo una estrategia similar, se han preparado los sesquiterpenos merrilactona A y anislactona A.<sup>79c</sup>

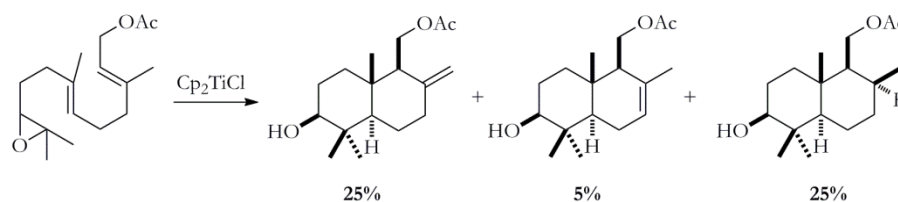


Esquema 43

Un acceso más general a esqueletos terpénicos basado en ciclaciones mediadas por  $Cp_2TiCl$  se publicó por primera vez en 2001.<sup>80</sup> En dicho trabajo se describió la síntesis de diferentes esqueletos terpénicos, tanto mono- como bicíclicos, a partir de los correspondientes epóxipoliprenos y usando cantidades estequiométricas de  $Cp_2TiCl$  (Esquema 44).

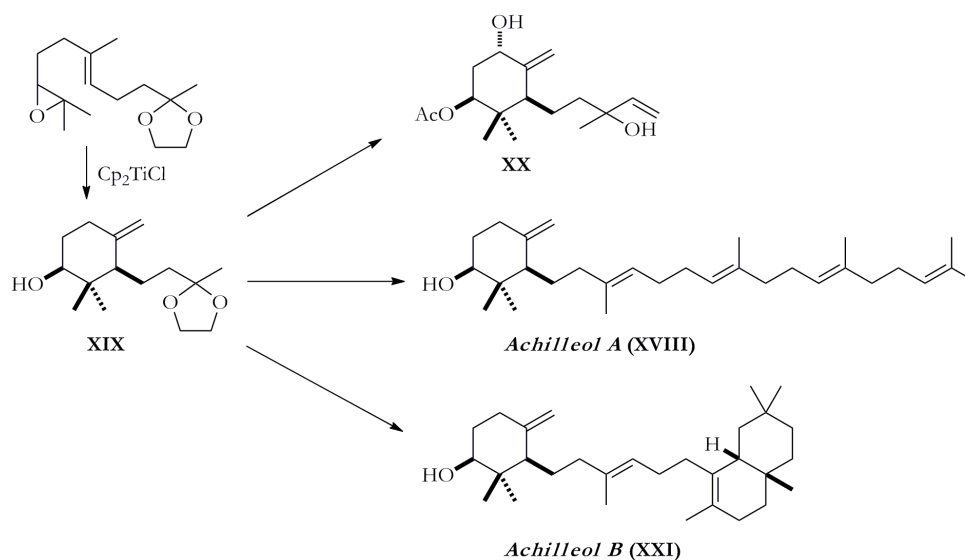
<sup>79</sup> a) D. L. J. Clive, S. R. Magnuson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 15; b) D. L. J. Clive, S. R. Magnuson; H. W. Manning, D. L. Mayhew, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2095; c) L. Shi, K. Meyer, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9250.

<sup>80</sup> A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074.



Esquema 44

Trabajos posteriores demostraron que la formación del doble enlace exocíclico se debe a una reacción de desproporción mixta entre el radical orgánico y el titanoceno(III).<sup>81</sup> Por otra parte, la presencia de productos reducidos se explicaría en trabajos posteriores<sup>82</sup> gracias a la transferencia de átomo de hidrogeno (HAT) por parte de un acuocomplejo de titanoceno(III) al correspondiente radical centrado en el carbono.<sup>18</sup> El grupo de Takahashi obtuvo resultados similares en una aproximación a la síntesis del taxol basada en una monociclación de acetato de geranilo y otros derivados relacionados.<sup>83</sup> Por otro lado, esta metodología permitió confirmar la estructura del triterpeno monocíclico achilleol A (**XVIII**),<sup>84</sup> metabolito aislado de la planta *Achillea odorata* (Esquema 45), que presenta un doble enlace exocíclico<sup>85</sup>



Esquema 45

<sup>81</sup> Ver anexo D

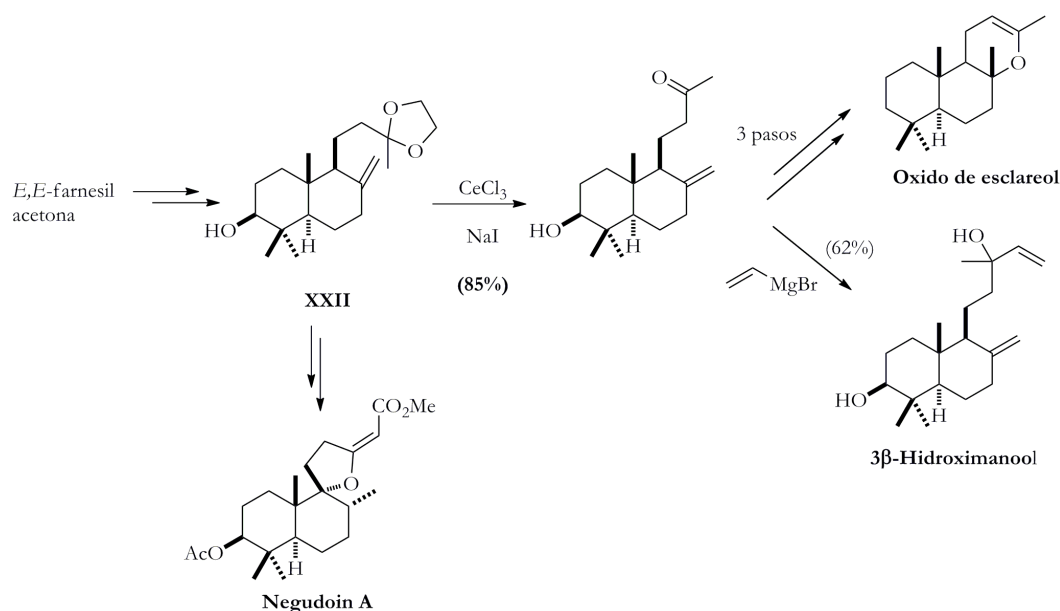
<sup>82</sup> M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748.

<sup>83</sup> K. Nakai, M. Kamoshita, T. Doi, H. Yamada, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855.

<sup>84</sup> A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793.

<sup>85</sup> A. F. Barrero, E. J. Álvarez-Manzaneda, R. Álvarez-Manzaneda, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351.

En este caso, el intermedio clave es el monociclo **XIX**, que se obtiene a partir de la correspondiente epoxigeranil acetona protegida, el cuál sirvió de síntón para la síntesis de achilleol A **XVIII**, del sesquiterpeno **XX** y achilleol B **XXI**.<sup>86</sup> Siguiendo este protocolo también se sintetizaron otros terpenos bicíclicos, como el labdano  $3\beta$ -hidroximanool, aislado a partir de *Gleichenia japónica*, y oxido de esclareol,<sup>87</sup> usando en este caso los productos de ciclación obtenidos a partir de epoxifarnesil acetona **XXII** (Esquema 46) debidamente protegida. Recientemente, el grupo de Álvarez-Manzaneda ha usado el compuesto **XXII** en la síntesis total de negudoin A.<sup>88</sup>



Esquema 46

Por último, destacar que también se han estudiado procesos de policiclación utilizando poliprenos con mayor número de dobles enlaces en su estructura, para obtener los correspondientes compuestos tricíclicos. Así los furanoditerpenoides **XXIII** y **XXIV** se prepararon en pocos pasos de reacción mediante ciclación catalizada por  $Cp_2TiCl$ , a partir del correspondiente epóxido de acetato de geranilgeranilo **XXV**, a través del intermedio tricíclico **XXVI**.<sup>89,90</sup>

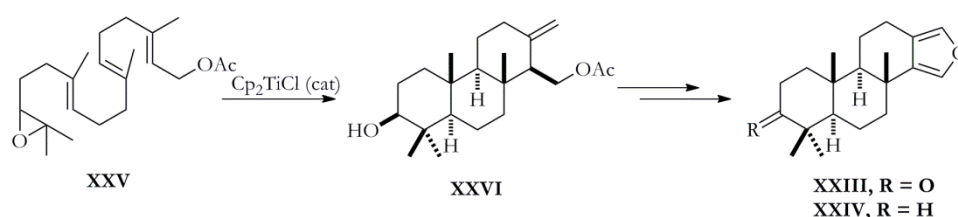
<sup>86</sup> J. F. Arteaga, V. Domingo, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1723.

<sup>87</sup> A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151.

<sup>88</sup> R. Tapia, M. J. Cano, H. Bouanou, E. Álvarez, R. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Álvarez-Manzaneda. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10257.

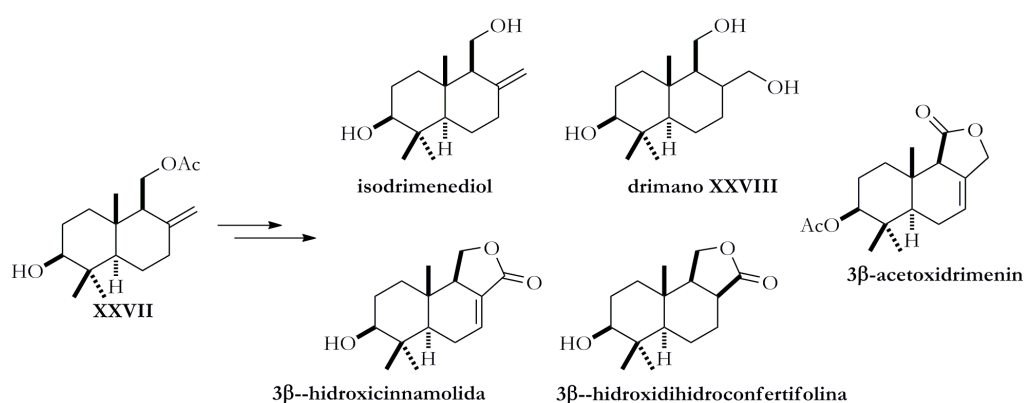
<sup>89</sup> J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.

<sup>90</sup> A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, V. M. Morales-Alcázar, J. A. Castilla-Alcalá, J. E. Oltra, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12922.



Esquema 47

La preparación de diferentes compuestos bicíclicos de la familia de los drimanos es un ejemplo de la versatilidad de esta metodología. En este sentido, y aprovechando la simplicidad en la preparación del esqueleto drimánico **XXVII**,<sup>91</sup> nuestro grupo de investigación preparó una colección de 3 $\beta$ -hidroxidrimanos con diferentes funcionalizaciones (Esquema 48).



Esquema 48

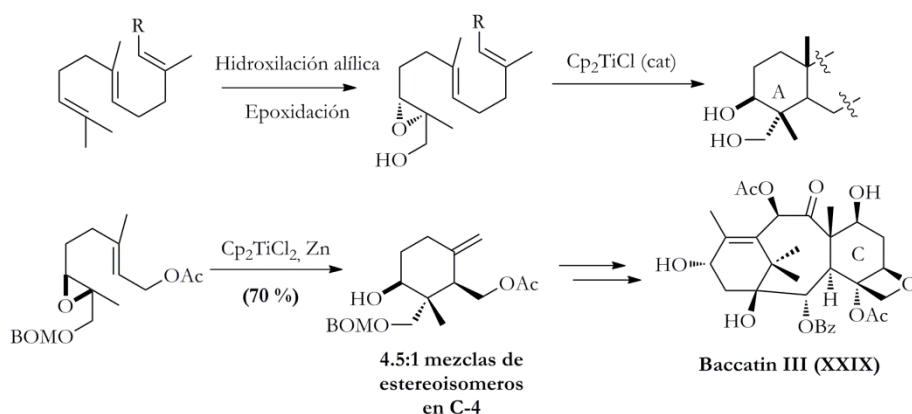
Además del grupo hidroxilo en posición C-3, es muy común encontrar funciones oxigenadas en otras posiciones del esqueleto terpénico. Así, es frecuente encontrar en el anillo A una agrupación de tipo  $\gamma$ -dioxigenada.<sup>92</sup> La introducción de grupos hidroxilo en productos de ciclación no funcionalizados no es fácil, y los procedimientos descritos se basan normalmente en oxidaciones alílicas, funcionalizaciones remotas y oxidaciones microbiológicas, todo ello para obtener los productos finales con bajos rendimientos y/o con mezclas de productos de

<sup>91</sup> J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712.

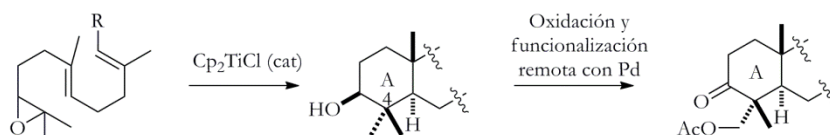
<sup>92</sup> a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1, 31 y revistas citadas aquí; b) J. W. Blunt, B. R. Copp, W. -P. Hu, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24.

reacción, además de una baja quimioselectividad.<sup>93</sup> Para solucionar estos problemas se han ideado algunas aproximaciones.

Una de ellas consiste en la oxidación alílica del grupo metilo del alqueno terminal del polipreno de partida, seguida de una epoxidación regioselectiva. Así, después de la protección del grupo hidroxilo estos compuestos dan lugar a los correspondientes productos de ciclación con un sistema  $\gamma$ -dioxigenado en el anillo A, pero con bajos rendimientos y moderadas estereoselectividades. Dicha estrategia ha sido utilizada por varios autores en la preparación de diferentes compuestos. Un ejemplo es la síntesis de baccatin III **XXIX** (Esquema 49).<sup>94,95</sup>



Una alternativa a esta metodología se desarrolló en nuestro grupo de investigación, usando el grupo hidroxilo en posición C-3 para llevar a cabo una reacción de activación C-H remota mediada por  $Na_2PdCl_4$  (Esquema 50).<sup>96</sup>



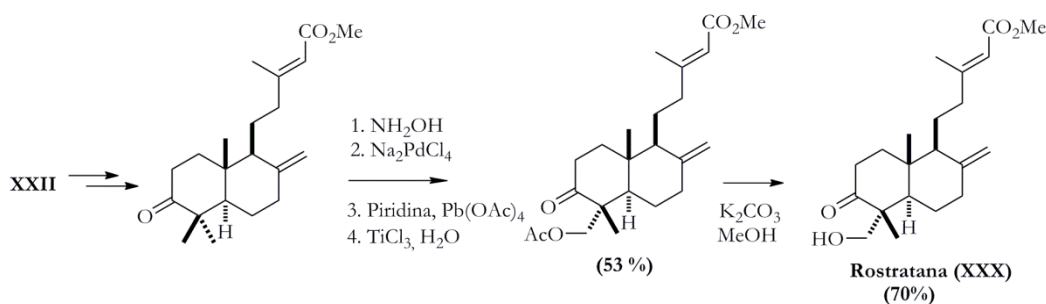
<sup>93</sup> a) D. H. R. Barton, S. D. Bèvière, D. R. Hill, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2665–2670; b) N. Komiya, T. Naota, S. I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1633; c) K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705; d) M. S. Chen, M. C. White, *Science*, **2010**, *327*, 566; e) M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 216; (f) M. C. White, *Science*, **2012**, *335*, 807. Para una reciente revisión, ver: (g) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362.

<sup>94</sup> T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370.

<sup>95</sup> A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, M. M. Herrador, I. Loayza, Elena M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5215.

<sup>96</sup> a) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293; b) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265.

Esto permitió preparar esqueletos terpénicos mono-, bi- e incluso tricíclicos con esta agrupación  $\gamma$ -dioxigenada, algunos de los cuales se usaron en la síntesis de terpenoides naturales, como rostratona (**XXX**), compuesto aislado de la planta *N. rostrata* (Esquema 51).<sup>96</sup>

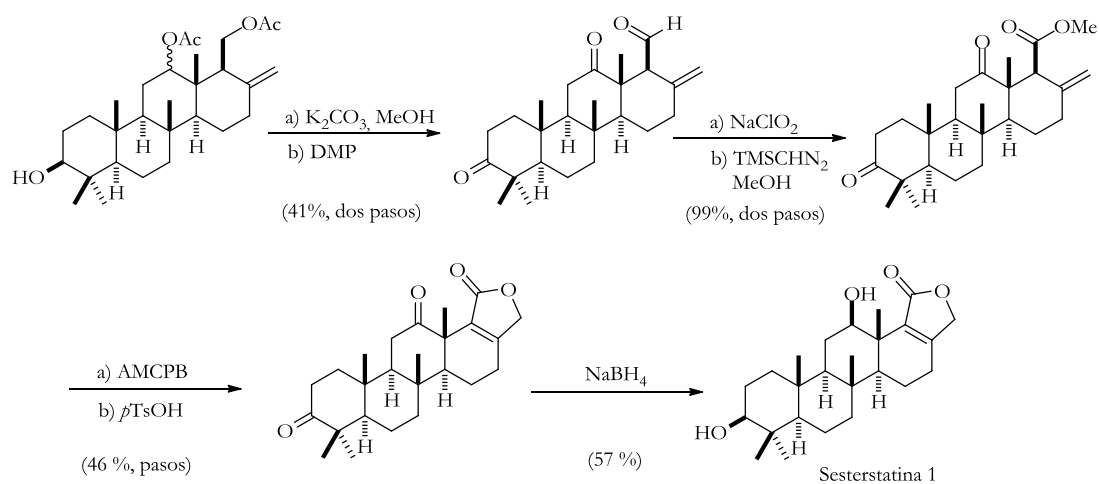


Esquema 51

Por otro lado, las ciclaciones bioinspiradas mediadas por titanoceno(III) han permitido la síntesis de diferentes estructuras terpénicas hidroxiladas en distintas posiciones del esqueleto terpénico, como pueden ser C-1, C-7 o C-12, las cuales son muy comunes en terpenos naturales. En este sentido, nuestro grupo ha desarrollado una nueva metodología para acceder a dichas estructuras polihidroxiladas.<sup>97</sup> Hemos empleado esta metodología en la síntesis de terpenos naturales de estructura compleja, tales como sestertatina 1 y un compuesto modelo que presenta los anillos C, D del producto natural aspergiloxido. Un protocolo similar ha sido recientemente usado en la preparación de (+)-apotrissporin E y (+)-apotrientriol A y B.<sup>98</sup>

<sup>97</sup> Ver Anexo D, T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825.

<sup>98</sup> J. A. González-Delgado, J. F. Arteaga, M. M. Herrador, Alejandro F. Barrero, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5404.



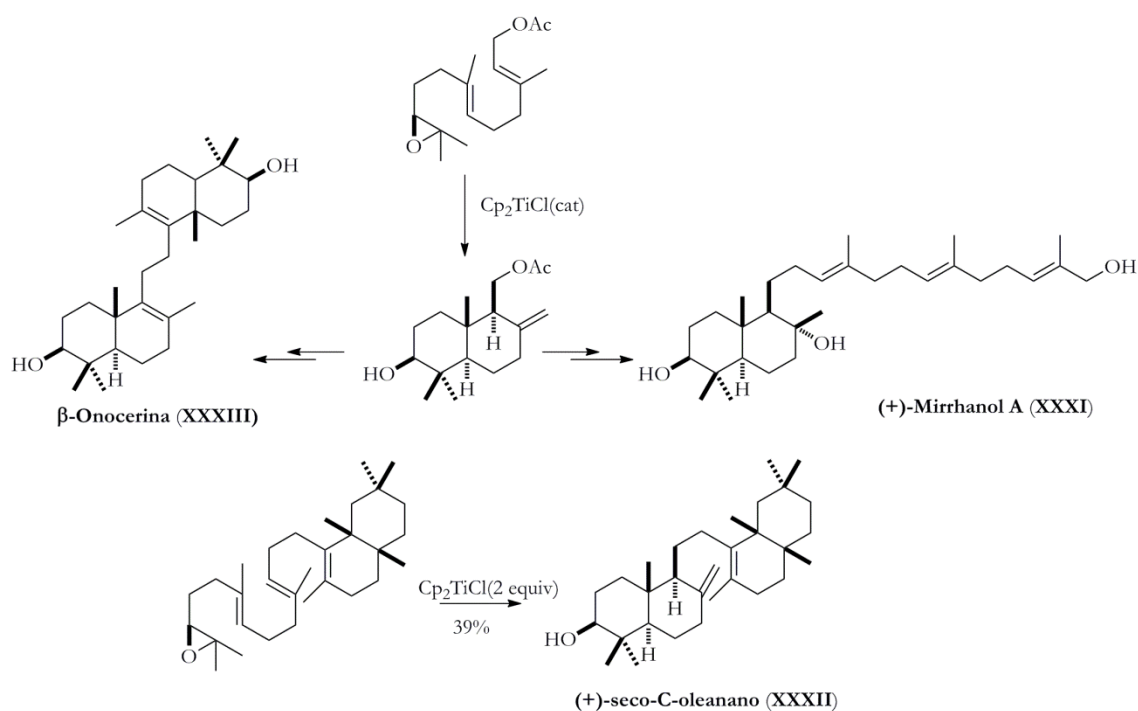
Esquema 52

Otro aspecto importante en la síntesis de productos naturales es el desarrollo de nuevas metodologías que permitan el acceso de forma enantioselectiva a los compuestos deseados. En este sentido, las ciclaciones radicalarias bioinspiradas de epoxipoliprenos catalizadas por  $Cp_2TiCl$  han resultado ser un excelente procedimiento para la síntesis enantioselectiva de terpenoides naturales. Este hecho se debe a que la configuración absoluta correcta que presentan los productos naturales puede ser impuesta en los poliprenos de partida mediante procesos de epoxidación enantioselectiva. En este sentido, la reacción de dihidroxilación de Sharpless<sup>99</sup> se ha empleado en la preparación de epoxipoliprenos enantioenriquecidos, los cuales siguen manteniendo el mismo exceso enantiomérico después del proceso de ciclación. Este método se ha utilizado en la preparación de varios terpenos naturales, como achilleol B **XXI**,<sup>86</sup> mirrhanol **XXXI**,<sup>100</sup> (+)-seco-C-oleanano **XXXII**,<sup>101</sup> y  $\beta$ -onocerina **XXXIII**, usando como producto de partida epoxiacetato de farnesilo enantioenriquecido (Esquema 53).

<sup>99</sup> K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. Bennani, G. A. Crispido, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

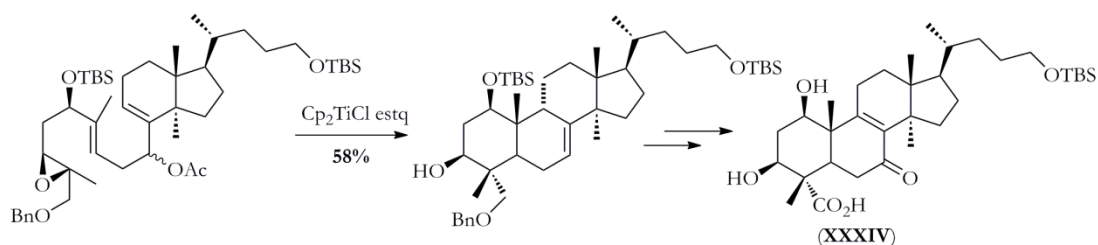
<sup>100</sup> V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151.

<sup>101</sup> V. Domingo, J. F. Arteaga, J. L. Lopez Perez, R. Peláez, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 341.



Esquema 53

La epoxidación de Sharpless también se ha utilizado en la preparación de compuestos tipo labdano con estructuras complejas.<sup>102</sup> Un ejemplo de esta aplicación fue la síntesis del ácido fomitólico **XXXIV**, un compuesto interesante dada su actividad biológica como inhibidor de la  $\alpha$  isomerasa de ADN de terneros, la  $\beta$  isomerasa de ADN de ratas, y las topoisomerasas I y II en humanos.<sup>103</sup> En este sentido, la síntesis de los anillos A y B del ácido fomitólico se logró gracias a una ciclación estereoselectiva mediada por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  del correspondiente precursor (Esquema 54).



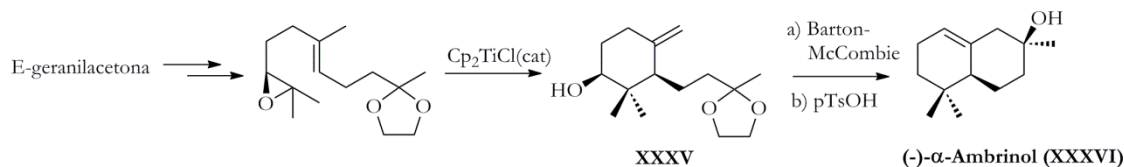
Esquema 54

<sup>102</sup> V. Domingo, H. R. Dieguez, C. P. Morales, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Synthesis* **2010**, 67.

<sup>103</sup> M. Yamaoka, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6764.



Nuestro grupo de investigación ha utilizado la epoxidación enantioselectiva de Jacobsen para la introducción de quiralidad en el polipreno de partida, y la aplicó a la síntesis total del terpeno natural bicíclico (-)- $\alpha$ -ambrinol **XXXVI**.<sup>104</sup>



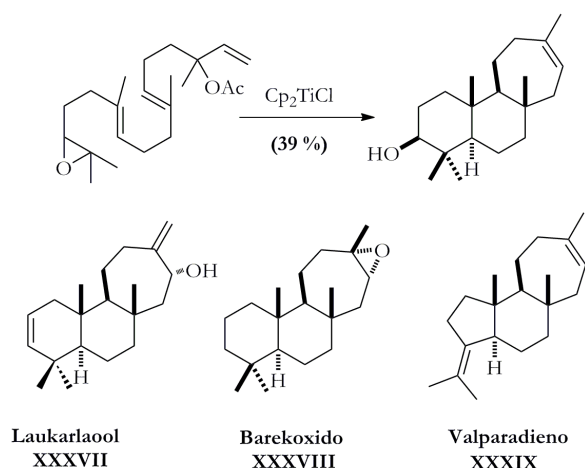
Todos los procesos de ciclación descritos hasta el momento son del tipo 6-*endo*-trig, similares a las ciclaciones catiónicas descritas. Sin embargo, en la naturaleza es posible encontrar terpenoides que presentan cicloheptanos en su estructura, como laukaralool (**XXXVII**) o barekoxido (**XXXVIII**). Además, compuestos tricíclicos de la familia de los valparanos también presentan este tipo de carbociclos de siete miembros. Aunque la biosíntesis de estos compuestos se ha propuesto a partir de ciclaciones catiónicas de tipo 6-*endo*, 6-*endo*, 7-*endo*, la hipótesis biogénica daría lugar a la formación de intermedios catiónicos secundarios poco estables.<sup>105</sup> De hecho, este tipo de ciclaciones catiónicas no ha podido ser reproducida en el laboratorio, incluso usando enzimas,<sup>106</sup> mostrando una gran incertidumbre acerca de la naturaleza real de las ciclaciones de tipo 7-*endo*. En este contexto, nuestro grupo ha estudiado las ciclaciones de diferentes epoxipoliprenos derivados de terpenos acíclicos como linalool, nerolidol y geranyl linalool,<sup>107a</sup> de tal manera que la ciclación de dichos epoxipoliprenos generaría los correspondientes productos de ciclación que presentaron anillos de 7 miembros en su estructura. Esta metodología se usó en la síntesis de diferentes terpenos naturales como laukaralool (**XXXVII**), barekoxido (**XXXVIII**) o valparadieno (**XXXIX**) (Esquema 56).

<sup>104</sup> J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdí, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571.

<sup>105</sup> 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.

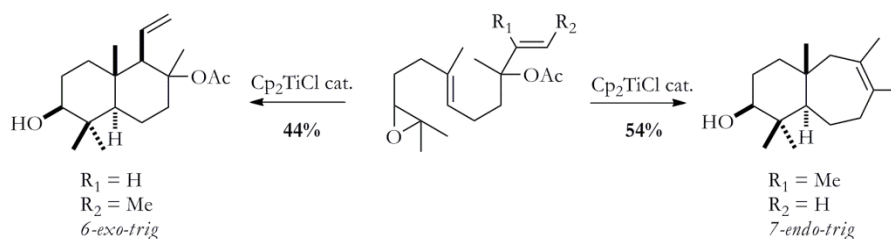
<sup>106</sup> J. N. Carter-Franklin, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060.

<sup>107</sup> a) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911. b) J. Justicia, T. Jiménez, D. Miguel, R. Contreras-Montoya, R. Chahboun, E. Álvarez-Manzaneda, Daniel Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem., Eur. J.* **2013**, *19*, 14484.



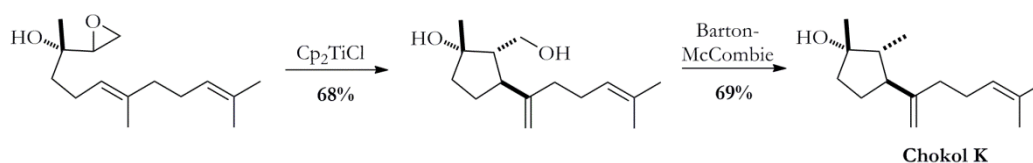
Esquema 56

Recientemente se ha demostrado que la regioselectividad de la reacción depende de la sustitución del doble enlace involucrado en la última ciclación (Esquema 57).<sup>107</sup>



Esquema 57

Vale la pena mencionar que el epóxido se puede colocar en otras posiciones de la cadena epoxipoliprénica. Así, por ejemplo, el grupo de Barrero aprovechó esta posibilidad en la preparación de chokol.<sup>108</sup> De esta manera, la ciclación mediada por titanoceno(III) de un derivado del epóxido de nerolidol condujo al correspondiente producto de ciclación 5-*exo-trig* (Esquema 58). Esta inesperada ciclación tiene lugar debido a una coordinación entre el complejo de titanoceno, el epóxido y el grupo hidroxilo trisustituido en posición vecinal.



<sup>108</sup> C. Pérez Morales, J. Catalán, V. Domingo, J. A. González Delgado, J. A. Dobado, M. Mar Herrador, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2494.

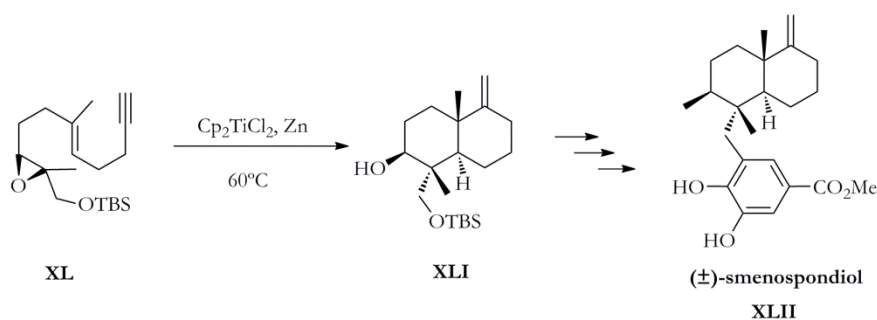
## Esquema 58

Todos los procesos mostrados anteriormente ponen de manifiesto como  $Cp_2TiCl$  es una herramienta útil en síntesis de terpenos policíclicos, que permite el acceso a diferentes compuestos de tipo terpénico con estrategias sencillas, pocos pasos sintéticos y condiciones de reacción suaves.

## 2.2.3. Meroterpenos

Los meroterpenos son compuestos de biosíntesis mixta con una característica estructural común: están formados por unidades terpénicas y estructuras aromáticas, en su mayoría fenoles sustituidos. La mayoría de los procedimientos descritos para sintetizar estos compuestos utilizando  $Cp_2TiCl$  implican ciclaciones radicalarias a partir de epoxipoliprenos y, normalmente, emplean cantidades estequiométricas de titanoceno(III).

Un ejemplo de esta estrategia es la síntesis total de ( $\pm$ )-smenospondiol (**XLII**) realizada por el grupo de Takahashi. El esqueleto bicíclico **XLI** se construyó a partir de una ciclación radicalaria mediada por  $Cp_2TiCl$  del correspondiente epoxipolipreno **XL**.<sup>109</sup>



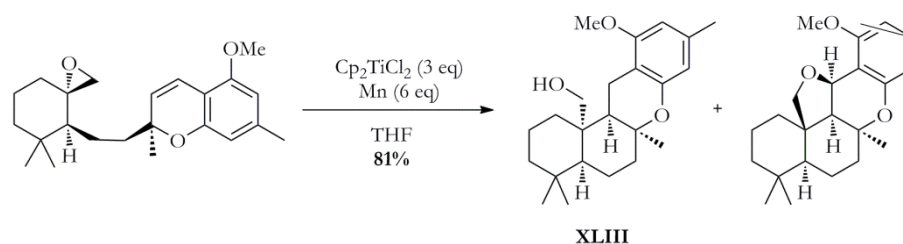
Esquema 59

Por otra parte, el grupo de Trost utilizó  $Cp_2TiCl$  en la primera síntesis total enantioselectiva de (-)-sicannin.<sup>110</sup> En este caso, la ciclación catiónica utilizando ácidos de Lewis no funcionó, mientras que la ciclación mediada por  $Cp_2TiCl$

<sup>109</sup> Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi *Synlett* **2001**, 1935.

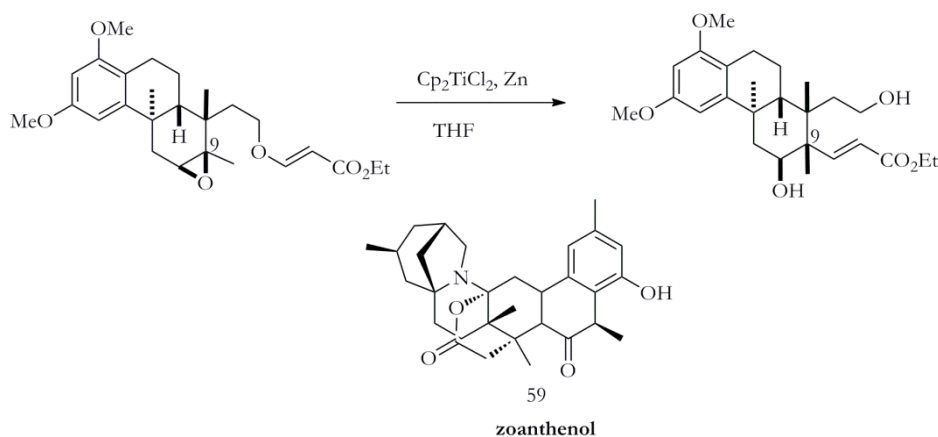
<sup>110</sup> B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943.

proporcionó el compuesto tetracíclico deseado **XLIII**, junto con el 5-*epi*-sicannin, con un rendimiento del 81 % (Esquema 60).



Esquema 60

Recientemente, Yamashita ha descrito como  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  es capaz de construir un centro cuaternario con inversión de la configuración en C-9 mediante una reacción de transposición.<sup>111</sup> La estructura así obtenida constituye una aproximación a la síntesis del producto natural zoanthenol.

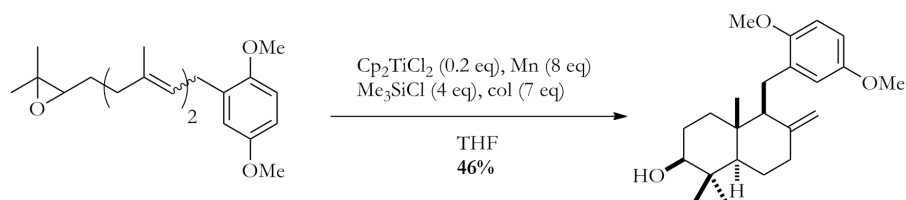


Esquema 61

Por último nuestro grupo desarrolló una nueva metodología para la síntesis de meroterpenos policíclicos, usando  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en cantidades subestequiométricas a partir de arilepoxipoliprenos, en condiciones suaves y con excelente control de las estéreo- y regioselectividades (Esquema 62).<sup>112</sup>

<sup>111</sup> S. Yamashita, N. Suda, Y. Hayashi, M. Hiramata *Tet. Lett.* **2013**, 54, 1389.

<sup>112</sup> a) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5803; b) A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett* **2006**, 927; c) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115.



Esquema 62

Es importante destacar que las subunidades aromáticas se mantienen inalteradas después de la ciclación radicalaria, lo cual representa una diferencia significativa, no sólo con los procesos carbocatiónicos, sino también con ciclaciones radicalarias promovidas por otros metales de transición, tales como Mn(III).

#### 2.2.4. Antibióticos

Los productos farmacéuticos, y entre ellos los antibióticos, son otro grupo importante de compuestos que han sido sintetizados utilizando la química de radicales libres mediada por  $Cp_2TiCl$ . En este sentido, el grupo de Roy ha sintetizado tetrahidrofuranos polisustituidos, tales como methilenolactocina **XLIV**,<sup>113</sup> ácido protoliqueterínico **XLV**,<sup>113</sup> ácido rocellárico **XLVI**,<sup>114</sup> y ácido dihidroprotoliqueterínico **XLVII** (Figura 5).<sup>114</sup>

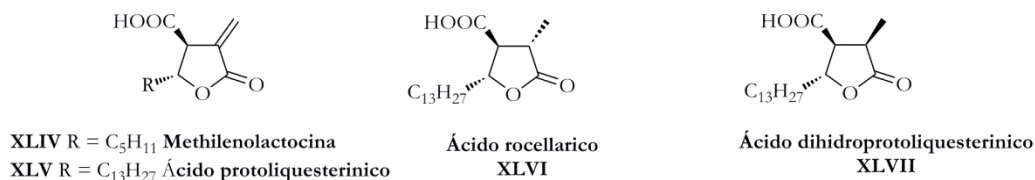


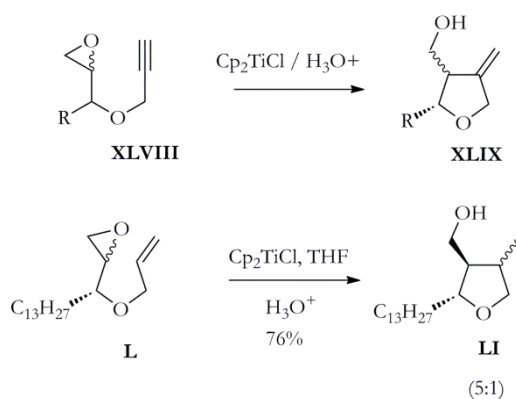
Figura 5

La estrategia sintética para la preparación de los compuestos **XLIV** y **XLV** consiste en una ciclación radicalaria intramolecular de epoxialquinos derivados **XLVIII** para dar anillos de tetrahidrofuranos con un alqueno terminal, como (**XLIX**). Por otra parte, la síntesis de **XLVI** y **XLVII** se llevó a cabo por ciclación intramolecular del epoxialqueno **XL**. Destacar que recientemente, el mismo grupo

<sup>113</sup> P. K. Mandal, G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829.

<sup>114</sup> P. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11395.

ha desarrollado la síntesis enantioselectiva de **XLIV** y **XLV**, usando como precursor quiral el D-manitol.<sup>115</sup>



Esquema 63

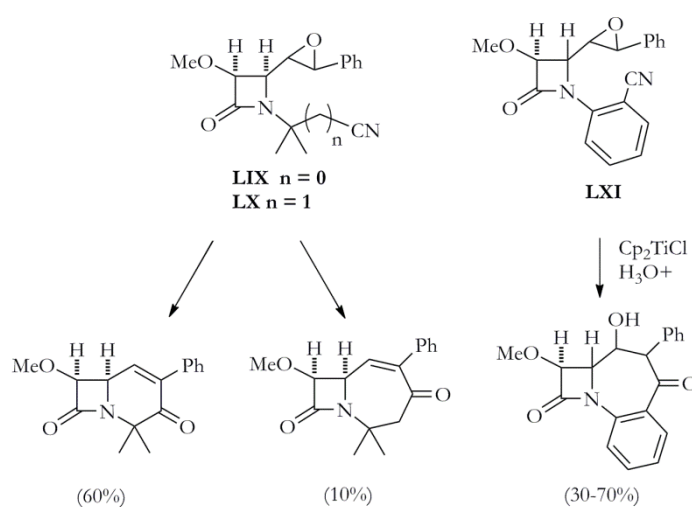
Otro grupo de antibióticos de amplio espectro y muy utilizados son los  $\beta$ -lactámicos, que contienen un anillo de  $\beta$ -lactama en su estructura. En este sentido, el grupo de Grande desarrolló nuevos derivados  $\beta$ -lactámicos mediante ciclaciones radicalarias mediadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . Una primera aproximación fue la síntesis de  $\beta$ -lactamas tricíclicas quirales altamente funcionalizadas, como productos intermedios para lograr antibióticos quirales del tipo carbacefem sustituidos en posición C-3.<sup>116</sup> Los esqueletos de tipo carbacefem se obtuvieron mediante una ciclación radicalaria intramolecular de los epóxidos enantiopuros a lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 64).

<sup>115</sup> S. Saha, S. C. Roy, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4278.

<sup>116</sup> G. Ruano, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243.



Recientemente estos autores han desarrollado una nueva estrategia para la obtención de nuevos bi- y triciclos  $\beta$ -lactámicos por ciclación radicalaria de  $\delta =$ - y  $\epsilon$ -epoxinitrilos-2-azetodinonas. Así, la ciclación radicalaria intramolecular sobre el grupo ciano daría lugar a los productos finales (Esquema 66).<sup>118</sup> Los autores demostraron que era posible una ciclación radicalaria 7-*exo* de  $\epsilon$ -epoxinitrilo-2-azetidionona promovido por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , dando lugar a nuevos triciclos  $\beta$ -lactámicos. Esta reacción se aplicó por primera vez a aceptores de benzonitrilo **LVI** para obtener los primeros ejemplos de homobenzocarbacefem descritos en la bibliografía.<sup>118a</sup>



Esquema 66

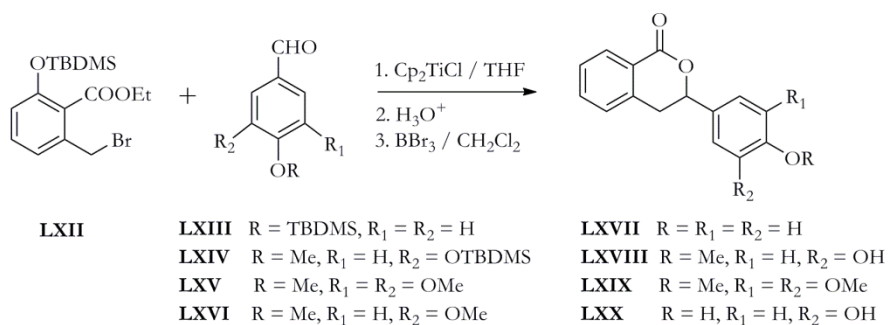
### 2.2.5. Otros productos

Otro grupo de productos naturales que también se han sintetizado usando reacciones mediadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  son las 3,4-dihidroisocumarinas. Así, el grupo de Roy ha llevado a cabo la síntesis de hidragenol **LXVII**, filodulcina **LXVIII**, macrophilool **LXIX**, y thunberginol G **LXX**, a partir de una reacción de adición tipo Barbier<sup>119</sup> del correspondiente haluro **LXII** a la mezcla de benzaldehídos **LXIII-LXVI**, seguido de una lactonización *in situ* (Esquema 67).<sup>118</sup>

<sup>118</sup> a) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 3017; b) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett*. **2007**, *8*, 1243; c) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 10794.

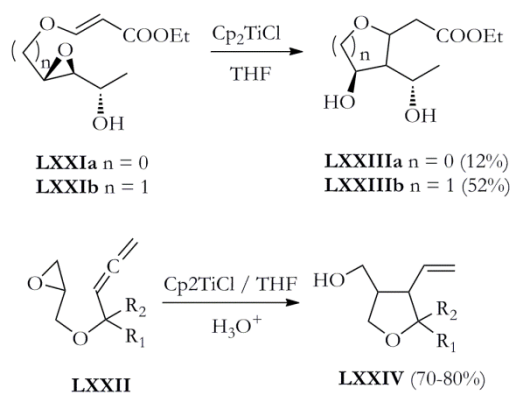
<sup>119</sup> Ver antecedentes capítulo I





Esquema 67

Por otro lado, el complejo  $Cp_2TiCl$  también se ha usado en la síntesis de precursores polifuncionalizados carbo- y heterocíclicos de algunos productos naturales. Por ejemplo, se han sintetizado tetrahidrofuranos y piranos polifuncionados vía ciclación radicalaria de epoxialenos<sup>120</sup> y éteres de epoxiacrilato (Esquema 68 y Esquema 69).<sup>121</sup>

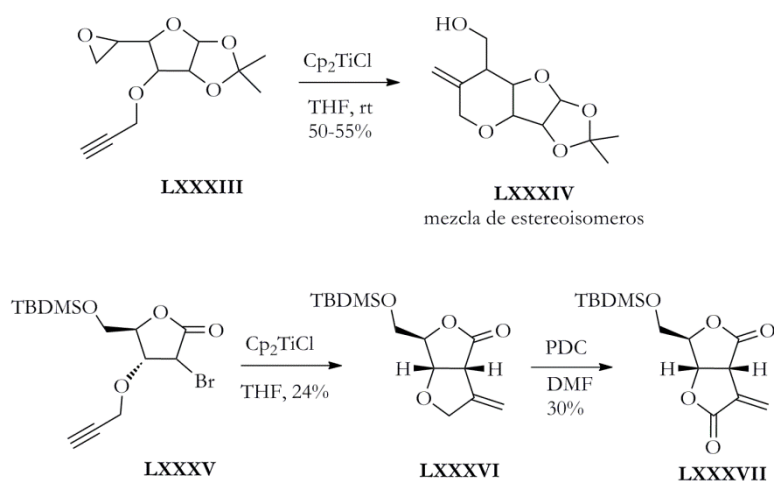


Esquema 68

<sup>120</sup> L. Xu, X. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 500.

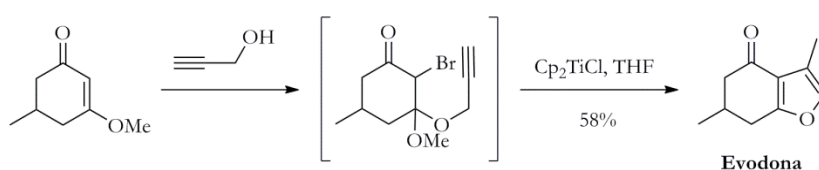
<sup>121</sup> T. K. Chakraborty, R. Samanta, K. Ravikumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6389.





Esquema 71

Estos autores también han sintetizado furanos a partir de  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -cetoesteres usando  $Cp_2TiCl$ . Esta metodología se aplicó a la síntesis del monoterpeno furánico evodona (Esquema 72).<sup>127</sup>



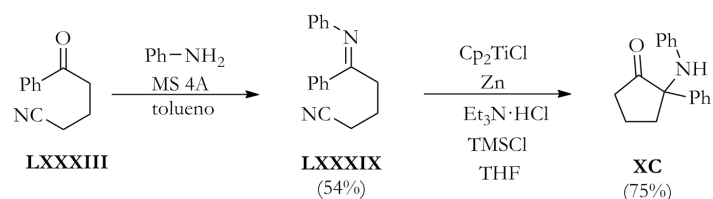
Esquema 72

Otros compuestos naturales bioactivos importantes son las  $\alpha$ -amino cetonas y pirrolidin-3-onas, a los cuales se puede acceder fácilmente, como ha demostrado el grupo de Streuff, mediante ciclación catalítica con titanoceno(III) de iminas sobre diferentes nitrilos (Esquema 73).<sup>128</sup> Esta metodología se usa también en la preparación de fragmentos de  $\alpha$ -hidroxicetonas presentes en diferentes compuestos naturales como el ácido barbacénico, cortistatina D, dragmacidina F, sieboldina A, etc.<sup>129</sup>

<sup>127</sup> S. K. Mandal, M. Paira, S. C. Roy *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 423.

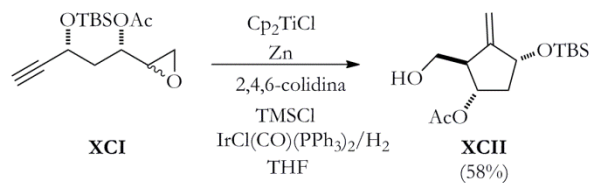
<sup>128</sup> G. Frey, H. -T. Luu, P. Bichovski, M. Feurer, J. Streuff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7131.

<sup>129</sup> J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661.



Esquema 73

Por último destacar la adición radicalaria intramolecular catalizada por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  de un epóxido a un alquino que se ha usado recientemente en la síntesis de la importante droga entecavir, fármaco empleado en el tratamiento de la hepatitis B. La introducción de  $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2/\text{H}_2$  en las condiciones de reacción permiten la reducción del radical final.<sup>130</sup>



Esquema 74

<sup>130</sup> J. Velasco, X. Ariza, L. Badía, M. Bartra, R. Berenguer, J. Farrás, J. Gallardo, J. Garcia, Y. Gasanz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5482.



## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO I**

**REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER  
ALTAMENTE REGIO Y QUIMIOSELECTIVAS  
CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)**



## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO I**

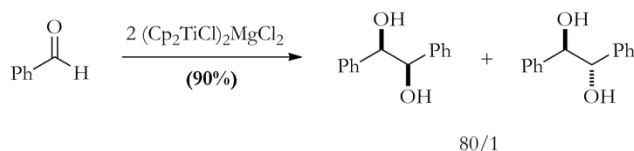
### **ANTECEDENTES**





## 1. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PINACÓNICO PROMOVIDAS POR TITANOCENO(III)

Uno de los procesos químicos para la obtención de 1,2-dioles es por formación directa de un enlace C-C mediante el acoplamiento reductor de dos grupos carbonilo, es decir, por acoplamiento pinacolínico. En 1987, Inanaga y Handa describieron el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados promovido por titanoceno(III). En este trabajo se postuló que el complejo  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MgCl}_2$  es la especie reactiva capaz de acoplar aldehídos aromáticos con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 75).<sup>131</sup>



Esquema 75

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

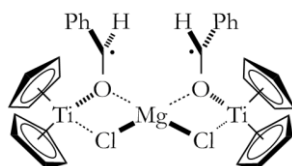


Figura 6

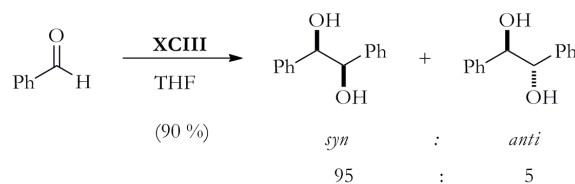
Más adelante, Barden y Schwartz propusieron que se podía obtener una especie dímica de titanio(III) (**XCIII**, Figura 7) por reducción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con Al en THF.<sup>10a</sup> En su caso, esta sería la responsable de las altas diastereoselectividades en el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos (Esquema 76).<sup>132</sup>

<sup>131</sup> Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

<sup>132</sup> M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5484.

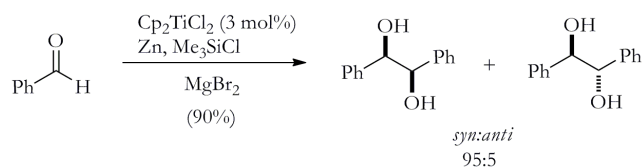


Figura 7



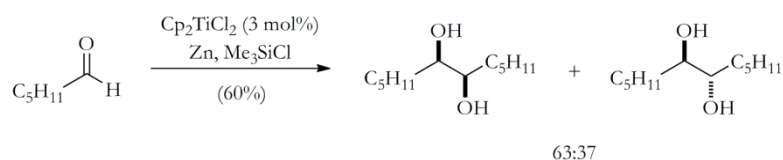
Esquema 76

Como se ha comentado en la introducción, el Prof. Gansäuer desarrolló en 1997 la primera versión catalítica de esta reacción, empleando como regenerador  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y  $\text{Zn}$ , en presencia de  $\text{MgBr}_2$ .<sup>133</sup> En este caso, el complejo propuesto por Inanaga (Figura 6) sería el responsable de la buena diastereoselectividad (Esquema 77).



Esquema 77

Un año más tarde el grupo de Hirao extendía el método a aldehídos alifáticos.<sup>134</sup> En este caso, las diastereoselectividades son más bajas que al utilizar aldehídos aromáticos (Esquema 78).

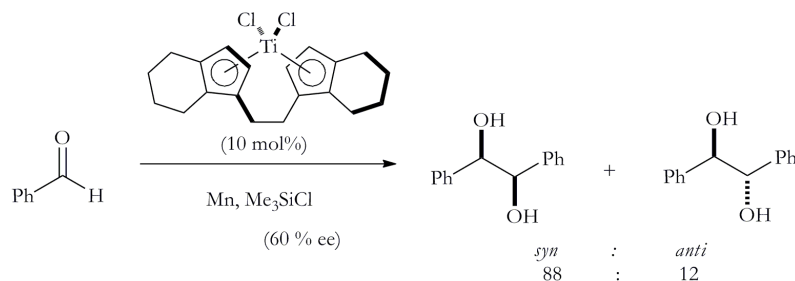


Esquema 78

<sup>133</sup> A. Gansäuer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 457.

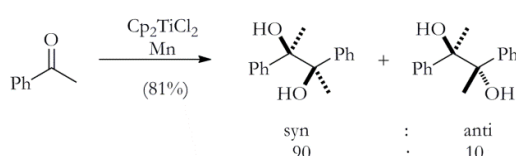
<sup>134</sup> T. Hirao, B. Hatano, M. Ashara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247.

El primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo de aldehídos lo llevaron a cabo Dunlap y Nicholas<sup>135</sup> empleando como catalizador quiral el complejo de Brintzinger.<sup>21e</sup>



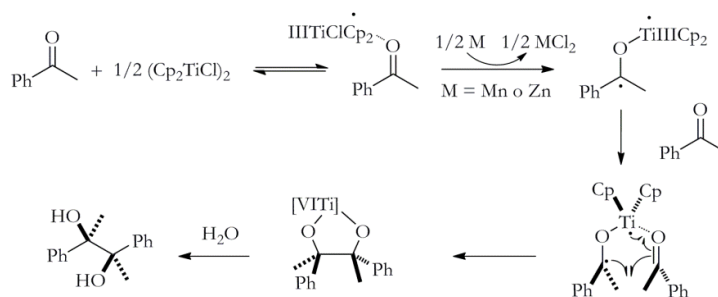
Esquema 79

En 2009, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas (Esquema 80).



Esquema 80

En este caso, el titanoceno(III) tiene dos funciones principales: a) actuar como ácido de Lewis, coordinándose a la cetona y facilitando la reducción del grupo carbonilo por parte del metal y, b) ser responsable de la diastereoselectividad, a través de una plantilla, en la que se disponen los sustituyentes más voluminosos en posición relativa *anti* (Esquema 81).<sup>136</sup>



Esquema 81

<sup>135</sup> a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1097; b) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125.

<sup>136</sup> 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.

## 2. REACCIONES TIPO BARBIER DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

Fue en 1899 cuando P. Barbier,<sup>137</sup> al publicar la reacción entre una cetona y un haluro alquílico, estableció las bases de la reacción para la formación de enlaces C-C conocida como reacción de Barbier.<sup>138</sup> Debido a la importancia sintética de esta reacción, se han llevado a cabo numerosos estudios en este campo usando una gran variedad de metales de transición; Sn, Pb, In, Zn, Cr (Nozaki-Hiyama-Kishi),<sup>139,140</sup> y SmI<sub>2</sub> (reacción de samario-Barbier).<sup>141</sup>

Como se ha mostrado en la introducción, los complejos de alilitanio (ver Esquema 9 y Esquema 10) son excelentes reactivos en reacciones de alilación tipo Barbier. Sin embargo, existen pocos métodos en bibliografía que describan reacciones de  $\alpha$ -prenilación, que son muy importantes en la síntesis de productos naturales.<sup>97,142</sup> Normalmente estos métodos requieren de cantidades estequiométricas de los complejos organometálicos preformados de elementos de tierras-raras, (Sm o Ba), y dan generalmente mezclas de productos de adición tanto  $\alpha$  como  $\gamma$ .<sup>143,144</sup> Por otra parte, tanto los complejos de crotil-Ti<sup>IV</sup> como de prenil-Ti<sup>IV</sup> son propensos a adicionar carbonilos en posición  $\gamma$  (ver Esquema 12 y Esquema 13).<sup>145</sup>

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito que procesos de prenilación catalizados por Ti(III) transcurren con regioquímica  $\alpha$ .<sup>15</sup> Esta regioquímica parece derivar de un acoplamiento radicalario a través de una adición directa del radical prenilo al grupo carbonilo (Esquema 82).

<sup>137</sup> P. Barbier, *Compt. Rend.*, **1899**, 128, 110.

<sup>138</sup> a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Wiley, New York, **2001**, p 1210; b) M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, **2002**, 580.

<sup>139</sup> Para ver una lista de metales capaces de promover la reacción de alilación tipo Barbier: R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, pp 1126-1133.

<sup>140</sup> a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991; b) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2407.

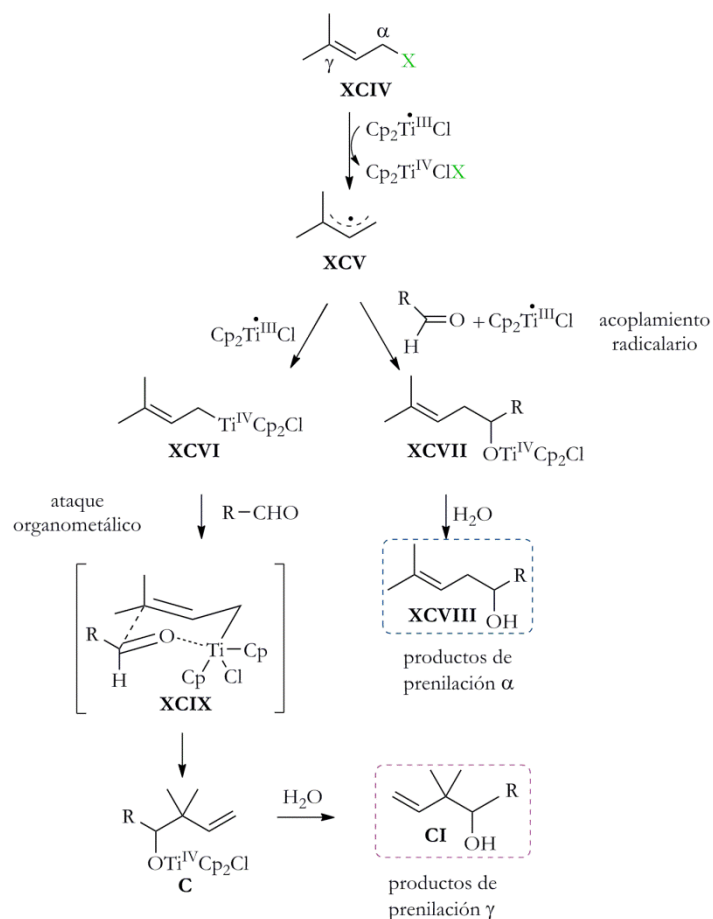
<sup>141</sup> a) H. B. Kagan, *Tetrahedron*. **2003**, 59, 10351; b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Tottleben, *Synlett* **1992**, 943.

<sup>142</sup> Ver antecedentes Capítulo II.

<sup>143</sup> P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

<sup>144</sup> L. M. Sweeting, D. C. Crans, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2273.

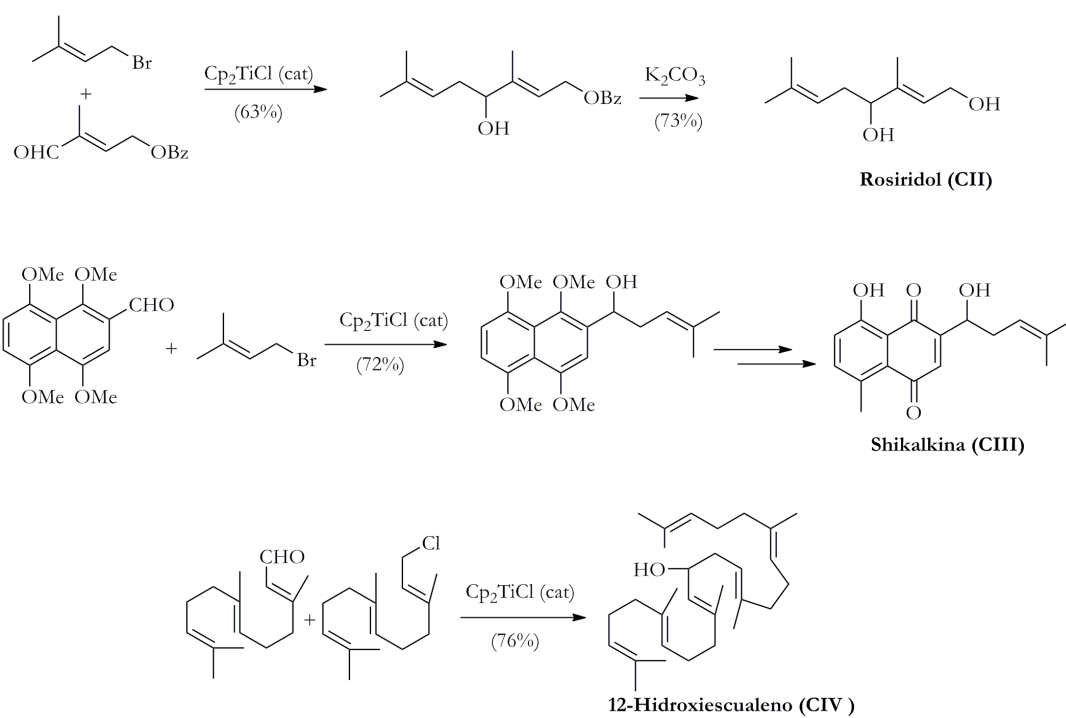
<sup>145</sup> W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4109.



Esquema 82

A pesar de la buena regioselectividad hacia el aducto  $\alpha$  de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y aromáticos,<sup>146</sup> la reacción de pinacolización compite dando lugar en muchos casos a bajos rendimientos de reacción. Esta reacción de adición regioselectiva permitió sintetizar de una manera sencilla varios productos naturales como rosidirol **CII**, shikalkina **CIII** y 12-hidroxi-squaleno **CIV**.

<sup>146</sup> Frente a aldehídos no conjugados, o aldehídos conjugados impedidos en la posición  $\alpha$ , los cuales son importantes para acceder sistemas poliprenílicos interesantes en síntesis de productos naturales



Esquema 83

## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO I**

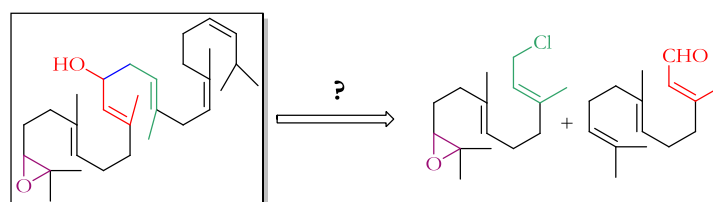
### **OBJETIVOS**





Como hemos visto tanto en la introducción como en los antecedentes de este capítulo, los complejos de titanoceno(III) son una herramienta sintética muy útil para mediar y catalizar un gran número de transformaciones: apertura homolítica de epóxidos,<sup>147</sup> reacciones de acoplamiento pinaconílico,<sup>15</sup> y adiciones de haluros o carboxilatos a grupos carbonílicos.<sup>148</sup>

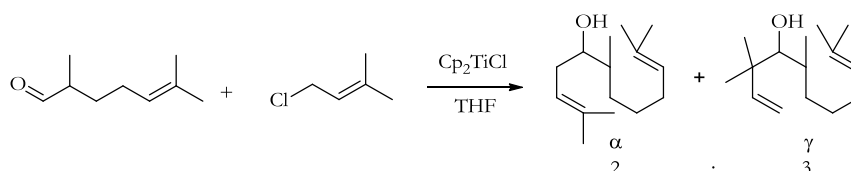
Sin embargo, estos complejos presentan una falta de quimioselectividad en el paso de transferencia electrónica, produciéndose competencia entre todos los procesos y con la consecuente disminución del rendimiento de reacción, e incluso impidiendo la síntesis de forma directa de algunos productos interesantes como los que se muestran en el Esquema 84.



Esquema 84

En este sentido, la preparación de precursores acíclicos poliprenílicos para su uso en síntesis de productos naturales de reacciones de  $\alpha$ -prenilación sería deseable. Sin embargo a pesar de su utilidad, las adiciones antes descritas presentan algunas limitaciones:

- Aldehídos conjugados con sustituyentes en  $\alpha$  dan mayoritariamente reacciones de adicción y en los procesos tipo Barbier

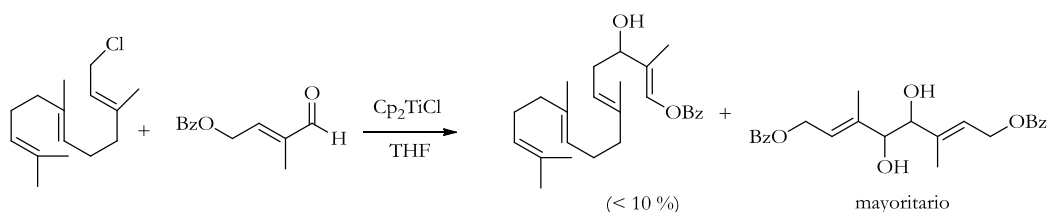


Esquema 85

<sup>147</sup> A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.

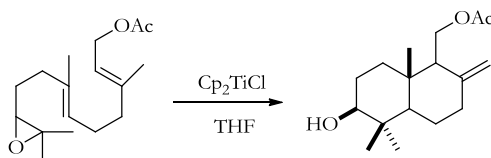
<sup>148</sup> a) A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515. b) A. Millán, A. G. Campaña, B. Bazdi, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985. c) A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Martín-Lasanta, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 73. d) A. Millán, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10470. e) A. Millán, L. Álvarez de Cienfuegos, D. Miguel, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5984.

- b. Los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y aromáticos presentan competencia entre reacciones de adición  $\alpha$  y reacciones de acoplamiento pinaconílico



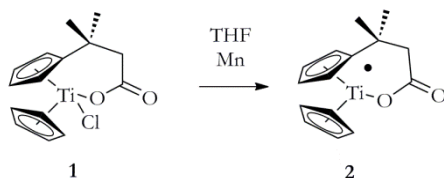
Esquema 86

- c. La reacción de Barbier está restringida a sustratos que no presenten epóxidos en su estructura, ya que suele dar la apertura homolítica de los mismos.



Esquema 87

Teniendo en cuenta todas estas cuestiones, el objetivo de este capítulo se centra en el estudio de un nuevo complejo de titanoceno(III), que ha mostrado ser mas quimioselectivo, para su uso en procesos de alilación tipo Barbier, mejorando la regioselectividad hacia el aducto  $\alpha$ . Dicho complejo es el carboxilato de titanoceno(III) (**2**), generado *in situ* a partir de un metal reductor y el carboxilato **1**, complejo descrito en 2005 por el grupo del Prof. Gansäuer.<sup>149</sup>



Esquema 88

<sup>149</sup>a) A. Gansäuer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11622; b) A. Gansäuer, I. Winkler, D. Worgull, D. Franke, T. Lauterbach, A. Okkel, M. Nieger, *Organometallic*. **2008**, *27*, 5699.

## **BLOQUE A**

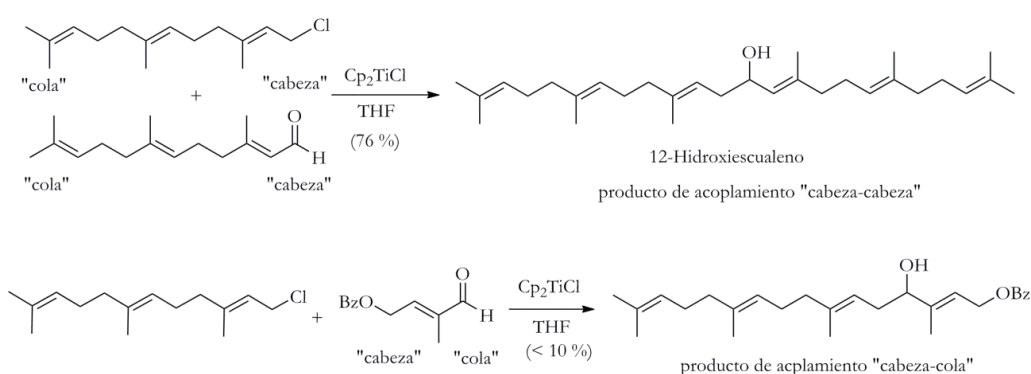
# **CAPÍTULO I**

## **RESULTADO Y DISCUSIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La reacción de prenilación de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados es esencial para la preparación de sustratos epoxipoliprénicos útiles en síntesis de terpenos. Sin embargo, aún constituye un desafío sintético sustancial y en gran medida sin resolverse. Previamente se comentó la reacción entre haluros (poli)prénicos y aldehídos(poli)prénicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados mediada por titanoceno(III). Sin embargo, la reacción sólo tiene lugar de manera eficiente cuando el aldehído no tiene sustituyentes en posición  $\alpha$ , siendo el caso de acoplamiento de fragmentos poliprénicos de tipo "cabeza-cabeza" (Esquema 89). Si presentan sustituyentes suele existir competencia con la alilación clásica de tipo aniónica a través estados de transición de tipo Zimmermann-Traxler y reacciones de pinacolización.



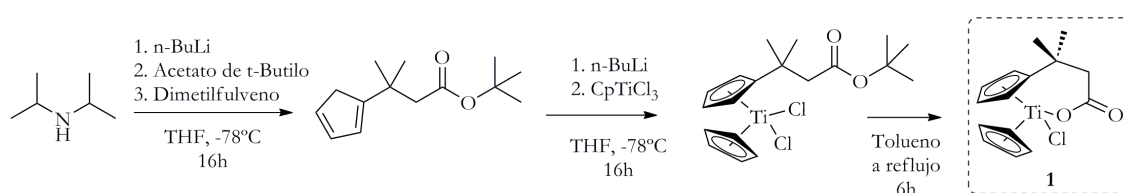
Esquema 89

Para solucionar este problema, es necesario modificar las propiedades tanto electrónicas como estéricas del complejo de titanoceno(III). Así, el complejo de titanoceno(III)  $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}$ , posee ligandos más voluminosos que  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , presentando por tanto un mayor impedimento estérico en el proceso de formación de especies nucleofílicas de alil-titanio que conducen a procesos de  $\gamma$ -alilación. Usando este complejo se han observado mejoras en la reacción de prenilación  $\alpha$  con respecto al complejo modelo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . Sin embargo, con este complejo se favorecen procesos de pinacolización ya que su poder de reducción es mayor que el del complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>13c</sup> En este contexto, el carboxilato de titanoceno(III) **1** (mostrado en el Esquema 88) demostró, en experiencias preliminares, ser capaz de llevar a

cabo procesos tipo Barbier con regioselectividad  $\alpha$ , no observándose en ningún caso reacciones de pinacolización. La razón de este comportamiento sin precedentes no está clara y fue elegido para un estudio más exhaustivo.<sup>149</sup>

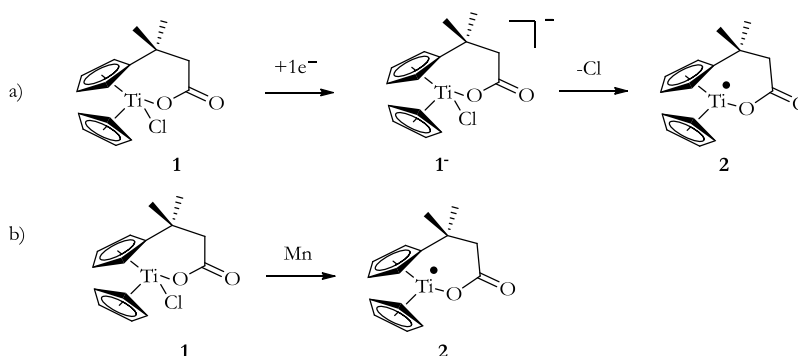
## 2. ESTUDIO DEL COMPLEJO 1

Como primer paso del estudio, se llevó a cabo la síntesis del carboxilato de titanoceno(III) **1**, precursor del complejo requerido **2**, como requerido, como se muestra en el Esquema 90.<sup>150</sup>



Esquema 90

A continuación se llevó a cabo un estudio sobre el comportamiento electroquímico de este complejo mediante voltamperometría cíclica para conocer las especies existentes en el medio de reacción (Esquema 91).



Esquema 91

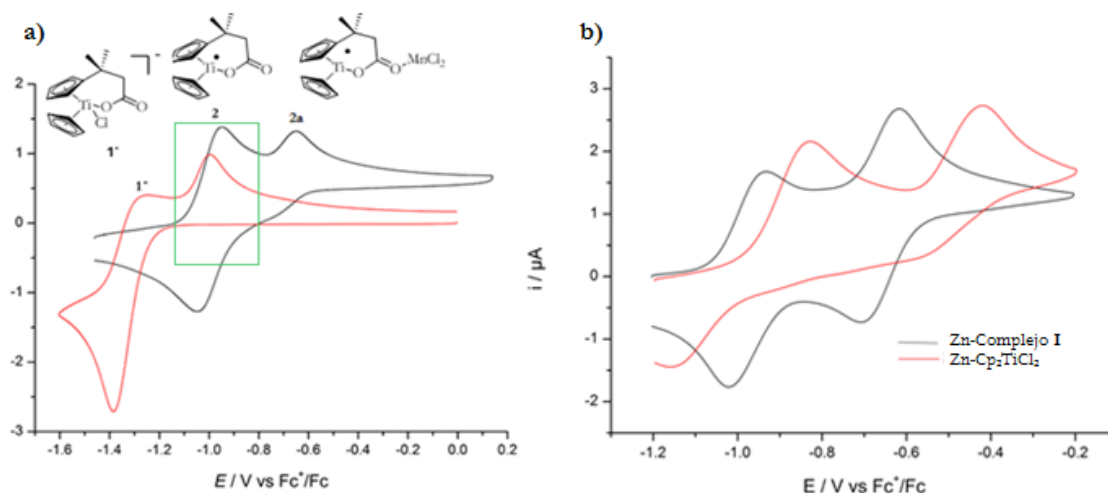
Así, se midieron los correspondientes voltamogramas del complejo **1** en ausencia de Mn a) y en presencia de Mn b). En el primer caso el átomo de cloro está presente en el proceso de reducción mientras que en el segundo caso el Mn reduciría

<sup>150</sup> Este trabajo se llevó con la colaboración de la Dra. Ángela Martínez Peregón y Verena Jakoby (tesis doctoral en curso, Universidad de Bonn).

previamente el complejo y retiraría un átomo de cloro del complejo **1**. En ambos casos la especie reducida **2** debería ser observable (ver Figura 8).<sup>151</sup>

Por un lado, en ausencia de Mn a), la reducción del complejo **1** para dar **1<sup>-</sup>** por transferencia de un electrón desde electrodo (ver Esquema 91), ocurre a un potencial de  $E = -1.38$  V vs  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$  (CV apartado a) en rojo de la Figura 8). La distinta forma de la curva de dicho voltamograma en ambas direcciones de barrido demostró que la pérdida de cloruro de la especie **1<sup>-</sup>** ( $E = -1.00$  V) para formar el complejo **2** es irreversible.

Por otro lado, la reducción del complejo **1** para formar **2** en presencia de Mn es más eficiente. El Mn puede abstraer un átomo de cloro de dos moléculas del complejo **1** para formar  $\text{MnCl}_2$ , observándose una señal asignable al complejo **2**, con un potencial de reducción de  $E = -0.95$  V (CV apartado a) en negro de la Figura 8). Dicho potencial es ligeramente más negativo que el obtenido para el complejo modelo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  ( $E = -0.83$  V, ver apartado b) en rojo de la Figura 8). Esto es debido a la presencia de un ligando rico en electrones como es el grupo carboxilato.



**Figura 8** a) Voltamograma cíclico de una solución 2mM del complejo **1** (rojo) y Mn/**1** (negro) medida a  $\nu = 100$   $\text{mV s}^{-1}$  en 0.2 M TBAPF<sub>6</sub>/THF. b) Voltamograma cíclico de una solución 2mM del complejo **1** (negro) y  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (rojo) medida a  $\nu = 100$   $\text{mV s}^{-1}$  en 0.2 M TBAPF<sub>6</sub>/THF

<sup>151</sup> Estos estudios se llevaron a cabo en la Universidad de Bonn por parte de Christian Kube (tesis doctoral en curso, Universidad de Bonn).

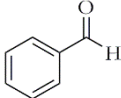
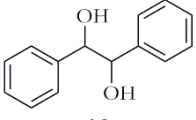
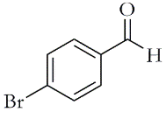
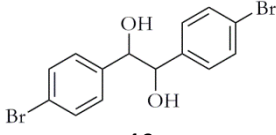
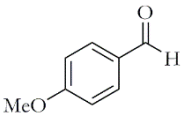
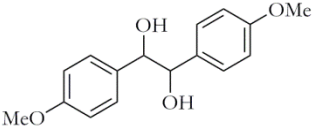
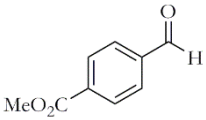
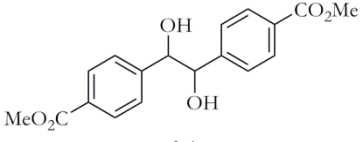
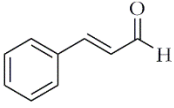


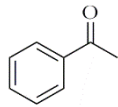
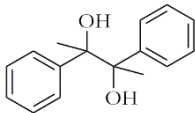
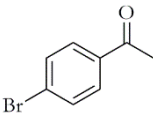
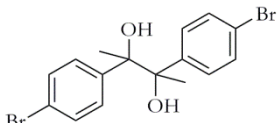
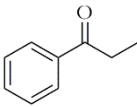
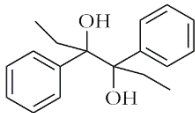
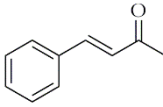


### 3. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL COMPLEJO 1

A continuación se procedió a estudiar la diferencia de reactividades entre el complejo modelo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y el complejo **1**. Para ello, se eligió en primer lugar la reacción de pinacolización de aldehídos y cetonas aromáticas y  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Los compuestos seleccionados y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Entrada	Compuesto Carbonílico	Producto	Rendimiento
	$\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 \xrightarrow[\text{T. amb, 2h, THF.}]{\text{Complejo de Ti (IV) (1eq), Zn (3eq)}} \begin{matrix} \text{HO} & \text{OH} \\   &   \\ \text{R}^1\text{C} & \text{C} & \text{R}^1 \\   &   \\ \text{R}^2 & \text{R}^2 \end{matrix}$		
1			A 60 % B 0 %
2			A 55 % B 0 %
3			A 30 % B 0 %
4			A 36 % B 0 %
5			A Descomposición o mezclas complejas B 0 %

6			A 50 % B 0 %
7			A 52 % B 0 %
8			A 46 % B 0 %
9			A Descom- posición o mezclas complejas B 0 %

Protocolo A: THF (20 mL), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (1 mmol), Zn en polvo (8.0 mmol), compuesto carbonílico (1.0 mmol). Protocolo B: THF (20 mL), complejo **1** (1 mmol), Zn en polvo (8.0 mmol), compuesto carbonílico (1.0 mmol).

Como se observa en la Tabla 1 en todos los casos en los que se empleó el carboxilato **2** se recuperaron los productos de partida inalterados, mientras que al utilizar el complejo Cp<sub>2</sub>TiCl, se obtuvieron los correspondientes productos de pinacolización y en algunos casos la descomposición del producto (entradas 5 y 9).

Una vez demostrada la falta de reactividad del complejo **2** frente a compuestos carbonílicos, decidimos comparar su reactividad frente a epóxidos, sustratos de partida muy versátiles en química de titanoceno(III). De forma análoga al caso anterior, tratamos una serie de epóxidos modelo **19-25** con el complejo **1**, en presencia de Mn metálico. Los epóxidos de partida presentados **19-25** se recuperaron inalterados tras 6 horas de reacción, en presencia de 1 equiv del

complejo **1**, y 8 equiv de Mn como metal reductor. Estos resultados no tienen precedentes en la química del titanoceno(III).

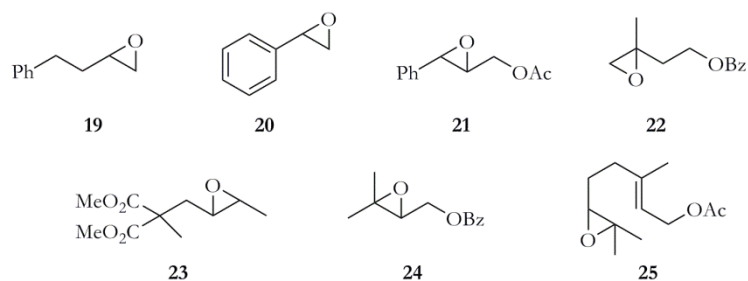
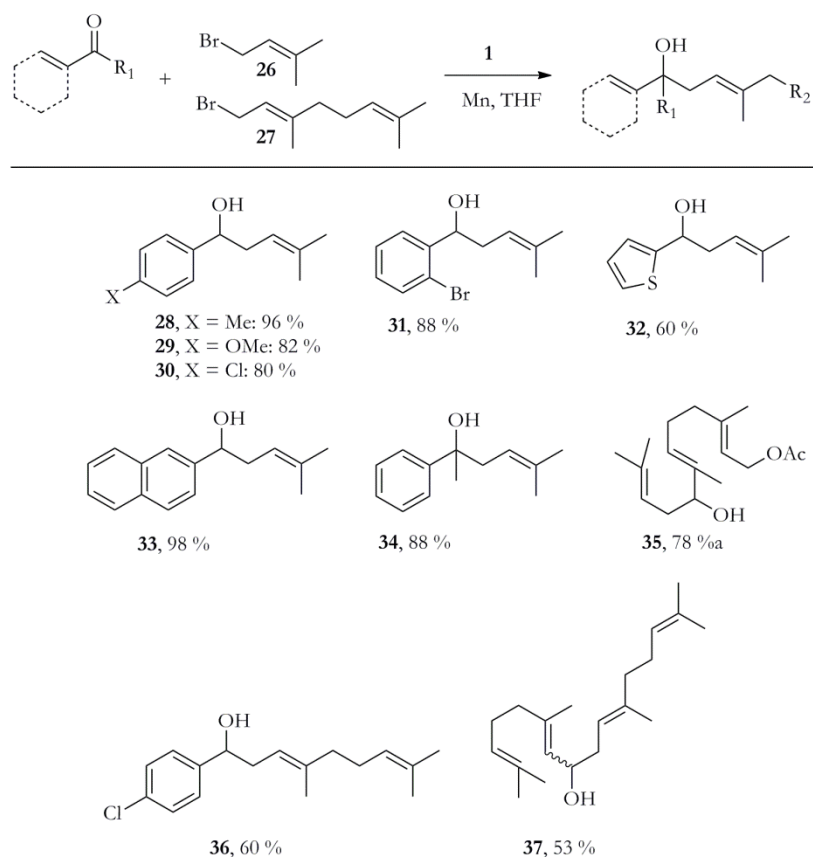


Figura 9

A continuación, exploramos su reactividad frente a reacciones tipo Barbier (Esquema 93). Aunque se han descrito reacciones tipo Barbier mediadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  usando como pronucleofilos haluros alílicos, propargílicos y bencílicos, nosotros centramos nuestra atención en haluros activados de tipo prenilo y geranilo (Esquema 93), por ser los de mayor interés en el ámbito de la síntesis de terpenos. Así, después de optimizar las condiciones de reacción del proceso,<sup>154</sup> se encontró que el complejo **1** en presencia de Mn es capaz de promover reacciones tipo Barbier usando haluros activados de prenilo (**26**) y geranilo (**27**) como pronucleofilos, y compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados así como aromáticos. Estas reacciones dieron lugar a los correspondientes productos de prenilación/geranilación con rendimientos desde moderados a excelentes (Esquema 93).

<sup>154</sup> Ver parte experimental.



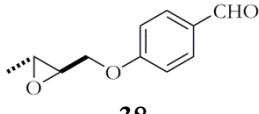
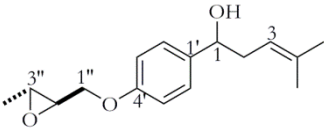
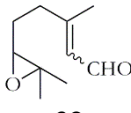
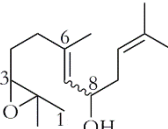
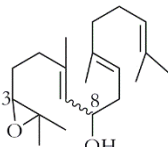
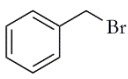
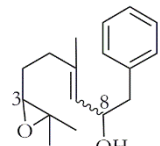
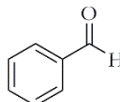
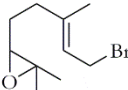
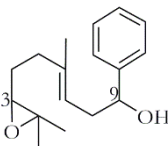
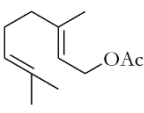
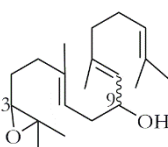
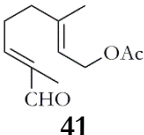
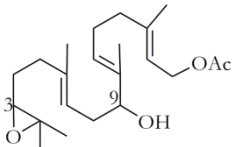
**Esquema 93**

Condiciones: Complejo **1** (1 mmol), Mn (8.0 mmol), compuesto carbonílico (1.0 mmol), y haluro activado (2 mmol) en THF (20 mL)

Como se puede observar, la adición de los pronucleófilos **26** y **27** tuvo lugar con regioquímica  $\alpha$  en todos los casos: aldehídos aromáticos con distinta sustitución (**28-31**, **33** y **36**), heterociclos aromáticos (**32**) y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**34**, **35** y **37**). Destacar que en ninguno de los casos se observó la aparición de productos de pinacolización, lo que justifica el aumento de los rendimientos respecto a los resultados obtenidos previamente utilizando el complejo modelo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .

Teniendo en cuenta la reactividad global observada en el complejo **1**, sería muy interesante llevar a cabo reacciones tipo Barbier con electrófilos o nucleófilos que presentasen epóxidos en su estructura, ya que esto nos permitiría acceder a precursores de estructuras terpénicas de manera más rápida. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

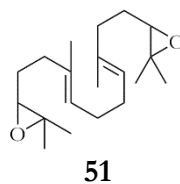
Tabla 2

Entrada	Compuesto Carbonílico	Haluro	Producto	Rendimiento (%)
1	 38	26	 44	76
2	 39	26	 45	68
3	39	26	 46	42
4	39	 42	 47	63
5	 3	 43	 48	77
6	 40	43	 49	68
7	 41	43	 50	72

8

-

43



99

Condiciones: Complejo **1** (1.5 mmol), Mn (8.0 mmol), compuesto carbonílico (1.0 mmol) y haluro activado (3 mmol) en THF (20 mL), (2h).

Como se había observado en los experimentos control, los epóxidos son compatibles tras 6h de reacción por el complejo **2**. Así, como podemos ver en la Tabla 2, se pudieron obtener epoxipoliprenos funcionalizados con grupos hidroxilo en diferentes posiciones de su esqueleto (en C-8 **45-47** o en C-9 **48-50**), que son unos intermedios sintéticos muy útiles en síntesis de productos naturales. Cabe destacar, que este nuevo método nos permitiría en un futuro eliminar la etapa de epoxidación regioselectiva de los materiales de partida poliprenílicos, que suele ser bastante difícil de controlar.<sup>143,144,155</sup> Por otra parte también destacar que se pueden obtener acoplamiento de tipo “cabeza-cabeza” (**37**, **45**, **46** y **49**) o acoplamiento de tipo “cabeza-cola” (**35** y **50**).

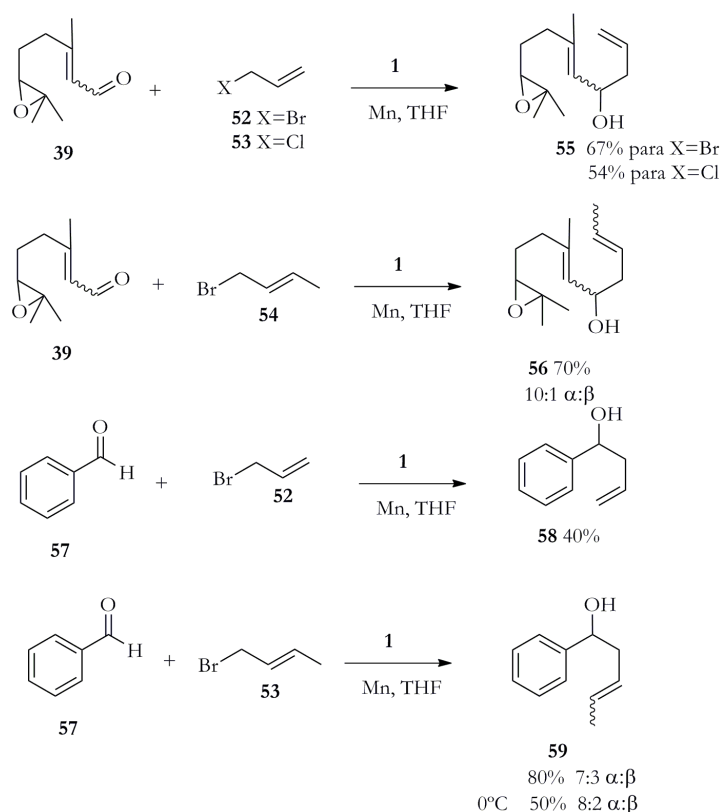
Un aspecto significativo de este estudio es la regioselectividad de la adición del nucleófilo. Tal y como se ha comentado reiteradamente, las adiciones de tipo  $\alpha$  regioselectivas son poco comunes. Es por tanto de destacar que este nuevo método nos permite obtener los correspondientes regioisómeros  $\alpha$  con una alta selectividad ( $\geq 92: \leq 8$ ), sin importar la naturaleza de los diferentes pronucleófilos empleados (**26**, **27**, **42** y **43**). Destacar en este punto que los haluros pueden ser tanto bromuros como cloruros, sin que el rendimiento y la estereoselección se vean alterados.

Otro tipo de reacción que se ha llevado a cabo en este estudio es un acoplamiento tipo Würtz mediado por el complejo **2**. Este proceso también es promovido por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en sustratos sin epóxidos, dando lugar normalmente a mezclas 1:1 de productos de acoplamiento  $\alpha,\alpha$  y  $\alpha,\gamma$ . Sin embargo, al utilizar el

<sup>155</sup> a) A. Yanagisawa, S. Habaue, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130; b) S. Matsukawa, Y. Funabashi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1007; c) K. M. Depew, S. J. Danishefsky, N. Rosen, L. Sepp-Lorenzino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12463; (d) B. Y. Park, T. P. Montgomery, V. J. Garza and M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16320.

complejo **2** se puede obtener el producto final **51** con excelente rendimiento, una alta regioselectividad de tipo  $\alpha,\alpha$  (84:16) y una excelente quimioselectividad, ya que los dos epóxidos permanecieron intactos.

Como complemento a este estudio, se realizaron reacciones tipo Barbier de otros pronucleofilos de tipo alílico (**52**) y crotilico (**53**) en presencia de diferente electrófilos (**39** y **56**). Destacar que cuando se utilizó bromuro de crotilo (**53**), se obtuvo una mezcla 10:1 de los regioisómeros  $\alpha:\gamma$  respectivamente, para el electrófilo **39** y 7:3 para el electrófilo **56** (ver Esquema 94). Esta última regioselectividad mejora hasta una proporción de 8:2 de regioisómeros  $\alpha:\beta$ , cuando la reacción se realiza a baja temperatura (0 °C). Este resultado es totalmente contrario a lo observado anteriormente en reacciones de crotilación catalizadas por el complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  de aldehídos y cetonas, donde el aducto  $\gamma$  siempre es el mayoritario<sup>37</sup>



Esquema 94



Para comprobar mejor la razón de esta interesante reactividad del complejo **2** se estudió la reactividad de otros complejos relacionados con ligandos oxigenados. Así, se prepararon complejos reducidos de Mn-Cp<sub>2</sub>TiCl(OMe),<sup>156</sup> Mn-Cp<sub>2</sub>TiCl(OAc),<sup>157</sup> y Mn-Cp<sub>2</sub>TiCl(OBz).<sup>158</sup> Al igual que ocurrió con el complejo modelo Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> ninguno de ellos mostró reacciones selectivas de transferencia electrónica. Esto sugiere que el responsable de su comportamiento no es el ligando oxigenado sino la presencia de forma permanente del grupo carboxilato en el complejo. Para aclarar la razón de este requerimiento estructural, se estudió mediante cálculos de DFT la coordinación del complejo **2** a THF, benzaldehído, y trimetiloxirano (Figura 10,Tabla 3).

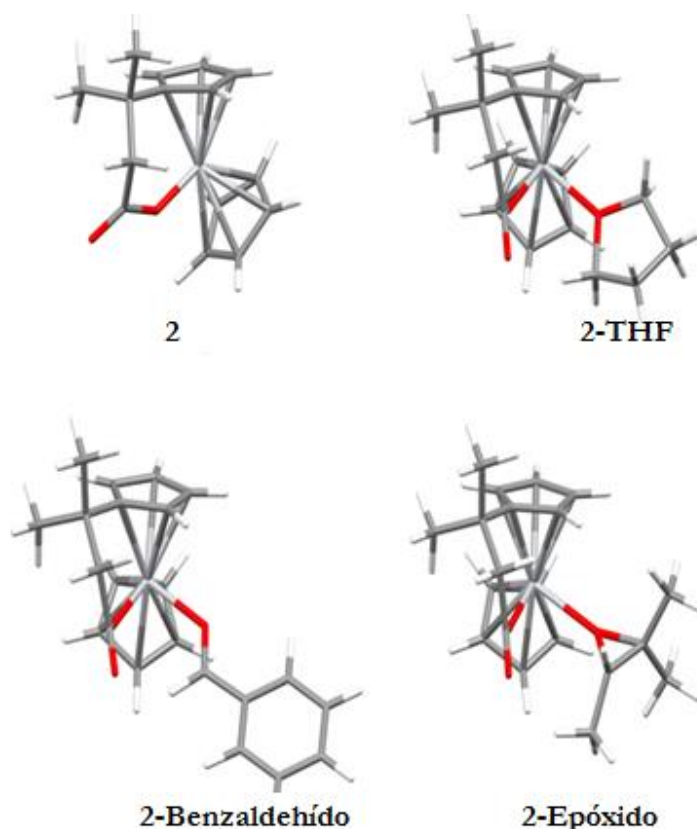


Figura 10

<sup>156</sup> D. H. Gibson, Y. Ding, M. S. Mashuta, J. F. Richardson, *Act. Cryst. Sec. C* **1996**, 559.

<sup>157</sup> V. A. Knizhnikov, V. L. Shirokii, Y. A. Oldekop, *Vesti Akadem. Nauk BSSR, Ser. Khimichnykh Nauk* **1983**, 3, 102.

<sup>158</sup> B. S. Kaliral, J. D. Foulon, T. A. Hamor, C. J. Jones, P. D. Beer, S. P. Fricker, *Polyhedron* **1991**, 10, 1847.

Tabla 3

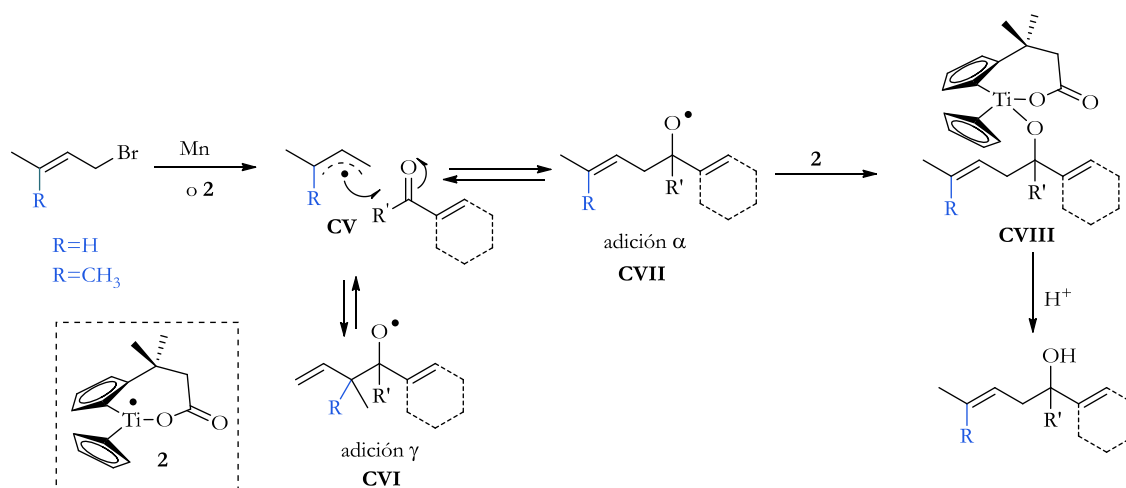
Complejo	$\Delta H$	$-T\Delta S$	$\Delta G$ (Kcal/mol)
<b>2</b>	0.0	0.0	0.0
<b>2-THF</b>	-2.8	+13.7	+10.9
<b>2-Benzaldehído</b>	-4.2	+12.5	+8.3
<b>2-Epóxido</b>	-0.5	+12.5	+12.0

La formación de estos complejos de coordinación se caracteriza por una entalpía de formación ligeramente negativa y una entropía de formación muy desfavorable. Esto se traduce en valores de  $\Delta G$  entre 8 y 12 kcal mol<sup>-1</sup>. Por lo tanto, la formación de los complejos de aldehído y epóxido parecen estar desfavorecidos, especialmente en presencia de THF como disolvente. Aparentemente la cadena lateral que posee el carboxilato dota al complejo de una rigidez que evita la coordinación previa necesaria en el proceso de transferencia electrónica de esfera interna (en reacciones de apertura de epóxidos y pinacolización). El mismo requerimiento no es esencial en procesos de transferencia electrónica de esfera externa como es el caso de las reacciones tipo Barbier. Estos resultados parecen justificar esta inusual quimioselectividad del complejo **2**.

La preferencia observada a favor del regioisomero  $\alpha$  sugiere además que el proceso no es una simple adición organometálica ya que conduce mayoritariamente a regioisómeros  $\alpha$ . Para justificar los resultados observados proponemos la siguiente hipótesis mecanística que se muestra en el Esquema 95. El primer paso del proceso corresponde a una transferencia monoelectrónica al haluro activado, promovida por un exceso de Mn o por el propio complejo **2**. La adición directa del radical alílico al compuesto carbonílico generaría dos radicales alcóxidos regioisoméricos. Es conocido que los radicales alcóxido<sup>159</sup> conducen a reacciones de fragmentación radicalaria y por tanto ambos radicales alcóxido **CVI** y **CVII** se podrían estar interconvirtiendo entre ellos. Ambos radicales así originados son muy reactivos y

<sup>159</sup> M. J. Gibian, R. C. Corley. *Chem. Rev.* **1973**, 73, 441.

podrían ser atrapados por especies radicalarias en el medio de reacción, como puede ser el compuesto **2**. Teniendo en cuenta el volumen estérico de dicho compuesto, la captura estaría más favorecida en el caso del intermedio **CVII** que presenta menor impedimento estérico en las proximidades del radical alcóxido. El alcóxido intermedio **CVII** evolucionará posteriormente hacia productos finales con regioquímica  $\alpha$ . Cabe señalar que, la reacción de crotilación conduce a mezclas 10:1 de los regioisómeros  $\alpha$  y  $\gamma$  como hemos indicado anteriormente. Esto se puede deber al menor impedimento que presenta el radical crotilico frente al prenilico, de tal manera que parte del radical alcóxido proveniente de la adición  $\gamma$  **CVI**, puede ser capturado por complejo **2**.



Esquema 95

**SECTION A**

**CHAPTER I**

**CONCLUSIONS**



In conclusion,

- ✓ We have found that titanocene(III) complex **2** shows an unprecedented chemoselectivity towards Barbier-type reactions, allowing the use of prone to pinacolize carbonyl compounds and, remarkably, epoxide containing substrates.
- ✓ It is also worth noting that the reaction is regioselective, yielding almost exclusively the  $\alpha$ -addition products. These compounds are difficult to prepare using other methodologies and are valuable substrates in terpene synthesis.
- ✓ Moreover, the reactions can be performed at room temperature and no preformed organometallic reagents (B or Li) or especially activated metals (Ba) are required.



## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO II**

**CONTROL DE CICLACIONES RADICALARIAS  
BIOINSPIRADAS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III):  
NUEVAS QUIMIO, REGIO Y ESTEREOSELECTIVIDADES**





## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO II**

## **ANTECEDENTES**



## 1. INTRODUCCIÓN

Como se ha visto anteriormente, el desarrollo de estrategias sencillas para llevar a cabo la síntesis de productos naturales es uno de los objetivos fundamentales en síntesis orgánica. En este contexto, los terpenos se han convertido en un objetivo sintético importante entre los químicos orgánicos, debido tanto a sus actividades biológicas como a su diversidad estructural.<sup>160</sup>

Los terpenos son una familia muy extensa de productos naturales, que poseen en su estructura múltiples de esqueletos básicos C<sub>5</sub>, denominados isopreno (2-metilbutadieno). Los precursores biosintéticos de los terpenos naturales suelen ser pirofosfato de isopentenilo (IPP) y pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP).

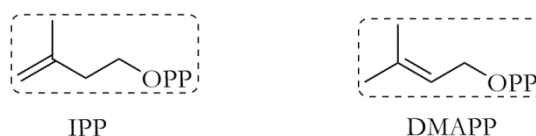


Figura 11

Estas unidades de isopreno se conectan entre sí por cualquiera de los extremos,<sup>161</sup> ya sea cabeza-cabeza o cabeza-cola, y en algunos casos incluso cabeza-parte central del isopreno, dando los correspondientes precursores poliprénicos naturales, que se pueden clasificar según el número de átomos de carbono que presentan: Hemiterpenos o isopreno (C<sub>5</sub>), Monoterpenos (C<sub>10</sub>), Sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), Diterpenos (C<sub>20</sub>), Sesterterpenos (C<sub>25</sub>), Triterpenos (C<sub>30</sub>), Tetraterpenos (C<sub>40</sub>), Politerpenos (más de ocho unidades de isopreno) y Meroterpenos (parcialmente derivados de los terpenos). Sus ciclaciones catiónicas enzimáticas, que junto con la migración de grupos y reordenamientos de metilos, dan lugar a la gran diversidad estructural que presentan estos compuestos.<sup>162</sup> Hay que tener en cuenta que la transformación de precursores acíclicos a los (poli)cíclicos finales transcurre en un solo paso, independientemente del número de nuevos enlaces C-C y de los estereocentros generados. Hoy en día, la ruta más extendida para obtener los

<sup>160</sup> J. D. Connolly, R. A. Hill, en *Dictionary of Terpenoids*, ed. Chapman and Hall, London, 1991, vol 1-3.

<sup>161</sup> J. C. Sacchetti, C. D. Poulter, *Science* 1997, 277, 1788.

<sup>162</sup> A. Saito, H. C. Rilling, *Arch. Biochem. Biophys.* 1981, 208, 508.

terpenos (poli)cíclicos a partir de los precursores acíclicos es mediante estas ciclaciones catiónicas.<sup>163</sup>

En la naturaleza es posible encontrar terpenos que deriven de sus ciclaciones catiónicas de los correspondientes precursores poliprenílicos en los que por alguna razón, la reacción de policiclación ha sido incompleta. A continuación se mostrará algunos de estos ejemplos.

En 1989, el grupo de Barrero aisló achilleol A,<sup>84</sup> de la planta *Achillea odorata*,<sup>85</sup> un triterpeno con esqueleto monocíclico. Un año más tarde el grupo de Akihisa aisló, junto con achilleol A, camelliol C, cuya única diferencia estructural es la existencia de un doble enlace *endo* trisustituído.<sup>164</sup> La biogénesis de estos triterpenos parece tener lugar en el primer paso de ciclación del óxido de escualeno. Otros ejemplos de monociclos con cadena lateral se pueden ver en la Figura 12.

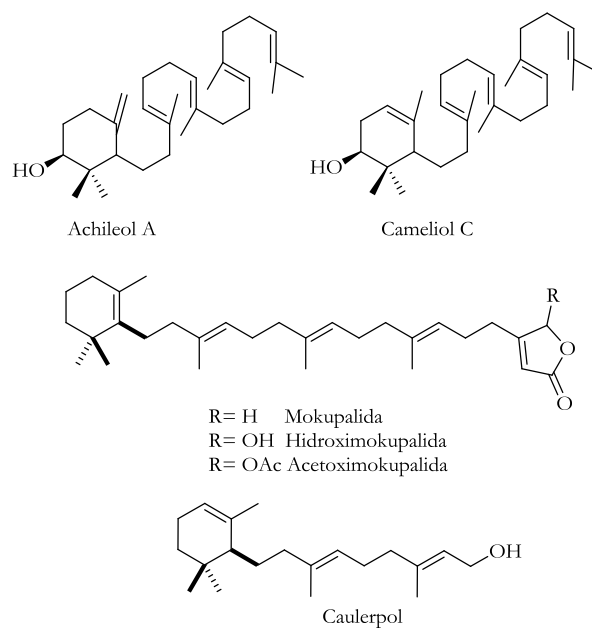


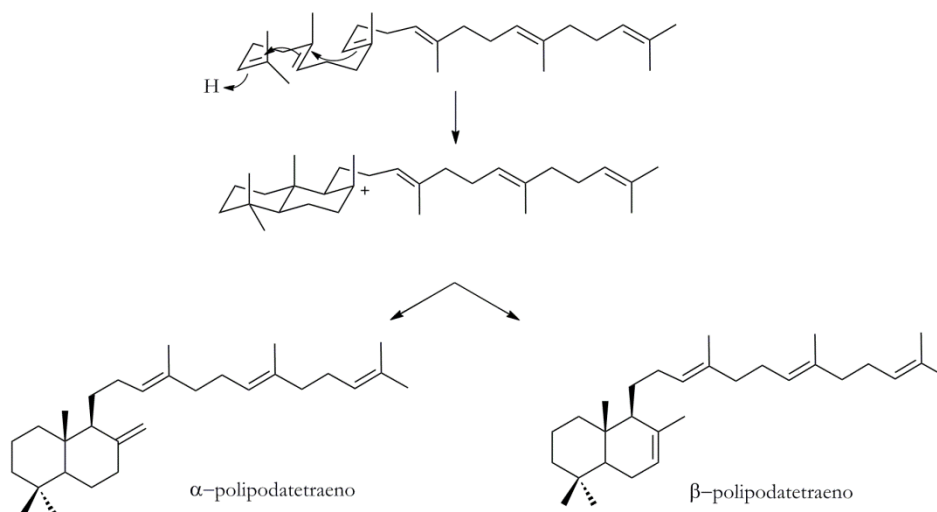
Figura 12

En 1983, el grupo de Ageta identificó por primera vez dos nuevos triterpenos con esqueleto bicíclico,  $\alpha$ -polipodatetraeno y  $\gamma$ -polipodatetraeno

<sup>163</sup> a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068; b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332.

<sup>164</sup> T. Akihisa; K. Koike; Y. Kimura; N. Sashida; T. Matsumoto; M. Ukiya; T. Nikaido, *Lipids* **1999**, 34, 1151.

(Esquema 96).<sup>165</sup> Estos compuestos son considerados los primeros ejemplos de triterpenos bicíclicos naturales producidos a partir de la ciclación del escualeno.



Esquema 96

Existen otros triterpenos, como **CIX** y **CX**, que se obtienen por rutas biogénicas similares a las anteriores, y que presentan un grupo hidroxilo en posición C-8 debido a que el carbocatión ha sido atrapado por una molécula de agua (Figura 13). El descubrimiento de estas estructuras dio lugar al hallazgo de una familia de triterpenos bicyclicos de este tipo.

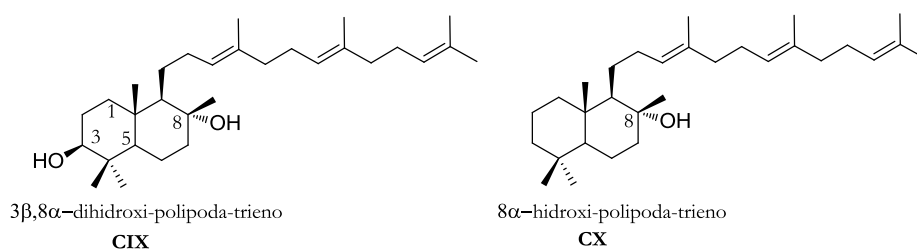


Figura 13

Por otro lado, también son interesantes productos obtenidos a través de dos ciclaciones independientes en partes separadas del polipreno, destacando el compuesto **CXII**, que es el único ejemplo de esqueletos de tipo cicloachillano.<sup>166</sup> Los monociclos presentes en los extremos hace pensar que el origen biogénico es a partir de una ciclación parcial iniciada en ambos extremos del escualeno. Pero más

<sup>165</sup> H. Ageta, K. Shiojima, Y. Arai, K. Masuda, T. Kamada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5733.

<sup>166</sup> A. Behrens, P. Schaeffer, S. Bernasconi, P. Albrecht, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2000**, 64, 3327.

interesante es la familia de compuestos llamada pouosidas (**CXIII-CXVII**), que son un tipo de triterpenos galactoxidos citotóxicos, aislados de la esponja tropical *Asteropus sp.*<sup>167</sup> Lo que más llama la atención de su estructura es que presenta un esqueleto casi simétrico, que recuerda a los de tipo carotenoide.<sup>168</sup>

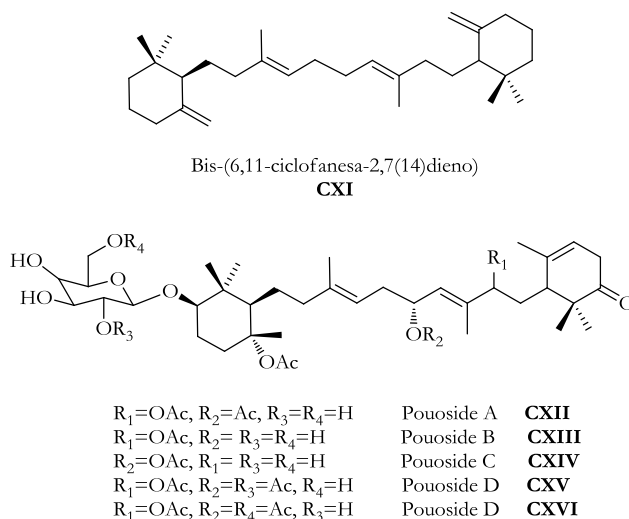


Figura 14

Por otro lado, además de estructuras bicíclicas de triterpenos existen estructuras bicíclicas de diterpenos, que suelen corresponder a la familia de labdanos, siendo un claro ejemplo de productos naturales con importantes actividades farmacéuticas (ver algunos ejemplos representativos en la Figura 15).<sup>169</sup>

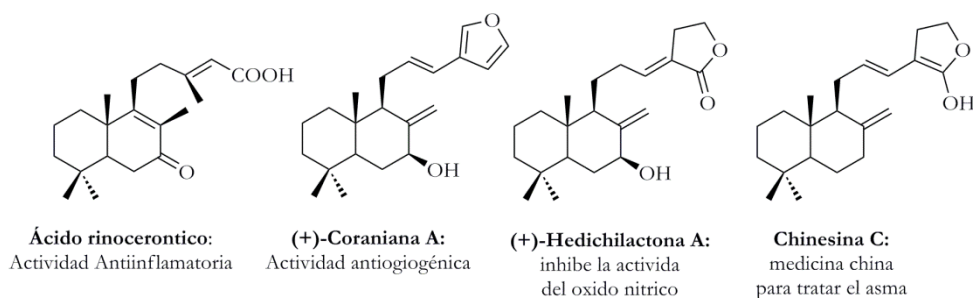


Figura 15

Las membranas biológicas están protegidas de la tensión de cizallamiento por poliprenoides que actúan como reforzadores. Esta función es llevada a cabo por el

<sup>167</sup> M. B Ksebati, F. J. Schmitz, S. P. Gunasekera, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3917.

<sup>168</sup> V. I. Kalinin, N. V. Ivanchina, V. B. Krasokhin, T. N. Makarieva, V. A. Stonik, *Mar. Drugs*, **2012**, *10*, 1671.

<sup>169</sup> H. Itokawa, H. Morita, *Planta Med.* **1988**, *54*, 117.

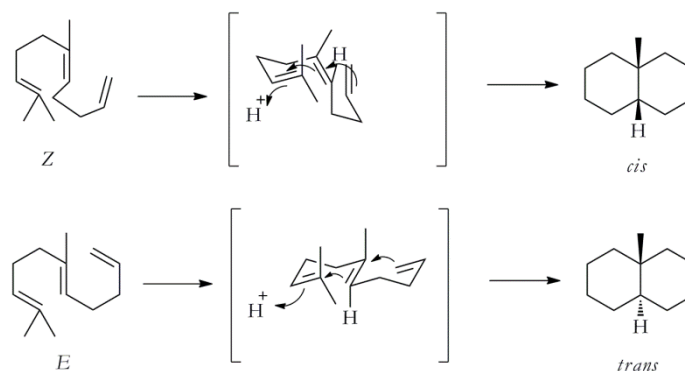






## 2. MÉTODOS HABITUALES PARA LA SÍNTESIS DE DECALINAS *CIS*

En 1957, Stork y Eschenmoser postularon que la estereoquímica de procesos de ciclación catiónica esta relacionada con las conformaciones de los sustratos de partida. Así, alquenos con configuración *Z* darían lugar a anillos con fusión *cis* mientras que alquenos de configuración *E* darían lugar a anillos con fusión *trans*,<sup>178</sup> debido a la disposición espacial que adoptarían previa a la ciclación.



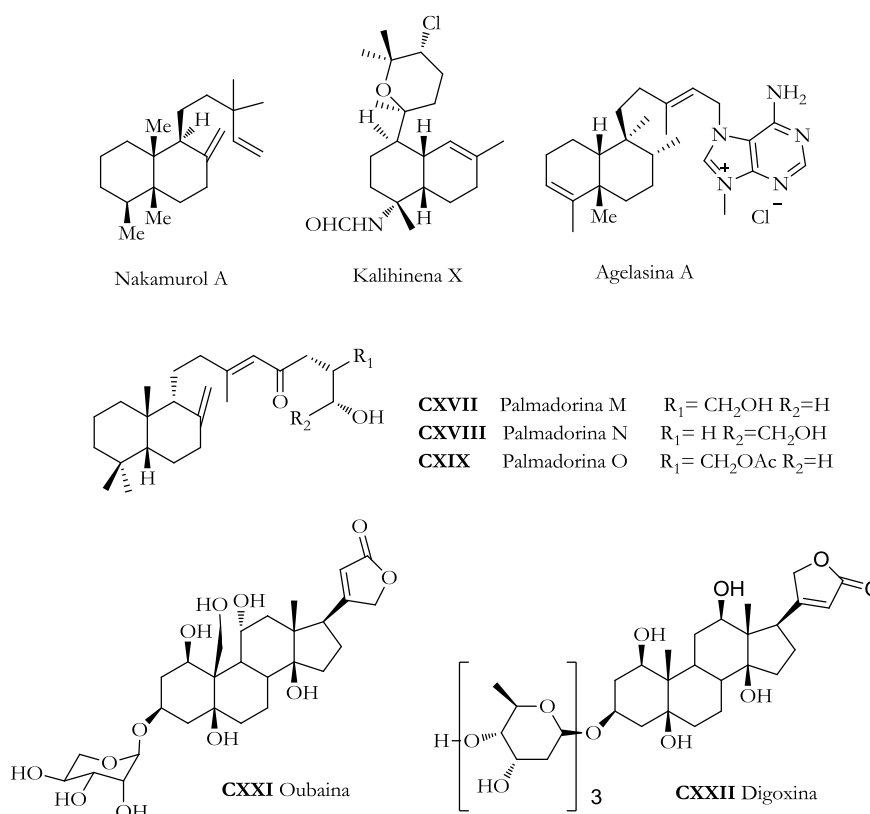
Esquema 98

De esta manera, la gran variedad estructural de terpenos presentes en la naturaleza tiene su origen en las distintas conformaciones que pueden adoptar los productos de partida, así como en la gran diversidad de reordenamientos y transformaciones que pueden experimentar los productos de ciclación. En este contexto, existen algunas estructuras terpénicas que presentan en su estructura decalinas con fusión tipo *cis*. Esta estereoquímica no es muy común, aunque recientemente se ha sugerido que productos con dicha estereoquímica pueden presentar mayores actividades biológicas que sus análogos *trans*.<sup>179</sup> En el Esquema 99 se pueden ver algunos ejemplos de productos naturales de diferente clase que presentan una fusión *cis* en la unión interanular, destacando las estructuras tipo labdano **CXVII-CXIX** las cuales son capaces de inhibir la eritroleucemia de células humanas (HEL). Entre ellas **CXVII**, conocida como palmadorina M, es capaz de inhibir a los responsables de la activación de células HEL (eritroleucemia de células

<sup>178</sup> a) G. Stork, A. W. Burgstrahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068 b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta.* **1955**, 38, 1890.

<sup>179</sup> J. A. Maschek, E. Mevers, T. Diyabalanage, L. Chen, Y. Ren, J. B. McClintock, C. D. Amsler, J. Wu, B. J. Baker, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9095.

humanas), además de causar su apoptosis.<sup>180</sup> La ouabaína (**CXXI**),<sup>181</sup> es un poderoso glucósido cardíaco de acción rápida, pero dado que su efecto terapéutico es muy cercano a la dosis tóxica ha dejado de emplearse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, sí se usa la digoxina (**CXXII**),<sup>182</sup> que tiene una mayor biodisponibilidad que la ouabaína. Este producto (**CXXII**) es un glucósido cardiotónico, usado como agente antiarrítmico en la insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardíacos.



Esquema 99

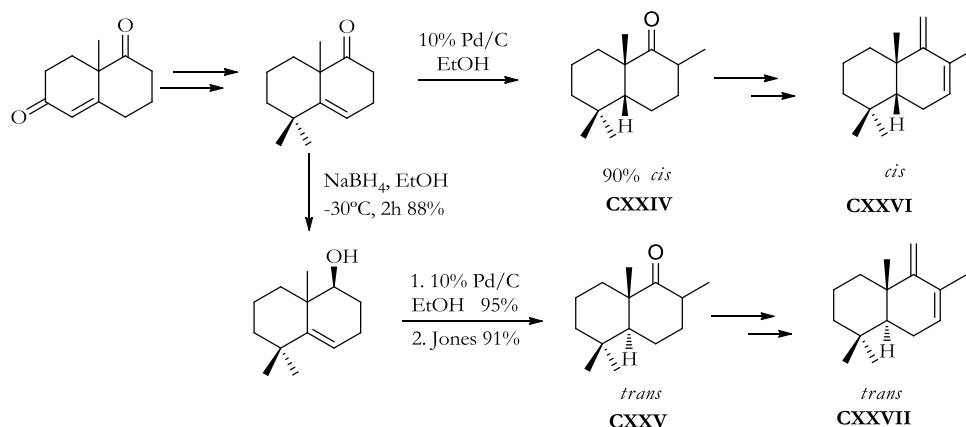
La complejidad estructural de estos productos naturales junto con sus interesantes propiedades biológicas ha conducido a un significativo interés en el desarrollo de métodos nuevos y eficientes para la síntesis de decalinas *cis*. De las diversas estrategias para la síntesis de decalinas *cis*, la anelación de Robinson fue de las primeras en usarse y se ha utilizado ampliamente. La segunda estrategia más popular consiste en la reacción de Diels-Alder (tanto inter-como intramolecular). En

<sup>180</sup> J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 160.

<sup>181</sup> A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor, *Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics* (8ª edición). USA: Pergamon Press. **1991**, 695.

<sup>182</sup>H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore. *Pharmacology*, 5th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; **2003**.





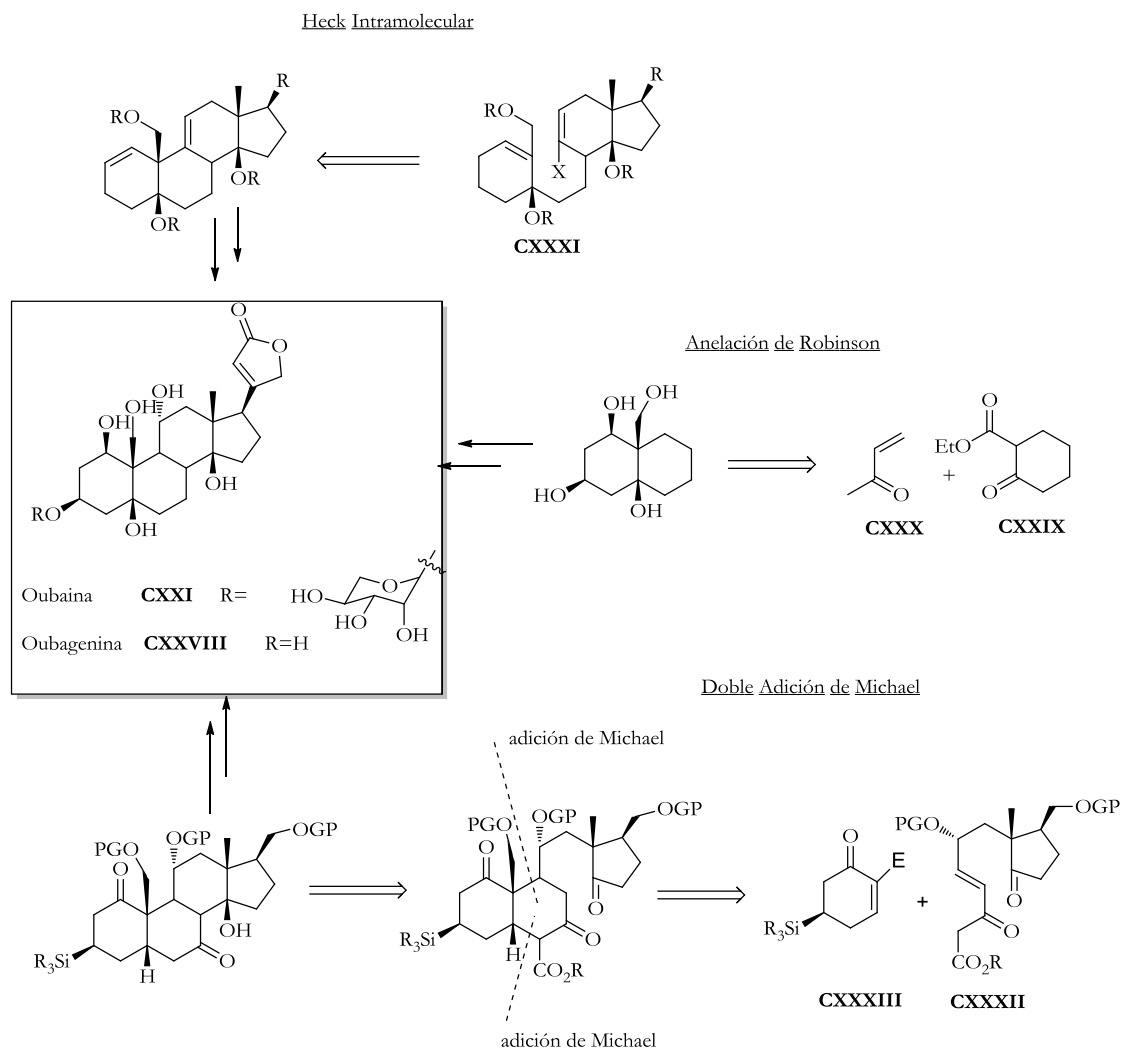
Esquema 101

La anelación de Robinson ha sido una de las estrategias de ciclación para la síntesis de decalinas *cis* que más se ha empleado. Sin embargo, tiene varios problemas de eficiencia, así como de regio- y estereocontrol en los pasos de anulación. Para solucionar estos problemas, se han desarrollado otros métodos de ciclación para la síntesis estereoselectiva de decalinas *cis*. En este sentido el grupo de Irie desarrolló una reacción que implicaba una doble adición de Michael.<sup>187</sup> Dichas estrategia se han usado extensamente para la síntesis de diferentes productos naturales, destacando el caso de la síntesis de oubaina (**CXI**) y oubaignina (**CXXXIII**), a partir de **CXXIX** y **CXXX**. Otras estrategias de ciclación que se han empleado<sup>188</sup> son una reacción de Heck intramolecular a partir de **CXXXVI**, y una doble adición de Michael entre **CXXXIX** y **CXL**, siendo esta última la metodología más empleada (ver Esquema 102).<sup>189</sup>

<sup>187</sup> a) H. Irie, Y. Mizuno, T. Taga, K. Osaki, *Perkin Trans. 1* **1982**, 25. b) H. Irie, J. Katakawa, Y. Mizuno, S. Udaka, T. Taga, K. Osaki, *Chem. Commun.* **1978**, 717.

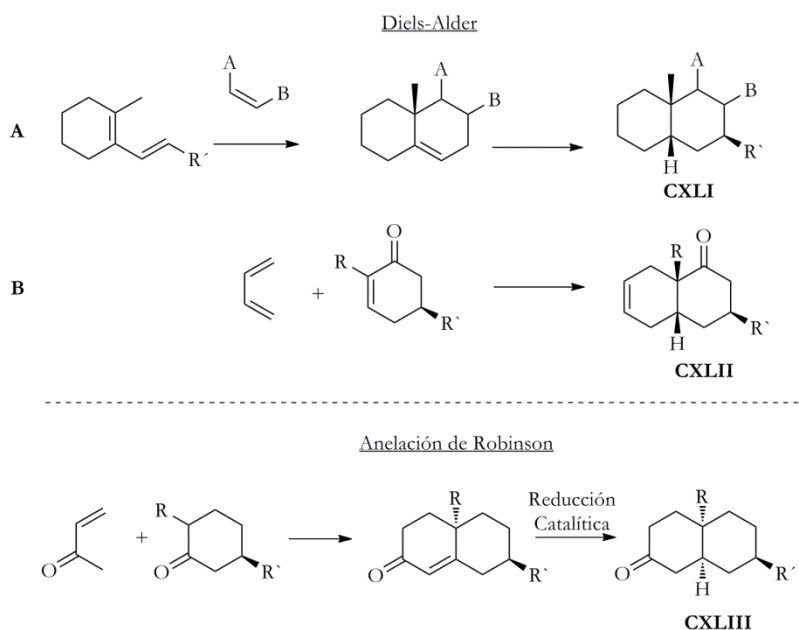
<sup>188a</sup>) S. Laschat, F. Narjes, L. E. Overman, *Tetrahedron* **1994**, 50, 347; b) W. Deng, M. S. Jensen, L. E. Overman, P. V. Rucker, J. P. Vionnet, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6760; c) P. V. Rucker, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4643; d) J. H. Hynes, L. E. Overman, T. Nasser, P. V. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4647; e) M. E. Jung, P. Davidov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4125; (f) M. E. Jung, G. Pizzi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2572; (g) M. E. Jung, G. Pizzi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 137.

<sup>189</sup> a) Z. Yang, D. Shannon, V. L. Truong, P. Deslongchamps *Org. Lett.* **2002**, 26, 4693; b) H. Zhang, M. S. Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1272; c) H. Renata, Q. Zhou, P. S. Baran, *Science*. **2013**, 339, 59.



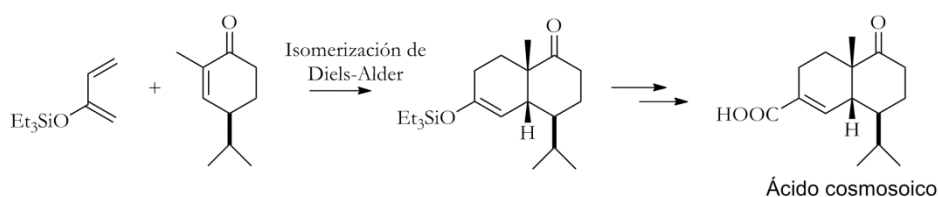
## 2.2. Cicloadición de Diels-Alder

La reacción de Diels–Alder se ha usado ampliamente para preparar decalinas *cis*, especialmente la versión intermolecular (ver Esquema 103). Los productos obtenidos a partir de la reacción de Diels-Alder suelen conducir a productos de adición *syn* mientras que los productos de anelación de Robinson suelen conducir a adiciones de tipo *anti*.



Esquema 103

En este sentido, cabe destacar que el grupo de Danishefsky desarrolló un método para la isomerización controlada del doble enlace de ciertos productos de la reacción de Diels-Alder que, al oxidarse, dan lugar a productos cuya estructura corresponde a la de una anelación de Robinson. La diferencia en la estereoquímica refleja que la reacción se da mediante una reacción de Diels-Alder. Esto le permitió llevar a cabo la síntesis estereoespecífica del ácido cosmoico y corregir la estructura que había sido propuesta para este compuesto, ya que la síntesis total de dicho producto sugirió que la asignación estructural estaba equivocada.<sup>190</sup>

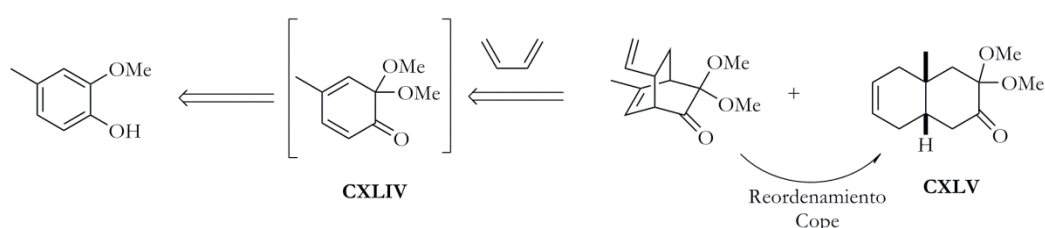


Esquema 104

<sup>190</sup> F. Peng, M. Dai, A.R. Angeles, S. J. Danishefsky, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3076

## 2.3. Reordenamiento de Cope

Una ruta muy interesante para obtener decalinas *cis* es mediante el reordenamiento de Cope a partir de biciclo[2.2.2]octanonas. En este sentido, el grupo de Liao desarrolló una ruta muy versátil a partir de compuestos bicíclicos que presentan puentes.<sup>191</sup> De esta manera dan un acceso estereoselectivo a clerodanos con unión interanular *cis* (**CXLV**) siendo los pasos claves del proceso la reacción de Diels-Alder intermolecular de una *o*-benzoquinona enmascarada **CXLIV** y un posterior reordenamiento de Cope.



## 2.4. Ciclaciones radicalarias

La obtención de decalinas *cis* mediante ciclaciones radicalarias está muy poco extendida. La estrategia suele ser a partir de alquenos *Z*, los cuales conducen a la fusión *cis* debido a la conformación que adopta el producto de partida en la ciclación. Sin embargo, dichas conformación está desfavorecida y conducen a procesos distintos a la formación de *cis* decalinas.<sup>192</sup> Uno de los pocos ejemplos fue descrito por el grupo de Suzuki, QUE desarrollaron una nueva versión que le permitía tener grupos oxigenados en la cadena poliénica, **CXLVIII**.<sup>193</sup> Otro ejemplo fue descrito por el grupo de Pattenden, mediante el uso de sustratos de partida bastante elaborados, que incluían ciclopropílos en la estructura. Así, levó a cabo la síntesis de estructuras terpénicas con uniones interanulares *cis* (Esquema 107).<sup>194</sup>

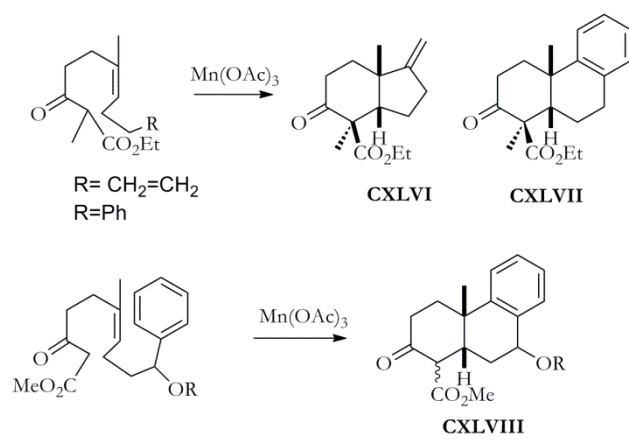
<sup>191</sup> a) W. C. Liu, C.-C. Liao, *Synlett* **1998**, 912; b) P. D. Rao, C. H. Chen, C.C. Liao *Chem. Commun.* **1998**, 155.

<sup>192</sup> a) B. B. Snider, R. Mohan, S. A Kates, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3659; b) P. A. Zoretic, Y. Zhang, A. A. Ribeiro, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1751.

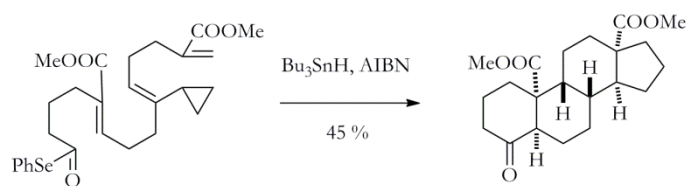
<sup>193</sup> E. Suzuki, M. Uedaa, S. Ohba, T. Sugai, M. Shoji, *Tetrahedron Letters* **2013**, 54 1589.

<sup>194</sup> S. Handa, G. Pattenden, W. S. Li, *Chem. Commun.* **1998**, 311.





Esquema 106



Esquema 107

## **BLOQUE A**

# **CAPÍTULO II**

## **OBJETIVOS**



Nuestro grupo de investigación ha explorado en profundidad el potencial de las ciclaciones radicalarias bioinspiradas catalizadas por Ti(III). Estas ciclaciones se han utilizado en la síntesis de un gran número de esqueletos terpénicos de diferente estructura (Figura 17); a) malabaricanos, b) drimanos, c) labdanos, d) vapanos, e) meroterpenos, d) barrcanos, f) daucanos, g) sesquiterpenos... Todos estos resultados son complementarios a las ciclaciones catiónicas descritas. En casi todos los casos se puede realizar una analogía directa entre los correspondientes procesos radicalarios y catiónicos.

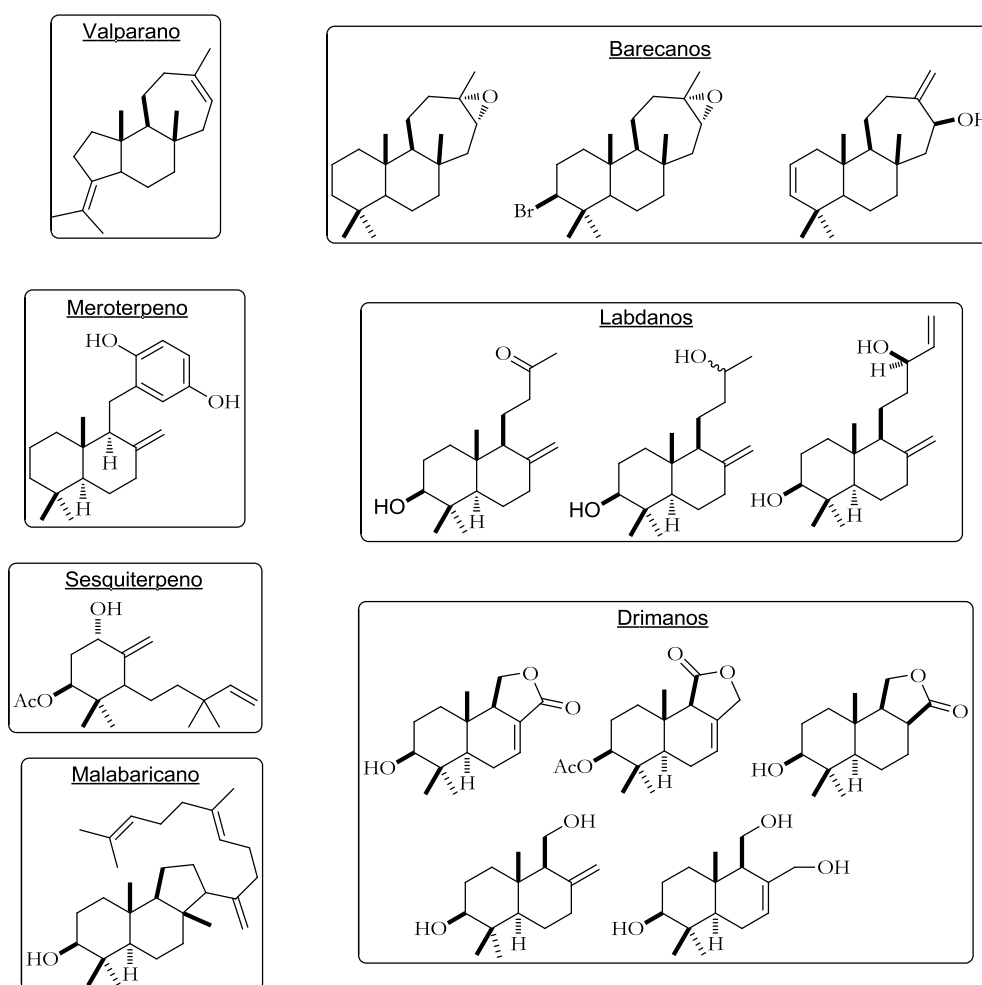
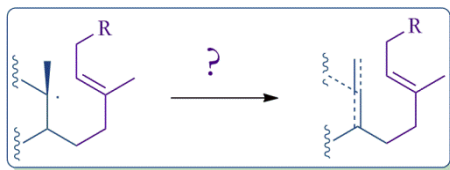


Figura 17

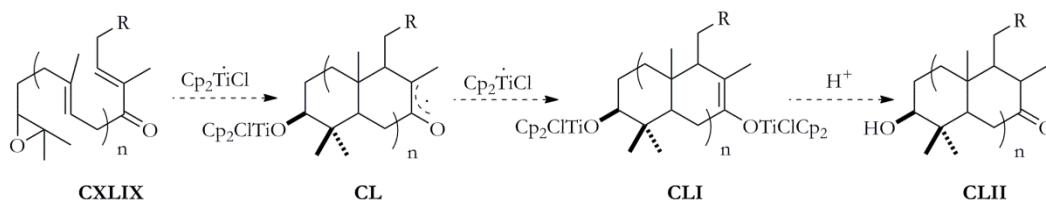
Llegados a este punto nos planteamos explorar procesos en los cuales las diferencias entre los intermedios catiónicos y radicalarios fueran más patentes. Así, nos planteamos estudiar la diferente reactividad de los intermedios radicalarios frente a alquenos desactivados y su potencial aplicación en la síntesis de estructuras

terpénicas que presenten una estructura cíclica y una cadena lateral insaturada adicional (Esquema 108).



Esquema 108

El objetivo planteado para este capítulo por tanto es desarrollar una nueva metodología que nos permitan controlar los procesos de poliadición. De esta manera, pensamos que el empleo de sustratos de partida que presenten alquenos deficientes en electrones, como puede ser una cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada **CXLIX**, podrían ser adecuados para este fin. El radical generado en posición  $\alpha$  del grupo carbonilo **CL** podría ser capturado por un complejo de titanio radicalario como  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , permitiendo controlar el número de carbociclos presentes en la estructura final **CLII**. El número de carbociclos dependerá solamente de la posición de la cetona insaturada y no del número de subunidades prenilicas presentes en el polipreno.



Esquema 109

## **BLOQUE A**

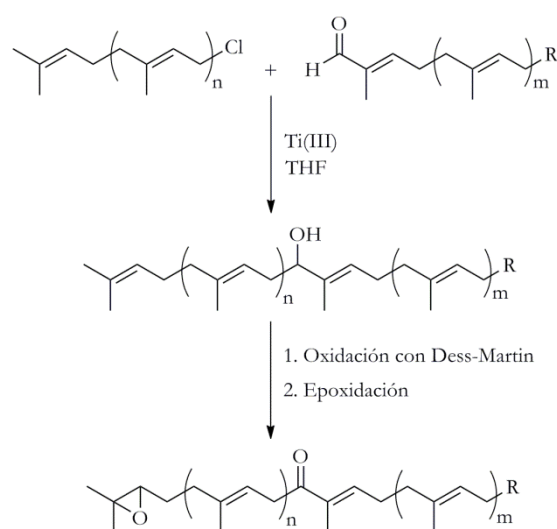
# **CAPÍTULO II**

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 1. SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES ACÍCLICOS

El objetivo propuesto en este capítulo depende, inicialmente, de la preparación de epoxipoliprenos de partida en los cuales se ha insertado un grupo carbonilo en posiciones estratégicas de la cadena poliprenílica. Para sintetizar estos precursores cetoepoxipoliprenos se siguió la metodología que se muestra en el Esquema 110. Esta metodología está basada en un protocolo descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación (ver Anexo D). Primero, se llevó a cabo la reacción de Barbier entre diferentes haluros poliprénicos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, permitiendo formar cadenas poliprenílicas con la longitud deseada y con una función hidroxilada en posiciones concretas. La posterior oxidación del grupo hidroxilo dió lugar a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, que se epoxidó regioselectivamente. Estos precursores nos permitieron estudiar a continuación las correspondientes ciclaciones radicalarias mediadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>195</sup>



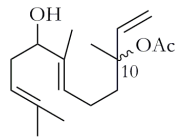
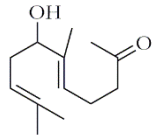
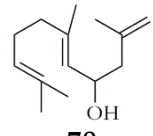
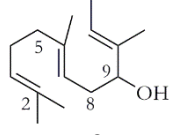
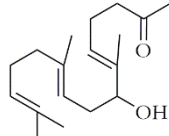
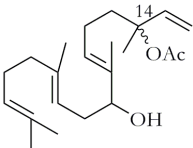
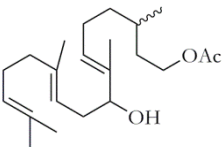
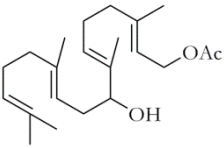
Esquema 110

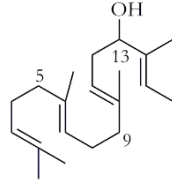
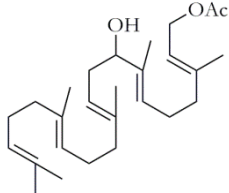
Para comenzar el estudio se eligieron como pronucleófilos los haluros poliprénicos de diferente estructura **60-64** y como electrófilos los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **65-72** (Figura 18).

<sup>195</sup> Este trabajo se ha llevado a cabo con la colaboración de la Dra. Delia Miguel, la Lda. Sandra Resa y la Dra. Alba Millán





4	61	68	 <b>76</b>	54
5	61	69	 <b>77</b>	42
6	60	70	 <b>78</b>	65
7	63	72	 <b>79</b>	40
8	63	69	 <b>80</b>	68
9	63	68	 <b>81</b>	50
10	63	71	 <b>82</b>	42
11	63	66	 <b>83</b>	50

12	64	72	 <p style="text-align: center;"><b>84</b></p>	41
13	65	66	 <p style="text-align: center;"><b>85</b></p>	45

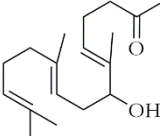
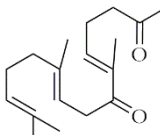
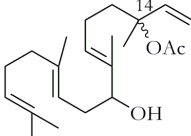
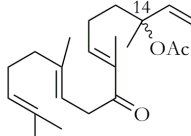
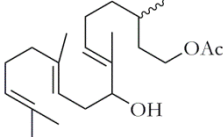
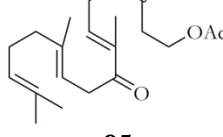
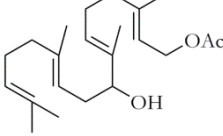
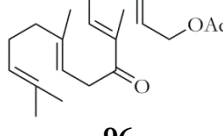
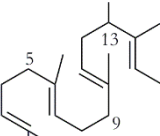
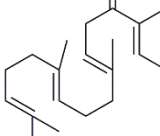
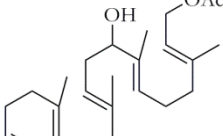
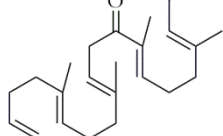
Como se puede observar la mayoría de los acoplamientos poliprenílicos son de tipo “cabeza-cola” (**73-77** y **79-85**). Se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos, a pesar de que este tipo de acoplamientos, como se vio en el capítulo I, suelen competir con reacciones de acoplamiento pinacolínico y adiciones tipo  $\gamma$ . La reacción entre los haluros prenilícos **61** y **62**, y los correspondientes aldehídos generaron los precursores para la síntesis de monociclos **73-77**, que se caracterizan por tener el grupo hidroxilo en posición C-5. De la misma manera, la reacción de bromuro de geranilo **63** con los correspondientes aldehídos nos proporcionó los precursores **79-83** para estudiar procesos de biciclación, que se caracterizan por tener el grupo hidroxilo en posición C-9. Y por último, la adición de bromuro de farnesilo **64** a los correspondientes aldehídos dio lugar a los precursores de estructuras tricíclicas (**84** y **85**), donde el grupo hidroxilo se encuentra en la posición C-13.

Una vez sintetizados los precursores poliprenílicos, se llevó a cabo la oxidación del grupo hidroxilo con el reactivo de Dess-Martin, para obtener las correspondientes cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas **86-95** con rendimientos de buenos a excelentes.<sup>196</sup> Los resultados se muestran en la Tabla 5.

<sup>196</sup> Ver Experimental Section

Tabla 5

Entrada	Hidroxiolipreno	Cetonas $\alpha$ , $\beta$ -insaturada	Rend. %
1	 73	 86	58
2	 74	 87	79
3	 75	 88	71
4	 76	 89	69 <sup>a</sup>
5	 77	 90	80
6	 78	 91	60
7	 79	 92	71

8	 <b>80</b>	 <b>93</b>	63
9	 <b>81</b>	 <b>94</b>	77 <sup>b</sup>
10	 <b>82</b>	 <b>95</b>	62
11	 <b>83</b>	 <b>96</b>	77
12	 <b>84</b>	 <b>97</b>	81
13	 <b>85</b>	 <b>98</b>	80

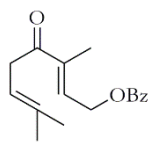
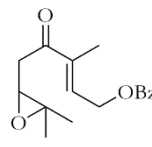
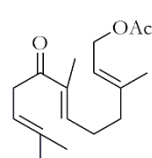
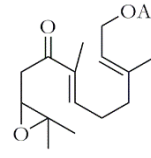
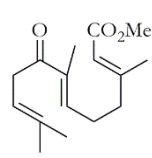
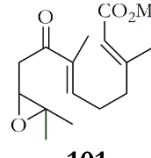
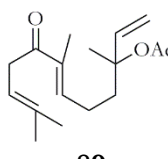
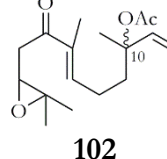
<sup>a</sup> 1:1 mezcla de estereoisómeros en C-10. <sup>b</sup> 1:1 mezcla de estereoisómeros en C-14

Por otra parte, la epoxidación regioselectiva de las correspondientes cetonas **86-98**, dio lugar a los precursores cetoepoxipoliprénicos **99-111** con diferentes tamaños y funcionalidades. Esta epoxidación regioselectiva no es sencilla debido a muchos factores. Uno de ellos es que la existencia de grupos cetona en posición C-5 favorecen la apertura catiónica del anillo de oxirano formado, siendo por lo tanto, estos compuestos inestables. Por ello los cetoepoxipoliprénos **99-104**, una vez

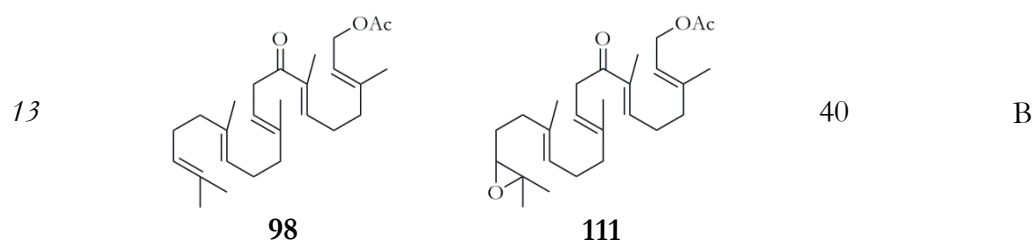
sintetizados se utilizan inmediatamente en el siguiente paso de reacción con el fin de evitar su progresiva descomposición.<sup>196</sup>

Por otro lado, fue necesario utilizar dos metodologías diferentes para llevar a cabo la reacción de epoxidación regioselectiva. El uso de una metodología depende de la longitud de la cadena y de cuantos dobles enlaces de la misma fuesen deficientes en electrones.

Tabla 6

Entrada	Cetona $\alpha, \beta$ -insaturada	Epóxido	Rend. %	Metodología
1	 86	 99	84	A
2	 87	 100	99	A
3	 88	 101	96	A
4	 89	 102	96 <sup>a</sup>	A

5			98	A
6			99	A
7			74	A
8			54	A
9			70 <sup>a</sup>	A
10			62	A
11			53	A
12			35	B



<sup>a</sup> 1:1 mezcla de estereoisómeros en C-10. <sup>b</sup> 1:1 mezcla de estereoisómeros en C-14. Método A: AMCPB (1 eq), NaHCO<sub>3</sub> (2 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Método B: 1. NBS (1 eq) en 1:1 THF/H<sub>2</sub>O 2. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq) en MeOH.

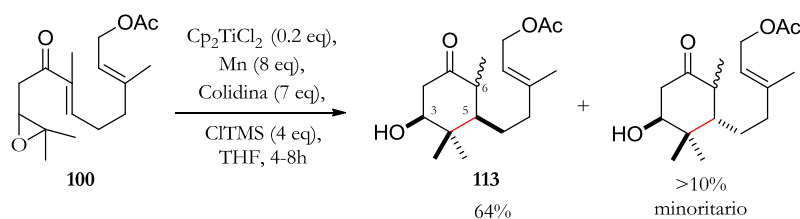
En general, el protocolo normal de epoxidación A con AMCPB (ácido metacloroperbenzóico), en presencia de NaHCO<sub>3</sub>, fue válido para la mayoría de los sustratos (**86-96**). Esto es debido a que en la mayoría de los casos el polipreno de partida presenta un único doble enlace no desactivado por la presencia de un grupo electron atractor cercano, obteniéndose los correspondientes cetoepoxipoliprenos **99-104** con rendimientos de excelentes a moderados, dependiendo la complejidad estructural del sustrato de partida. En el caso de las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas **105** y **109**, que presentan un dobles enlace no desactivado, la epoxidación es regioselectiva debido al impedimento estérico que presenta dicho doble enlace. En el caso de las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas **97** y **98**, que presentan dos dobles enlaces no desactivados y por lo tanto susceptibles de ser epoxidados, se empleó la metodología desarrollada por el grupo de Van Tamelen.<sup>196,197</sup> En este caso se forma la bromohidrina de forma regioselectiva en el doble enlace trisustituído terminal utilizando la mezcla NBS/H<sub>2</sub>O. Posterior tratamiento en medio básico permitió obtener los cetoepoxipoliprenos **110-111** con rendimientos razonables.

<sup>197</sup> E. E Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295.



## 2. CICLACIÓN BIOINSPIRADA DE LOS PRECURSORES CETOEPOXIPOLIPRENOS CATALIZADA POR Ti<sup>III</sup>

Para comprobar la hipótesis de trabajo, se decidió probar inicialmente la reactividad del cetoeoxipolipreno modelo **100**. Para ello se llevó a cabo la reacción de ciclación radicalaria catalizada por titanoceno(III), usando como regenerador la mezcla clorotrimetilsilano y 2,4,6-colidina (Esquema 111). Se obtuvo el monociclo **113** con un buen rendimiento.

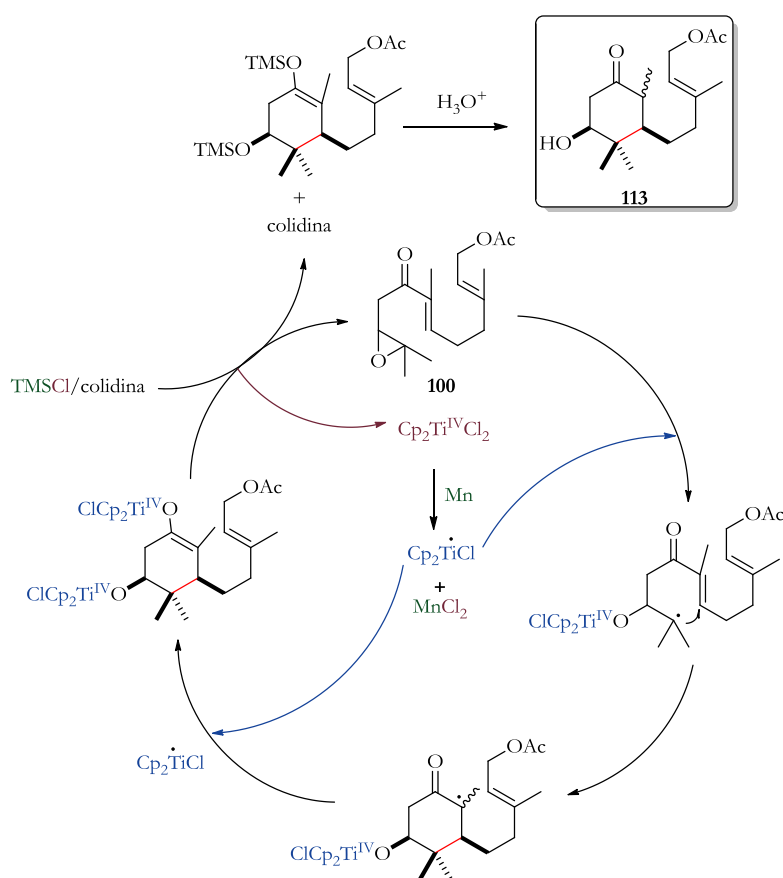


Esquema 111

Este resultado validó la hipótesis inicial. Se observó la adición del radical generado al alqueno de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada formándose el correspondiente carbociclo, pero no al segundo. Este resultado demostró que era posible controlar el número de carbociclos en un proceso de policiclación. Se observó una relación *cis* entre el grupo hidroxilo en C-3 y la cadena lateral en C-5, como suele ser habitual en procesos radicalarios mediados por titanoceno(III),<sup>198</sup> aunque también se pudo observar la formación, pero de manera muy minoritaria, del isómero *trans*. En ambos casos, el grupo metilo en posición C-6 se obtiene como mezcla de epimeros 1:1.

En base a la propuesta mecanística inicial y gracias a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en procesos catalizados por Ti(III), a partir de los resultados experimentales indicados podemos proponer el siguiente ciclo catalítico para este proceso (Esquema 112). Tras la generación del complejo de titanoceno(III) por reducción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  comercial con Mn, en primer lugar tendrá lugar la apertura homolítica del anillo de oxirano presente en la estructura, generando el radical terciario correspondiente. Este radical se adicionará al siguiente doble enlace presente en el epoxipolipreno. De esta manera, se formará el ciclo de seis miembros

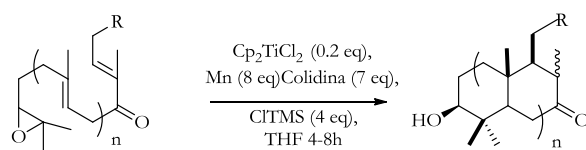
correspondiente, generando un radical en posición  $\alpha$  del grupo carbonilo. Dicho radical es capturado por una segunda molécula del complejo radicalario  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , dando lugar a un enolato de titanoceno(IV), que estabilizará el radical correspondiente. Este intermedio puede reaccionar a continuación con otras especies oxofílicas presentes en el medio, como la mezcla regeneradora  $\text{TMSCl}/2,4,6\text{-colidina}$ , generando sendas especies de titanoceno(IV), que pueden ser reducidas por manganeso, cerrando de esta manera el ciclo catalítico. El producto sililado formado de esta manera dará lugar, tras ser sometido a un procesado en medio ácido, al producto final **113**.



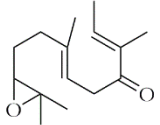
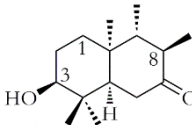
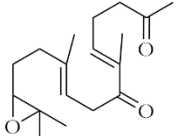
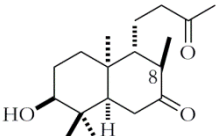
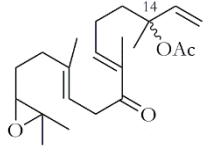
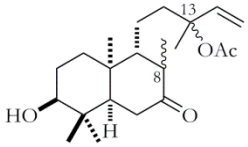
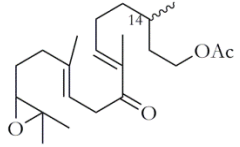
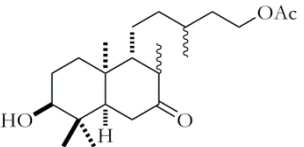
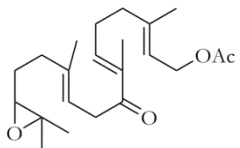
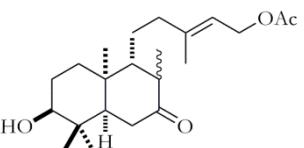
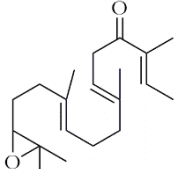
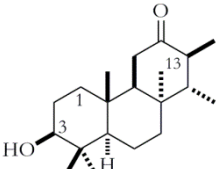
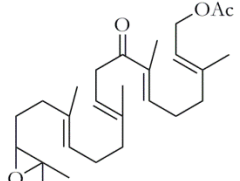
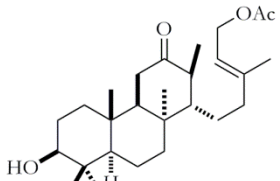
Esquema 112

Tras este resultado satisfactorio, decidimos extender dicha reacción de ciclación radicalaria mediada por titanoceno(III) en condiciones catalíticas al resto de cetoepoxipoliprenos **99-111**. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7



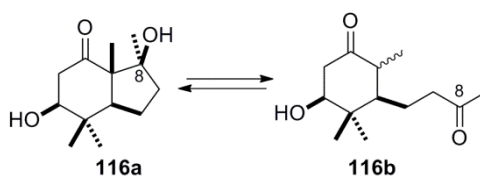
Entrada	Epóxido	Producto	Rend. %
1	<p style="text-align: center;"><b>99</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>112</b></p>	99 <sup>b</sup>
2	<p style="text-align: center;"><b>100</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>113</b></p>	64 <sup>b</sup>
3	<p style="text-align: center;"><b>101</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>114</b></p>	80
4	<p style="text-align: center;"><b>102</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>115</b></p>	67 <sup>c</sup>
5	<p style="text-align: center;"><b>103</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>116</b></p>	59
6	<p style="text-align: center;"><b>104</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>117</b></p>	45

7	 <b>105</b>	 <b>118</b>	67
8	 <b>106</b>	 <b>119</b>	60
9	 <b>107</b>	 <b>120</b>	56 <sup>b</sup>
10	 <b>108</b>	 <b>121</b>	59 <sup>b</sup>
11	 <b>109</b>	 <b>122</b>	58
12	 <b>110</b>	 <b>123</b>	41
13	 <b>111</b>	 <b>124</b>	48 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Los grupos metilo en posición  $\alpha$  de la cetona (C-6 or C-8) se obtuvieron en todos los casos como una mezcla de épimeros  $\alpha$ : $\beta$ . Ver la parte experimental para más detalle. <sup>b</sup> También se observa el isómero minoritario *trans* entre C-3 y C-5. <sup>c</sup> Mezcla 1:1 de épimeros en C-9 y en C-13. <sup>d</sup> Mezcla 9:1 de isómeros *trans-transoid-cis* y *trans-transoid-trans*.

Los cetoepoxipoliprenos **99-103**, que se caracterizan todos por poseer un grupo carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado en la posición C-5, dieron lugar a los correspondientes monociclos **112-116** con rendimientos de buenos a excelentes. Para el caso de los monociclos **112-115** se observa una relación *cis* entre el grupo hidroxilo en C-3 y la cadena lateral en C-5, como suele ser habitual en procesos radicalarios mediados por titanoceno(III).<sup>198</sup>

Estos resultados demuestran la validez de la hipótesis para procesos de monociclación, independientemente de la naturaleza de la cadena lateral. La única excepción fue el compuesto **103**, en el que sí se observó adición al grupo carbonilo en posición C-8 a través del radical intermedio o el enolato final de titanoceno(IV), para generar el aldol **116**. En algunos ensayos se detectó también la presencia del monociclo **116b** de forma minoritaria, sugiriendo la existencia de un equilibrio entre los compuestos **116a** y **116b**, aunque la especie favorecida es el aldol **116a**.

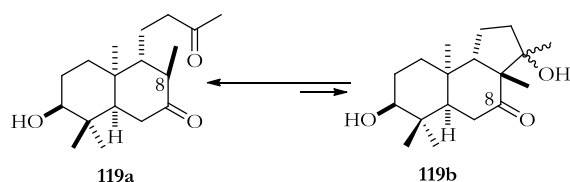


Esquema 113

Para comprobar la influencia de la posición del grupo carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado en los procesos de ciclación llevamos a cabo ciclación sobre el compuesto **104**. Dicho compuesto sufrió de nuevo una ciclación tipo Michael pero en este caso se obtuvo exclusivamente el ciclopentano **117**. Este resultado demuestra que la posición del carbonilo es esencial para el éxito de nuestra hipótesis de trabajo.

En estas condiciones de reacción los cetoepoxipoliprenos **105-109**, que se caracterizan por tener la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada en posición C-9, dieron lugar a los biciclos **118-122**, sin que se observase en ningún caso la adición del radical bicíclico al siguiente alqueno presente en la estructura. El compuesto **119**, al igual que en el

caso del compuesto **116**, se obtuvo como mezcla de dos compuestos (**119a** y **119b**). Sin embargo, en presencia de trazas de ácido o base, el compuesto **119b** evoluciona para generar el isómero **119a**, que constituye así el producto exclusivo de esta ciclación (Esquema 114).



Esquema 114

Todos estos compuestos bicíclicos son esqueletos terpénicos muy interesantes, que pertenecen a la familia de los drimanos y los labdanos. Como mencionamos en los antecedentes suelen ser productos naturales que presentan importantes actividades biológicas (ver Figura 15). Sin embargo, la fusión interanular de la decalina base de dichas estructuras suele ser *trans*, en nuestro caso observamos que todas las estructuras bicíclicas presentaron fusión interanular *cis*. Este inesperado modelo de fusión interanular pudo determinarse en base a estudios nOe 1D y 2D. Así, el grupo carbonilo presente en la estructura parece controlar el curso estereoquímico de la reacción, generando exclusivamente decalinas con unión interanular tipo *cis* en todos los casos, independientemente de la presencia o no de una cadena lateral. La obtención de decalinas *cis* a partir de adiciones a dobles enlaces con configuración *E* no tiene precedentes en química radicalaria.

La confirmación definitiva de esta inesperada estereoquímica se llevó a cabo mediante la resolución de la estructura por difracción de rayos-X del *p*-nitrobenzoato **125**, derivado del biciclo **118**. Esta estructura nos permitió además asignar la configuración relativa de la cadena lateral en C-9 (Figura 19).

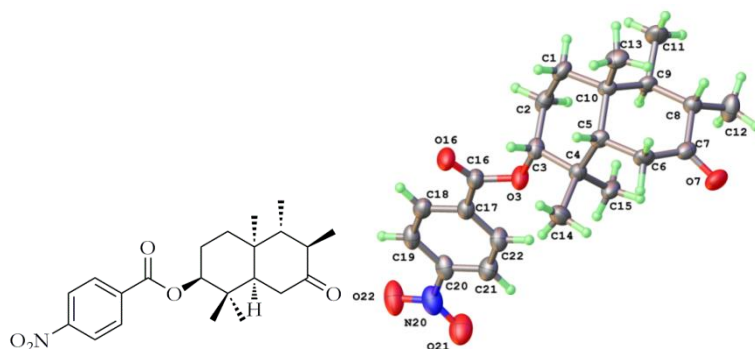


Figura 19

Por último, los cetoepoxipoliprenos **110-111**, que se caracterizan por tener la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada en posición C-13, dieron lugar a los correspondientes triciclos **123** y **124** con buenos rendimientos teniendo en cuenta la complejidad del proceso, y sin que se observase la adición del radical al alqueno adicional presente en la estructura. Mediante experiencias nOe 1D y 2D pudimos demostrar la estereoquímica de la fusión interanular de estos compuestos (Figura 20 y Figura 21).<sup>196</sup> En este caso, el solapamiento en  $^1\text{H}$  RMN de las señales de los grupos metilo obligó a realizar los estudios sobre los derivados **126** y **127**. Por analogía, pudimos determinar que los triciclos **123** y **124** presentan una fusión *trans* en la primera decalina, y una fusión *cis* en la segunda decalina, lo cual sugiere que la estereoquímica de la reacción observada es intrínseca a la reacción de adición del radical cuando el grupo carbonilo está presente.

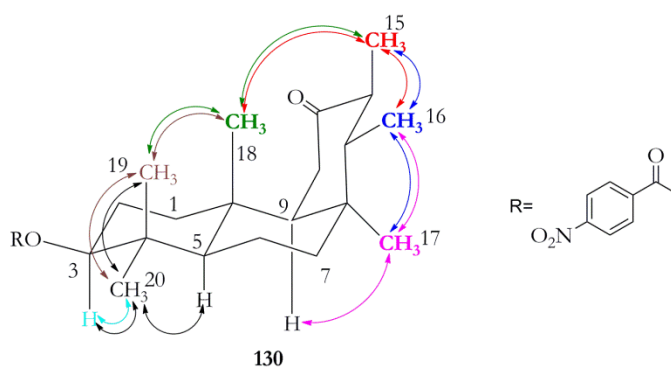


Figura 20

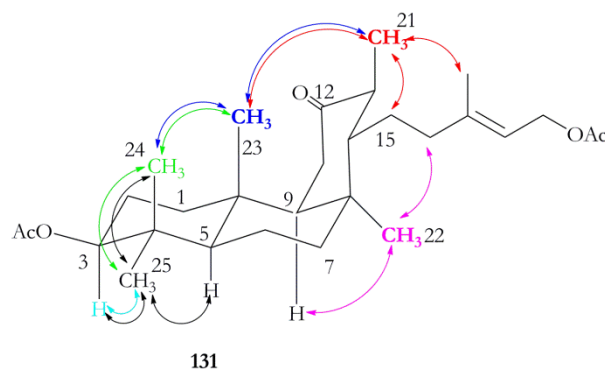


Figura 21

Los resultados descritos hasta el momento demuestran que se ha conseguido desarrollar una nueva metodología sintética basada en ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno(III) que permite controlar de forma eficiente el proceso de ciclación, generando productos mono-, bi- y tricíclicos que puedan presentar cadenas adicionales de tipo poliprénico. Estos resultados constituyen un hecho sin precedentes en bibliografía. Además, los rendimientos observados están en concordancia, e incluso en algún caso son superiores, con los obtenidos en ciclaciones radicalarias bioinspiradas descritas previamente.<sup>198</sup> Por otro lado, estos procesos son también estereoselectivos. La única excepción es el grupo metilo en posición  $\alpha$  de la cetona (C-6 y C-8). Estos productos (**112-115** y **120-122**) se obtienen como una mezcla de epímeros en dichas posiciones. Este pequeño inconveniente tiene poca influencia, ya que por lo general esta posición se suele modificar en los siguientes pasos de síntesis, en la preparación de productos de interés.

<sup>198</sup> Ver referencias: 78, 87, 89, 97, 104, 107 y 112



### 3. CÁLCULOS TEÓRICOS<sup>199</sup>

Para avanzar en la comprensión de estas inesperadas quimio- y estereoselectividades, se han realizado cálculos teóricos<sup>196</sup> de tipo DFT (Gaussian 09)<sup>200</sup> a nivel B3LYP.<sup>201</sup> Aunque las conformaciones fueron optimizadas completamente mediante la técnica del gradiente, los estados de transición o intermedios se evaluaron a través de un cálculo de la frecuencia. Por su parte, las energías libres de reacción (valores  $\Delta G$ ) se obtuvieron tomando en cuenta las energías de punto cero, el movimiento térmico y la contribución de la entropía en condiciones normales (temperatura de 298.15 K, y presión de 1 atm). Se va a centrar la discusión en los valores entálpicos correspondientes.

El punto clave para este estudio teórico es una selección adecuada de las especies activas del ciclo catalítico. Así, se usó el cetoepoxipolipreno **CXXXVI** (ver Esquema 115) como modelo y se analizó la capacidad de coordinación del grupo epóxido<sup>11</sup> y del grupo carbonilo a diferentes complejos de titanoceno(III) oxofílicos. Para los cálculos se ha tenido en cuenta que todos los posibles intermedios se mantengan coordinativamente saturados para evitar en la medida de lo posible sesgos artificiales durante los cálculos.

En este contexto, el reactivo 2,4,6-colidina presente en el medio de reacción puede ser un ligando para el titanoceno(III). Experimentos control, donde se usaron cantidades estequiométricas de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.5 eq) en ausencia de 2,4,6-colidina, dieron lugar a las mismas estereoselectividades (aunque con bajo rendimiento) que las que se observan usando el protocolo catalítico descrito. Por lo tanto en estos cálculos teóricos no se tendrá en cuenta el efecto de la 2,4,6-colidina, ya que no interfiere con la especie activa del ciclo catalítico. Por otro lado y teniendo en cuenta que el disolvente del medio de reacción es THF, es posible que moléculas de THF sean las responsables de ocupar las vacantes vacías de coordinación de los complejos

---

<sup>199</sup> Estos estudios fueron llevados a cabo por el Prof. Antonio Mota, del Dpto de Q. Inorgánica, U. de Granada.

<sup>200</sup> Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

<sup>201</sup> a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

durante todo el ciclo catalítico, por ello se ha considerado como ligando adicional cuando ha sido posible.<sup>202</sup>

El grupo del profesor Gansäuer demostró experimentalmente que la coordinación de epóxidos a  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  esta acompañada por la disociación del anión cloruro para formar la especie activa catiónica.<sup>203</sup> Por esta razón seleccionamos una serie de complejos catiónicos de titanoceno(III) como especies activas en nuestro ciclo catalítico. De esta manera, se garantiza además un tratamiento homogéneo de las energías y se evitan separaciones de carga artificiales. Finalmente, se seleccionó como especie clave del ciclo catalítico el complejo  $\text{Cp}_2\text{Ti}^+(\text{THF})_2$ .

Después de un exhaustivo muestreo de las energías de coordinación de la estructura modelo **CXXXVI** y  $\text{Cp}_2\text{Ti}^+(\text{THF})$ , y de las conformaciones con diferentes estructuras y geometrías de enlace (Esquema 115), concluimos que el complejo **CXXXVII**, en el que el compuesto estaba coordinado al grupo carboxilato, está ligeramente favorecido en términos de energía libre (3.6 kcal/mol). Como era de esperar, el complejo que posee ambos grupos epóxido y cetona coordinados simultáneamente a  $\text{Cp}_2\text{Ti}^+$  (**CXXXVIII**) es 11 kcal mol<sup>-1</sup> más favorable, considerándose el estado de mínima energía del sistema.<sup>204</sup>

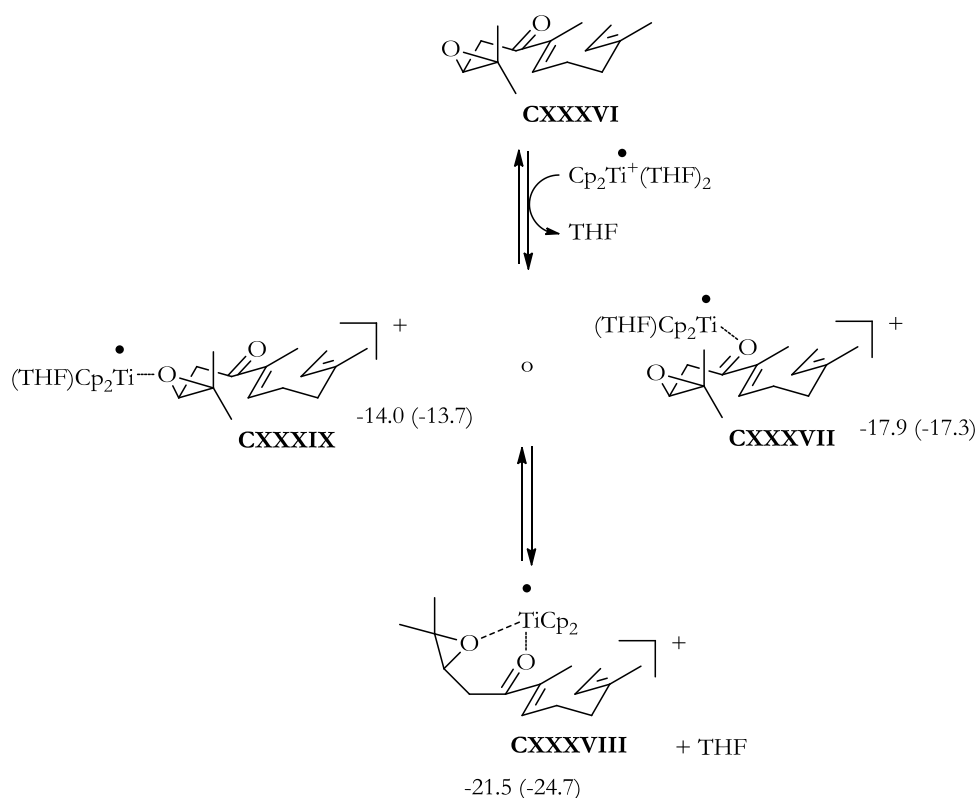
---

<sup>202</sup> a) A. Gansäuer, C. Kube, K. Daasbjerg R. Sure, S. Grimme, G. D. Fianu, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1663; b) S. P. Morcillo, A. Martínez-Peragón, V. Jakoby, A. J. Mota, C. Kube, J. Justicia, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2211.

<sup>203</sup> A. Cangönül, M. Behlendorf, A. Gansäuer, A. M. van Gastel, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11859.

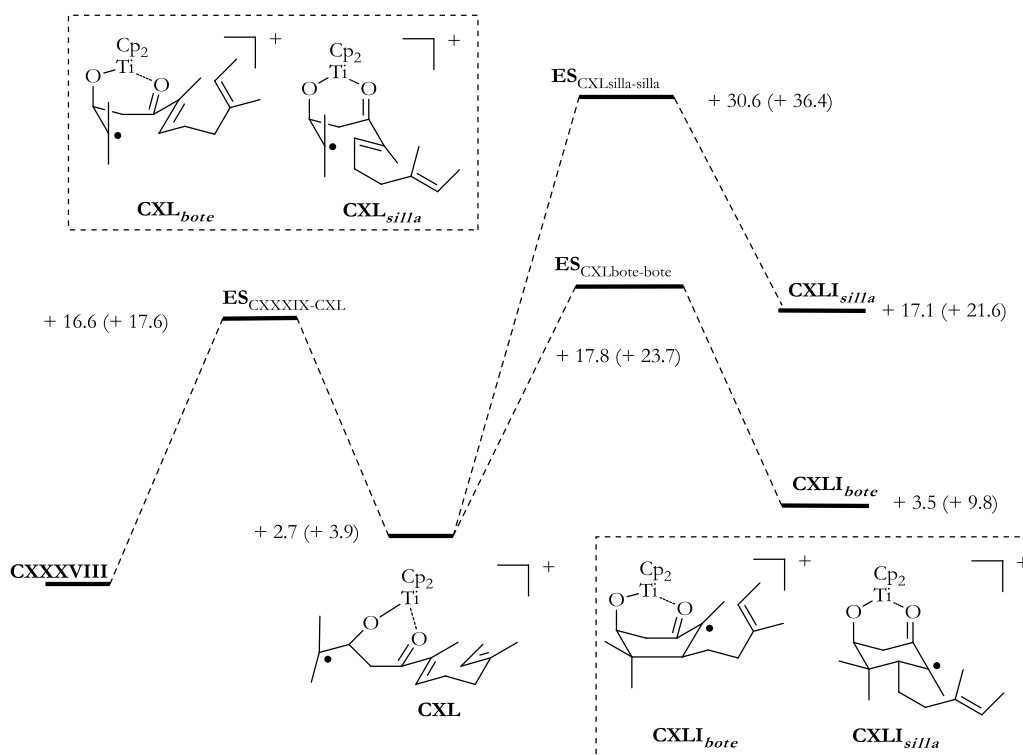
<sup>204</sup> Nosotros consideramos en este caso la proximidad de una molécula de THF al complejo. Cuando se elimina esta premisa de los cálculos el sistema es 3.7 kcal mol<sup>-1</sup> más favorable en términos de energía libre.

UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O,Ti) E + ZPE (kcal mol<sup>-1</sup>) (G)



Esquema 115

La apertura homolítica del epóxido de dichos complejos (**CXXXVII-CXXXIX**) conduce a un radical terciario capaz de dar ciclaciones radicalarias de tipo *6-endo-trig*, para generar compuestos monocíclicos. Por tanto, centramos nuestra atención en estos intermedios, especialmente en **CXXXVIII**, teniendo en cuenta su estabilidad termodinámica. La apertura homolítica del epóxido del complejo **CXXXVIII** para generar el radical **CXL** es ligeramente endotérmica y su energía de activación calculada es de 16.6 kcal mol<sup>-1</sup> (ver Esquema 116).

UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O,Ti) E + ZPE (kcal mol<sup>-1</sup>) (G)

Esquema 116

Se exploraron diferentes procesos de ciclación a partir del radical **CXL** para obtener el radical de tipo monocíclico **CXLI**. Para esta estructura rígida se encontró un único estado de transición tipo silla y otro tipo bote, siendo este estado de transición el que presenta una energía más baja (**CXL<sub>bote</sub>** = 17.8 kcal mol<sup>-1</sup>). La ciclación es ligeramente endotérmica (3.5 Kcal mol<sup>-1</sup>) en comparación con la ciclación a partir del intermedio **CXLI<sub>silla</sub>**, que es altamente desfavorable (17.1 kcal mol<sup>-1</sup>). Estos valores calculados se pueden explicar en base a las geometrías requeridas por los intermedios **CXL** en el estado de transición (Figura 22). Para el estado de transición de **CXL<sub>bote</sub>** a **CXLI<sub>bote</sub>** la geometría del sistema permite una conjugación entre el alqueno y el grupo carbonilo activado por titanoceno(IV), estando la adición radicalaria altamente favorecida. Por otro lado, en el estado de transición de **CXL<sub>silla</sub>** a **CXLI<sub>silla</sub>** el alqueno rota interrumpiendo así la conjugación, y por tanto desfavoreciendo la adición del radical.

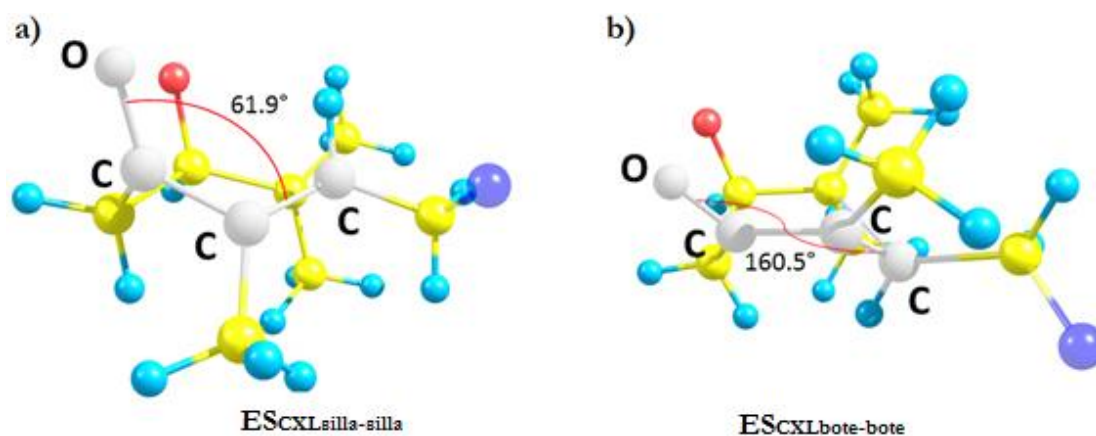
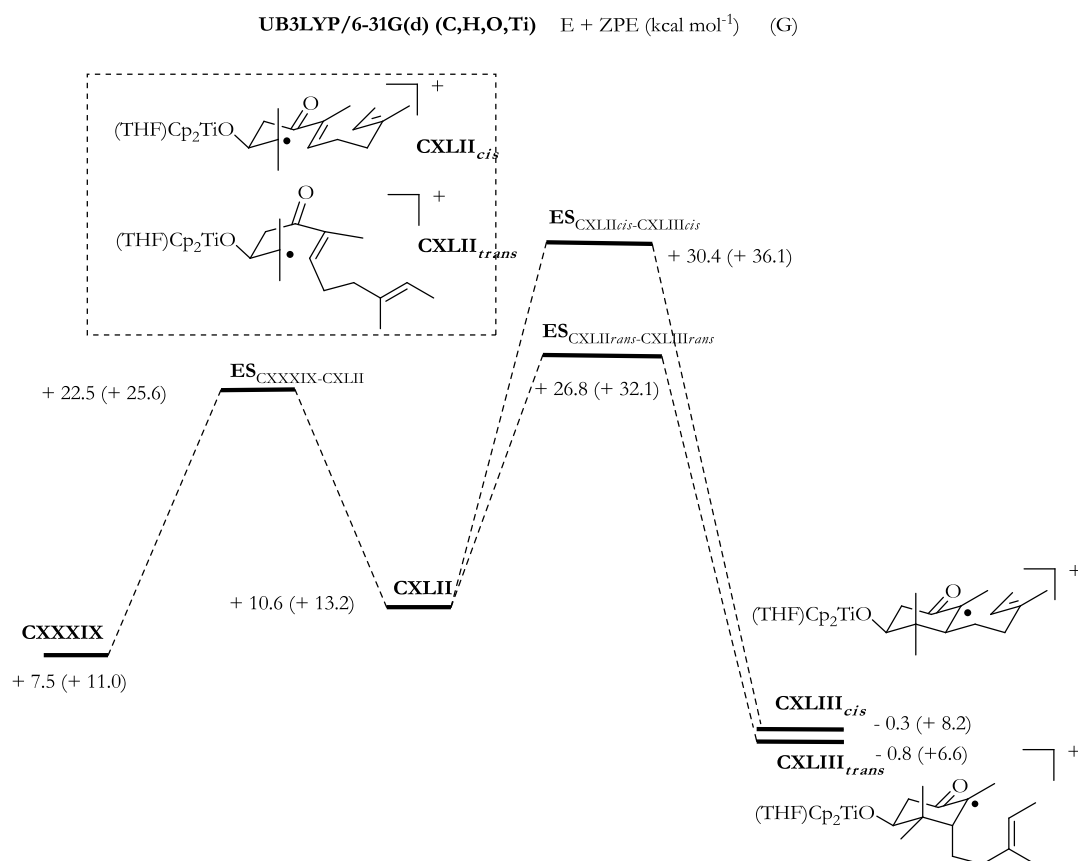


Figura 22

Teniendo en cuenta las modestas energías de enlace calculadas anteriormente (Esquema 115), sería posible encontrar, a temperatura ambiente, una situación de equilibrio dinámico, siendo posible una aplicación del principio de Curtin-Hammett. Para descartar esta posibilidad se decidió estudiar el comportamiento del radical **CXLII** (Esquema 117), que deriva del complejo **CXXXIX**, el cual que no está sujeto a la plantilla y esta desfavorecida termodinámicamente por 11 kcal mol<sup>-1</sup>. La energía de activación más baja (16.2 kcal mol<sup>-1</sup> referida a **CXLII**) corresponde al proceso de monociclación para obtener el radical de tipo monocíclico **CXLIII<sub>trans</sub>**, el cual presenta una estereoquímica *trans* opuesta a la observada experimentalmente. Sin embargo, la diferencia entre la energía de activación para los procesos más desfavorables (**CXLIII<sub>cis</sub>** y **CXLIII<sub>trans</sub>**) es de menos de 2 kcal mol<sup>-1</sup>. Los resultados experimentales, donde el radical de tipo monociclo final presenta una relación *cis* entre el grupo hidroxilo en C-3 y la cadena lateral en C-5, se pueden explicar por tanto mediante un efecto plantilla derivado de la capacidad de coordinación del catalizador de titanio. Dicho camino de reacción está favorecido globalmente en 9 kcal mol<sup>-1</sup>.



Llegados a este punto se calculó la densidad de spin del monociclo clave **CXLI<sub>bote</sub>**, durante el proceso de ciclación, después de la ciclación demostrando que el electrón se encuentra principalmente en el átomo de carbono (aparatado c de la Figura 23) y por lo tanto podría ser capaz de promover adiciones radicalarias posteriores.

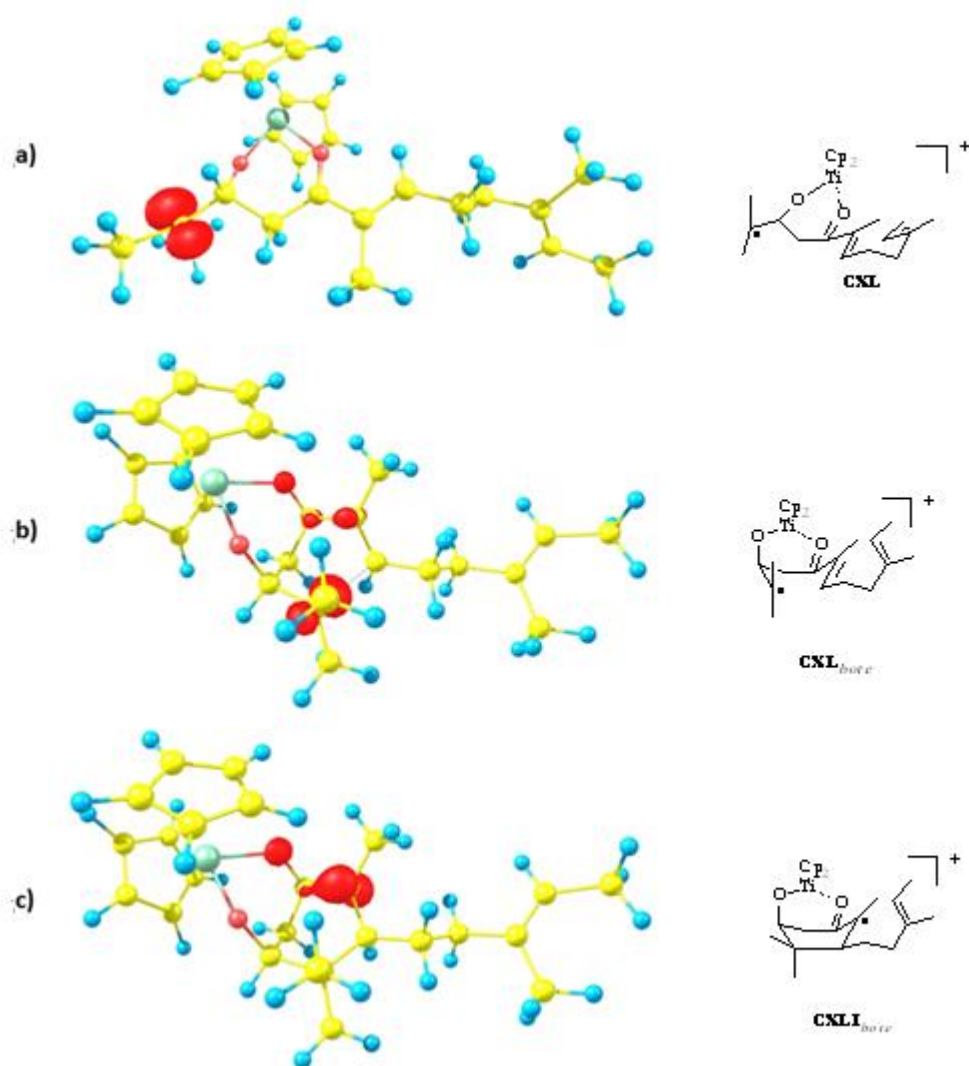


Figura 23

En este punto, examinamos tres posibles reacciones posteriores que podía llevar a cabo el radical **CXLI<sub>bote</sub>**, (Figura 24):

- a) una segunda adición del radical sobre un alqueno
- b) abstraer un átomo de hidrógeno de moléculas de disolvente (THF)
- c) reaccionar con otra molécula de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$

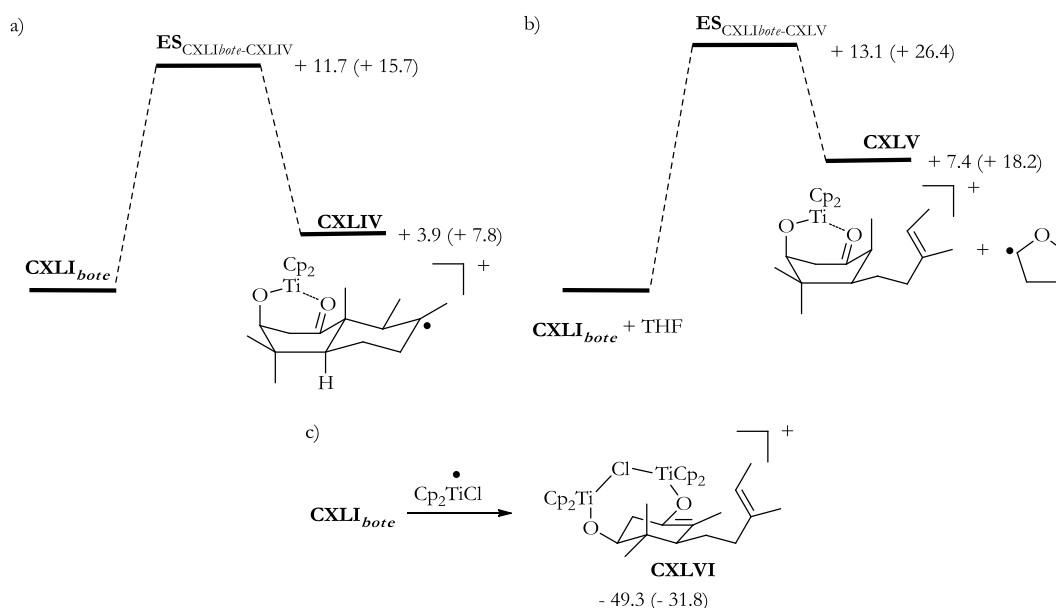
UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O,Ti) E + ZPE (kcal mol<sup>-1</sup>) (G)

Figura 24

En el primer caso, la estructura con plantilla **CXLI<sub>bote</sub>**, sólo puede ciclar por la cara  $\beta$  para generar el biciclo **CXLIV** (ver apartado (a) de la Figura 24). Esta reacción es ligeramente endotérmica (3.9 kcal mol<sup>-1</sup>) y presenta una energía de activación moderada (11.7 kcal mol<sup>-1</sup>). Por tanto, se puede considerar que la reacción de ciclación es reversible<sup>205</sup> y el intermedio monocíclico **CXLI<sub>bote</sub>**, domina el equilibrio.

En el segundo caso, el disolvente (THF) se puede considerar como una fuente de átomos de hidrógeno (ver apartado (b) de la Figura 24). Por tanto, el radical **CXLI<sub>bote</sub>** se puede desactivar mediante una reacción de transferencia de átomos de hidrógeno desde el THF. Dicha posibilidad se exploró para poder explicar por que el intermedio **CXLI<sub>bote</sub>** no tiene la capacidad de continuar el proceso de ciclación. Se encontró un estado de transición en donde un átomo de hidrógeno se puede transferir al átomo de carbono. También se encontró un estado de transición donde se transfiere un átomo de hidrógeno al átomo de oxígeno, pero su energía calculada fue mucho más alta (19.0 Kcal mol<sup>-1</sup>). Por tanto, la posibilidad de que el radical **CXLI<sub>bote</sub>** pueda abstraer un átomo de hidrógeno de moléculas del

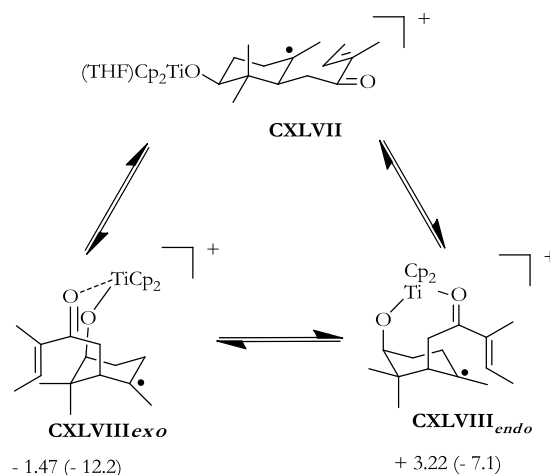
<sup>205</sup> Está descrito que adiciones radicalarias de radicales enoles son reversibles: B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.



disolvente, que está desfavorecida energéticamente ( $7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), podría explicar los resultados experimentales solamente si asumimos que el radical que deriva del THF difunde irreversiblemente en el propio disolvente (**CXLV**).

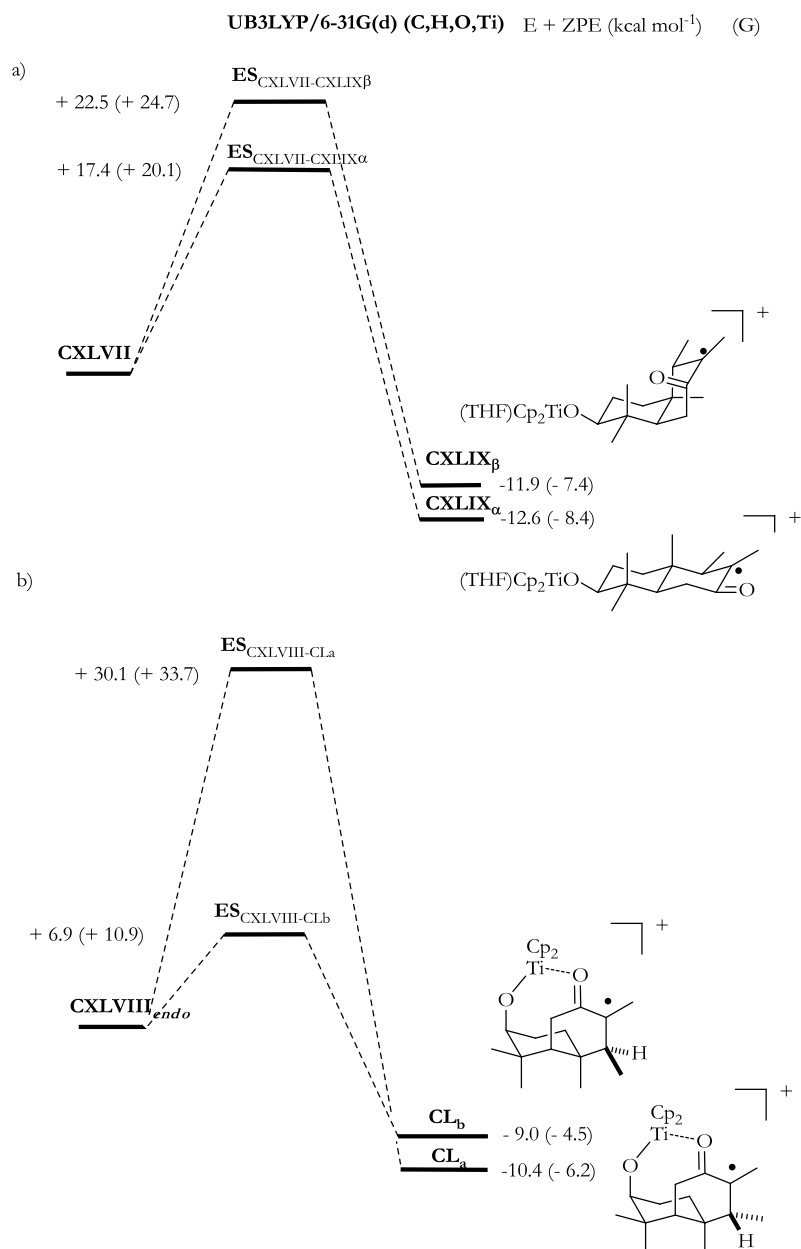
Por último, como se propuso en la hipótesis de trabajo, la reacción directa del radical **CXLI**<sub>bote</sub> con otra especie radicalaria,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , presente en el medio de reacción (ver apartado (c) de la Figura 24), presenta una barrera despreciable y es altamente exotérmica ( $-43,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Este resultado justificaría por que no se observaron ciclaciones posteriores nunca. Finalmente, el compuesto monocíclico final puede obtenerse mediante la reacción de los alcóxidos titanoceno(IV) **CXLVI** con otras especies oxófilicas tales como  $\text{TMSCl}$ . Los cloruros de  $\text{Ti(IV)}$  así resultados pueden ser reducidos por el polvo de manganeso cerrando así el ciclo catalítico.

Todos los resultados anteriores se pueden extrapolar al resto de ciclaciones descritas. Sin embargo, la razón de la estereoselectividad *cis* observada en los procesos de bi- y triciclación no está clara. En el estudio de las biciclaciones se usó como modelo el radical monocíclico **CXLVII**. Esta especie está en equilibrio con dos posibles plantillas  $\text{Ti-CXLVIII}$  (Esquema 118), las cuales están favorecidas en términos de energía libre, especialmente la forma **CXLVIII**<sub>exo</sub> ( $-12.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Es de destacar que el coste energético para que el grupo carbonilo se disocie y se rompa la plantilla es bajo, permitiendo una interconversión entre entre las plantillas **CXLVIII**<sub>exo</sub>-**CXLVIII**<sub>endo</sub> a temperatura ambiente, ya sea a través del radical **CXLVII** o a través de una rotación directa (Esquema 118).

UB3LYP/6-31G(d) (C,H,O,Ti) E + ZPE (kcal mol<sup>-1</sup>) (G)

Esquema 118

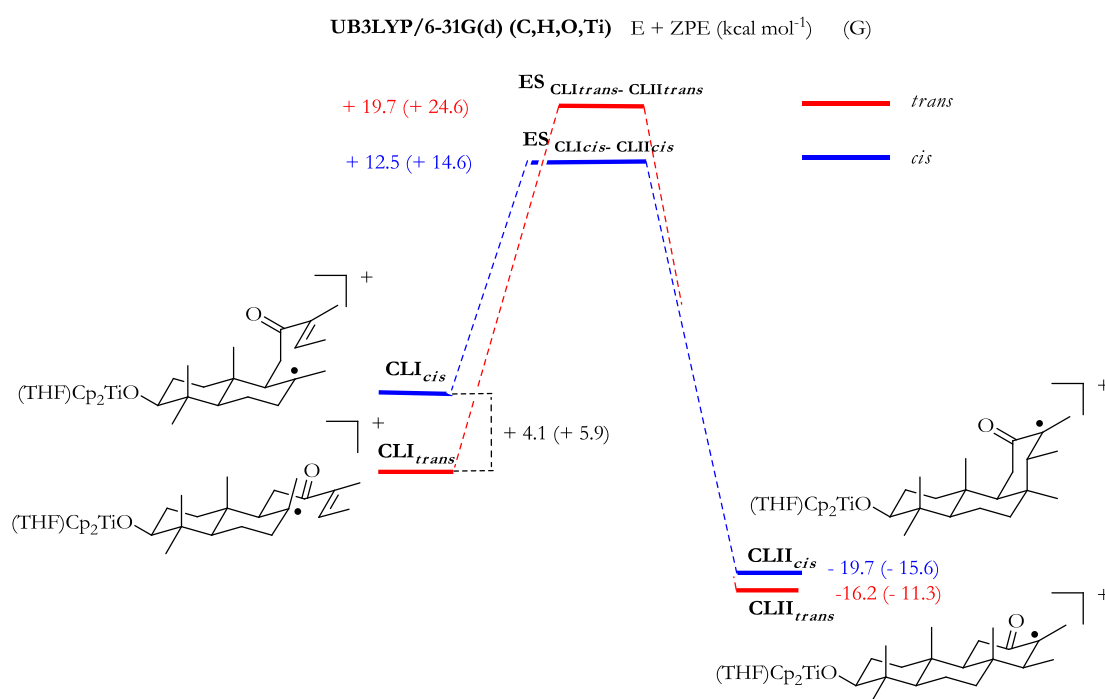
Como se puede observar en el apartado a) del Esquema 119, las energías de activación para la formación del producto bicíclico **CXLIX** a partir del **CXLVII** conduce principalmente a decalinas *trans*, en discrepancia con la estereoquímica observada experimentalmente. Sin embargo, el intermedio **CXLVIII<sub>endo</sub>** sólo puede evolucionar hacia el producto *cis* (ver apartado b) del Esquema 119). Curiosamente, en este caso se encontrarán dos estados de transición que conducen a dos diastereoisómeros **CLa** y **CLb**. El estado de transición para el diastereoisómero **CLb** es el de más baja energía (6,9 kcal mol<sup>-1</sup>), lo que concuerda con lo obtenido experimentalmente para el biciclo **118**.



Esquema 119

Por otra parte, la formación de la fusión *cis* en compuestos tricíclicos no se puede deber a un efecto plantilla, ya que desde un punto de vista estructural esto no es viable. Para estudiar este caso se utilizó como modelo el biciclo **CLI**. Se calcularon los dos mecanismos de reacción para obtener el triciclo con estereoquímica *cis* o *trans* en la última decalina. Como se ve en el Esquema 120, el camino (desde **CLI<sub>cis</sub>** a **CLII<sub>cis</sub>**) para obtener una unión interanular *cis* esta favorecida, debido a un estado de transición de baja energía (12.5 kcal mol<sup>-1</sup>), aunque para ello se necesite una preorganización de **CLI<sub>trans</sub>** a **CLI<sub>cis</sub>** de solo 4.1

kcal mol<sup>-1</sup>. La razón de la baja energía de dicho estado de transición parece derivar de una minimización de las interacciones 1,3-diaxiales al generarse el nuevo ciclo. En este caso, el intermedio en el estado de transición **CLI<sub>cis</sub>-CLII<sub>cis</sub>** adopta una estructura distorsionada que disminuye ligeramente las interacciones. En el caso del estado de transición **CLI<sub>trans</sub>-CLII<sub>trans</sub>**, las interacciones 1,3-diaxiales desfavorables entre los grupos metilo son inevitables, lo que provoca un aumento en su energía que lo hace más desfavorable.



En resumen, los cálculos teóricos mostrados a lo largo de esta sección demostraron que la presencia del grupo cetona es fundamental para dos procesos:

1. Es capaz de evitar reacciones de ciclación posteriores, estabiliza los radicales intermedios generados tras la ciclación y puede reaccionar con especies de radicales oxófilicas en el medio de reacción.
2. La estereoquímica *cis* que aparece en la última reacción de ciclación se debe a que el grupo carbonilo presente en la el polipreno fuerza el camino de reacción a través de la cara  $\beta$ . Este hecho es debido a los

efectos plantilla, para las estructuras bicíclicas, y/o efectos conformacionales, para las estructuras tricíclicas.

#### 4. APLICACIONES SINTÉTICAS

Como hemos demostrado en la presente tesis doctoral, las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas situadas en posiciones adecuadas de la cadena poliprélica pueden controlar dos características clave en la síntesis de terpenos naturales: i) el número de carbociclos, y ii) la estereoquímica de la ciclación. Por tanto, y como ejemplo de la utilidad de este nuevo protocolo, hemos llevado a cabo la síntesis de varias estructuras terpénicas (Figura 25) utilizando algunos de los productos de ciclación previamente descritos (Tabla 7).

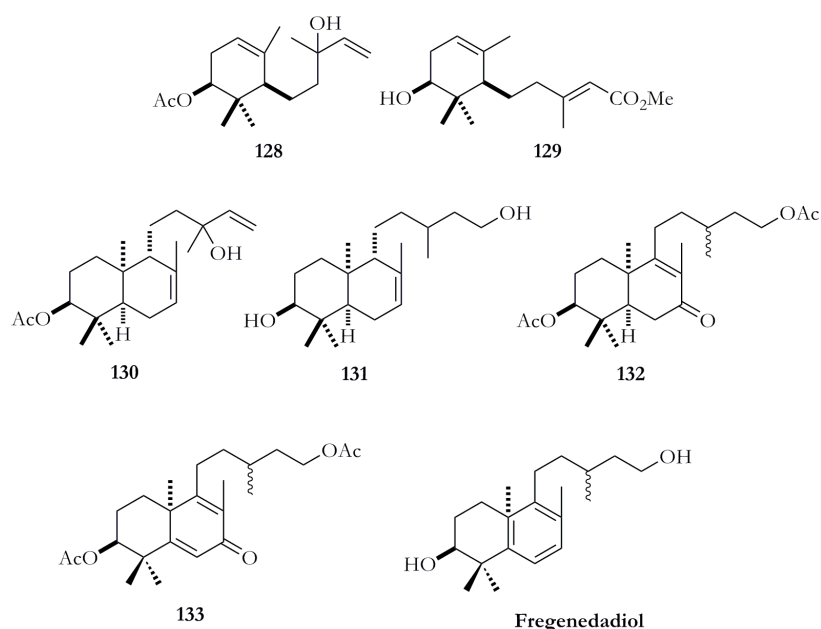
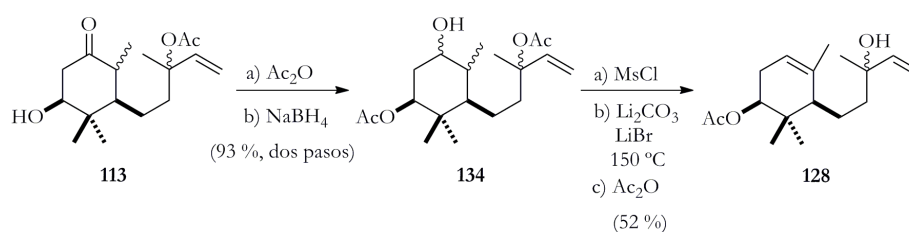


Figura 25

En este sentido, las estructuras monocíclicas **112-115** (ver Tabla 7) son sintones muy versátiles y pueden ser fácilmente transformados en diferentes estructuras terpénicas. Un ejemplo es la síntesis del sesquiterpeno **128**, aislado a partir de la planta *Astermisia chamaemelifolia*.<sup>206</sup> Su síntesis se llevó a cabo a partir de monociclo **113** (Esquema 121). En primer lugar se protegió el grupo hidroxilo en C-

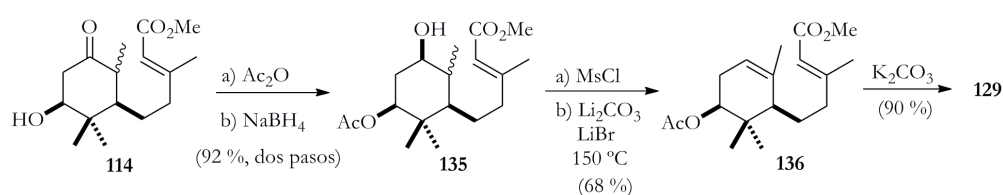
<sup>206</sup> a) J. A. Marco, J. F. Sanz-Cervera, M. D. Morante, V. García-Lliso, J. Vallés-Xirau, J. Jakupovic, *Phytochem.* **1996**, *41*, 837; b) J. Uttaro, G. Audran, E. Palombo, H. Monti, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5407.

3 en forma de acetato, para posteriormente reducir el grupo carbonilo en C-1. De esta forma se obtuvo el diacetato **134** en dos pasos de reacción, con un excelente rendimiento global (93 %). Posteriormente, el grupo hidroxilo se mesiló y se eliminó por tratamiento en medio básico, para proporcionar el correspondiente alqueno trisustituído con buen rendimiento (61 %, en dos etapas). Por último, la acetilación selectiva de grupo hidroxilo secundario, hidrolizado durante el tratamiento básico anterior, nos proporcionó el producto natural **128**, en sólo 5 pasos a partir de **113** y con un rendimiento global 48 %.



Esquema 121

Por otra parte, el sesquiterpeno **129**, obtenido a partir de la planta *Celistopholis glauca*,<sup>207</sup> se preparó a partir del producto de ciclación **114** (ver Esquema 122) usando un procedimiento similar al caso anterior en sólo 5 pasos de síntesis (57 % de rendimiento global). Esta nueva estrategia nos permite un acceso a terpenoides naturales de forma sencilla, con excelentes rendimientos y un número razonable de etapas sintéticas, lo que demuestra la gran utilidad de nuestra metodología.

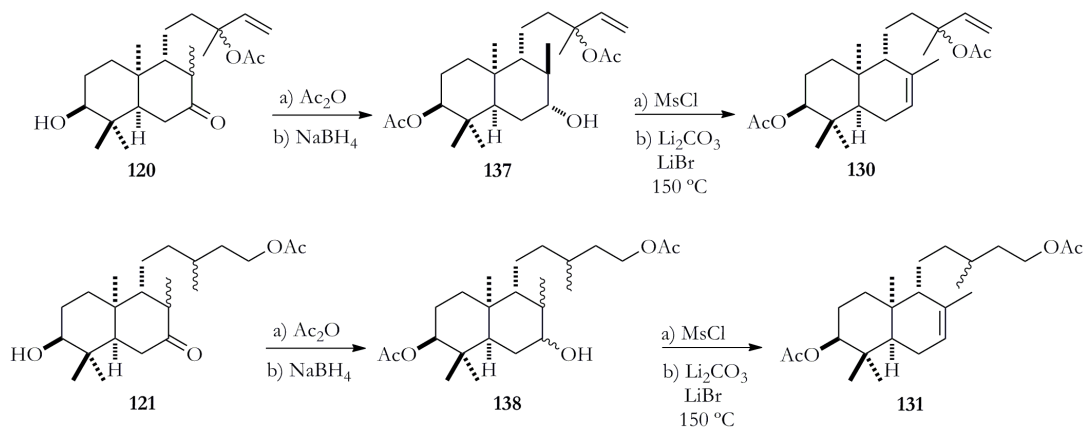


Esquema 122

Una estrategia similar nos ha permitido preparar las estructuras terpénicas con fusión *cis* **130** y **131**, a partir de los correspondientes biciclos **120** y **121**. Como hemos visto anteriormente, estos compuestos están estructuralmente relacionados

<sup>207</sup> J. T. Etsé, A. I. Gray, P. G. Waterman, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 314.

con labdanos naturales,<sup>208,209</sup> y se ha sugerido que sus actividades biológicas pueden incrementarse e incluso ser diferentes debido a la fusión interanular *cis*,<sup>179</sup> con respecto a las que presentan sus análogos con fusión *trans*.

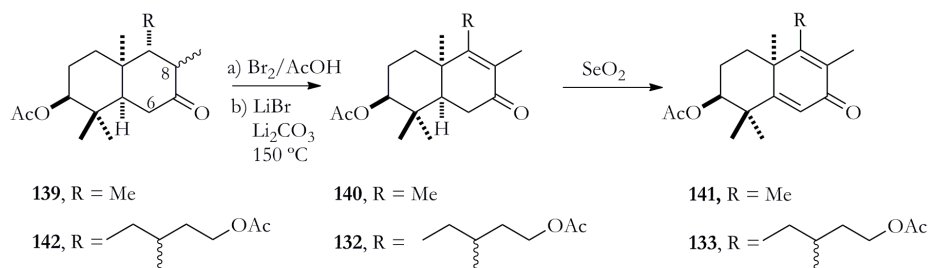


Esquema 123

A parte de estos procesos de eliminación, la deshidrogenación de ciclohexanonas presentes en los compuestos **112-124** puede dar lugar a interesantes sintones terpénicos. Así, por ejemplo, decidimos explorar dichas posibilidades con un compuesto modelo, el derivado acetilado **139** del bicyclo **118**. De esta manera pudimos conseguir una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada del tipo **140**. Para ello, primero se introduce un átomo de bromo en la posición  $\alpha$  más sustituida de la cetona, en este caso C-8, que posteriormente se eliminará en medio básico. En el caso de que la reacción no sea controlada es posible introducir un átomo de Br tanto en C-8 como en C-6, que nos conduciría a la cetona doblemente  $\alpha,\beta$ -insaturada **141**. Este último proceso no suele ser satisfactorio para obtener cetonas del tipo **141**, ya que la eliminación del Br en C-6 conduce a subproductos. Así, para obtener los dos dobles enlaces conjugados la mejor opción es introducirlos secuencialmente en la estructura. Así, a partir del compuesto **140** se pudo introducir de forma controlada un segundo doble enlace trisustituído usando  $\text{SeO}_2$ , para dar el compuesto **141**.<sup>196</sup>

<sup>208</sup> F. Bohlmann, C. Zdero, E. Hoffmann, P. K Mahanta.; W. Dorner, *Phytochem.* **1978**, *17*, 1917.

<sup>209</sup> J. De Pascual Teresa, J. G. Urones, P. Basabe, M. A. Muñoz, I. S. Marcos, *Phytochem.* **1985**, *24*, 791..



Esquema 124

Los compuestos **140** y **141** están relacionados con los compuestos dri-8-en-7-ona<sup>210</sup> y dri-5,8-dien-7-ona,<sup>211</sup> que son interesantes sintones para la preparación de drimanos. La misma secuencia de reacción se llevó a cabo con el bicyclo **142**, obteniéndose la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **132** con buen rendimiento, que como hemos visto está estructuralmente relacionada con labdanos conocidos, como el ácido rinocerontico (ver la Figura 15). La segunda etapa de oxidación nos proporcionó el compuesto **133**, un precursor en la síntesis de fregenedadiol,<sup>212</sup> un diterpeno bicíclico que contiene un anillo aromático (ver Figura 25).

En resumen, la presencia del grupo carbonilo en estructuras poliprenílicas permite controlar el número de carbociclos independientemente del número de insaturaciones en la estructura. Además es un grupo funcional versátil, porque posibilita la introducción de otros grupos funcionales, como un doble enlace trisustituido (compuestos **130** y **131**), cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturada (como en **128**, **129**, **132** y **140**) o doblemente insaturadas (**141** y **143**), todos ellos presentes en productos naturales. Por otro lado, también es el responsable de la estereoquímica de las decalinas *cis* obtenidas en las ciclaciones. Este hecho no tiene precedentes y permitirá en un futuro preparar productos naturales con esta estereoquímica de forma sencilla.

<sup>210</sup> A. K. Banerjee, J. A. Correa, M. Laya-Mino, *J. Chem. Res.* **1998**, 710.

<sup>211</sup> M. N. Koltza, G. N. Mironov, S. T. Malinovskii, P. F. Vlad, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *1*, 216.

<sup>212</sup> I. S. Marcos, P. Basabe, M. Laderas, D. Diez, A. Jorge, J. M. Rodilla, R. F. Moro, A. M. Lighgow, I. G. Barata, J. G. Urones. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2333.





**SECTION A**

**CHAPTER II**

**CONCLUSIONS**



In conclusion, in the present work we have described a new strategy to control Ti(III)-catalyzed bioinspired radical cyclizations by introducing  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones placed in suitable positions in the starting ketoepoxypolyenes. This procedure has allowed us:

- ✓ To control the number of cyclizations, yielding the corresponding cyclic products with complete selectivity and high yields. Preparing such structures is challenging using other classical biomimetic cyclization processes.
- ✓ The presence of ketone groups in the final cyclization products facilitates the installation of tri- or tetrasubstituted alkenes usually present in natural terpenes. This alkene regioselectivity is also complementary to the exocyclic regioselectivity observed in the parent  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ -catalyzed reaction.
- ✓ To synthesize the natural sesquiterpenoids **132** and **133**, in a few steps and with acceptable yields, meeting the demand for selectivity and atom- and step economy required in modern synthesis.
- ✓ To form *cis*-fused decalins from *E*-alkenes, which is unprecedented in the field of biomimetic radical cyclizations. A possible explanation has been explored by means of DFT calculations, which showed that either template or conformational effects could operate to give this preferred stereochemistry. This fact is especially relevant for the exploration of new compounds with important biological activities.



**BLOQUE A**

**EXPERIMENTAL SECTION**



## GENERAL INFORMATION

For the reactions employing titanocene complexes, 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.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26,  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 7.16). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, 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.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 75, 100 or 125 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference ( $\text{CDCl}_3$ : 77.16,  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 128.06). Carbon multiplicities were assigned by DEPT techniques.





## CHAPTER I

### General Details.

Citral is a 1:1 mixture of *E:Z* isomers. Pure geranial and neral samples isomerize at room temperature. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **12**,<sup>213</sup> **13**,<sup>214</sup> **14**,<sup>215</sup> **15**,<sup>216</sup> **16**,<sup>15</sup> **17**,<sup>217</sup> **18**,<sup>218</sup> **28**,<sup>219</sup> **30**,<sup>220</sup> **32**,<sup>220</sup> **33**,<sup>219</sup> **34**,<sup>220</sup> **35**,<sup>97</sup> **36**,<sup>221</sup> **38**,<sup>221</sup> **39**,<sup>222</sup> **40**,<sup>223</sup> **44**,<sup>224</sup> **19**,<sup>82</sup> **21**,<sup>225</sup> **22**,<sup>226</sup> **23**,<sup>52</sup>;Error! Marcador no definido. **24**,<sup>82</sup> and **25**.<sup>80</sup>

### General procedure for control pinacol coupling reactions mediated by titanocene complex **1** (GP1).

Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> or complex **1** (1 mmol) and Zn dust (8.0 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1.0 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred for 16 h, and then diluted with EtOAc, washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures). Results reported in Table 1 refer to the use of Cp<sub>2</sub>TiCl. When complex **1** was used, the starting aldehydes **3-7** and ketones **8-11** were recovered unchanged.

### General procedures for the epoxidation of alkenes (GP2).

<sup>214</sup> S. Voltrova, J. Srogl, *Synlett* **2013**, 24, 394.

<sup>214</sup> A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1825.

<sup>215</sup> B. Basu, S. Das, Saja, P. Das, A. Nanda, K. Ashish, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8591.

<sup>216</sup> K. Fukui, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3176.

<sup>217</sup> T. Hayashi, K. Sasaki, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 492.

<sup>218</sup> H. Mosher, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2154.

<sup>219</sup> F. Amemiya, K. Fuse, T. Fuchigami, M. Atobe, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 2730.

<sup>220</sup> L-H. Zhao, H-S. Jin, L-J. Wan, L-H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1831.

<sup>221</sup> H. J. Kim, I. Su, S. Koo, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2682.

<sup>222</sup> K. Surenda, C. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8865.

<sup>223</sup> G. R. Labadie, R. Viswanathan, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9291.

<sup>224</sup> M. A. Tarselli, J. L. Zucarello, S. J. Lee, M. R. Gagne *Org. Lett.* **2009**, 11, 3490.

<sup>225</sup> J. Nokami, K. Maruoka, T. Souda, N. Tanaka, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9016.

<sup>226</sup> T. Mukaiyama, K. Imagawa, T. Yamada, T. Toshihiro, *Chem. Lett.* **1992**, 2, 231.

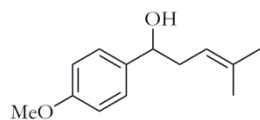
To a solution of alkene (1 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), MCPBA (1.1 mmol, 70% purity) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 1-2 h. Then, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added, and the mixture was washed with 2N NaOH, dried over anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent removed. Products **19-25** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc mixtures) and characterized by spectroscopic techniques.

**General procedure for control epoxide opening mediated by titanocene complex 1 (GP3).**

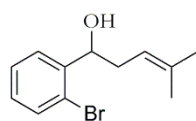
Rigorously deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of complex **1** (1 mmol) and Mn dust (8 mmol) under Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 15 min). Then, a solution of the corresponding epoxide (**19-25**) (1 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred for 6 h, and then diluted with EtOAc, washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane mixtures) to mainly give the corresponding starting materials. The only exception was styrene oxide (**20**), which was opened by cationic mechanisms mediated by MnCl<sub>2</sub> generated in the reaction medium.

**General procedure for Barbier-type reactions mediated by titanocene complex 1 (GP4).**

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of titanocene(IV) complex **1** (1 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 the corresponding aldehyde or ketone (1 mmol) in THF (2 mL) was added. Subsequently, corresponding halide (**26** and **27**) (3 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with 2N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent removed. Products **28-37** were purified by flash chromatography on silicagel (EtOAc/hexane mixtures) and characterized by spectroscopic techniques.

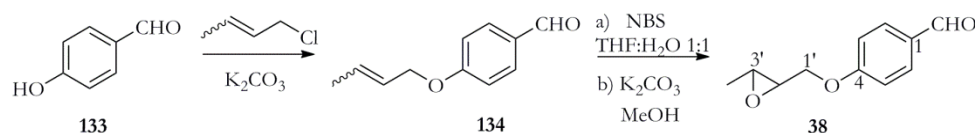


**Compound 29:** Colourless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.56-2.29 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159.1 (C), 136.6 (C), 135.6 (C), 127.2 (CH), 120.0 (CH), 113.8 (CH), 73.8 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ES)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$  [ $\text{M}^+ - \text{OH}$ ] 189.1279, found 189.1272.



**Compound 31:** Colourless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 5.25 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J$  = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J$  = 15.3, 8.3 Hz, 1H), 2.25-2.14 (bs, 1H, OH), 1.75 (s, 3H), 1.63 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 143.2 (C), 136.2 (C), 132.7 ( $\text{CH}_2$ ), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 121.9 (C), 119.6 (CH), 72.8 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ES)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}$  [ $\text{M}^+ - \text{OH}$ ] 237.0279, found 237.0275.

### Synthesis of compound 38.



### Crotylation of compound 133.

To a solution of phenol **133** (610 mg, 5 mmol) in acetone (25 mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (880 mg, 10 mmol) and crotyl chloride (675 mg, 7.5 mmol, Aldrich, 75:25 mixture of *E*:*Z* isomers) were added and the mixture was refluxed overnight. Then, water was added and the new mixture extracted with AcOEt, dry over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (EtOAc/hexane, 2/8) to yield compound **55** (820 mg, 99 %): Colorless oil; 75:25 mixture of *E*/*Z* isomers.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.86 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  =

8.7 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.97–5.60 (m, 2H), 4.66 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, *Z* isomer), 4.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, *E* isomer), 1.75 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, *E* isomer), 1.60 (bs, 3H, *Z* isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 190.7$  (CH), 163.7 (C), 131.8 (CH, *E* isomer), 131.2 (CH, *Z* isomer), 129.8 (C), 125.1 (CH, *E* isomer), 124.6 (CH, *Z* isomer), 114.9 (CH), 68.9 ( $\text{CH}_2$ , *E* isomer), 64.0 (CH, *Z* isomer), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+\text{+H}$ ] 177.0916, found 177.0923.

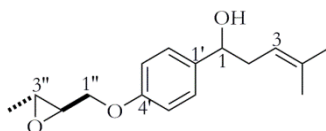
### Epoxydation of compound 134.

Powdered NBS (533 mg, 3 mmol) was gradually added to a solution of aldehyde **134** (500 mg, 3 mmol) in a mixture of THF/water (6 mL, 1:1) at 0° C. The reaction was stirred for 15 min, diluted with EtOAc, washed with water, dried over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. The residue was dissolved in 0.5 M methanolic  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 mL) and stirred for 30min at room temperature. The methanolic solution was then diluted with EtOAc, washed with water, dried over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (EtOAc/hexane, 2/8) to yield epoxide **38** (400 mg, 73 %) as a 75:25 mixture of isomers at C-3': Colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.90$  (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, *Z* isomer), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, *E* isomer), 7.01 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H, *Z* isomer), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, *E* isomer), 4.25 (dd,  $J = 11.1, 3.2$  Hz, 2H), 4.23 (dd,  $J = 11.0, 4.1$  Hz, 2H, *Z* isomer), 4.17–4.07 (m, 2H, *Z* isomer), 4.06–3.97 (m 2H, *E* isomer), 3.33–3.15 (m, 1H, *Z* isomer), 3.10–2.99 (m, 1H, *E* isomer), 1.36 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 191.1$  (C), 163.8 (C), 132.3 (CH), 130.6 (C), 115.28 (CH), 69.0 ( $\text{CH}_2$ , *E* isomer), 67.1 ( $\text{CH}_2$ , *Z* isomer), 57.1 (CH, *E* isomer), 54.5 (CH, *Z* isomer), 52.8 (CH, *E* isomer), 52.4 (CH, *Z* isomer), 17.6 ( $\text{CH}_3$ , *E* isomer), 13.9 ( $\text{CH}_3$ , *Z* isomer); HRMS (ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$  [ $\text{M}^+\text{+H}$ ] 193.0865, found 193.0857.

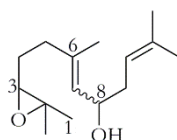
### General procedure for Barbier-type reactions mediated by titanocene complex 1 in the presence of epoxides (GP5).

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of titanocene(IV) complex **1** (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 aldehydes (**38-41**) or bromide **42** (1 mmol) in THF (2 mL) was added. Subsequently, the corresponding halide (**26**, **27**, and **42-43**) (3 mmol) was slowly added and the solution was stirred for additional 2 h. Finally, the solvent was removed. Products **44-51** were purified by flash chromatography on silicagel (deactivated with Et<sub>3</sub>N) (EtOAc/hexane mixtures) and characterized by spectroscopic techniques.

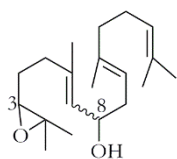


**Compound 44:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.05–2.91 (m, 2H), 2.50–2.18 (m, 2H), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 158.0 (C), 137.1 (C), 135.7 (C), 127.2 (CH), 120.0 (CH), 114.6 (CH), 73.8 (CH), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 52.8 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>). A good quality HRMS could not be obtained.



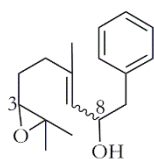
**Compound 45:** 1:1 mixture of *E/Z* diastereoisomers and at C-3 and C-8: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.27 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.40–2.04 (m, 4H), 1.76 (s, 3H, *Z* isomer), 1.71–1.51 (m, 2H), 1.73 (s, 3H, *E* isomer), 1.71 (s, 3H, *Z* isomer), 1.64 (s, 3H, *E* isomer), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 137.9 (C, one isomer), 137.5 (C, one isomer), 137.4 (C, one isomer), 137.3 (C, one isomer), 135.0 (C, one isomer), 134.9 (C, one isomer), 134.8 (C, one isomer), 134.6 (C, one isomer), 129.6 (CH, one isomer), 129.0 (CH, one isomer), 128.1 (CH), 120.1 (CH, one isomer), 120.0 (CH, one isomer), 119.9 (CH, one isomer), 119.8 (CH, one isomer), 68.5 (CH, one isomer), 68.4 (CH, one isomer), 68.1 (CH, one isomer), 67.9 (CH, one isomer), 64.3 (CH, one isomer), 64.1 (CH, one isomer), 64.0 (CH, one isomer), 63.8 (CH, one isomer), 59.2 (C, one isomer), 59.1 (C, one isomer), 58.5 (C, one isomer), 58.4 (C, one isomer), 36.7 (CH<sub>2</sub>, one

isomer), 36.61 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.57 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 28.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.83 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.81 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.1 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (EI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O [M<sup>+</sup>-OH<sub>2</sub>] 220.1827, found 220.1831.



**Compound 46:** 1:1 mixture of *E/Z* isomers and at C-3 and C-8: **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.29–5.22 (m, 1H), 5.20–5.12 (m, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 16.8, 6.5 Hz, 1H), 2.80–2.68 (m, 1H), 2.42–1.99 (m, 4H), 1.85–1.53 (m, 4H), 1.76 (s, 3H, minor isomer), 1.71 (s, 3H, minor isomer), 1.69 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (s, 3H, minor isomer), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 139.1 (C, one isomer), 139.0 (C, one isomer), 138.9 (C, one isomer), 138.7 (C, one isomer), 138.0 (C, one isomer), 137.7 (C, one isomer), 137.6 (C, one isomer), 137.5 (C, one isomer), 131.84 (C, one isomer), 131.83 (C, one isomer), 131.80 (C, one isomer), 131.79 (C, one isomer), 129.5 (CH, one isomer), 129.0 (CH, one isomer), 128.0 (CH, one isomer), 127.9 (CH, one isomer), 124.35 (CH, one isomer), 124.32 (CH, one isomer), 124.29 (CH, one isomer), 119.9 (CH, one isomer), 119.8 (CH, one isomer), 119.7 (CH, one isomer), 119.6 (CH, one isomer), 68.5 (CH, one isomer), 68.4 (CH, one isomer), 68.0 (CH, one isomer), 67.8 (CH, one isomer), 64.3 (CH, one isomer), 64.2 (CH, one isomer), 64.1 (CH, one isomer), 63.8 (CH, one isomer), 58.51 (C, one isomer), 58.50 (C, one isomer), 58.48 (C, one isomer), 58.46 (C, one isomer), 40.10 (CH<sub>2</sub>), 36.62 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.59 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.56 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.39 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.38 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.37 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.90 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 28.9 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.43 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.39 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.1 (CH<sub>2</sub>, one

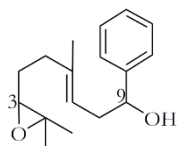
isomer), 26.83 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.81 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.79 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 25.03 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.01 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.6 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.5 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.4 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.1 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 22.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 19.0 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.89 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.88 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.5 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (EI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O [M<sup>+</sup>-OH<sub>2</sub>] 288.2453, found 288.2453.



**Compound 47:** 1:1 mixture of *E/Z* isomers and at C-3 and C-8:

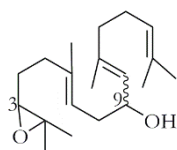
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.32–7.04 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.22–1.99 (m, 2H), 1.63–1.33 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.17 (s, 3H, minor isomer); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 139.3 (C, one isomer), 138.9 (C, one isomer), 129.7 (CH, one isomer), 129.6 (CH, one isomer), 128.52 (CH, one isomer), 128.49 (CH, one isomer), 127.46 (C), 126.54 (CH, one isomer), 126.53 (CH, one isomer), 126.46 (CH), 69.73 (CH, one isomer), 69.70 (CH, one isomer), 69.3 (CH, one isomer), 69.0 (CH, one isomer), 64.2 (CH, one isomer), 64.07 (CH, one isomer), 64.06 (CH, one isomer), 63.8 (CH, one isomer), 59.2 (C, one isomer), 58.4 (C, one isomer), 44.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 44.35 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 44.32 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 44.30 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.38 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.36 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.35 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 28.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.40 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.36 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 25.01 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.99 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.98 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.97 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.4 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 19.0 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.89 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.88 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ES) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O [M<sup>+</sup>-OH<sub>2</sub>] 242.1671, found 242.1674.





**Compound 48:** 1:1 mixture of diastereoisomers at C-3 and C-9:

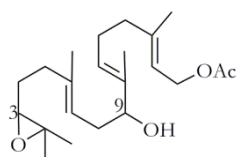
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.43–7.29 (m, 5H), 5.32–5.19 (m, 1H), 4.77–4.66 (m, 1H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.59–2.38 (m, 2H), 2.30–2.10 (m, 2H), 1.63 (s, 3H, one isomer), 1.62 (s, 3H, one isomer), 1.30 (s, 3H, one isomer), 1.29 (s, 3H, one isomer), 1.26 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 144.4 (C), 138.5 (C, one isomer), 138.4 (C, one isomer), 128.42 (CH), 127.44 (CH), 125.93 (CH, one isomer), 125.90 (CH, one isomer), 120.8 (CH), 120.4 (CH), 74.1 (CH, one isomer), 74.0 (CH, one isomer), 64.4 (CH, one isomer), 64.3 (CH, one isomer), 58.4 (C, one isomer), 58.2 (C, one isomer), 38.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 38.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer major), 37.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.2 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 25.00 (CH<sub>3</sub>), 18.93 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.90 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.43 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.37 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] 261.1855, found 261.1845.



**Compound 49:** 1:1 mixture of *E/Z* isomers and at C-3 and C-

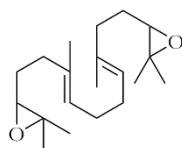
9: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.26–5.16 (m, 2H), 5.16–5.04 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.39–1.85 (m, 6H), 1.73 (dd, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H, one isomer), 1.65 (s, 3H, one isomer), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H, one isomer), 1.29 (s, 3H, one isomer), 1.25 (s, 3H, one isomer), 1.24 (s, 3H, one isomer); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 138.8 (C, one isomer), 138.7 (C, one isomer), 138.4 (C, one isomer), 138.3 (C, one isomer), 137.7 (C, one isomer), 137.6 (C, one isomer), 137.5 (C, one isomer), 137.4 (C, one isomer), 132.44 (C, one isomer), 132.40 (C, one isomer), 131.75 (C, one isomer), 131.74 (C, one isomer), 128.6 (CH, one isomer), 127.5 (CH, one isomer), 124.9 (CH, one isomer), 124.1 (CH, one isomer), 120.8 (CH, one isomer), 120.7 (CH, one isomer), 120.6 (CH, one isomer), 120.5 (CH, one isomer), 77.4 (CH), 64.4 (CH, one isomer), 64.3 (CH, one isomer), 64.2 (CH, one isomer), 64.1 (CH, one isomer), 58.5 (C, one isomer), 58.4 (C, one isomer), 58.3 (C, one isomer), 58.2 (C, one isomer), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>,

one isomer), 36.83 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.77 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.73 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.72 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.56 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.54 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 25.82 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.79 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.02 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.01 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.00 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.99 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 17.83 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 17.81 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.5 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.4 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.2 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ES+) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] 307.2637, found 307.2623.



**Compound 50:** 1:1 mixture of diastereoisomers at C-3 and

C-9: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.33 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 5.15 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.05–3.87 (m, 1H), 2.74–2.56 (m, 1H), 2.38–2.03 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33–1.24 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.3 (C), 142.0 (C, one isomer), 141.9 (C, one isomer), 137.5 (C, one isomer), 137.4 (C, one isomer), 125.35 (CH, one isomer), 125.31 (CH, one isomer), 121.1 (CH, one isomer), 120.9 (CH, one isomer), 118.7 (CH, one isomer), 118.6 (CH, one isomer), 77.1 (CH, one isomer), 77.0 (CH, one isomer), 64.4 (CH, one isomer), 64.3 (CH, one isomer), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (C, one isomer), 58.2 (C, one isomer), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 36.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 34.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 34.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 27.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 25.80 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 21.15 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.43 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.38 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 11.89 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 11.87 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ES+) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+H] 365.2692, found 365.2692.



**Compound 31:** **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.21–2.04 (m, 4H), 2.04–1.98 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.78–1.55 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.26 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (125

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 134.31 (C), 125.6 (C), 124.8 (CH), 64.2 (CH), 58.3 (C), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ES+)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] 307.2637, found 307.2634. In **<sup>1</sup>H NMR**, a 14 % of isomer with  $\alpha,\gamma$ -regioselectivity was also observed. Significant signals: **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.77–5.64 (m, 1H), 5.03–4.86 (m, 2H), 3.54 (ddd,  $J$  = 15.5, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 3.30–3.06 (m, 2H), 2.66 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 134.34 (C), 124.7 (CH), 112.2 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH), 58.3 (C), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>).

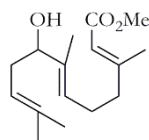
## CHAPTER II

### General Details.

Deoxygenated solvents and reagents were used for all reactions involving  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . THF was freshly distilled from Na.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was freshly distilled from  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel 50. Yields refer to analytically pure samples. NMR spectra were recorded in a NMR 300, 400 and 500 MHz spectrometers. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **65**,<sup>97</sup> **66**,<sup>97</sup> **67**,<sup>227</sup> **68**,<sup>97</sup> **69**,<sup>228</sup> **71**,<sup>229</sup> **73**,<sup>97</sup> **74**,<sup>97</sup> **76**,<sup>97</sup> **78**,<sup>230</sup> **80**,<sup>97</sup> **83**,<sup>97</sup> **85**,<sup>97</sup> **89**,<sup>231</sup> **91**.<sup>232</sup>

### General procedure for $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ -mediated Barbier-type prenylations of aldehydes **65-72** (GP6).<sup>97</sup>

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (1.5 mmol) or titanocene(IV) complex  $[\text{TiCl}_2(\text{iBuC}_5\text{H}_4)_2]$  (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 aldehyde (**65-72**) (1 mmol) in THF (2 mL) was added. Subsequently, allyl-type chloride (**60-64**) (2 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 3-12 h. The reaction was then quenched with saturated solution of  $\text{KHSO}_4$  and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and the solvent removed. Products **73-85** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc mixtures) and characterized by spectroscopic techniques.



**Compound 75:** 85:15 mixture of *E,Z* isomers: Colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.65 (s, 1H), 5.34 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J$  = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.34–2.16 (m, 6H), 2.14 (s, 3H),

<sup>227</sup> P. Gramatica, P. Manitto, D.; Monti, G. Speranza, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4481.

<sup>228</sup> Y. Masaki, K. Sakuma, K. Kaji, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2531.

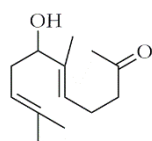
<sup>229</sup> J. Singh, M. Sharma, G. Kad, B. R. Chhabra, *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 264.

<sup>230</sup> B. Wang, A. P. Ramirez, J. Slade, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16380.

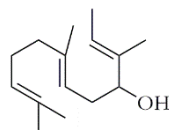
<sup>231</sup> H. Greger, C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 891.

<sup>232</sup> W. Francke, S. K. Rohn, J. Tengö, *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 557.

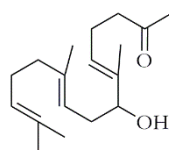
1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 167.0 (C), 166.6 (C, minor isomer), 159.9 (C, minor isomer), 159.5 (C), 138.0 (C), 137.6 (C, minor isomer), 133.9 (C), 124.9 (CH, minor isomer), 124.2 (CH), 120.3 (CH, minor isomer), 120.2 (CH), 115.9 (CH, minor isomer), 115.3 (CH), 77.0 (CH, minor isomer), 76.9 (CH), 50.6 (CH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>, minor isomer), 26.1 (CH<sub>3</sub>, minor isomer), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>, minor isomer), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>, minor isomer). **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>++</sup>Na] 289.1774, found 289.1769.



**Compound 77:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.34 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.01–3.86 (m, 1H), 2.53–2.42 (m, 2H), 2.34–2.15 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 208.7 (C), 138.1 (C), 134.7 (C), 124.2 (CH), 120.1 (CH), 77.0 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [M<sup>++</sup>Na] 233.1512, found 233.1511.

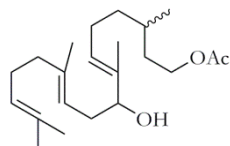


**Compound 79:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.49 (q,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.13–5.04 (m, 2H), 3.99 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 2.37–2.15 (m, 2H), 2.11–1.99 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.62 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 138.4 (C), 137.6 (C), 131.6 (C), 124.3 (CH), 120.4 (CH), 120.3 (CH), 77.2 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ONa [M<sup>++</sup>Na] 245.1875, found 245.1887.

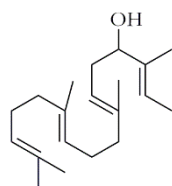


**Compound 80:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.45 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.34–2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06–1.73 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.60

(s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 208.5 (C), 138.6 (C), 138.1 (C), 131.7 (C), 124.2 (CH), 124.2 (CH) 120. (CH), 76.8 (CH), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.78 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 301.2138, found 301.2146.



**Compound 82:** Yellowish oil: 1:1 mixture of stereoisomers at C-14:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,)  $\delta$  = 5.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.06–4.94 (m, 2H), 4.09–3.94 (m, 2H), 3.87 (dd,  $J$  = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.32–2.15 (m 2H), 1.94 (s, 3H), 2.05–1.61 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.71–0.88 (m, 6H), 0.83 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.90–0.66 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.0 (C), 137.9 (C), 136.76 (C, one isomer), 136.78 (C, one isomer), 131.4 (C), 126.0 (CH), 124.11 (CH), 120.12 (CH), 77.0 (CH, one isomer), 77.0 (CH, one isomer), 62.9 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 60.3 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 36.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.39 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.37 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 34.1 (CH, one isomer), 34.0 (CH, one isomer), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 29.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.90 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 24.86 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 16.2 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 14.1 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 14.0 ( $\text{CH}_3$ , one isomer). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 373.2713, found 373.2730.

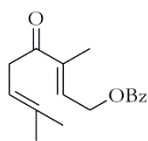


**Compound 84:** Colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.58–5.37 (m, 1H), 5.19–4.96 (m, 3H), 3.97 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.25 (dt,  $J$  = 13.3, 7.2 Hz, 2H), 2.12–1.85 (m, 8H), 1.67 (s, 3H), 1.64–1.61 (m, 6H), 1.60–1.57 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.4 (C), 137.6 (C), 135.3 (C), 131.3 (C), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 77.3 (CH), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ),

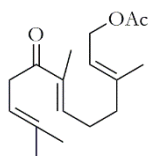
11.5 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>ONa [M<sup>+</sup>+Na] 313.2501, found 313.2504.

**General procedure for oxidation of alcohols 73-85 with Dess-Martin periodinane (GP7).**

To a solution of the corresponding alcohol **73-85** (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), Dess-Martin periodinane (DMP) (2 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2-6 h. Then, the solvent was removed, and Et<sub>2</sub>O was added. The organic layer was washed with a solution 1:1 of saturated NaHCO<sub>3</sub> and 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent removed. Products **86-98** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc mixtures) and characterized by spectroscopic techniques.

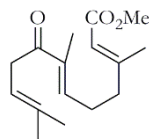


**Compound 86:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.35–5.23 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 199.6 (C), 166.3 (C), 138.9 (C), 135.1 (C), 135.0 (C), 134.8 (CH), 133.3 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 116.7 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 295.1304, found 295.1317.

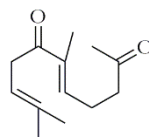


**Compound 87:** Yellowish oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.27–5.23 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (dt, *J* = 7.2 Hz, 7.1 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (s, 6H) 1.62 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 200.4 (C), 171.1 (C), 141.7 (CH), 140.9 (C), 137.4 (C), 134.6 (C), 119.5 (CH), 117.5 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 21.1

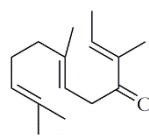
(CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 301.1780, found 301.1784.



**Compound 88:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.67 (bs, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (dt, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 200.2 (C), 170.00 (C), 158.4 (C), 140.6 (CH), 137.7 (C), 134.7 (C), 117.2 (CH), 116.0 (CH), 50.9 (CH<sub>3</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>-H] 263.1641, found 263.1649.

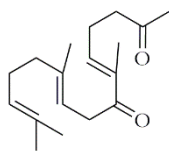


**Compound 90:** Yellowish oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 7.0 Hz, 6.9 Hz, 2H), 2.46 (dt, *J* = 7.0, 6.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 207.1 (C), 200.1 (C), 140.4 (CH), 137.5 (C), 134.5 (C), 117.0 (CH), 42.00 (CH<sub>2</sub>), 37.18 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>-H] 207.1385, found 207.1357.

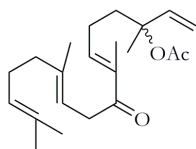


**Compound 92:** Yellowish oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.71 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.10–1.93 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 200.1 (C), 138.1 (C), 137.3 (CH), 131.5 (C), 124.2 (CH), 117.4 (CH), 109.9 (C), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O [M<sup>+</sup>+H] 221.1899, found 221.1892.

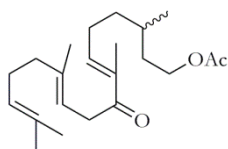




**Compound 93:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.59 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.10 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.38 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (dd,  $J$  = 14.2, 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 207.2 (C), 200.3 (C), 140.3 (CH), 138.3 (C), 137.8 (C), 131.6 (C), 124.2 (CH), 117.2 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 11.6 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 299.1981, found 299.2006.

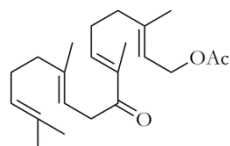


**Compound 94:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.59 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J$  = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.31 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.15 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.35 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (dd,  $J$  = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 2.10–2.01 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 200.3 (C), 170.0 (C), 141.9 (CH), 141.4 (CH), 138.2 (C), 137.3 (C), 131.6 (C), 124.2 (CH), 117.2 (CH), 113.8 ( $\text{CH}_2$ ), 82.6 (C), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 11.5 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 369.2400, found 369.2416.

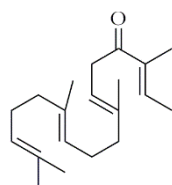


**Compound 95:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.55 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.20–3.96 (m, 2H), 3.32 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.83–1.13 (m, 7H), 0.90 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 200.1 (C), 170.9 (C), 142.4 (CH), 137.8 (C), 136.7 (C), 131.3

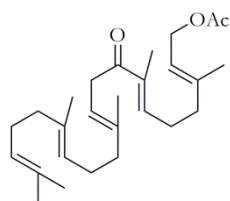
(C), 123.9 (CH), 117.1 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>); A good quality **HRMS** could not be obtained.



**Compound 96:** Yellowish oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.58 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.5 (C), 171.2 (C), 141.9 (CH), 141.0 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 131.6 (C), 124.3 (CH), 119.6 (CH), 117.4 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 11.7 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 369.2400, found 369.2412.



**Compound 97:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.70 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.17–4.92 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.12–1.97 (m, 6H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 199.9 (C), 138.1 (C), 137.9 (C), 137.2 (CH), 135.0 (C), 131.1 (C), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 117.3 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>ONa [M<sup>+</sup>+Na] 311.2345, found 311.2347.

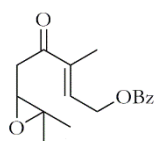


**Compound 98:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.12–

4.94 (m, 2H), 4.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.34 (dd,  $J = 14.9$ , 7.2 Hz, 2H), 2.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.12–1.90 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 199.9$  (C), 170.7 (C), 141.3 (CH), 140.5 (C), 137.8 (C), 137.0 (C), 134.9 (C), 131.0 (C), 124.1 (CH), 123.7 (CH), 119.1 (CH), 117.0 (CH), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 11.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 437.3032, found 437.3047.

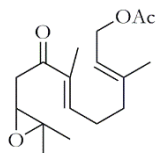
### General procedures for the epoxidation of compounds 86-98 (GP9).

**Procedure (a):** To a solution of ketopolyprene **86-92** and **95-96** (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), MCPBA (1.1 mmol, 70 % purity) and  $\text{NaHCO}_3$  (1.5 mmol) were added, and the mixture was stirred at 0 °C for 1-4 h. Then,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added, and the mixture was washed with 2N NaOH, dried over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was removed. Products **99-103** and **108-109** were purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields are reported in Table 2. **Procedure (b):** Powdered NBS (1.1 mmol) was gradually added to a solution of the corresponding polyprene (**93-94**, **97-98**) (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.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. The residue was dissolved in 0.5 M methanolic  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 mL) and stirred for 6 h at room temperature. The methanolic solution was then diluted with EtOAc, washed with water, dried over anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) to yield the epoxides **106-108**, **110-112**.

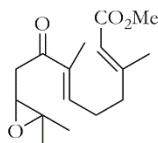


**Compound 99:** Colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.05$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.17–3.05 (m, 1H), 2.85–2.75 (m 2H), 1.89 (s, 3H),

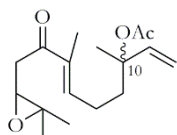
1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 198.5 (C), 166.4 (C), 139.1 (C), 136.1 (CH), 133.4 (CH), 129.8 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 (CH), 58.4 (C), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 311.1253, found 311.1253.



**Compound 100:** Colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 6.28 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.32 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 16.6, 5.9 Hz, 2H), 2.54 (dd,  $J$  = 16.6, 5.9 Hz, 2H), 2.14–1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); This compound is labile and was immediately used in the next step.

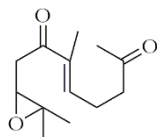


**Compound 101:** Yellowish oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 6.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.09 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 16.5, 5.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd,  $J$  = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 198.1 (C), 166.7 (C), 158.3 (C), 141.3 (CH), 138.1 (C), 116.5 (CH), 60.2 ( $\text{CH}_3$ ), 57.7 (C), 50.7 (CH), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ), 11.5 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$  [ $\text{M}^+-\text{H}$ ] 279.1590, found 279.1592.

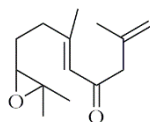


**Compound 102:** Yellowish oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 6.31 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J$  = 13.2, 10.7 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 11 Hz, 1H), 3.16 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J$  = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J$  = 16.4, 5.7 Hz, 1H), 2.07–1.57 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 197.7 (C), 168.6 (C), 141.9 (CH), 141.5 (CH), 137.3 (C), 113.0 ( $\text{CH}_2$ ), 81.8 (C), 59.7 (CH), 57.2 (C), 37.8

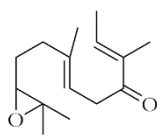
(CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>-H] 293.1747, found 293.1761.



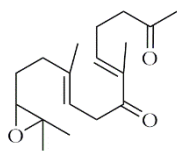
**Compound 103:** Brown oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 6.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.6, 6.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 2.29–2.17 (m, 2H), 1.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 205.7 (C), 198.8 (C), 142.3 (CH), 139.2 (C), 60.8 (CH), 58.3 (C), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 12.01 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>-H] 223.1328, found 223.1326.



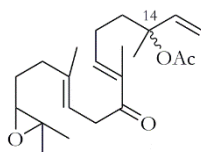
**Compound 104:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 5.99 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.04–1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.45–1.35 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 197.1 (C), 157.3 (C), 140.5 (C), 122.9 (CH), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH), 57.6 (C), 53.9 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (EI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 245.1512, found 245.1509.



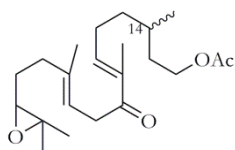
**Compound 105:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.71 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.22–2.04 (m, 4H), 1.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 200.0 (C), 138.1 (C), 137.6 (CH), 137.2 (C), 118.0 (CH), 64.1 (CH), 58.4 (C), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>-H] 235.1692, found 235.1696.



**Compound 106:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.54 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.34 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.33 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.63–2.60 (m, 2H), 2.46 (dd,  $J$  = 14.0, 7.0 Hz, 1H) 2.15 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69–1.30 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 207.2 (C), 200.0 (C), 140.6 (CH), 137.8 (C), 137.4 (C), 117.8 (CH), 64.2 (CH), 58.4 (C), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 11.6 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 315.1930, found 315.1936.

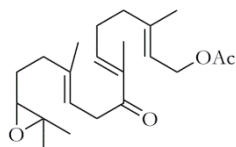


**Compound 107:** Yellowish oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 6.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J$  = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.60 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.26 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 2.17–1.89 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 198.9 (C), 169.6 (C), 142.5 (CH), 141.7 (CH), 138.1 (C), 137.7 (C), 119.2 (CH), 114.0 ( $\text{CH}_2$ ), 82.8 (C), 64.0 (CH), 58.0 (C), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 385.2349, found 385.2367.

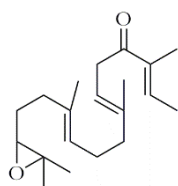


**Compound 108:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 6.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (tdd,  $J$  = 7.0, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.18–3.89 (m, 2H), 3.29 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.22–1.84 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) 1.54 (s, 3H), 1.69–0.78 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.72 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 198.5 (C), 170.3 (C), 141.91 (CH), 137.4 (C), 137.2 (C), 118.8 (CH), 63.54 (CH), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.6 (C), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ) 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7

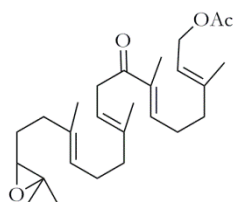
(CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 11.76 (CH<sub>3</sub>); This compound is labile and was immediately used in the next step.



**Compound 109** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.56 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.45-5.33 (m, 2H), 4.57 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J$  = 14.4, 7.1 Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 192.2 (C), 171.5 (C), 148.1 (CH), 140.9 (C), 138.3 (C), 137.4 (C), 124.3 (CH), 119.6 (CH), 64.6 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (C), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>] 362.2457, found 362.2469.



**Compound 110:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.72 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.31 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.13 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 2.21–1.93 (m, 8H), 1.84 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 200.1 (C), 138.2 (C), 137.9 (C), 137.4 (CH), 134.3 (C), 124.7 (CH), 117.5 (CH), 64.3 (CH), 58.3 (C), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na [M<sup>++</sup>Na] 327.2294, found 327.2291.

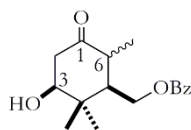


**Compound 111:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.36 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.13 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J$  = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 2.18 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.13–

1.93 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58–1.52 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); This compound is labile, and was immediately used in the next step.

### General procedure for Ti<sup>III</sup>-catalyzed bioinspired cyclizations (GP10).

Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (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 **99-111** (1 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me<sub>3</sub>SiCl (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent removed. Products **112-124** obtained were isolated by flash chromatography of the residue (hexane/EtOAc mixtures) and characterized by spectroscopic techniques. Results are depicted in Table 7.

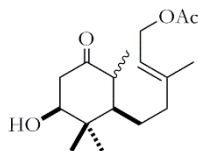


**Compound 112** Yellowish oil: 8:2 mixture of isomers at C-6:

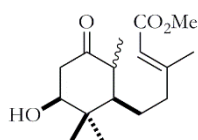
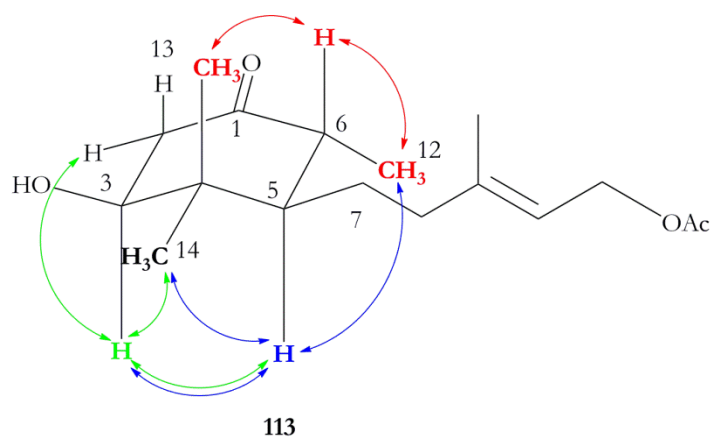
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.01 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.62–7.53 (m, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.55 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 2H), 3.98 (dd,  $J$  = 5.9, 2.5 Hz, 1H, one isomer), 3.56 (dd,  $J$  = 11.6, 5.7 Hz, 1H, one isomer), 2.73–2.56 (m, 2H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.28 (s, 3H, one isomer), 1.25 (s, 3H, one isomer), 1.20 (s, 3H, one isomer), 1.16 (s, 3H, one isomer), 1.14 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 212.7 (C, one isomer), 208.8 (C, one isomer), 166.5 (C), 133.4 (CH, one isomer), 133.2 (CH, one isomer), 130.1 (C), 129.7 (CH, one isomer), 129.6 (CH, one isomer), 128.7 (CH, one isomer), 128.6 (CH, one isomer), 79.5 (CH, one isomer), 76.1 (CH, one isomer), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 47.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 46.9 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 43.5 (CH), 39.2 (C), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 14.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 12.1 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 12.0 (CH<sub>3</sub>, one isomer). **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M<sup>++</sup>+Na] 313.1410, found 313.1403. A minor isomer at C-5 was also



observed. Significant signals:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.89\text{--}3.83$  (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 210.6$  (C), 133.3 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 77.4 (CH), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 (CH), 38.9 (C), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ , one isomer).

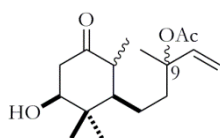


**Compound 113:** Colorless oil: 75:25 mixture of isomers at C-6:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.31$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.67 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, one isomer), 3.47 (dd,  $J = 11.7, 5.5$  Hz, 1H, one isomer), 2.80–2.72 (m, 1H), 2.62–2.45 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96–1.83 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.46–1.23 (m, 1H), 1.08 (s, 3H, one isomer), 1.06 (s, 3H, one isomer), 1.05 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (ddd,  $J = 12.1, 4.8, 2.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 212.6$  (C, one isomer), 171.3 (C), 142.0 (C), 120.0 (CH, one isomer), 118.9 (CH, one isomer), 76.4 (CH, one isomer), 76.3 (CH, one isomer), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 (CH), 47.4 (CH), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 (C, one isomer), 46.6 (C, one isomer), 41.2 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 41.1 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 28.8 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 28.2 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 25.2 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 25.1 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 21.2 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 12.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer); **NOE-dif experiences:** proton irradiated (nOe observed): H3 (H1, H5, H<sub>3</sub>-14), H5 (H3, H7, H<sub>3</sub>-12, H<sub>3</sub>-14), H6 (H<sub>3</sub>-12, H<sub>3</sub>-13); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 319.1885, found 319.1874. A minor isomer at C-5 was also observed. Significant signals:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.82\text{--}3.78$  (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.04 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 209.6$  (C), 142.1 (C), 118.7 (CH), 79.2 (CH), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 (CH), 47.2 (CH), 45.9 (C), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ).



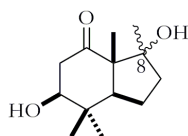
**Compound 114:** Colorless oil: 8:2 mixture of isomers at C-6:

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.60 (s, 1H), 3.84–3.80 (m, 1H, one isomer), 3.62 (s, 3H), 3.43 (dd,  $J$  = 12.0, 5.2 Hz, 1H, one isomer), 2.73 (dd,  $J$  = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 2.58–2.41 (m, 2H), 2.34 (dd,  $J$  = 14.6, 3.2 Hz, 1H), 2.28–2.12 (m, 2H), 2.16 (s, 3H, one isomer), 2.14 (s, 3H, one isomer), 1.77–1.46 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H, one isomer) 0.98 (s, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 209.3 (C), 167.2 (C), 159.6 (C), 115.6 (CH, one isomer), 115.4 (one isomer), 77.9 (CH, one isomer), 76.6 (CH, one isomer), 51.0 ( $\text{CH}_3$ ), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH, one isomer), 47.5 (CH, one isomer), 47.3 (CH, one isomer), 46.9 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 45.9 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 28.6 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 28.0 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 25.3 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 25.1 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.1 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 12.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 305.1723, found 305.1737.

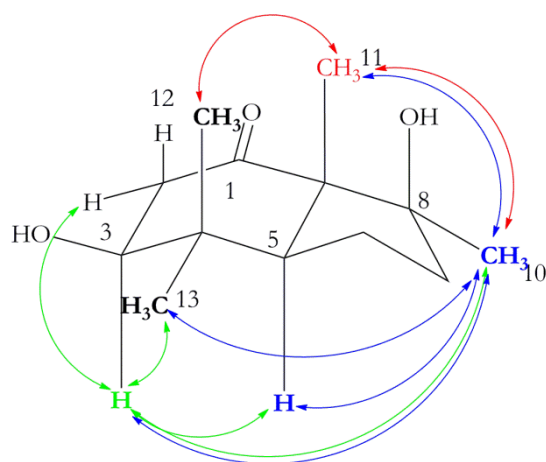


**Compound 115:** Colorless oil: 8:2 mixture of isomers at C-6 and 1:1 mixture at C-9:  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.99–5.90 (m, 1H), 5.22–5.05 (m, 2H), 3.46 (dd,  $J$  = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.64–2.40 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J$  = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90–1.55 (m, 3H), 1.56 (s, 3H, one isomer), 1.55 (s, 3H, one isomer), 1.06 (s, 3H, one isomer), 1.05 (s, 3H, one isomer), 1.04 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 209.7 (C), 170.1 (C), 141.59

(CH, one isomer), 141.55 (CH, one isomer), 113.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 113.5 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 83.1 (C, one isomer), 83.0 (C, one isomer), 76.3 (CH), 49.74 (CH, one isomer), 49.71 (CH, one isomer), 47.33 (CH, one isomer), 47.27 (CH, one isomer), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 41.44 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 41.41 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 40.4 (C, one isomer), 40.3 (C, one isomer), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 23.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>), 12.39 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 12.38 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na [M<sup>++</sup>Na] 319.1885, found 319.1896.

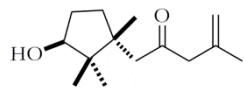
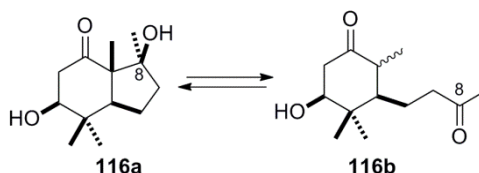


**Compound 116:** Colorless oil: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.06-2.86 (bs, 2H, OH), 2.81 (dd, *J* = 19.6, 6.2 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 19.6, 4.7 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.88 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 1.79–1.55 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 216.2 (C), 84.4 (C), 75.4 (CH), 58.1 (C), 56.8 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (C), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>); **NOE-dif experiences:** proton irradiated (nOe observed): H3 (H1, H5, H<sub>3</sub>-10, H<sub>3</sub>-13), H<sub>3</sub>-10 (H3, H5, H<sub>3</sub>-11, H<sub>3</sub>-13), H<sub>3</sub>-11 (H<sub>3</sub>-10, H<sub>3</sub>-12); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>++</sup>Na] 249.1461, found 249.1470.

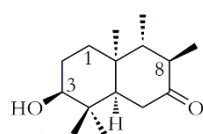


116

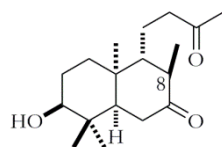
In some samples the corresponding monocyclic products were detected, due to an equilibrium between **116a** and these species, being aldol **116b** favored.



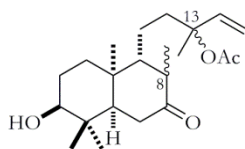
**Compound 117:** Yellowish oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.94 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.87 (dd,  $J$  = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.46–2.25 (m 1H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 209.2 (C), 139.5 (C), 115.0 ( $\text{CH}_2$ ), 81.4 (CH), 54.6 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.6 (C), 44.9 (C), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 247.1668, found 247.1678.



**Compound 118:** Colorless oil:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.26 (dd,  $J$  = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 2.62–2.53 (m, 2H), 2.10–1.91 (m, 4H), 1.60–1.44 (m, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, one isomer), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 197.6 (C), 79.0 (CH), 53.9 (CH), 47.2 (CH), 40.3 (C), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 (C), 35.0 (CH), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 261.1825, found 261.1826.

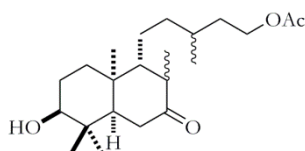


**Compound 119:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.25 (dd,  $J$  = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 2.56 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.54–2.15 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.00–1.14 (m, 6H), 1.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.71 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 207.7 (C), 204.7 (C), 78.4 (CH), 53.4 (CH), 47.3 (CH), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 (CH), 39.9 (C), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 (C), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 317.2087, found 317.2103.



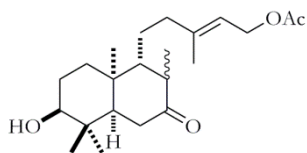
**Compound 120:** Colorless oil: 1:1 mixture at C-13:  $^1\text{H}$

**NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.91 (ddd,  $J$  = 18.6, 11.0, 7.7 Hz, 1H), 5.2–5.06 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J$  = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.54 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96–1.63 (m, 6H), 1.58–1.45 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.27–1.15 (m, 2H), 1.08 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  **NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.7 (C), 170.0 (C), 141.6 (CH), 113.6 ( $\text{CH}_2$ ), 83.0 (C), 78.7 (CH), 53.8 (CH), 47.7 (CH), 44.7 (CH), 41.9 (CH), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 (C), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^{++}\text{Na}$ ] 387.2505, found 387.2519.

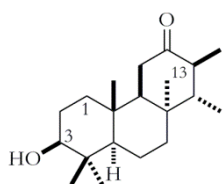


**Compound 121:** Colorless oil: 7:3 mixture of isomers

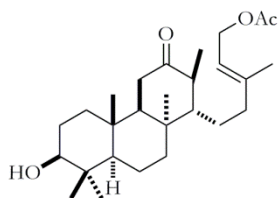
at C-8 and 1:1 mixture at C-13:  $^1\text{H}$  **NMR** (400 MHz, )  $\delta$  = 4.13–3.97 (m, 2H), 3.42–3.36 (m, 1H, one isomer), 3.22 (dd,  $J$  = 10.5, 5.2 Hz, 1H, one isomer), 2.52 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 2.19–2.09 (m, 4H), 1.99 (s, 3H, one isomer), 1.98 (s, 3H, one isomer), 1.95–1.31 (m, 7H), 1.30–1.15 (m, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H, one isomer), 1.04 (s, 3H, one isomer), 0.99 (s, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H, one isomer), 0.70 (s, 3H, one isomer);  $^{13}\text{C}$  **NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.8 (C), 171.3 (C), 78.8 (CH), 63.0 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 62.9 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 53.8 (CH), 47.8 (CH, one isomer), 47.7 (CH, one isomer), 45.2 (CH, one isomer), 45.2 (CH, one isomer), 40.3 (C), 39.59 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 39.57 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 38.87 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 38.67 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 37.7 (C, one isomer), 37.6 (C, one isomer), 35.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.3 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.095 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.090 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 30.7 (CH, one isomer), 30.7 (CH, one isomer), 29.3 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 29.1 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^{++}\text{Na}$ ] 389.2662, found 389.2662.



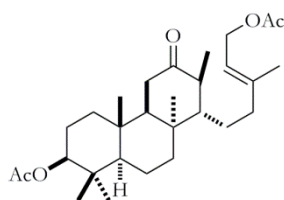
**Compound 122:** Yellowish oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.30 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.66–4.47 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J$  = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 2.60–2.50 (m, 2H), 2.24–2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00–1.60 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60–1.45 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.30–1.15 (m, 2H), 1.06 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.8 (C), 171.2 (C), 141.6 (C), 119.1 (CH), 78.6 (CH), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 (CH), 47.7 (CH), 44.0 (CH), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 (C), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 (C), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 364.2614, found 364.2609. A 15 % of the corresponding *trans-transoid* isomer was observed ( $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.44–3.38 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.9 (C), 142.1 (C), 118.9 (CH), 76.3 (CH), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 44.6 (CH), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.4 (C), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ).



**Compound 123:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.20 (dd,  $J$  = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 2.61–2.42 (m, 2H), 2.12 (dt,  $J$  = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.85 (dt,  $J$  = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 1.72–1.47 (m, 6H), 1.45–1.37 (m, 1H), 1.13 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.93–0.79 (m, 2H), 0.77 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.4 (C), 78.8 (CH), 59.2 (CH), 55.7 (CH), 47.5 (CH), 39.8 (CH), 38.9 (C), 38.8 (C), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 (C), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 329.2457, found 329.2461. Traces of the corresponding *trans-transoid-trans* isomer were observed ( $^1\text{H NMR}$  signal at  $\delta$  = 3.22 (dd,  $J$  = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), and 0.99 (s, 3).

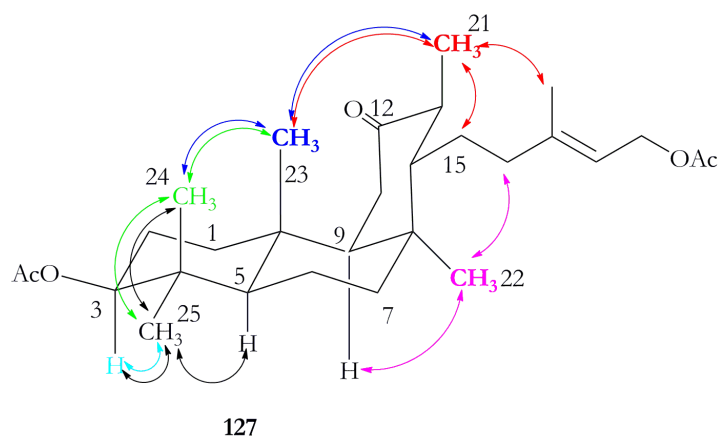


**Compound 124:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.36 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.67–4.54 (m, 2H), 3.20 (dd,  $J$  = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.55–2.43 (m, 2H), 2.39–2.23 (m, 1H), 2.22–2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68–1.46 (m, 7H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03–0.96 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.99–0.79 (m, 4H), 0.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.2 (C), 171.2 (C), 142.1 (C), 118.9 (CH), 78.8 (CH), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 59.2 (CH), 55.6 (CH), 48.1 (CH), 44.9 (CH), 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (C), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 (C), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 (C), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 455.3131, found 455.3127. A 10 % of the corresponding *trans-transoid-trans* isomer was observed ( $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.23 (dd,  $J$  = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.3 (C), 142.3 (C), 118.7 (CH), 78.7 (CH), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 (CH), 55.0 (CH), 48.5 (CH), 45.0 (CH), 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (C), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ )).



**Compound 127:** Colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz)  $\delta$  = 5.31 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.47 (dd,  $J$  = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.38–2.08 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.74–1.30 (m, 11H), 1.15 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.06–0.94 (m, 4H), 0.87 (s, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.9 (C), 171.0 (C), 170.9 (C), 141.8 (C), 118.7 (CH), 80.4 (CH), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 59.0 (CH), 55.6 (CH), 47.9 (CH), 44.7 (CH), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 (C), 37.7 (C), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 (C), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ); **NOE-dif experiences:** proton

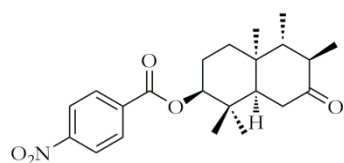
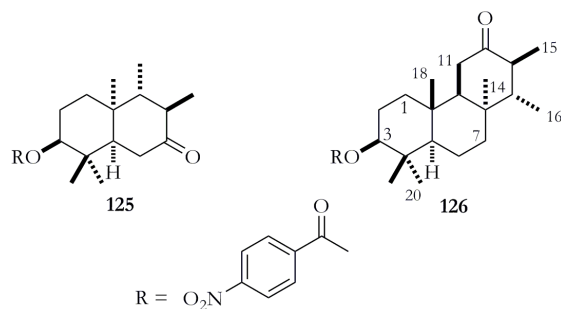
irradiated (nOe observed): H3 (H<sub>3</sub>-25), H<sub>3</sub>-21 (H-15, H<sub>3</sub>-18, H<sub>3</sub>-23), H<sub>3</sub>-22 (H9, H-16), H<sub>3</sub>-23 (H<sub>3</sub>-21, H<sub>3</sub>-24), H<sub>3</sub>-24 (H<sub>3</sub>-23, H<sub>3</sub>-25), H<sub>3</sub>-25 (H3, H5, H<sub>3</sub>-24); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 497.3243, found 497.3238. A 10 % of the corresponding *trans-transoid-trans* isomer was observed (**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (bs, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 216.1 (C), 142.1 (C), 119.0 (CH), 80.3 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (CH), 55.5 (CH), 48.2 (CH), 44.8 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (C), 37.6 (C), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (C), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>)).



### General procedure for the preparation of *p*-nitrobenzoate derivatives of **118** and **123** (GP5).

To a solution of the corresponding alcohol (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), *p*-nitrobenzoyl chloride (3 mmol) and DMAP (5 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added, the organic layer was washed with 2N HCl, dried (anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent removed. Product **125** and **126** was purified by flash chromatography on silicagel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.





**Compound 125:** (70 %); white solid:  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.27 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.15 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.79 (dd,  $J$  = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 2.17–1.95 (m, 4H), 1.79–1.63 (m, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.3 (C), 164.4 (C), 136.1 (C), 132.0 (C), 130.7 (CH), 123.7 (CH), 82.4 (CH), 54.0 (CH), 47.2 (CH), 39.5 (C), 39.4 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (C), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NNa}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 410.1943, found: 410.1956.

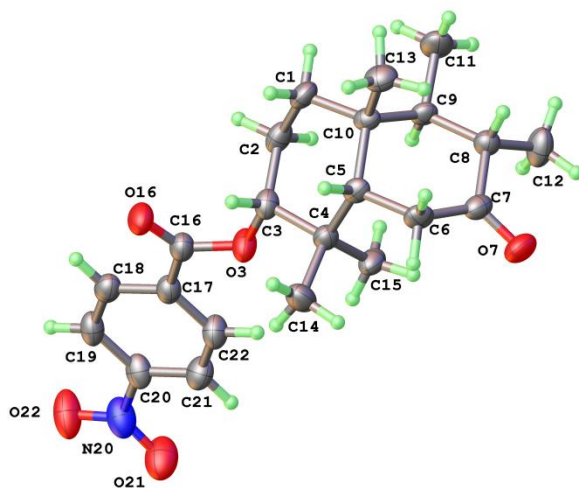
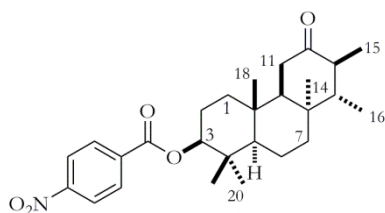
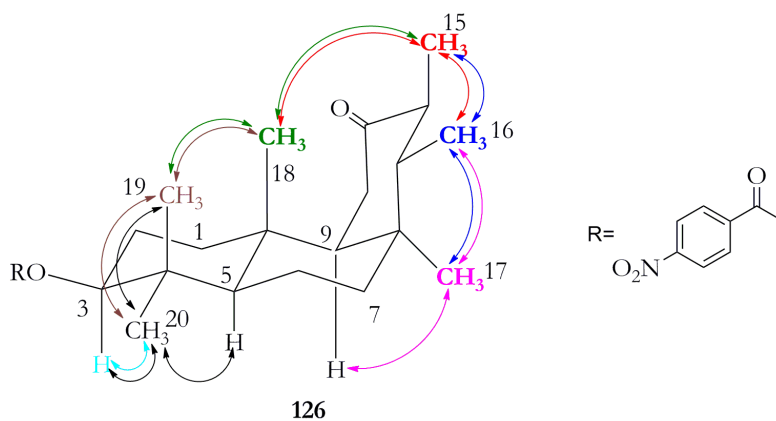


Figure 26 X-ray structure for 125.

**Compound 126:** (82 %); white solid:  $^1\text{H NMR}$ 

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.76 (dd,  $J$  = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 2.57–2.49 (m, 2H), 2.33–2.08 (m, 2H), 2.06–1.86 (m, 3H), 1.85–1.42 (m, 6H), 1.14 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H), 1.11–1.07 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.2 (C), 164.5 (C), 150.6 (C), 136.3 (C), 130.7 (CH), 123.7 (CH), 82.6 (CH), 59.1 (CH), 55.8 (CH), 50.7 (C), 47.5 (CH), 43.8 (C), 39.8 (CH), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (C), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.8 ( $\text{CH}_2$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ); **NOE-dif experiences:** proton irradiated (nOe observed): H3 ( $\text{H}_3$ -20), H15 ( $\text{H}_3$ -16,  $\text{H}_3$ -18), H3-17 ( $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_3$ -16), H3-19 ( $\text{H}_3$ -18,  $\text{H}_3$ -20), H3-16 ( $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_3$ -14,  $\text{H}_3$ -17), H3-20 ( $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_3$ -19), H3-18 ( $\text{H}_3$ -15,  $\text{H}_3$ -19); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{NNa}$  [ $\text{M}^{++}\text{Na}$ ] 478.2563, found: 478.2564. Traces of the corresponding *trans-transoid-trans* isomer were observed ( $^1\text{H NMR}$  signal at  $\delta$  = 4.79 (dd,  $J$  = 11.4, 5.2 Hz, 1H)).

**General procedure for acetylation reaction (GP11)**

To a solution of corresponding alcohol (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.2 mmol) and DMAP (1.5 mmol) were added, and the mixture was stirred for 2-6 h at room temperature. Then, the solvent was removed. The residue was purified by

flash chromatography in silica gel (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding acetate.

#### **General procedure for ketone reduction with NaBH<sub>4</sub> (GP12)**

To a solution of the corresponding acetate (1 mmol) in MeOH (25 mL), NaBH<sub>4</sub> (1.5 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 20-45 min at 0 °C. Then, water was added and the mixture extracted with EtOAc, dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent removed. The residue was purified by flash chromatography in silica gel (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding alcohol.

#### **General procedure for mesylation reaction (GP13)**

To a solution of the corresponding alcohol (1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), Et<sub>3</sub>N (4.5 mmol) and MsCl (2.5 mmol) were added, and the mixture was stirred for 5-30 min at 0 °C. Then, water was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent removed. The mesyl derivative was immediately used in the next step.

#### **General procedure for mesyl group elimination reaction (GP14)**

To a solution of the mesyl derivative (1 mmol) in DMF (15 mL), LiBr (5 mmol) and Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mmol,) were added, and the mixture was stirred at 150 °C for 10-30 min. The mixture was directly purified by flash chromatography in silica gel (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding trisubstituted alkene.

#### **General procedure for the preparation of tetrasubstituted double bonds (GP15)**

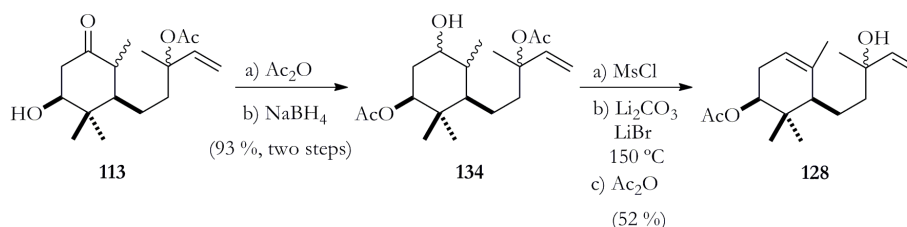
A solution of the corresponding ketone (1mmol) in CH<sub>3</sub>Cl (20 ml), was treated with 5 ml of solution prepared from Br<sub>2</sub> (1 ml), acetic acid (3 ml) and CH<sub>3</sub>Cl (20 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h, treated with Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The crude product was immediately used in the

next step. To a solution of the corresponding bromo derivative (1mmol) in DMF (15 mL), LiBr (5 mmol) and Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mmol) were added, and the mixture was stirred at 150 °C for 10-30 min. The mixture was directly purified by flash chromatography in silica gel (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding tetrasubstituted alkene.

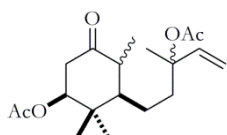
### General procedure for treatment of $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with SeO<sub>2</sub> (GP16)

A solution of SeO<sub>2</sub> (1 mmol) in glacial acetic acid (0.5M) was slowly added to a solution of the corresponding compound containing a tetrasubstituted double bond (1 mmol) in *t*BuOH (8.8 M); The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. Then, the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography in silica gel.

### Synthesis of sesquiterpenes 128 and 129

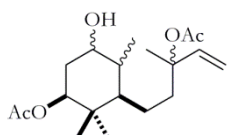


**Preparation of compound 128 from 113:** Acetylation of **113** was performed following **GP11**, to yield the corresponding acetate **143** (97 %).



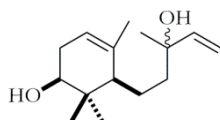
**Compound 143.** Colorless oil; 1:1 mixture of isomers at C-9: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.93 (dd,  $J$  = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.19–5.10 (m, 2H), 4.70 (dd,  $J$  = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J$  = 14.3, 5.3 Hz, 1H), 2.51–2.40 (m, 1H), 2.22 (td,  $J$  = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.73–1.59 (m, 2H), 1.54 (s, 3H, one isomer), 1.53 (s, 3H, one isomer), 1.30–1.16 (m, 2H), 1.06 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, one isomer), 1.05 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, one isomer), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H, one isomer), 0.95 (s, 3H, one isomer); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 208.2 (C), 170.1 (C), 169.9 (C), 141.6 (CH, one isomer), 141.6 (CH, one isomer), 113.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 113.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 82.9 (C), 76.6 (CH), 49.3 (CH, one isomer), 49.3 (CH, one isomer), 47.3 (CH, one isomer), 47.2 (CH, one isomer), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 41.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 39.1 (C, one isomer), 39.0 (C, one isomer), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.6 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 12.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>++</sup>+Na] 361.1985, found: 361.2021.

In the next step, this acetate was reduced as indicated in **GP12**, to yield **134** (95 %)



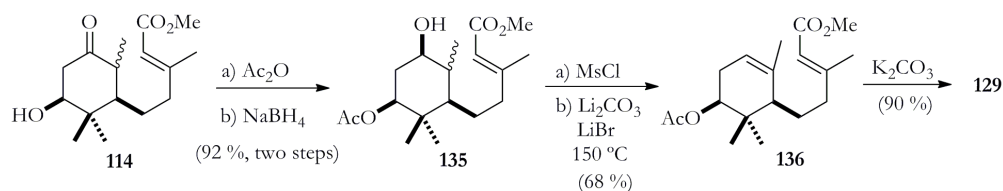
**Compound 134.** Colorless oil; 1:1 mixture of isomers at C-9: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.94 (dd,  $J$  = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.20–5.07 (m, 2H), 4.47 (dd,  $J$  = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.21 (td,  $J$  = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93–1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.45–1.05 (m, 5H), 1.02 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 170.8 (C), 170.0 (C), 141.8 (CH), 113.4 (CH<sub>2</sub>), 83.1 (C), 77.0 (CH), 73.2 (CH), 49.0 (CH), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH), 39.0 (C), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>++</sup>+Na] 363.2141, found: 361.2155.

**Synthesis of sesquiterpene 128.** Mesylation of compound **134** was performed as indicated in GP13. The mesyl derivative was immediately used in the next step, being removed according with GP14, to yield the corresponding diol **144**.



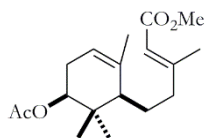
**Compound 144.** Colorless oil: 1:1 mixture of isomers at C-9: **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.93 (dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H, one isomer), 5.90 (dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H, one isomer), 5.24-5.18 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 10.8, 0.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 8, 5.5 Hz, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 7.9, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H, one isomer), 1.68 (s, 3H, one isomer), 1.61–1.44 (m, 5H), 1.29 (s, 3H, one isomer), 1.28 (s, 3H, one isomer), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 0.97 (s, 3H, one isomer), 0.96 (s, 3H, one isomer), 0.83 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 145.2 (CH, one isomer), 145.0 (CH, one isomer), 136.9 (C), 118.6 (CH, one isomer), 118.5 (CH, one isomer), 112.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 112.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 75.1 (CH), 73.69 (C, one isomer), 73.68 (C, one isomer), 44.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 44.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 38.44 (C, one isomer), 38.42 (C, one isomer), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH), 22.78 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 22.75 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 22.72 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 22.70 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 17.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 16.6 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 261.1825, found: 261.1834.

The diol **149** was acetylated following GP11, to yield compound **133** (52 %, three steps). The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR matched with previously described for **133**.<sup>206</sup>



**Preparation of compound 129.** Compound **114** was acetylated according with GP11, to yield the corresponding acetate **145** (97 %).



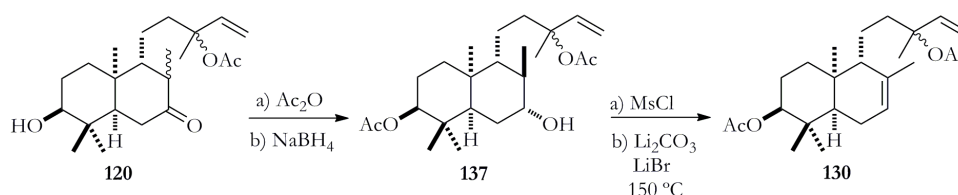


**Compound 136.** Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

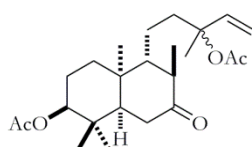
$\delta = 5.69$  (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.74–4.68 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38–2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18–2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.48 (ddd,  $J = 14.3, 10.0, 5.6$  Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.9$  (C), 167.3 (C), 160.4 (C), 136.2 (C), 118.3 (CH), 115.4 (CH), 76.4 (CH), 51.0 ( $\text{CH}_3$ ), 49.1 (CH), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 (C), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 331.1885, found: 331.1879.

Compound **139** (80 mg, 0.26 mmol) was solved in MeOH (5 mL), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (180 mg, 1.3 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then water was added, and the solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and the solvent removed. The residue was purified by flash chromatography in silica gel (hexane/ $\text{EtOAc}$  9:1) to yield **129** (62 mg, 90 %). The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR matched with previously described for **129**.<sup>206b</sup>

### Synthesis of *cis*-fused compounds 130-131



**Preparation of compound 137:** Acetylation of **120** was performed following **GP11**, to yield the corresponding acetate **146** (85 %).



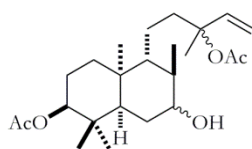
**Compound 146.** Colorless oil; 8:2 mixture of isomers at

C-8 and 1:1 mixture at C-13;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.98$ – $5.85$  (m, 1H),



5.19–5.08 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H, minor isomer), 4.49 (dd,  $J = 11.4, 3.8$  Hz, 1H, major isomer), 2.54 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 2.23–2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H, minor isomer), 2.04 (s, 3H, minor isomer), 2.02 (s, 3H, major isomer), 2.00 (s, 3H, major isomer), 1.92–1.55 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35–1.20 (m, 2H), 1.14–1.09 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H, minor isomer), 0.79 (s, 3H, major isomer);  $^{13}\text{C}$  **NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 213.9$  (C, minor isomer), 213.4 (C, major isomer), 170.88 (C, minor isomer), 170.87 (C, minor isomer), 169.98 (C, major isomer), 169.97 (C, major isomer), 141.6 (CH, major isomer), 141.5 (CH, minor isomer), 113.6 ( $\text{CH}_2$ , major isomer), 113.6 ( $\text{CH}_2$ , minor isomer), 82.95 (C, major isomer), 82.93 (C, minor isomer), 80.3 (CH, major isomer), 78.3 (CH, minor isomer), 53.8 (CH), 47.71 (CH, major isomer), 47.68 (CH, minor isomer), 45.1 (CH, minor isomer), 44.9 (CH, major isomer), 41.98 ( $\text{CH}_2$ , minor isomer), 41.96 ( $\text{CH}_2$ , major isomer), 39.1 (C), 38.6 ( $\text{CH}_2$ , major isomer), 38.4 ( $\text{CH}_2$ , minor isomer), 37.7 (C, major isomer), 37.6 (C, minor isomer), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ , major isomer), 27.9 ( $\text{CH}_3$ , minor isomer), 25.63 ( $\text{CH}_3$ , minor isomer), 25.59 ( $\text{CH}_2$ , minor isomer), 25.46 ( $\text{CH}_2$ , major isomer), 25.44 ( $\text{CH}_3$ , major isomer), 23.7 ( $\text{CH}_3$ , major isomer), 23.6 ( $\text{CH}_3$ , minor isomer), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 12.89 ( $\text{CH}_3$ , minor isomer), 12.86 ( $\text{CH}_3$ , major isomer); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 429.2611, found: 429.2632.

In the next step, the acetate **146** was reduced as indicated in **GP12**, to yield **137** (75 %).

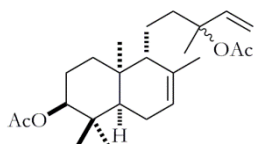


**Compound 137.** Colorless oil; 1:1 mixture of isomers at

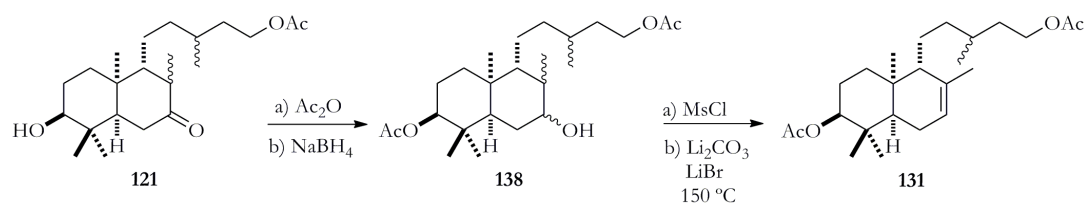
C-13;  $^1\text{H}$  **NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.93$  (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H), 5.17–5.06 (m, 2H), 4.66 (dd,  $J = 7.1, 4.3$  Hz, 1H), 3.83 (dt,  $J = 6.1, 6.0$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.84–1.57 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.35–1.11 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  **NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.9$  (C), 170.0 (C), 141.93 (CH, one isomer), 141.86 (CH, one isomer), 113.34 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 113.32 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 83.3 (C), 78.62 (CH, one isomer), 78.59 (CH, one isomer), 70.5 (CH), 48.2 (CH), 44.5 (CH), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ),

38.00 (C, one isomer), 37.96 (C, one isomer), 37.5 (C), 36.3 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 29.77 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.74 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 23.68 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.67 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>); Signals of both isomers converge in the same shift when nothing it is said. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 431.2767, found: 431.2789.

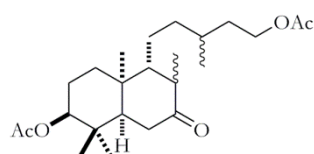
**Synthesis of compound 130.** Mesylation of compound **137** was performed as indicated in GP13. The mesyl derivative was immediately used in the next step. The mesyl group was removed according with GP14, to yield **130** (85 %, two steps).



**Compound 137.** Colorless oil; 1:1 mixture of isomers at C-13; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.02–5.88 (m, 2H), 5.59–5.53 (m, 1H, one isomer), 5.32 (br s, 1H, one isomer), 5.17–5.07 (m, 4H), 4.60 (dd, *J* = 18.4, 9.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 2.28–2.08 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.91–1.71 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.63–1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.47–1.11 (m, 10H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H, one isomer), 0.88 (s, 3H, one isomer), 0.84 (s, 6H), 0.82 (s, 3H, one isomer), 0.77 (s, 3H, one isomer); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.0 (C), 170.0 (C), 141.9 (C, one isomer), 141.8 (C, one isomer), 135.4 (CH, one isomer), 135.0 (CH, one isomer), 124.2 (CH, one isomer), 121.8 (CH, one isomer), 113.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 113.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 83.4 (C, one isomer), 81.3 (CH), 50.0 (CH, one isomer), 50.0 (CH, one isomer), 42.7 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 42.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 41.9 (CH, one isomer), 41.8 (CH, one isomer), 38.7 (C, one isomer), 38.1 (C, one isomer), 36.8 (C, one isomer), 36.8 (C, one isomer), 34.6 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 34.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 28.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 28.4 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 26.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 25.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.5 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 24.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 24.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 23.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.6 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.61 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 22.31 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 22.3 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>); Four carbon signals were not observed. **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 413.2662, found: 413.2676.

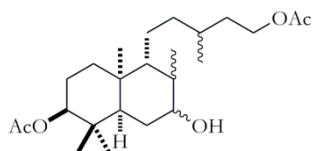


**Preparation of compound 138.** Acetylation of alcohol **121** was performed following **GP11** to yield acetate **146** (90 %).



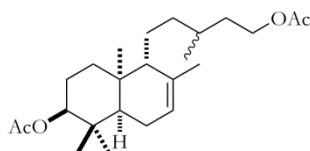
**Compound 146.** 1:1 mixture of isomers at C-8 and C-13: Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.49 (dd,  $J$  = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 4.15–3.99 (m, 2H), 2.53 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 2.48–2.05 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.92–1.15 (m, 10 H), 1.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.6 (C), 171.4 (C), 171.0 (C), 80.5 (CH), 63.1 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 63.0 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 54.1 (CH), 47.92 (CH, one isomer), 47.85 (CH, one isomer), 45.48 (CH, one isomer), 45.45 (CH, one isomer), 39.7 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 39.6 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 39.3 (C), 38.7 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 38.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 37.69 (C, one isomer), 37.67 (C, one isomer), 35.7 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.86 (CH, one isomer), 30.85 (CH, one isomer), 29.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 29.4 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.79 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 17.78 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}^+\text{Na}$ ] 431.2767, found: 431.2770.

In the next step, acetate **146** was reduced according with **GP12**, to yield alcohol **138** (77 %).



**Compound 138.** 1:1 mixture of isomers at C-7, C-8 and C-13: Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.66 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.15–3.99 (m, 2H), 3.86–3.75 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96–1.01 (m, 17H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.4 (C), 171.0 (C), 78.6 (CH, one isomer), 78.5 (CH, one isomer), 70.7 (CH, one isomer), 70.7 (CH, one isomer), 63.1 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 63.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 48.2 (CH, one isomer), 48.1 (CH, one isomer), 39.2 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 39.0 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 37.89 (C, one isomer), 37.85 (C, one isomer), 37.5 (C), 36.23 (CH, one isomer), 36.17 (CH, one isomer), 35.8 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 35.4 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 31.3 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 31.2 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 30.8 (CH), 30.7 (CH), 29.93 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 29.92 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 29.89 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 29.82 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.68 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 26.65 (CH<sub>2</sub>, one isomer), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 19.6 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 14.56 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 14.54 (CH<sub>3</sub>, one isomer); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}^+\text{Na}$ ] 433.2924, found: 433.2907.

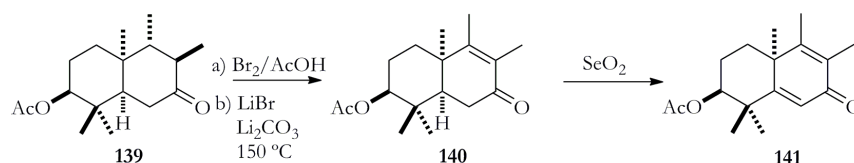
**Synthesis of compound 131.** Mesylation of compound **138** was performed as indicated in **GP13**. The mesyl derivative was immediately used in the next step. The mesyl group was removed according with **GP9**, to yield **131** (85 %, two steps).



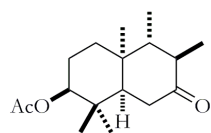
**Compound 131.** 1:1 mixture of isomers at C-13: Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.54 (m, 1H, one isomer), 5.30 (bs, 1H, one isomer), 4.62 (bs, 1H, one isomer), 4.51 (dd,  $J$  = 11.1, 5.1 Hz, 1H, one isomer), 4.17–4.03 (m, 2H), 2.31–2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99–1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.63–1.15 (m, 8H), 1.22 (bs, 1H), 1.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 1.02–0.98 (m, 1H), 0.92 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H, one isomer), 0.86 (s, 3H,

one isomer), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.1 (C), 170.8 (C, one isomer), 170.5 (C, one isomer), 135.3 (C, one isomer), 135.3 (C, one isomer), 134.8 (CH, one isomer), 134.4 (CH, one isomer), 81.1 (CH, one isomer), 80.9 (CH, one isomer), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8 (CH), 44.8 (CH), 41.7 (CH, one isomer), 41.6 (CH, one isomer), 39.7 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 39.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.2 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.1 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 34.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 34.5 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 30.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 30.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 25.6 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 22.5 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 21.2 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 20.9 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.6 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.2 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] 415.2818, found: 415.2818.

### Transformation of 118 and 121 into natural related structures



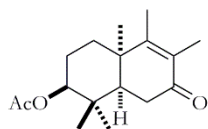
**Synthesis of 139.** Acetylation of compound **118** was performed according GP11, to yield acetate **139** (83 %).



**Compound 139.** Colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.49 (dd,  $J$  = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.55 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 2.13–1.88 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.68–1.45 (m, 1H), 1.35–1.19 (m, 1H), 1.10 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 213.1 (C), 170.5 (C), 80.1 (CH), 53.6 (CH), 46.8 (CH), 39.0 (CH), 38.7 (C), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (C), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3

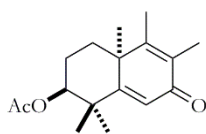
(CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 303.1936, found: 301.1954.

**Preparation of 142.** According with **GP15**, acetate **139** was transformed in  $\alpha,\beta$ -diunsaturated ketone **140** (60 %).

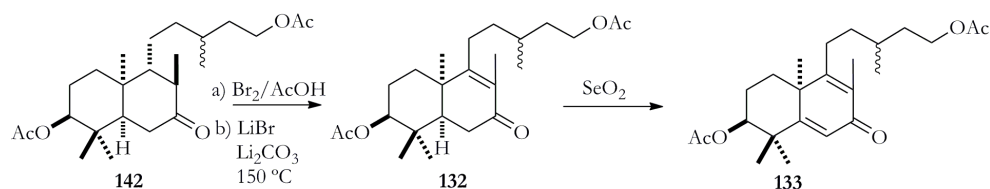


**Compound 140.** Colorless oil; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, )  $\delta$  = 4.48 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.82–2.42 (m, 2H), 2.11 (dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.59–1.17 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.61 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197.7 (C), 170.9 (C), 158.6 (C), 132.8 (C), 79.8 (CH), 51.0 (CH), 39.1 (C), 39.1 (C), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 301.1780, found: 301.1784.

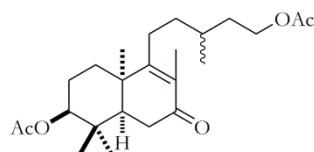
**Preparation of 141.** According with **GP16**, compound **140** was transformed in diunsaturated ketone **141** (78 %).



**Compound 141.** Colorless oil; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.32 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05–1.85 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (bs, 2H), 1.15 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 186.3 (C), 170.5 (C), 169.3 (C), 159.9 (C), 130.2 (C), 125.4 (CH), 79.7 (CH), 43.2 (C), 41.6 (C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 11.0 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 299.1617, found: 299.1628.



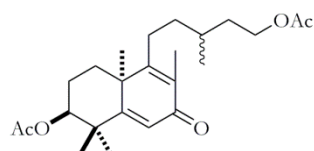
**Synthesis of compound 132.** The preparation of compound **132** from acetate **142** was performed as indicated in **GP15**, to yield **132** (46 %).



**Compound 132.** 1:1 mixture of isomers at C-13:

Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.53 (dd,  $J$  = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.17–4.04 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J$  = 18.6, 6.8 Hz, 1H), 2.61 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H), 2.36–2.12 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.24 (m, 8H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, one isomer), 1.00 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 3H, one isomer), 0.89 (s, 3H), 0.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 198.0 (C), 172.0 (C), 170.9 (C), 162.4 (C), 133.4 (C), 79.7 (CH), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 39.3 (C), 39.1 (C), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 35.2 ( $\text{CH}_2$ , one isomer), 32.6 (CH), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , one isomer), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 11.5 ( $\text{CH}_3$ ); **HRMS** (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ] 429.2611, found: 429.2632.

**Preparation of compound 133.** According with **GP16**, compound **132** was transformed in diunsaturated ketone **133** (60 %).



**Compound 133.** Colorless oil; 1:1 mixture of isomers

at C-13:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.25 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.19–4.01 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (td,  $J$  = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 2.18 (td,  $J$  = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.77–1.37 (m, 11H), 1.33 (s, 6H), 1.16 (s, 3H),

1.07–0.94 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 186.4 (C), 170.2 (C), 168.4 (C), 130.3 (C), 125.1 (CH), 77.5 (CH), 62.41 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (C), 40.4 (C), 36.8 (C), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (C), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 20.7 (CH<sub>3</sub>, one isomer), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 10.9 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI) m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 427.2454, found: 427.2444.





# **BLOQUE B**



## **BLOQUE B**

# **CAPÍTULO III**

## **HÉLICES OPE<sub>s</sub> CONFORMACIONALMENTE RÍGIDAS**



**BLOQUE B**

**CAPÍTULO III**

**INTRODUCCIÓN**



## 1. NANOTUBOS

Las estructuras orgánicas de tipo tubular con dimensiones nanométricas constituyen módulos funcionales muy versátiles en el campo de la nanotecnología.<sup>233</sup> Todo ello se debe a sus inherentes características geométricas, como tener una superficie interior y exterior, así como unos extremos que puedan dar lugar a un crecimiento espacial controlado. Esta propiedad está asociada con una dimensionalidad cilíndrica, que codifica tanto la direccionalidad necesaria para procesos de transporte, así como la capacidad de direccionamiento necesaria para generar estructuras complejas que se autoensamblen o respondan a una manipulación racional. Por ello, muchos grupos de investigación se inspiran en este tipo de geometría ya que tienen una utilidad funcional que recuerda a sistemas biológicos similares.<sup>234</sup> En este sentido, se han preparado nanotubos sintéticos para su uso en el transporte selectivo de iones, en catálisis química, así como biosensores, etc. Además, nanotubos bien definidos estructuralmente se pueden considerar sintones muy útiles para la preparación de materiales de orden superior, así como dispositivos nanoestructurados.

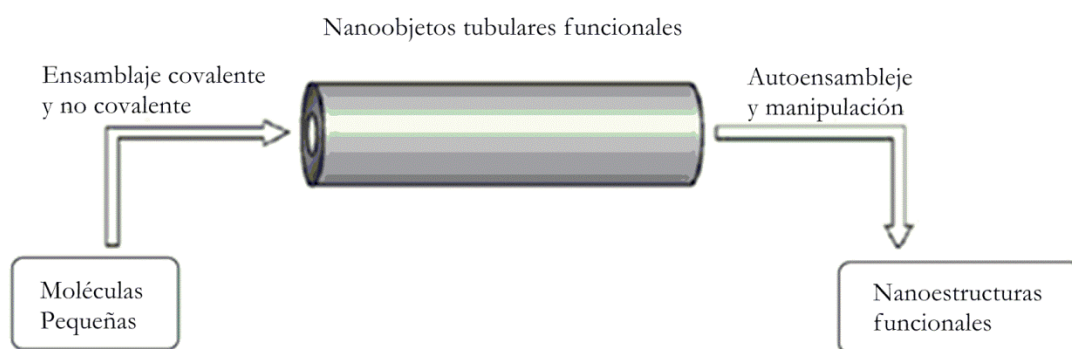


Figura 27

Los esfuerzos sintéticos para la construcción de nanotubos orgánicos se han centrado principalmente en el autoensamblaje de bloques de construcción más

<sup>233</sup> P. F. H. Schwab, M. D. Levin, J. Michl, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1863.

<sup>234</sup> a) M. A. B. Block, S. Hecht, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6986; b) M. A. B. Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, *Discrete organic nanotubes based on a combination of covalent and non-covalent approaches*. En *Functional Molecular Nanostructures*; Springer-Verlag Berlin: Berlin, **2005**, *245*, 89.



pequeños, tales como péptidos cíclicos, dendrones o macrociclos.<sup>235</sup> Así, mediante fuerzas débiles como enlaces por puentes de hidrógeno, apilamientos tipo  $\pi$  ( $\pi$ -stacking), y otras interacciones entre pequeñas unidades estructurales se pueden construir estructuras tubulares, aunque de longitudes no controladas. Otros métodos de síntesis de nanotubos que están emergiendo cada vez con más fuerza se basan en precursores poliméricos de tipo helicoidal<sup>236</sup> o en microestructuras cilíndricas que se pueden autoensamblar en bloques.<sup>237</sup> A continuación se presenta un resumen con las aproximaciones más comunes a este tipo de estructuras (Figura 28).

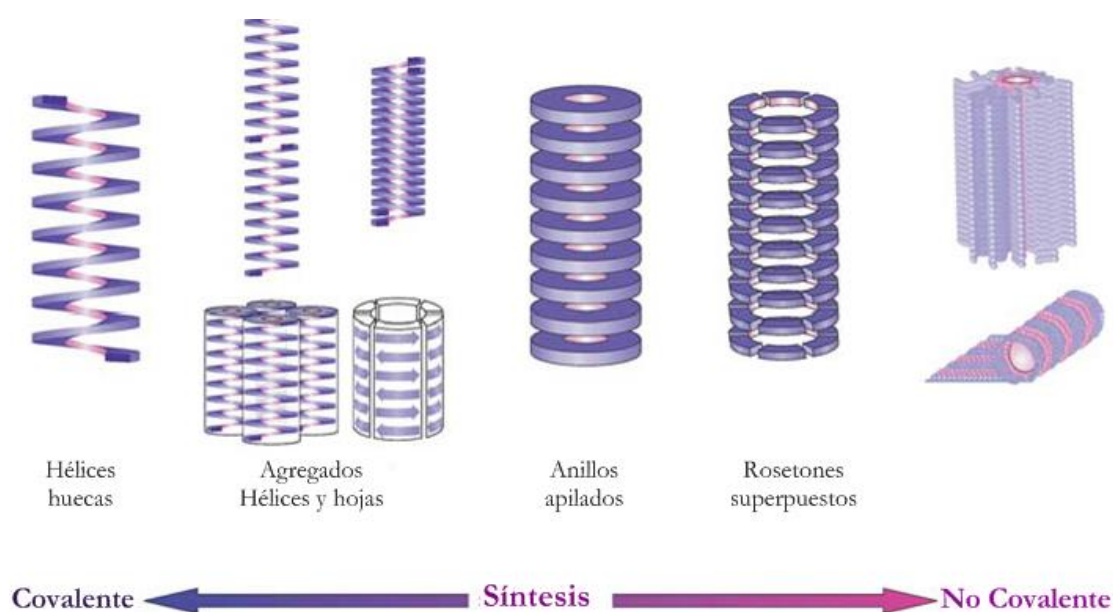


Figura 28

### 1.1. Nanocavidades basadas en apilamientos de estructuras macrocíclicas

Una forma simple de crear estructuras tubulares huecas es por autoensamblaje o apilamiento de anillos. En esta estrategia lo usual es que la estructura macrocíclica covalente sea la encargada de proporcionar los diámetros

<sup>235</sup> M. R. Ghadiri, *Biopolymers*, **2003**, 71, 284.

<sup>236</sup> a) C. R. Ray, J. S. Moore. *Supramolecular organization of foldable phenylene ethynylene oligomers*. En *Poly(Arylene Ethynylene)S: from Synthesis to Application*; Springer-Verlag Berlin: Berlin, **2005**, 177, 91. b) S. Hecht, A. Khan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 6021; c) B. Gong, B. Chem. Eur. J. **2001**, 7, 4336.

<sup>237</sup> a) R. M. Ho, C. K. Chen, Y. W. Chiang, B. T. Ko, C. C. Lin, *Adv. Mater.* **2006**, 18, 2355; b) S. Stewart, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 340. c) X. H. Yan, G. J. Liu, Z. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10059.

interior y exterior del tubo, y la longitud de la estructura estará controlada por la naturaleza de las interacciones intermoleculares entre macrociclos. Es interesante destacar que aunque esta metodología de apilamiento se ha utilizado ampliamente para diseñar sistemas tubulares artificiales, casos de este tipo no son comunes en la naturaleza.<sup>238</sup>

En este campo, compuestos macrocíclicos funcionalizados como péptidos cíclicos (**CLIII**),<sup>239</sup> derivados de fenilacetilenos (**CLIV**),<sup>240</sup> cicloparafenilenos (**CLV**),<sup>241</sup> ciclodextrinas (CDs) (**CLVI**),<sup>242</sup> [n]cucurbiturilos (CB[n]s) (**CLVII**),<sup>243</sup> éteres corona (**CLVIII**),<sup>244</sup> [n]calixarenos (**CLIX**),<sup>245</sup> y recientemente [n]pilararenos (**CLX**),<sup>246</sup> han sido utilizados para la construcción de nanotubos y nanocavidades.

---

<sup>238</sup> Y. Kim, W. Li, S. Shin, M. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2888.

<sup>239</sup> J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem.* **1994**, *116*, 10785.

<sup>240</sup> D. Zhao, J.S. Moore, *Chem. Comm.* **2003**, 807.

<sup>241</sup> Y. Segawa, S. Miyamoto, H. Omachi, S. Matsuura, P. Senel, T. Sasamori, N. Tokitoh, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3244.

<sup>242</sup> A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, Y. Takashima, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5974.

<sup>243</sup> J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4844.

<sup>244</sup> C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.

<sup>245</sup> a) A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713. b) D. Ajami, J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 990.

<sup>246</sup> Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022.

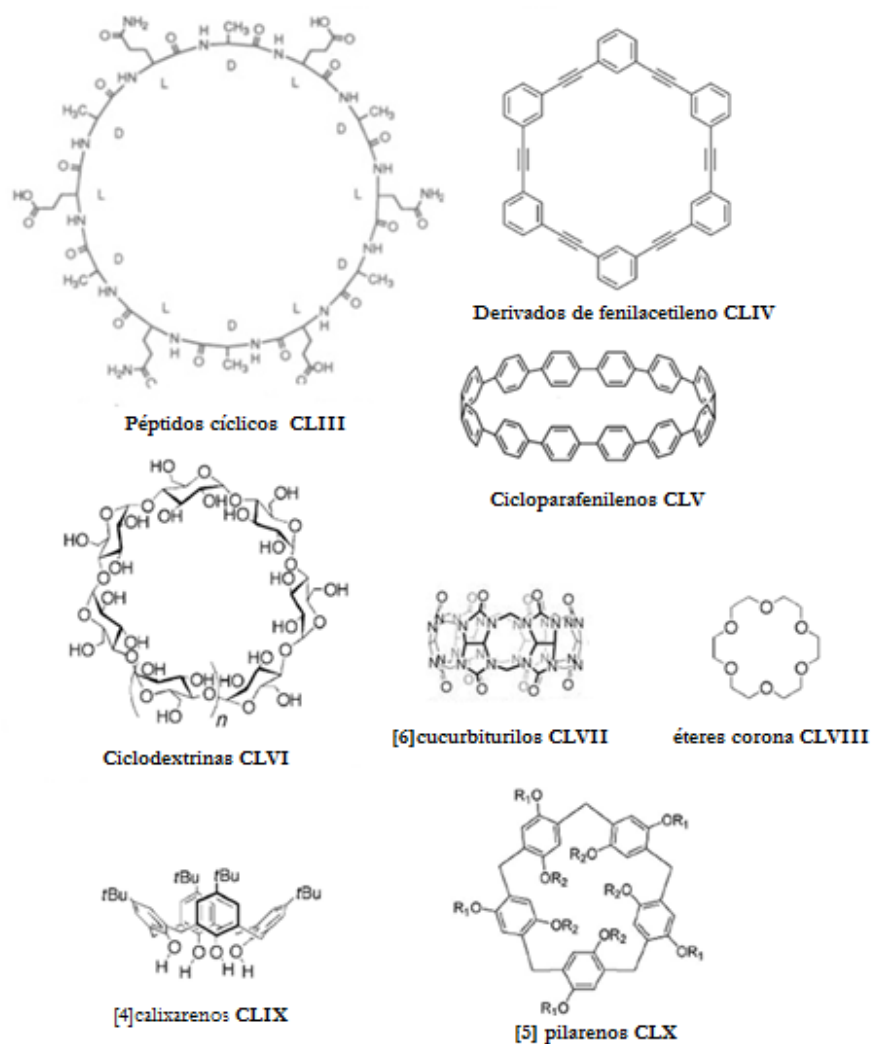


Figura 29

Estas nanoestructuras son muy útiles en química supramolecular, ya que pueden usarse en la modulación de interacciones tipo hospedador-huésped (*host-guest*) las cuales dependerán del tamaño y forma de su cavidad.

### 1.1.1. Apilamientos no covalentes de estructuras macrocíclicas

En este caso, las responsables del apilamiento de los macrociclos son interacciones intermoleculares débiles. Entre ellas podemos encontrar enlaces por puentes de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$  de los anillos aromáticos ( $\pi$ -*stacking*), y fuerzas solvofóbicas. Un ejemplo de este tipo de autoensamblaje es la formación de diferentes tipos de canales en estado sólido de serinofanos (Figura 30). En este caso

interacciones de tipo  $\pi$  stacking son las responsables de apilar los macrociclos de una manera tubular.<sup>247</sup>

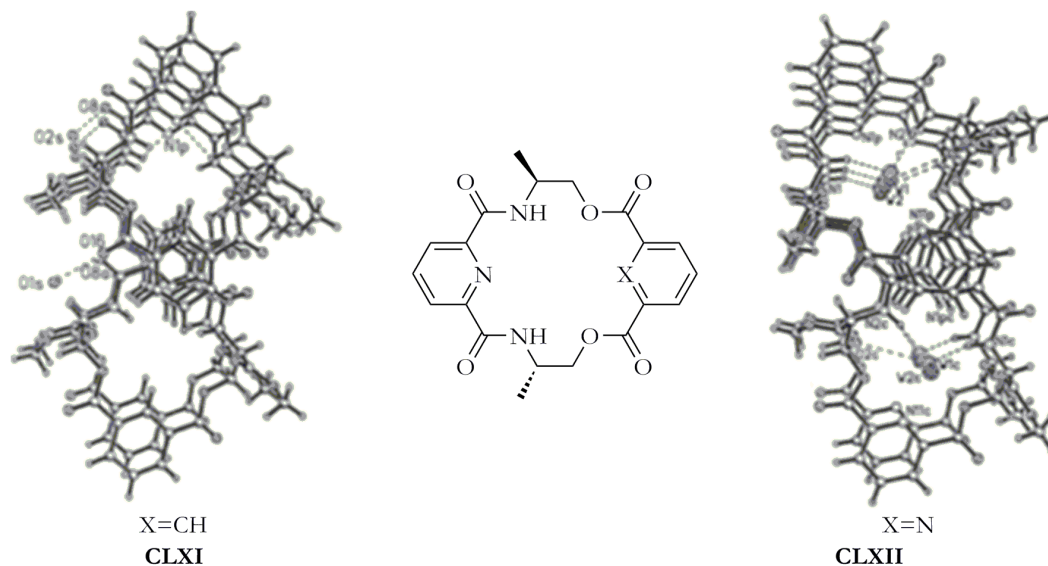


Figura 30

El grupo de Schlüter sintetizó estructuras basadas en polifenilenos macrocíclicos capaces de formar apilamientos tubulares (Figura 31).<sup>248</sup> Una particularidad de estos macrociclos es que adoptan una conformación tipo silla característica de ciclohexanos, de tal manera que se pueden apilar mediante interacciones favorables de  $\pi$ -stacking dejando una cavidad interna de gran diámetro ( $\sim 27 \text{ \AA}$ ).

<sup>247</sup> D. Raganathan, M. P. Samant, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5619.

<sup>248</sup> C. Grave, A. D. Schülter *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *37*, 2685.

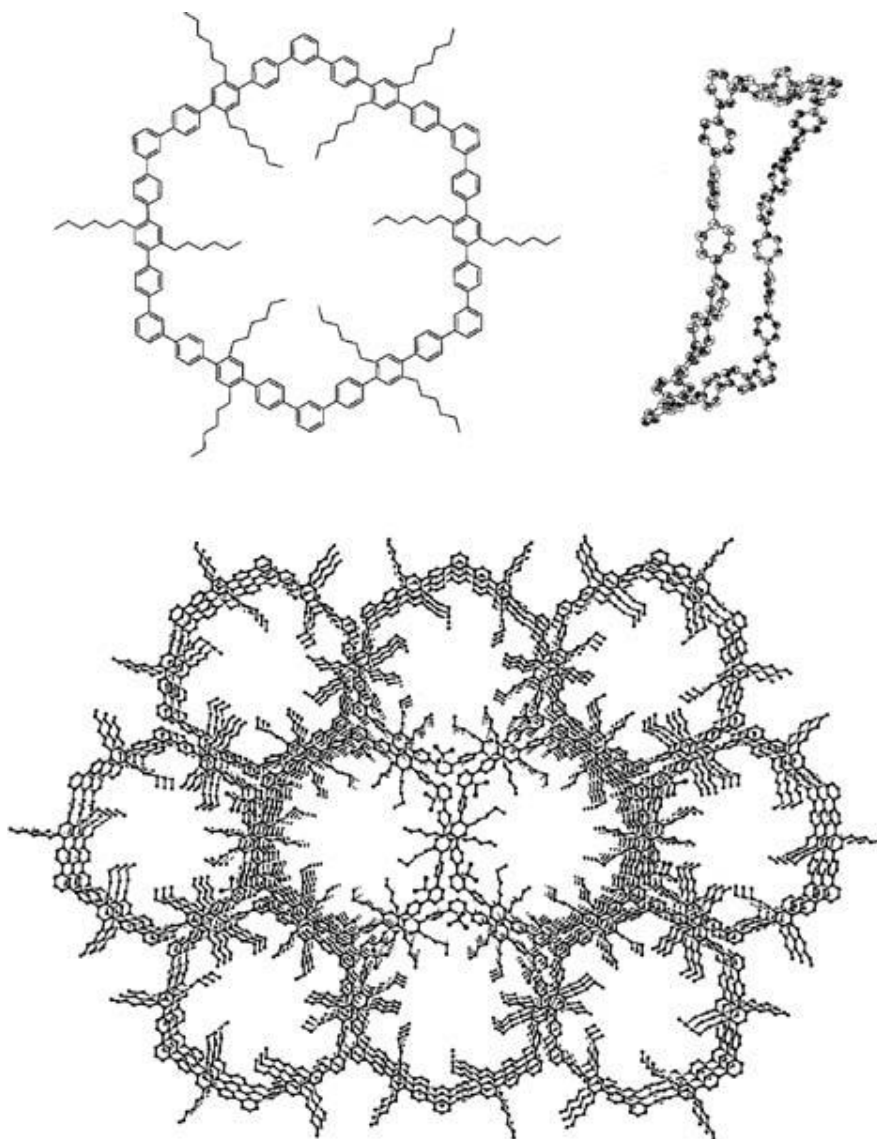


Figura 31

Otro tipo de estructuras macrocíclicas derivadas de fenilacetileno también han servido para formar nanotubos de diferentes diámetros. Por un lado, el grupo de Moore desarrolló una variedad de macrociclos que contaban con grupos de tipo fenólico en la periferia, de tal manera que era posible apilar dichas estructuras mediante enlaces de hidrógeno.<sup>249</sup> El apilamiento sería por capas, donde cada lámina podría recordar por analogía a la del grafito y su repetición sería de tipo...ABCABC...dejando nanocavidades con un diámetro de  $\sim 9$  Å.

<sup>249</sup> J.S Moore, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402.

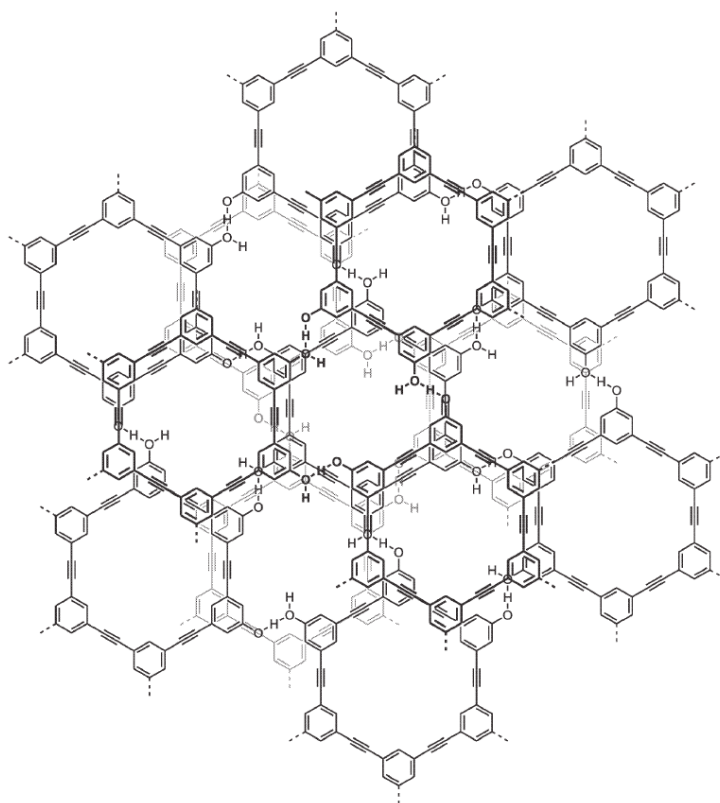


Figura 32

Un macrociclo parecido al descrito por Moore ha sido desarrollado por el grupo de Höger.<sup>250</sup> Este macrociclo tiene la peculiaridad de presentar cadenas anfífilas flexibles en una de las superficies del macrociclo, y grupos fenol en la otra superficie. Dependiendo del disolvente, puede desencadenar un cambio conformacional, dando lugar a diferentes macrociclos que presentan cavidades distintas. Si el disolvente es polar, como piridina, los fenoles y las cadenas de hexiloxil ocupan el interior de la cavidad dando lugar a un nanotubo con un diámetro de  $\sim 4\text{-}5 \text{ \AA}$  (**CLXI**), mientras que si es más apolar, como THF, las cadenas de hexiloxil son expuestas al exterior dando lugar a un nanotubulo con una cavidad de mayor tamaño  $8 \times 12 \text{ \AA}$  (**CLXII**) (Figura 33).<sup>251</sup>

<sup>250</sup> S. Höger, D. L. Morrison, V. Enkelmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6734

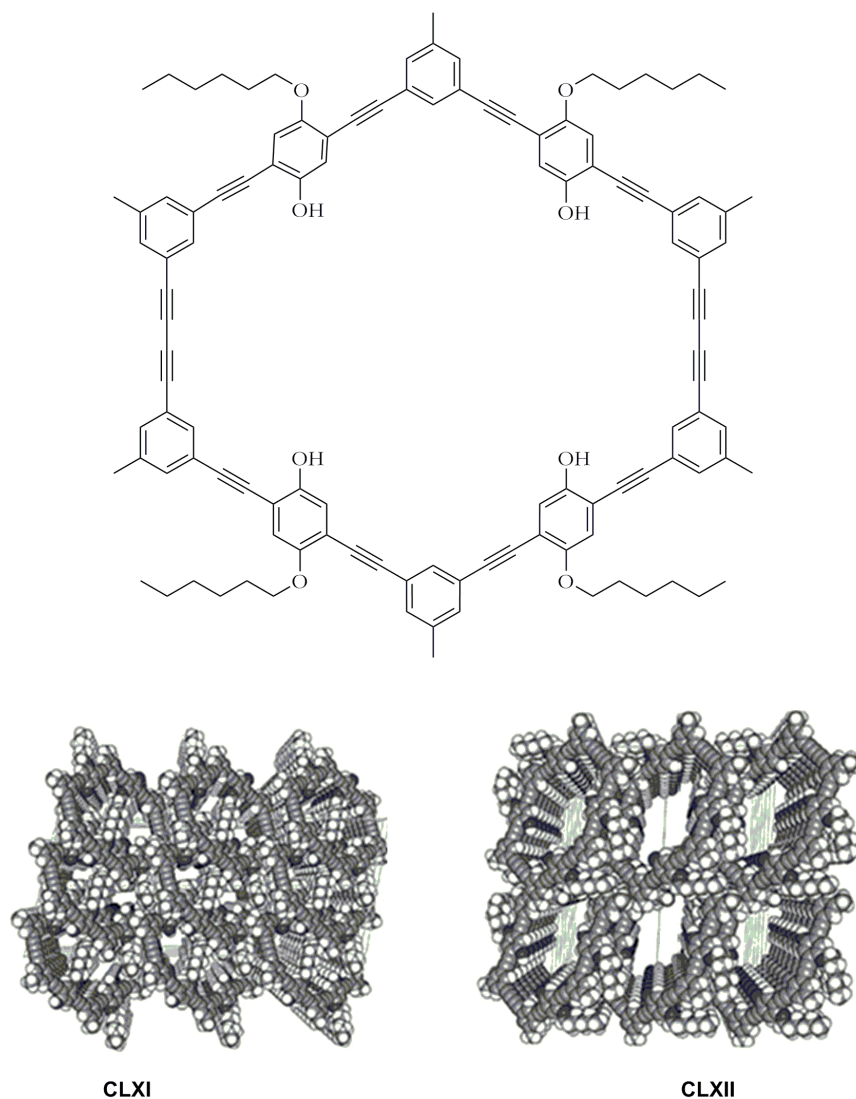


Figura 33

Macrociclos funcionalizados con grupos *t*-butilo voluminosos situados en el exterior del macrociclo pueden mostrar diferentes organizaciones en la red cristalina en función de su patrón de sustitución interna. El grupo de Bunz desarrolló un macrociclo como **CLXIII** que no adopta una disposición tubular en estado sólido debido a una gran inclinación de los anillos aromáticos con respecto al eje de columna.<sup>252</sup> En contraste, el correspondiente derivado **CLXIV**, descrito por el grupo de Oda, presenta grupos metoxi en el interior de la cavidad forzando una

<sup>252</sup> P.-H. Ge, W. Fu, W. A. Herrmann, E. Herdtweck, C. Campana, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3607.

disposición de tipo tubular, generando de este modo canales abiertos con tamaños de poro de 4.5 Å.<sup>253</sup>

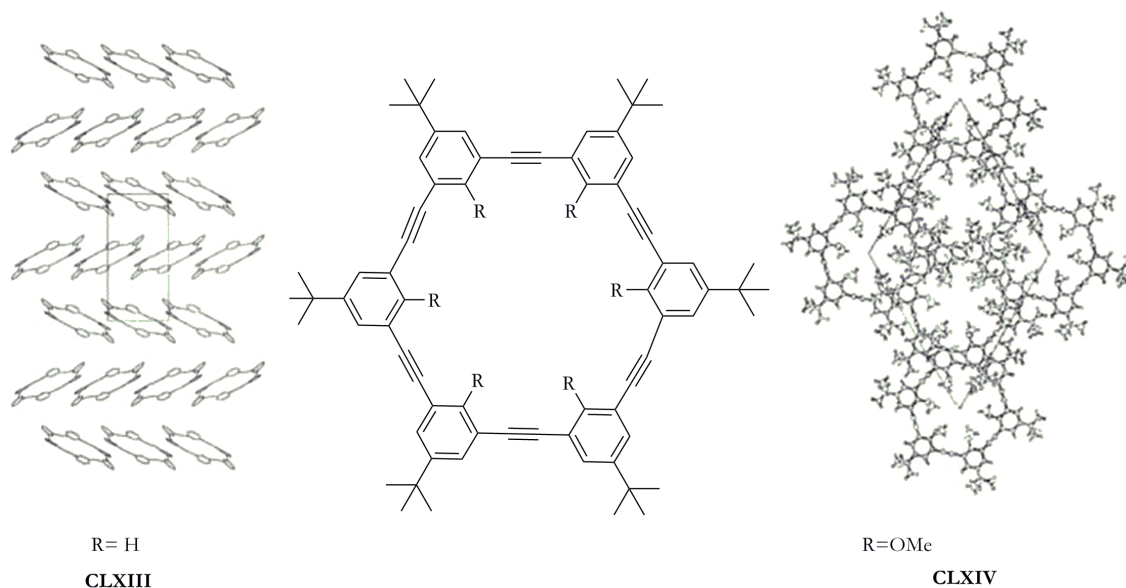


Figura 34

De forma análoga a los macrociclos derivados de *m*-fenilacetileno, el grupo de Tobe investigó la auto-agregación de una serie de macrociclos que tienen cadenas laterales polares o no polares.<sup>254</sup> La incorporación de unidades de diacetileno hace que los anillos aromáticos sean más deficientes en electrones y por lo tanto den constantes de auto-asociación más altas en comparación con los macrociclos *m*-fenilacetileno descritos por Moore (Figura 35). La repulsión electrostática entre los grupos piridina o nitrilo inhibe la auto-agregación en el caso de los macrociclos **CLXVII** y **CLXVIII**.<sup>255</sup> Sin embargo, estos compuestos pueden formar heteroagregados con el macrociclo **CLXV**, debido a interacciones dipolares favorables entre el fenileno y los restos benzonitrilo/piridina deficientes en electrones.

<sup>253</sup> Y. Hosokawa, T. Kawase, M. Oda *Chem. Commun.* **2001**, 1948.

<sup>254</sup> Y. Tobe, N. Utsumi, K. Kawabata, A. Nagano, K. Adachi, S. Araki, M. Sonoda, K. Hirose, K. Naemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *24*, 5350.

<sup>255</sup> a) Y. Tobe, N. Utsumi, A. Nagano, K. Naemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1285; b) Y. Tobe, A. Nagano, K. Kawabata, M. Sonoda, K. Naemura, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3265.



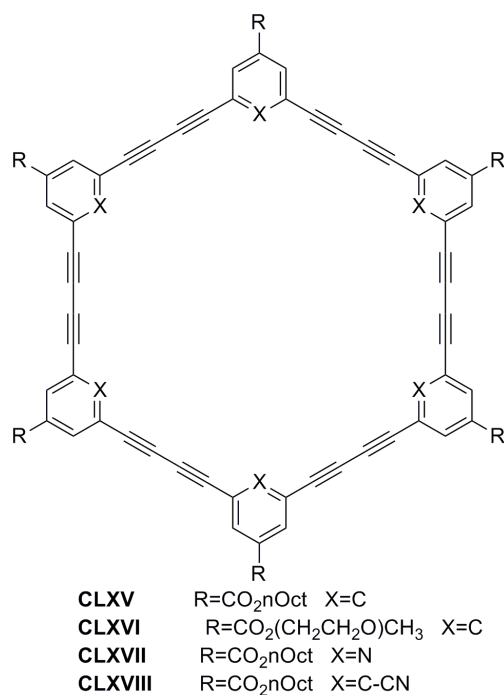


Figura 35

En el año 2008, se describió en bibliografía una nueva clase de macrociclos, denominados pilarenos. La química de estos macrociclos se ha desarrollado rápidamente, habiéndose descrito [n]pilarenos de diferentes tamaños (n=5-10). Los [5]pilarenos, que contienen cinco unidades de repetición, son los más utilizados. Aunque son compuestos relacionados con los calixarenos, los [n]pilarenos derivan de monómeros 1,4-difuncionalizados lo que les confiere una forma cilíndrica asemejándose, a la geometría tubular de los cucurbiturilos. Hay que señalar que el tamaño de la cavidad controlará la naturaleza e intensidad de las diferentes interacciones sustrato-receptor.<sup>256</sup>

<sup>256</sup> T. Ogoshi, T. Yamagishi, *Chem. Commun.* **2014**, DOI: 10.1039/c4cc00738g

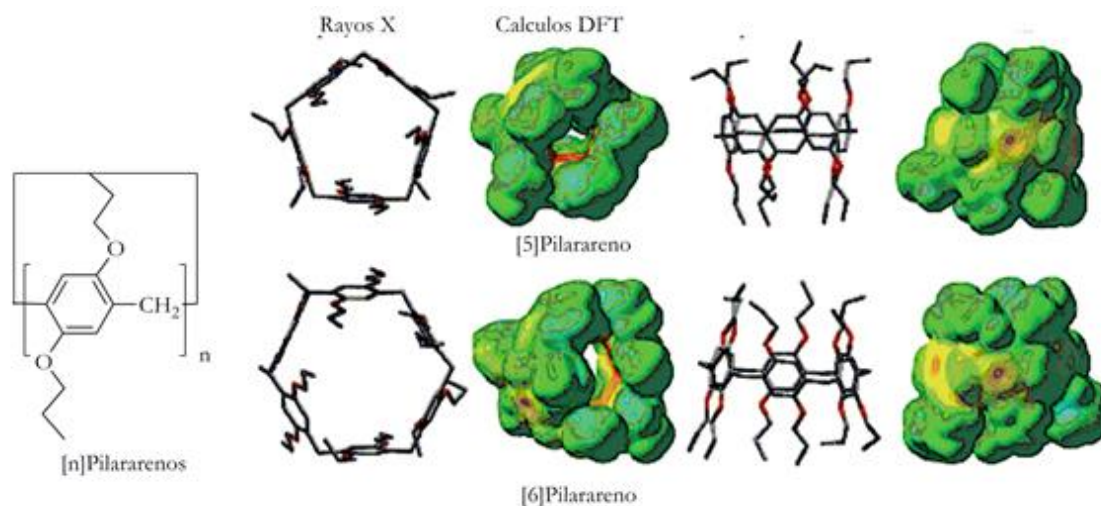


Figura 36

Esta forma tubular que presentan los pilarenos le permite autoensamblarse formando diferentes arquitecturas a escala nanométrica, tales como micelas, vesículas, y especialmente tubos. De esta manera, los [5]pilarenos y [6]pilarenos perhidroxilados se apilan de manera tubular a través de enlaces por puentes de hidrógeno intermoleculares.<sup>257,258</sup>

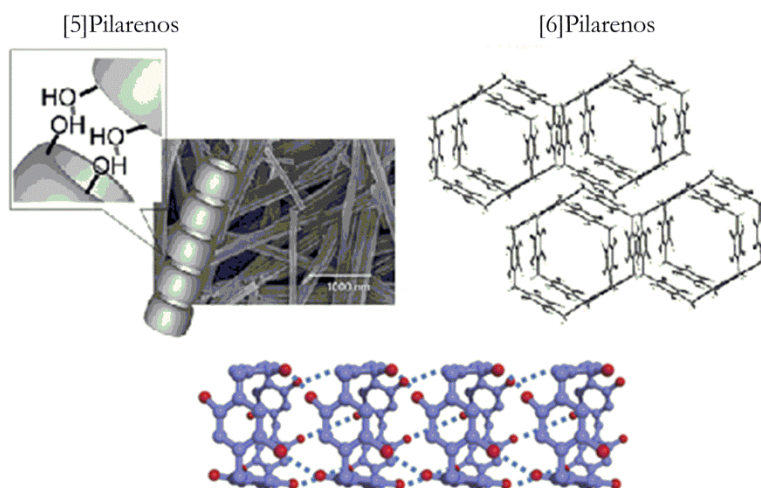


Figura 37

<sup>257</sup> T. Ogoshi, T. Yamagishi, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2961.

<sup>258</sup> T. Aoki, T. Ogoshi, T. Yamagishi, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 795.

### 1.1.2. Apilamientos covalentes de estructuras macrocíclicas

Un ejemplo de este tipo de estructuras es el que ha descrito el grupo de Hou, que se inspiró en las características que presentan los canales de las proteínas naturales. Así, desarrollaron el primer ejemplo de canales de agua artificiales formados por uniones de hidrazida a otros [5]pilarenos, donde la estructura tubular se mantiene mediante puentes de hidrogeno entre las cadenas de hidrazina.<sup>259</sup>

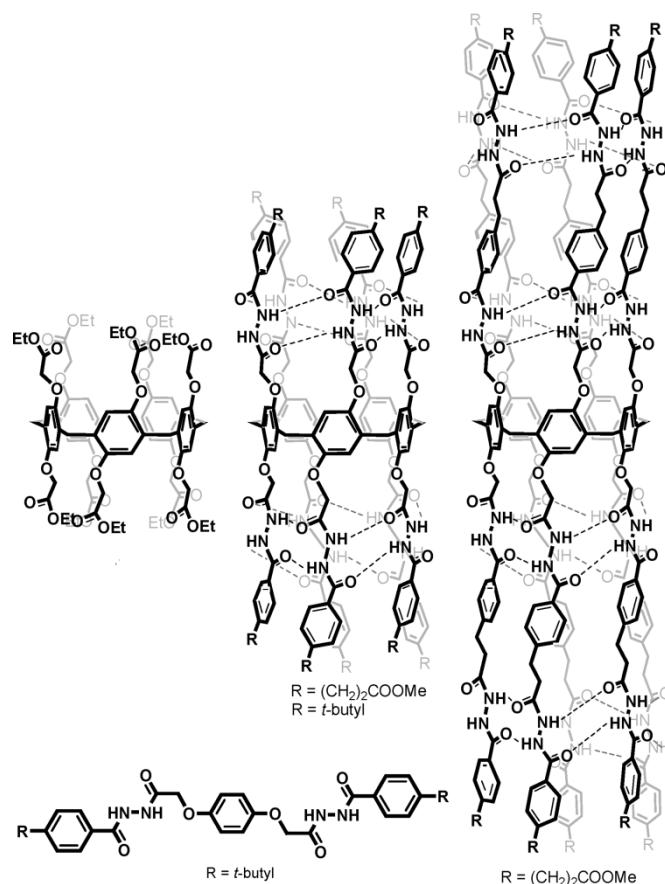


Figura 38

Otro tipo de macrociclos que podríamos incluir en este apartado serían los [n]cicloparafenilenos, cuyo crecimiento covalente proporcionará nanotubos de carbono. Estas estructuras han sido ampliamente estudiadas pudiéndose preparar con diferentes formas y dimensiones. Dichas formas y dimensiones estarán presentes en el futuro nanotubo.

<sup>259</sup> X.B. Hu, Z. Chen, G. Tang, J.L. Hou, Z.T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8384.

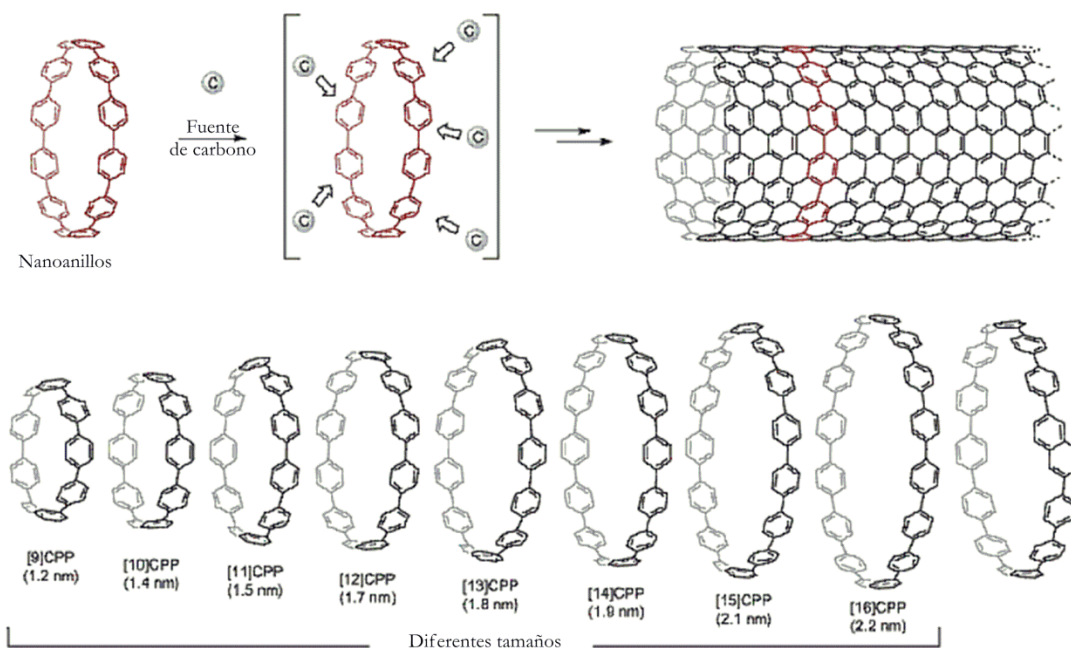


Figura 39

El grupo de Scott<sup>260</sup> propuso que a partir de una plantilla de este tipo podrían obtenerse los correspondientes nanotubos mediante tres posibles mecanismos a) reacción de Diels-Alder (azul), b) adición radicalaria de etinilo (verde), c) usando anillos de cicloparafenilenos (CPP) como plantilla y etanol como fuente de átomos de hidrógeno (rojo).<sup>261</sup>

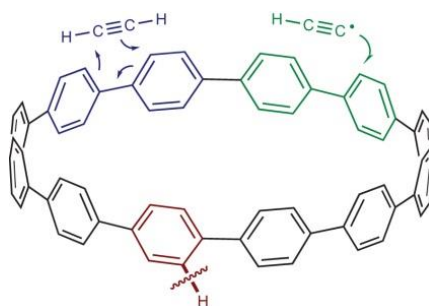


Figura 40

<sup>260</sup> E. H. Fort, L. T. Scott, *J. Mat. Chem.* **2011**, *21*, 1373.

<sup>261</sup> a) H. Omachi, S. Matsuura, Y. Segawa, K. Itami, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10202; b) H. Omachi, T. Nakayama, E. Takahashi, Y. Segawa, K. Itami, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 572.

## 1.2. Nanocavidades derivadas de procesos de plegamiento

Las hélices son uno de los motivos estructurales más abundantes en la naturaleza debido a su quiralidad inherente y a las ventajas que presentan sus características geométricas. Así, por ejemplo, hélices de oligonucleótidos en forma de ADN de doble cadena son responsables de almacenar y copiar la información genética, y por lo tanto llevar a cabo una de las tareas más importantes en la organización de la vida. Estructuras helicoidales de péptidos realizan diversas funciones biológicas: a) reconocimiento molecular en la superficie de la hélice debido a la disposición bien definida de cadenas laterales de aminoácidos; b) transporte selectivo a través del interior helicoidal en canales transmembrana; c) resistencia mecánica debido a la formación de fibras helicoidales supramoleculares y, d) andamios moleculares debido a su rigidez inherente y a la presencia de sitios de unión bien definidos. Dicha variedad de motivos helicoidales de origen natural ha servido como inspiración para el diseño de hélices artificiales.

Para investigar la relación que existe entre la estructura y su función, se han sintetizado materiales funcionales inspirados en el autoensamblaje biológico. Esta investigación ha dado lugar a una nueva clase de moléculas conocidas como foldámeros.<sup>262</sup> Un foldámero se define como “*molécula u oligómero que adopta una estructura secundaria por estabilización mediante interacciones no covalentes entre vecinos y/o unidades de repetición no vecinas*”. Por tanto, los foldámeros son intrínsecamente dinámicos lo que les diferencia de polímeros helicoidales rígidos (Figura 41). Los foldámeros se pueden clasificar en dos grandes familias: bióticos<sup>263</sup> y abióticos<sup>264</sup>. En general, los foldámeros bióticos son peptidomiméticos derivados de aminoácidos naturales o no naturales, y los foldámeros abióticos están basados en sintones aromáticos rígidos.<sup>265</sup>

---

<sup>262</sup> S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.

<sup>263</sup> D. J. M Hill, J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893.

<sup>264</sup> G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933.

<sup>265</sup> H. Juwarker, J. Suk, K.-S. Jeong, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3316.

En esta introducción nos vamos a centrar en foldámeros abióticos que presentan una cavidad, y los hace útiles para formar nanotubos bien definidos estructuralmente.

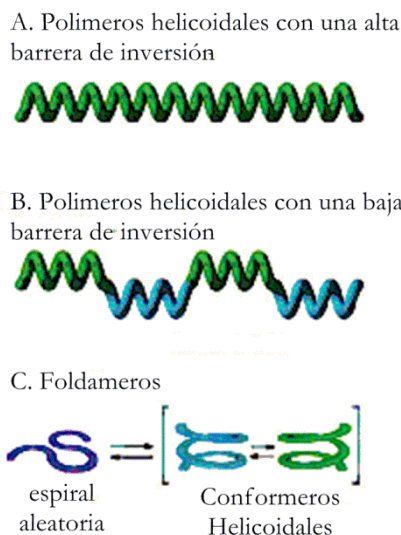


Figura 41

El desarrollo de estos foldámeros bien definidos podría competir en diferentes funciones y aplicaciones con los biopolímeros. Los foldámeros son por tanto importantes no sólo como modelos para entender el comportamiento más complejo de macromoléculas biológicas, sino también como candidatos para nuevos materiales funcionales y receptores sintéticos. Así, los foldámeros estabilizados por interacciones supramoleculares o enlaces covalentes son conmutables bajo estímulos externos entre dos estados estables. Pueden ser útiles como nuevos receptores biomiméticos y catalizadores, como dispositivos de almacenamiento de energía, como sistemas de suministro y transporte de fármacos, como membranas impermeables...<sup>266</sup>

En este contexto, tanto los oligómeros basados en *m*-fenilacetilenos (*m*OPEs) y *o*-fenilacetilenos (*o*OPEs) son capaces de formar estructuras helicoidales. Los *m*-

<sup>266</sup> S. Hecht, I. Huc, "Foldamers: Structure, Properties, and Applications" wiley-vch, 2007.

fenilacetilenos han sido ampliamente estudiados tanto experimental como computacionalmente,<sup>267</sup> en comparación con *o*-fenilacetilenos.<sup>268</sup>

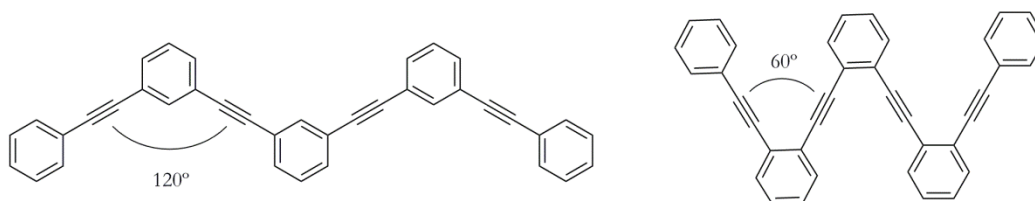


Figura 42

### 1.2.1. Oligómeros de *m*-Fenilacetilenos (*m*OPE)

En 1997, el grupo de Nelson y Moore describió por primera vez que, en disolución, oligómeros de *m*-fenilacetileno (*m*OPE) adquieren de forma espontánea una conformación helicoidal estable presentando una gran cavidad tubular bien definida. El plegamiento de este tipo de estructuras se debe fundamentalmente a interacciones solvofóbicas. Las interacciones de tipo  $\pi$  ( $\pi$ -stacking) entre los anillos aromáticos son sensibles a la longitud de la cadena, la polaridad del disolvente y a la temperatura (ver Figura 43).<sup>269</sup> Espectros UV y de  $^1\text{H}$  RMN respaldaron la formación de la hélice en acetonitrilo, de tal manera que el  $\pi$ -stacking intramolecular maximizaría las interacciones del disolvente con las cadenas laterales polares, y minimizaría las interacciones del esqueleto hidrocarbonado con el disolvente. En disolventes clorados, por el contrario, dichas estructuras se hayan fundamentalmente desplegadas.

<sup>267</sup> L. Brunsveld, R. B. Prince, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1525.

<sup>268</sup> a) S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1131; b) R. H. Grubbs, D. Kratz, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 14; c) T. V. Jones, R. A. Blatchly, G. N. Tew, *Org. Lett.* **2003**, 5, 329; d) S. Shotwell, P. M. Windscheif, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4151.

<sup>269</sup> a) J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science*, **1997**, 227, 1793; b) R. B. Prince, J. G. Saven, P. G. Wolynes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3114; c) J. M. Cary, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4662.

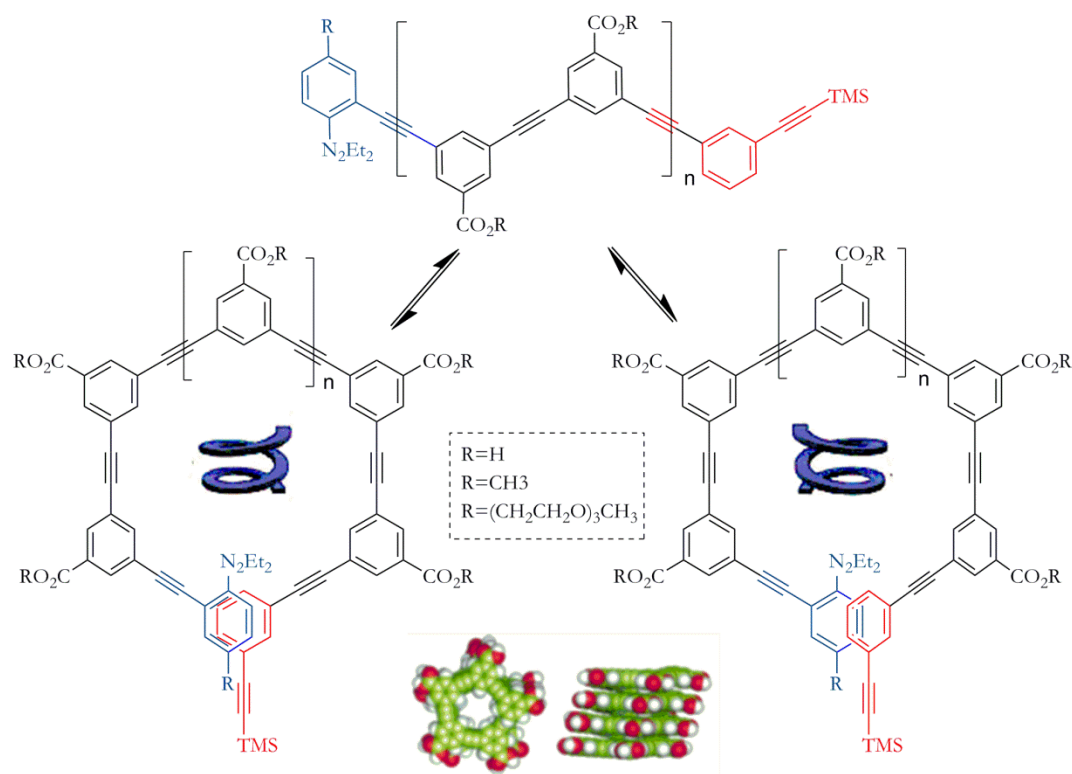


Figura 43

Un reto importante en el estudio de los foldámeros es la necesidad de obtener datos estructurales fiables en disolución, que permitirán cuantificar la proporción de estructuras plegadas y no plegadas. En este sentido, el grupo de Moore utilizó espectroscopía de Resonancia Electrónica Paramagnética (EPR) para determinar inequívocamente la existencia de estructuras plegadas, que eran las únicas capaces de promover cambios en la señal original.<sup>270</sup>

<sup>270</sup> K. Matsuda, M. T. Stone, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11836.



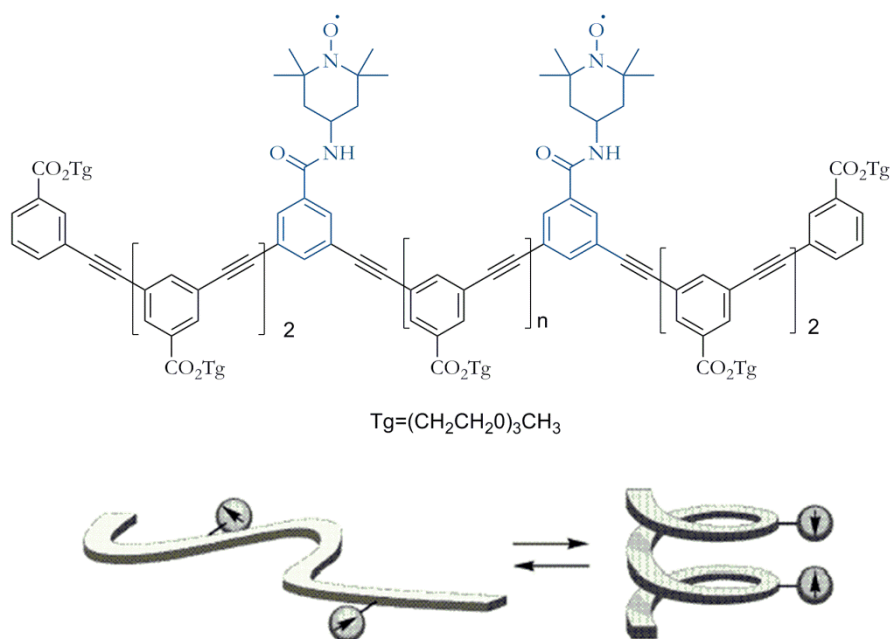


Figura 44

La incorporación de un monómero de piridina en la columna vertebral de un oligómero de *m*OPE permitió la funcionalización del interior de la cavidad en el foldámero plegado (Figura 45). La basicidad de la piridina, dirigida hacia el interior, puede modularse por el cambio de los sustituyentes en el anillo de piridina y, lo que es más destacable, a través del plegamiento de la estructura, permitiendo obtener una gama de pK<sub>a</sub>s entre 5-14 en acetonitrilo.<sup>271</sup>

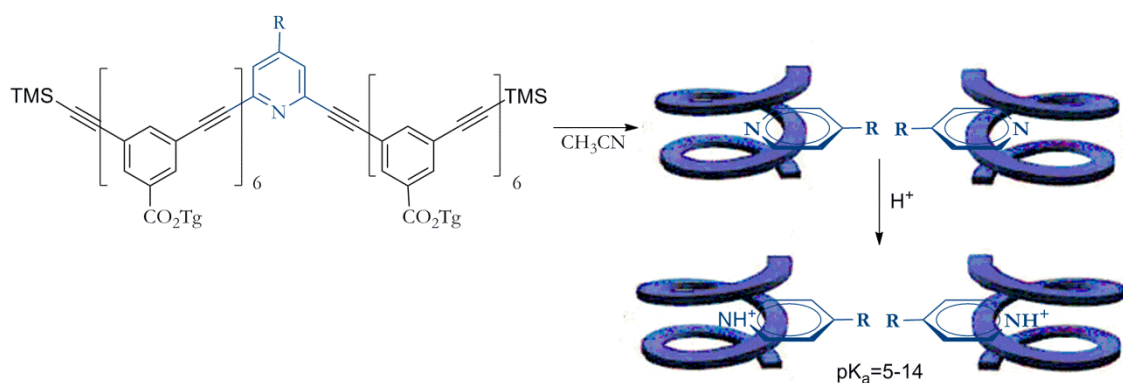


Figura 45

<sup>271</sup> J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 659.

El grupo de Moore también demostró la capacidad que tenían este tipo de oligómeros para actuar como receptores moleculares mediante la reacción de yoduro de metilo. Esta reacción de metilación se encuentra acelerada, ya que las moléculas de yoduro de metilo se encuentran restringidas cerca de la unidad de piridina.<sup>272</sup>

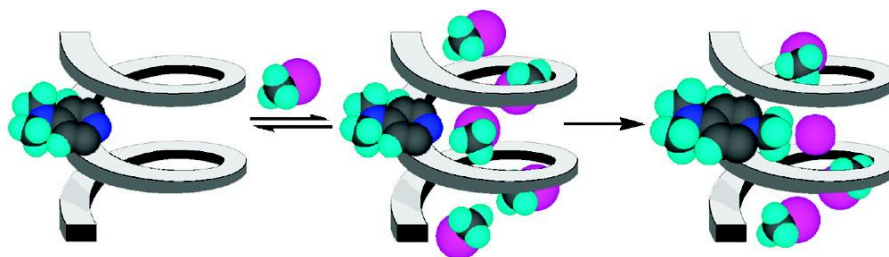


Figura 46

Las interacciones sustrato-receptor (*host-guest*) también se han extendido a otro tipo de sustancias de diferente tamaño y forma que puedan encajar en la cavidad interior del receptor cuando la hélice está plegada. Por ejemplo, se ha diseñado como receptor un foldámero que presenta funciones nitrilo en el interior de la cavidad capaces de coordinarse a dos iones de plata, las cuales proporcionan una fuerza motriz adicional en la formación de estructura helicoidal.<sup>273</sup>

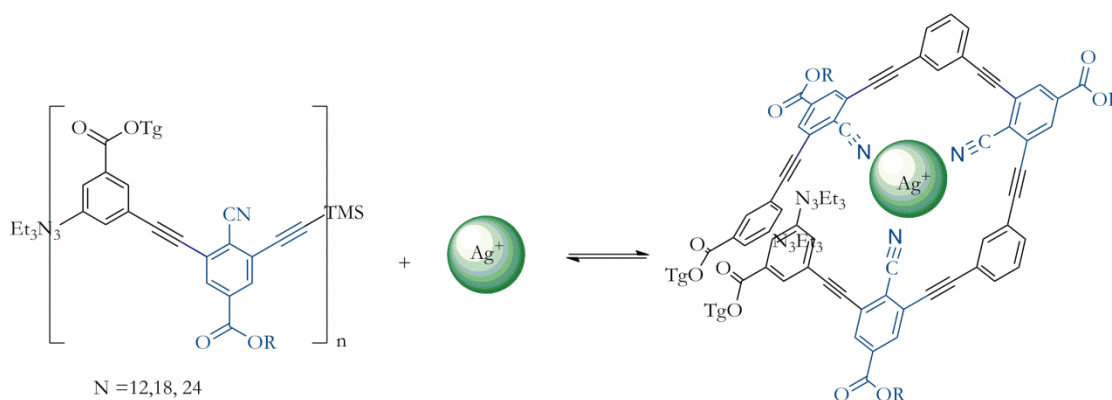


Figura 47

<sup>272</sup> J. M. Heemstra, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9234.

<sup>273</sup> R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 233.

### 1.2.2. Plegamientos de oligómeros de *o*-fenilacetilenos (*o*OPE)

De manera similar a los *m*-fenilacetilenos (*m*OPE), los *o*OPE son capaces de adoptar una conformación helicoidal, con tres unidades de repetición de fenilacetileno por giro del oligómero, dando lugar a hélices de tipo tubular con una cavidad interior de menor tamaño que los análogos *m*OPE. El grupo de Tew llevó a cabo estudios computacionales,<sup>274</sup> demostrando que en condiciones solvofóbicas de plegamiento los *o*OPE (al igual que *m*OPE) están entálpicamente favorecidos. Con este resultado y teniendo en cuenta que las propiedades de plegamiento de estructuras tipo *m*-fenilacetilenos (*m*OPE) habían sido ampliamente estudiadas por el grupo de Moore, el grupo de Tew decidió extender su investigación a estructuras tipo *o*-fenilacetilenos (*o*OPE).

Mediante espectroscopía de RMN 1D y 2D, el grupo de Tew confirmó que en disolventes polares, los *o*-PEO pueden plegarse dando lugar a conformaciones helicoidales compactas con tres unidades de fenilacetileno por giro.<sup>275</sup> Espectros de 1D de <sup>1</sup>H RMN aclararon que los átomos de hidrógeno de los anillos aromáticos 1 y 4 (ver Figura 48) se desplazan a campo alto cuando aumenta la polaridad del disolvente, mientras que los desplazamientos químicos de átomos de hidrógeno en los anillos 2 y 3 se mantienen constantes. Estos resultados fueron consistentes con una conformación plegada, ya que el entorno químico de los protones de los anillos 1 y 4 deben cambiar en el plegamiento como resultado de la cercanía de dichos anillos (azul sobre rojo o viceversa dependiendo de la conformación de la hélice, Figura 48).

---

<sup>274</sup> R. A. Blatchly, G. N. Tew, *J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 8780.

<sup>275</sup> a) T. V. Jones, M. M. Slutsky, R. Laos, T. F. A. de Greef, G. N. Tew, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17235; b) M. M. Slutsky, T. V. Jones, G. N. Tew, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 342.

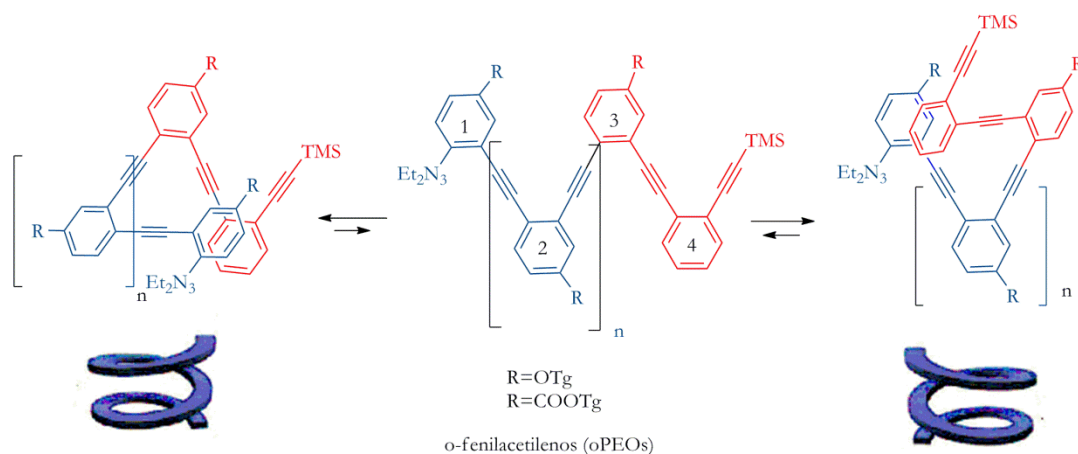


Figura 48

En el año 2008 el mismo grupo extendió su estudio a dos nuevos oligómeros: un hexámero y un nonámero, con cadenas laterales no polares. De nuevo observaron un plegamiento helicoidal en disolución. Ese mismo año publicaron también un estudio donde confirmaron que la hélice se encuentra "correctamente" plegada y descartando la existencia de conformeros parcialmente apilados (Figura 50).<sup>276</sup>

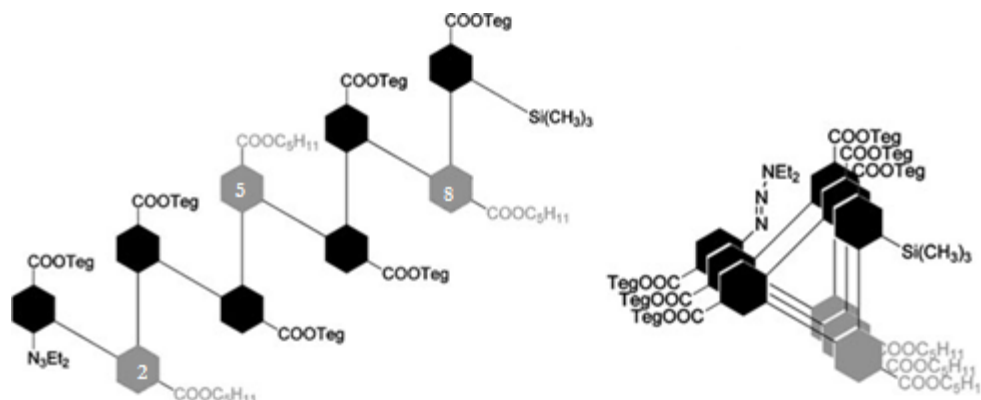


Figura 49

<sup>276</sup> a) M. M. Slutsky, J. S. Phillip, G. N. Tew, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 670; b) T. V. Jones, M. M. Slutsky, G. N. Tew, *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 676.



### 1.2.3. Foldámeros relacionados

El grupo de Zhao describió un nuevo tipo de foldámeros abióticos basados en *o*-fenilacetileno-alt-*p*-fenilacetileno. Estas estructuras presentan cadenas laterales alquílicas y muestran una conformación plegada en disolventes apolares como el ciclohexano.<sup>278</sup> De nuevo interacciones favorables de apilamiento aromático y de tipo solvofóbico son la fuerza motriz del plegamiento (Figura 52).

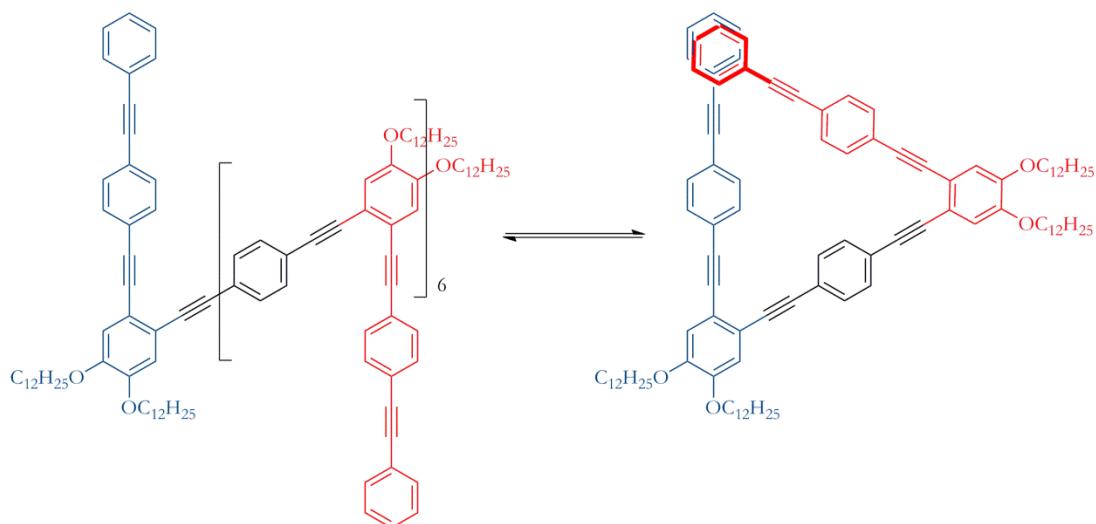


Figura 52

El grupo de Jeong<sup>279</sup> ha descrito estructuras basadas en oligoindoles,<sup>280</sup> indocarbazoles,<sup>281</sup> y difenilureas con ocho unidades de repetición por fragmento de etileno (Figura 53). En este caso, las estructuras se muestran desplegadas, siendo la presencia de un anión la que induce su plegamiento por interacciones del indol con el huésped, de tal manera que en solución están en la conformación expandida pero en presencia de un anión son capaces de plegarse. Lo mismo ocurre con indocarbazoles (Figura 54).

<sup>278</sup> N. Zhu, W. Hu, S. Han, Q. Wang, D. Zhao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4283.

<sup>279</sup> K. J. Chang, B. N. Kang, M. H. Lee, K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12214.

<sup>280</sup> U. I. Kim, J. Suk, V. R. Naidu, K. S. Jeong, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 11406.

<sup>281</sup> M. J. Kim, K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 54042.

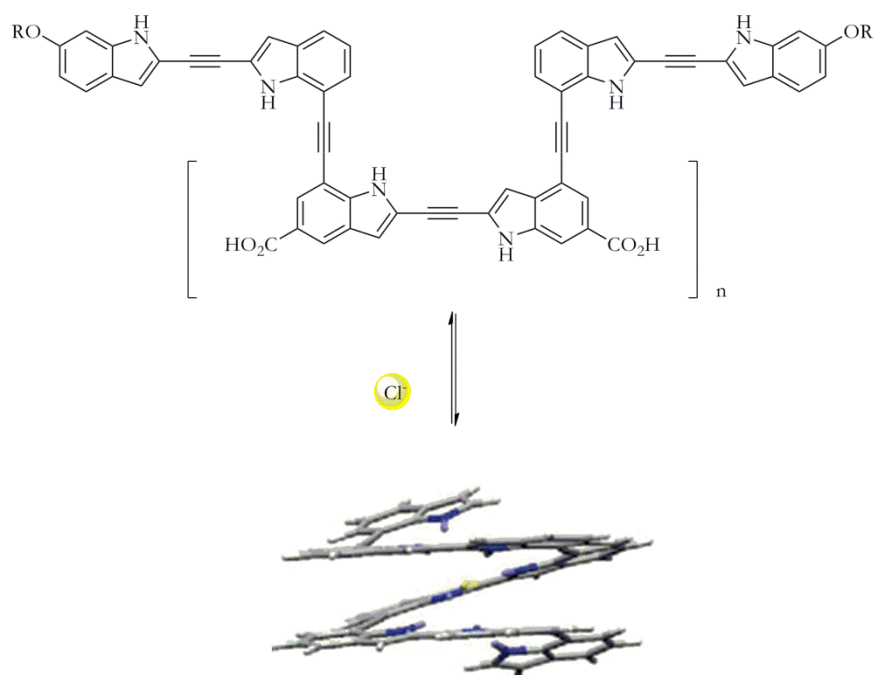


Figura 53

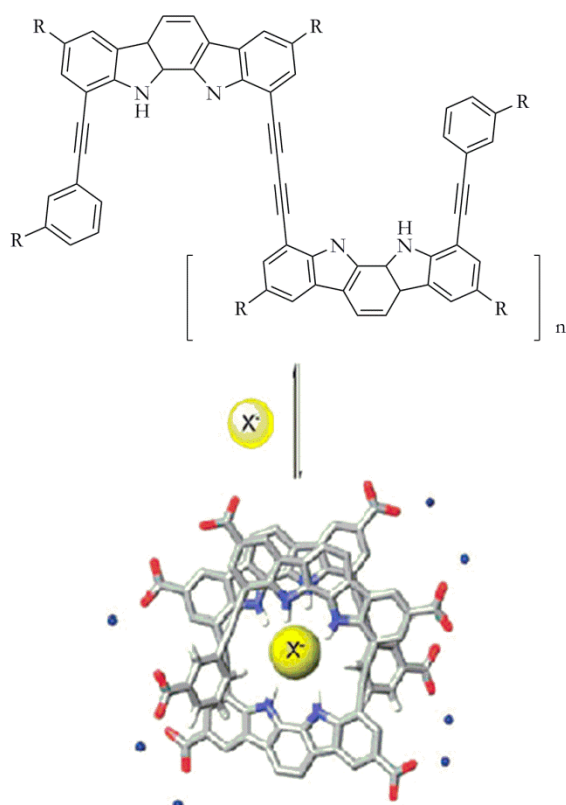
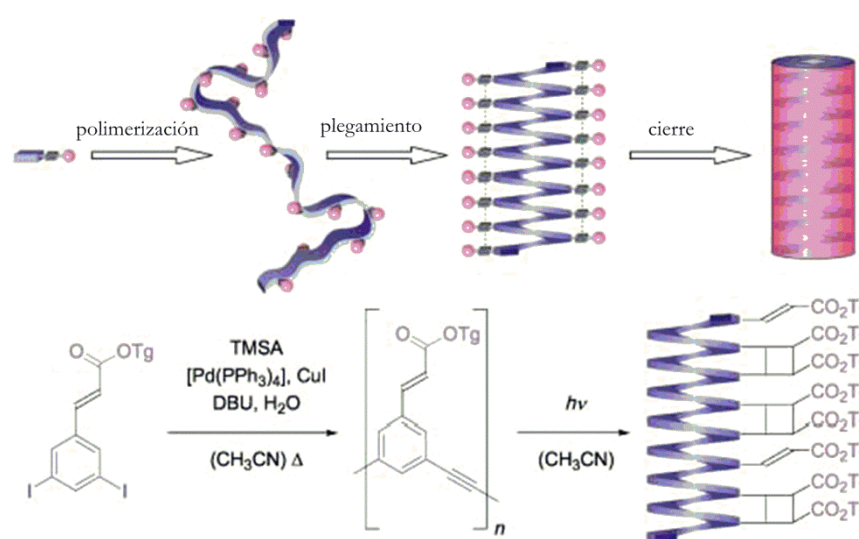


Figura 54

### 1.3. Nanocavidades derivadas de procesos de plegamiento y entrecruzamiento

Con el fin de poder utilizar dichas estructuras helicoidales huecas en dispositivos que tienen que funcionar de forma estable bajo cambios y otras condiciones ambientales, podría ser ventajoso poder bloquear covalentemente la estructura plegada mediante una reacción intramolecular.<sup>282</sup> En este contexto, el cierre covalente de conformaciones helicoidales abióticas huecas no se ha explorado hasta hace relativamente poco. Uno de los pocos ejemplos ha sido descrito por el grupo de Hecht,<sup>283</sup> inspirándose en la evolución estructural que sigue la naturaleza. En primer lugar llevó a cabo la polimerización de un monómero convenientemente funcionalizado. El oligómero resultante se plegó helicoidalmente, y dicha conformación fue bloqueada por una secuencia de cicloadiciones 2+2 obteniéndose principalmente una estructura de forma tubular estable.



Esquema 125

<sup>282</sup> K. L. Wooley, *J. Polym. Chem.* **2000**, *38*, 1397.

<sup>283</sup> S. Hecht, A. Khan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 6203.



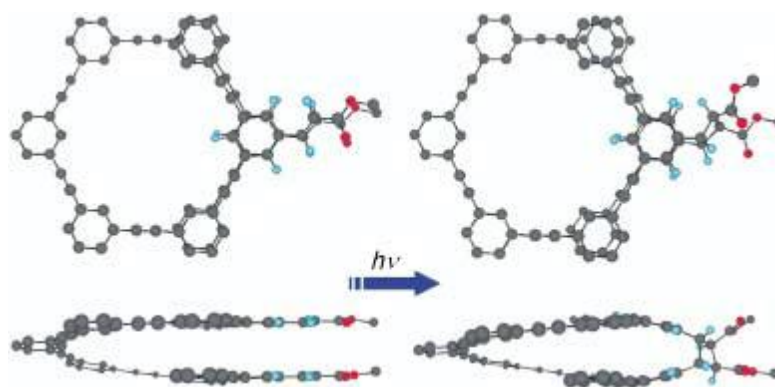
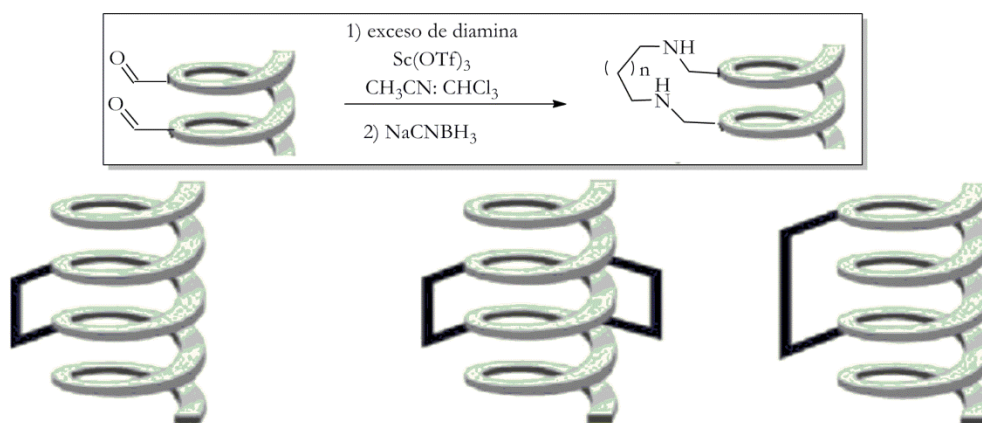


Figura 55

El grupo de Moore también llevó a cabo el cierre covalente de una serie de foldámeros basados en *m*OPE, utilizando una estrategia de aminación reductora. En este caso los grupos aldehído colocados adecuadamente reaccionarán con diaminas uniéndose covalentemente los bucles de la hélice.<sup>284</sup>



Esquema 126

Recientemente nuestro grupo de investigación<sup>285</sup> ha demostrado que estructuras tipo *o*-OPE funcionalizadas con grupos oxigenados tales como éteres alílicos y alcoholes bencílicos pueden ser cerrados convenientemente utilizando reacciones de esterificación o mediante reacciones de metátesis de alquenos.

<sup>284</sup> R. A. Smaldone, E. C. Lin, J. S. Moore, *J. Pol. Sci. Part A: Polymer Chemistry*, **2010**, *48*, 927.

<sup>285</sup> N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, R. Robles, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, L. Martínez-Fernández, I. Corral, D. J. Cárdenas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, J. M. Cuerva, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.

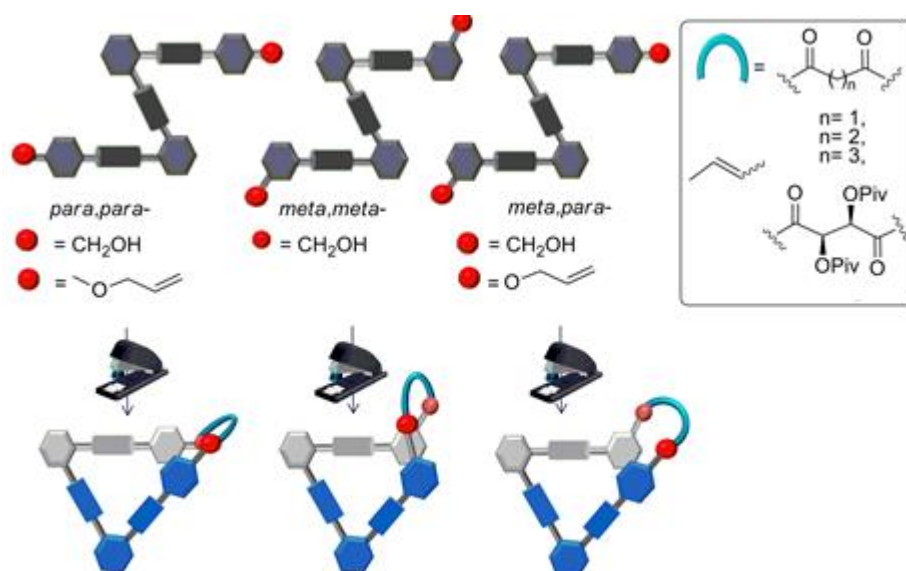


Figura 56

Estructuras derivadas de oligómeros de 1,8-antriacetilenos<sup>286</sup> presentan conformaciones plegadas estables en disolución. Además, pueden estabilizarse mediante reacciones de dimerización a través de una cicloadición [4+4], siendo una reacción reversible en condiciones térmicas adecuadas.

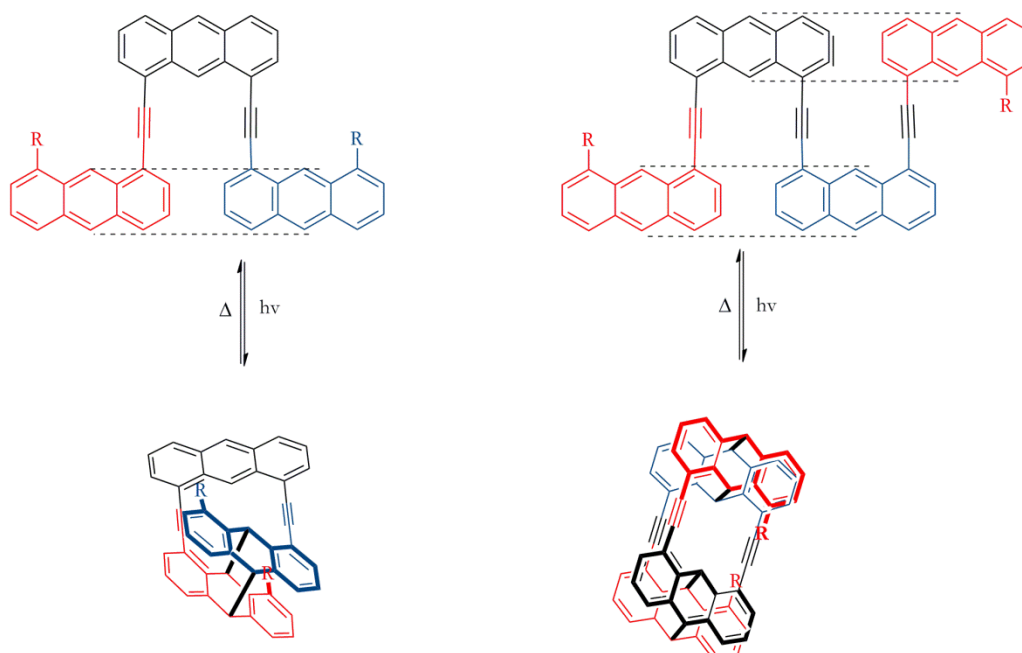


Figura 57

<sup>286</sup> S. Toyota, M. Kuga, A. Takatsu, M. Goichi, T. Iwanaga, *Chem. Commun.*, **2008**, 1323.

## 1.4. Nanoporos abióticos quirales

La quiralidad es una parte importante de la nanociencia y la nanotecnología. El objetivo último es utilizar la nanotecnología para resolver problemas de tecnología quiral o utilizar la propia quiralidad molecular para diseñar propiedades útiles en los materiales a nanoescala. Muchas innovaciones nanotecnológicas se benefician enormemente de la quiralidad molecular, pudiendo desempeñar un papel determinante en muchas aplicaciones, como el desarrollo de dispositivos moleculares, tales como interruptores moleculares ópticamente activos, motores moleculares, etc, así como en la preparación de agentes antibacterianos, agentes de liberación de fármacos, catalizadores y procesos de bioreconocimiento y bioseparación. También se pueden preparar sensores quirales que pueden ser implantados en el cuerpo controlando los niveles de un fármaco en él.<sup>287</sup>

### 1.4.1. Macroциclos abióticos con nanocavidades quirales

La presencia de sustituyentes en las posiciones 1 y 4 en estructuras basadas en pilarenos, conduce a dos posibles estereoisómeros con quiralidad planar Rp y Sp, cuya estereoquímica se ve complicada además por las posibles rotaciones de uno o más de los anillos aromáticos a través del anillo macrocíclico, generando isómeros conformacionales (hasta ocho en el caso de los [5]pilarenos).<sup>288</sup> Es por tanto necesario inhibir esta rotación para poder aislar dichos conformeros y/o enantiómeros.

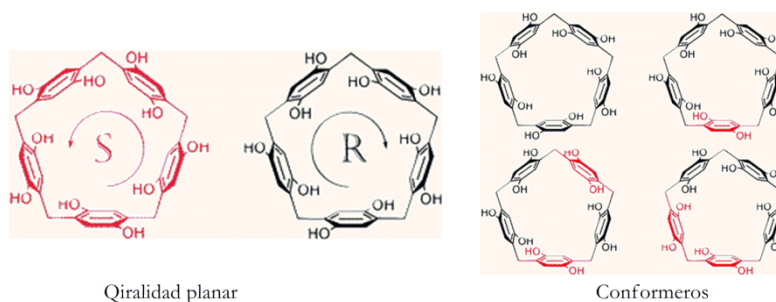


Figura 58

<sup>287</sup> D. S. Bag, T. C. Shami, K. U. B. Rao, *Def. Sci. J.*, **2008**, *58*, 626.

<sup>288</sup> P. J. Cragg, K. Sharma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 597.

Un enfoque para impedir esta rotación es la introducción de sustituyentes voluminosos (Figura 59).<sup>289</sup> Otro enfoque es formar un rotaxano, que consistiría en un pilarareno como subunidad móvil y un sustrato lineal que haga de eje (Figura 60).<sup>290</sup>

Siguiendo el primer enfoque, el grupo de Yamagishi inhibió por primera vez la rotación de las unidades en [5]pilarareno mediante la introducción de grupos ciclohexilmetilo. Puesto que las unidades son capaces de inhibir el giro se pudieron aislar con éxito cada una de las formas enantioméricas (pS)- y (pR)-[5]pilarareno. Sorprendentemente, a pesar de la introducción de los 10 grupos voluminosos de ciclohexilmetilo en ambos bordes, la macromolécula es capaz de complejar moléculas huésped. Este tipo de pilararenos pueden ser por tanto utilizados como receptores de huéspedes quirales, siendo unos magníficos sintones para arquitecturas supramoleculares con quiralidad planar.

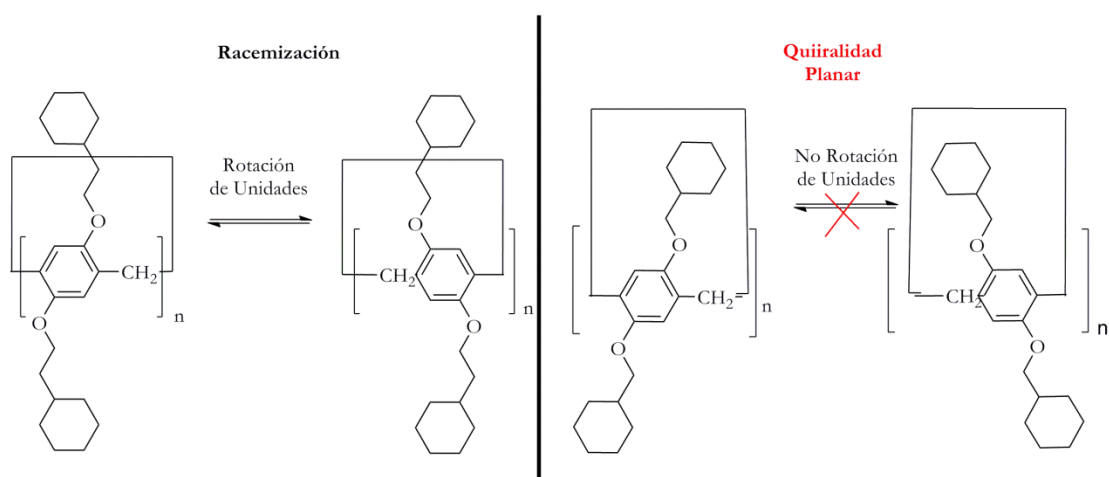


Figura 59

La quiralidad planar de dichas moléculas es estática porque la rotación de las unidades está completamente inhibida. En este contexto, el mismo grupo aplicando el segundo enfoque, sintetizó un *pseudo* [1]catenano (Figura 60) basado en un [5]pilarareno con una conformación quiral, en la que el huésped es una cadena lateral alquílica conectada directamente a una unidad del [5]pilarareno.<sup>290c</sup> Dicha

<sup>289</sup> T. Ogoshi, K. Masaki, R. Shiga, K. Kitajima, T. Yamagishi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1264.

<sup>290</sup> a) T. Ogoshi, D. Yamafuji, T. Aoki, K. Kitajima, T. Yamagishi, Y. Hayashi, S. Kawachi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7493; b) T. Ogoshi, T. Yamagishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 312; c) T. Ogoshi, K. Masaki, R. Shiga, K. Kitajima, T. Yamagishi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1264; c) T. Ogoshi, T. Akutsu, D. Yamafuji, T. Aoki, T. Yamagishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8111.

estructura presenta una inversión de la quiralidad planar de una manera dinámica al adicionarle sustratos aquirales y disolventes (ver apartados a), b) y c) de la Figura 60). La inserción y el “desenhebrado” (de-threading) mediante un reconocimiento en cadena de alquilo induce una inversión de la quiralidad planar. Este sistema puede ser útil para interruptores o sensores quirales mediante la captura y liberación de sustratos aquirales.

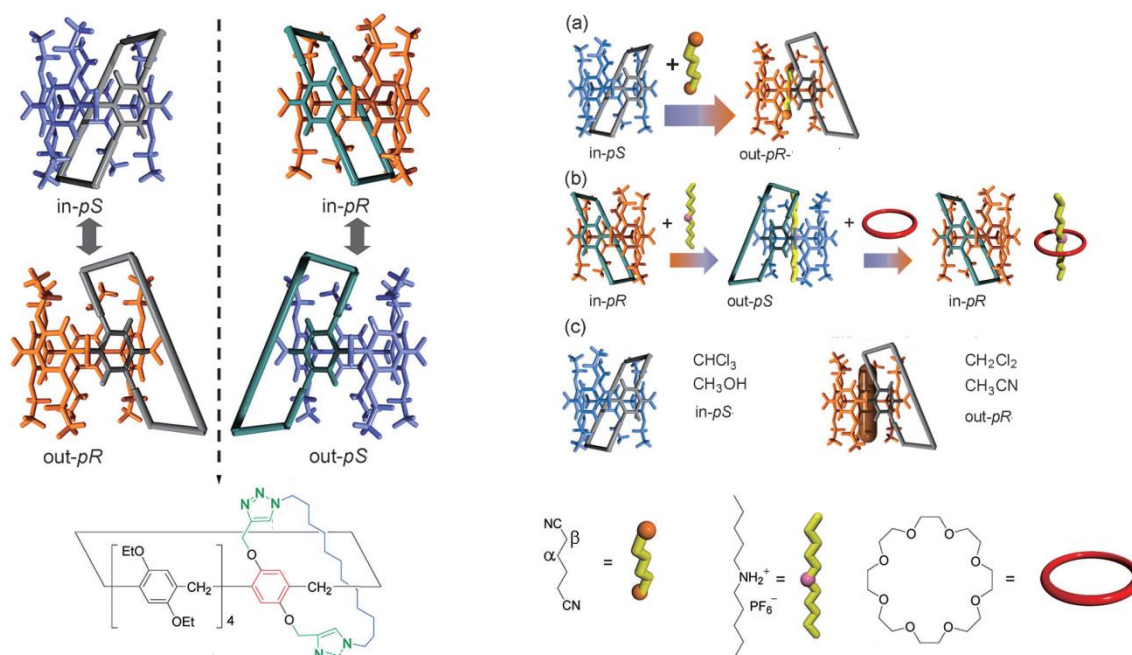


Figura 60

#### 1.4.2. Nanoporos abióticos quirales

Las estructuras helicoidales son intrínsecamente quirales. Por ello, los químicos se han visto atraídos por ellas y han intentado imitarlas no solo para reproducir sus funciones biológicas, sino también por sus posibles aplicaciones en la ciencia de materiales, tales como cristales líquidos ferroeléctricos (LCS) y los materiales ópticos no lineales, detección de moléculas específicas, separación de los enantiómeros y catálisis asimétrica.<sup>291</sup>

<sup>291</sup> E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102.

Para su síntesis enantioselectiva se pueden seguir mayoritariamente dos enfoques: a) mediante el control de la helicidad en sistemas conformacionalmente flexibles (foldámeros) y b) por estabilización del sistemas helicoidales mediante enlaces covalentes de forma enantioselectiva y/o posterior separación.

#### 1.4.2.1. Foldámeros quirales

En ausencia de un estímulo quiral los foldámeros helicoidales se presentan como equilibrios dinámicos de las dos posibles conformaciones P y M. Como veremos más adelante, la introducción de unidades quirales, ya sean en las cadenas laterales tanto polares como no polares (opción A de la Figura 61), o en la secuencia de unidades del foldámero (opción B de la Figura 61) conduce a plegamientos enantioenriquecidos de *m*OPEs.<sup>292</sup>

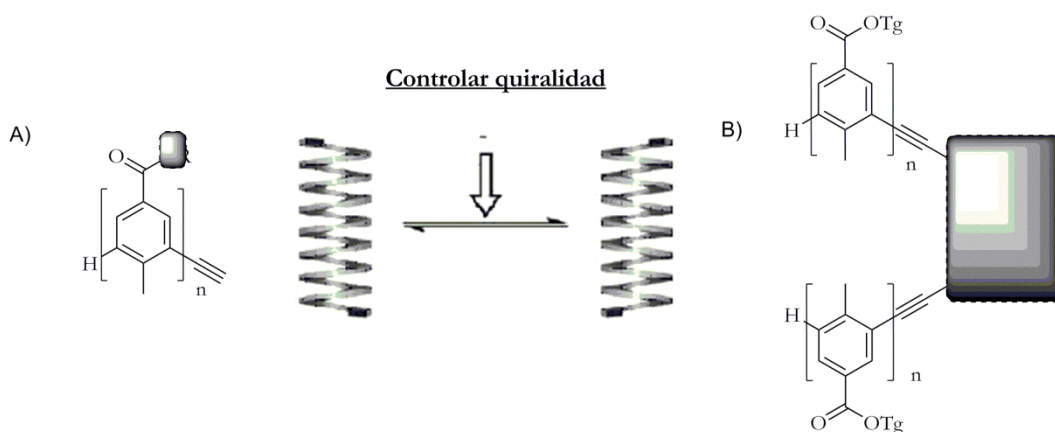


Figura 61

También se han observado efectos del tipo "sargentos y soldados" (*sergeants and soldiers*) en *m*-fenilacetilenos (*m*-OPEs) que contienen cadenas laterales tanto aquirales como quirales (Figura 62).<sup>293</sup> En estos casos, la espectroscopía de dicroísmo circular (CD) es esencial para estudiar el signo y la magnitud de la inducción asimétrica. Así, por ejemplo, un incremento en el número de cadenas quirales esta asociado a un aumento en la señal de CD lo cual sugiere una mayor proporción de una de las dos posibles hélices (ver Figura 62).

<sup>292</sup> a) M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 264; b) L. Brunsveld, R. B. Prince, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1525; c) R. B. Prince, L. Brunsveld, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 228.

<sup>293</sup> R. B. Prince, J. S. Moore, L. Brunsveld, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4150.

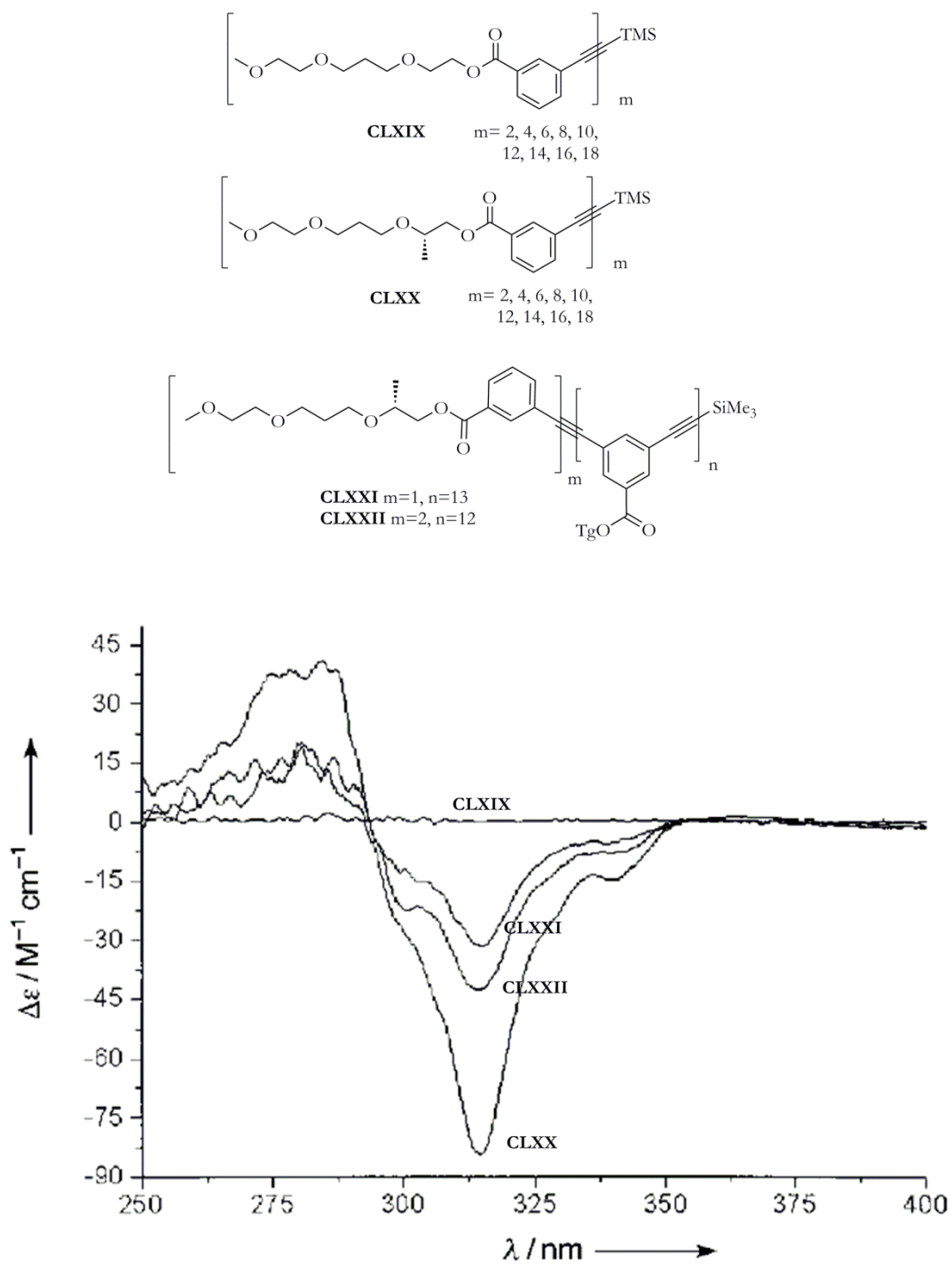


Figura 62

Recientemente, el grupo de Hecht y Yashima ha demostrado que *m*-fenilacetenos (*m*-OPEs) cuyas cadenas laterales son *L*- o *D*-alanina se



autoensamblan para formar cristales de dos dimensiones (2D). Estas estructuras se autoensamblan sobre superficies de grafito pirolítico (ver Figura 63).<sup>294</sup>

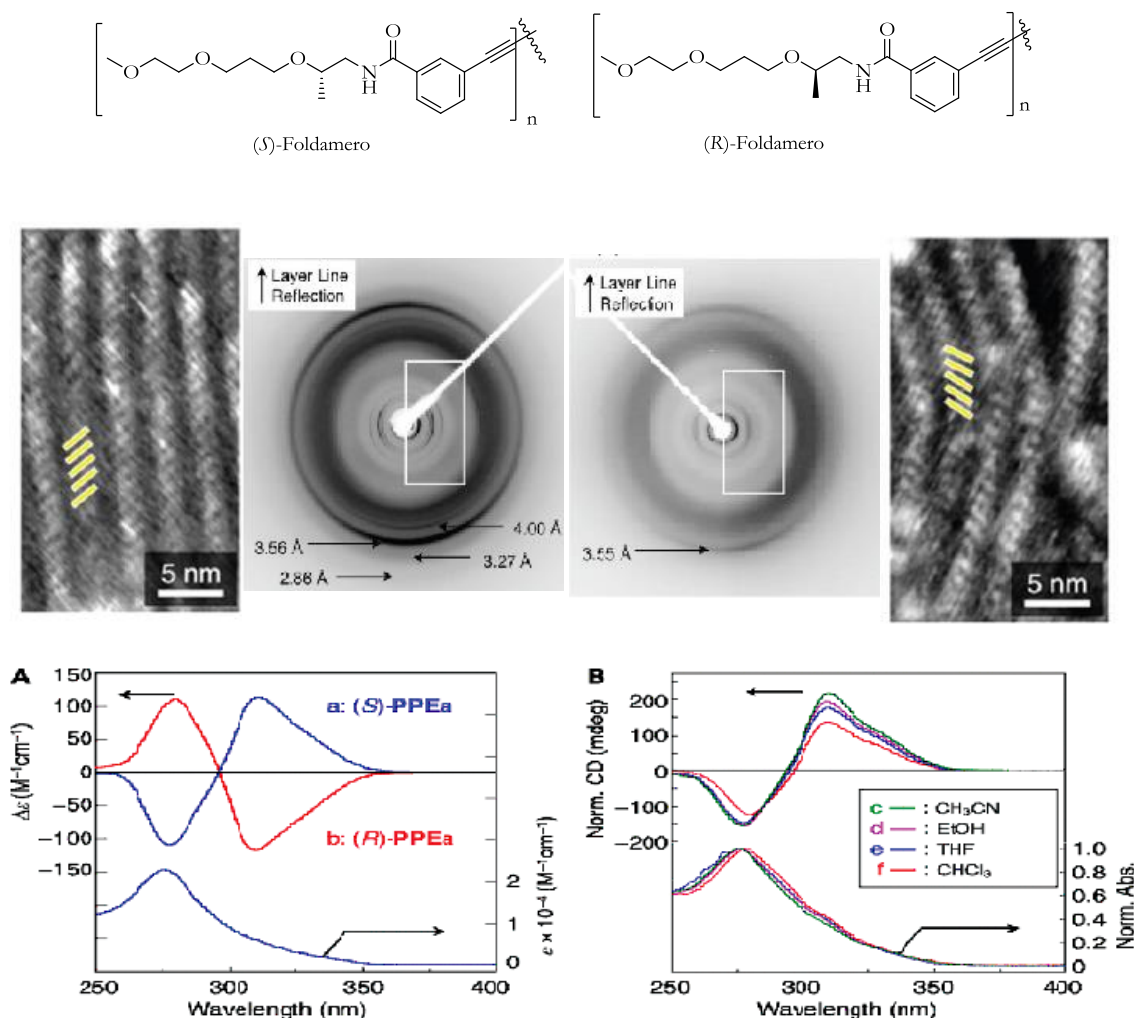
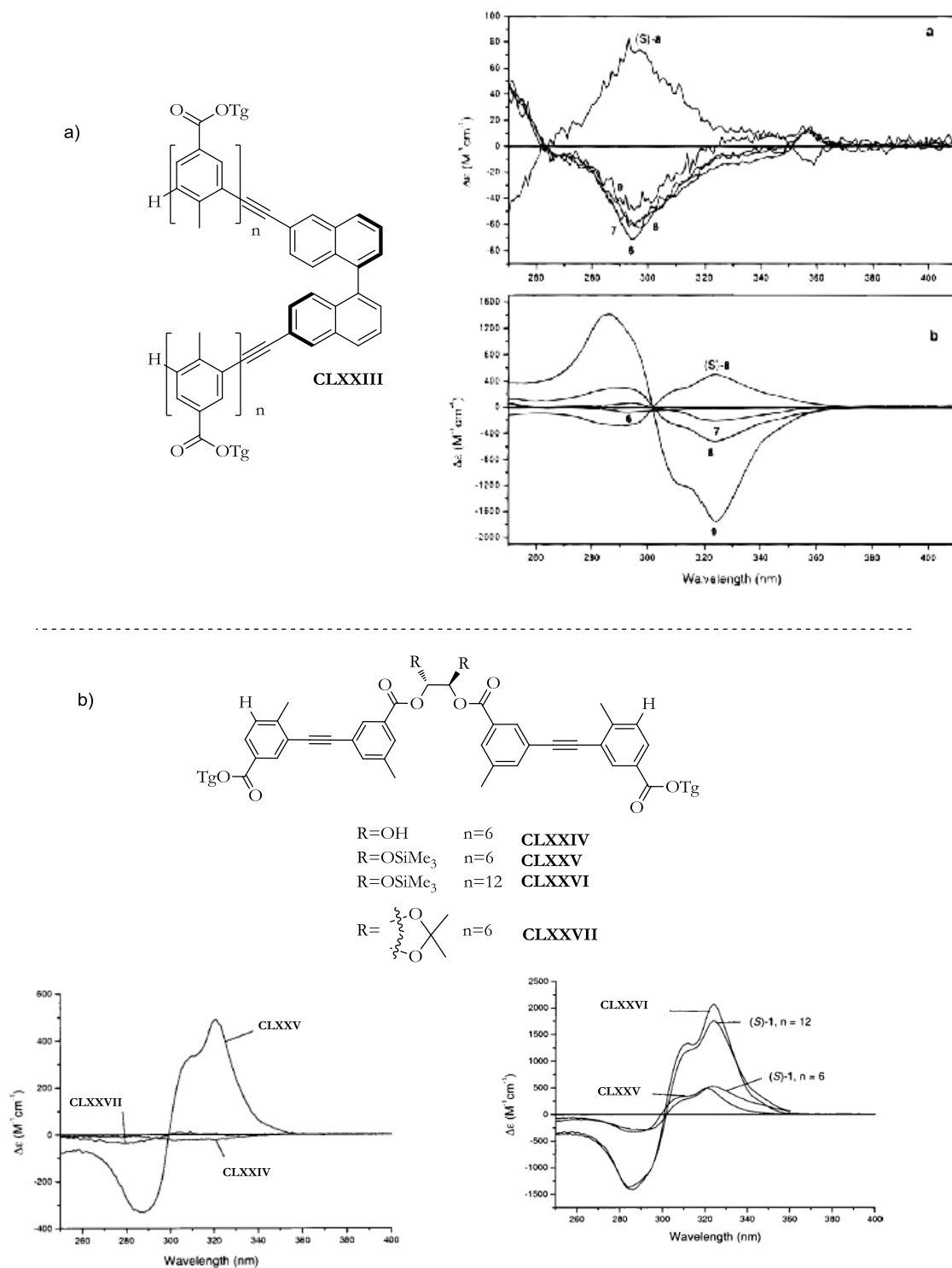


Figura 63

Por otra parte el grupo de Moore<sup>292a,b</sup> demostró que el uso de un binaftol ópticamente activo (**CLXXIII**) insertado en la cadena del oligómero da lugar a un sesgo en el sentido de la torsión de la estructura helicoidal, como se demuestra en los cambios de los espectros de dicroísmo circular (ver apartado A de la Figura 64). Además, también demostró que derivados del ácido (+)-tartárico (**CLXXV** y **CLXXVI**), son capaces de proporcionar sistemas helicoidales enantioenriquecidos (ver apartado B de la Figura 64).

<sup>294</sup> M. Banno, T. Yamaguchi, K. Nagai, C. Kaiser, S. Hecht, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8718.





difenilpiperizina **CXXIV**<sup>296,297</sup> a la superficie hidrófoba interna de derivados de *m*-OPEs.

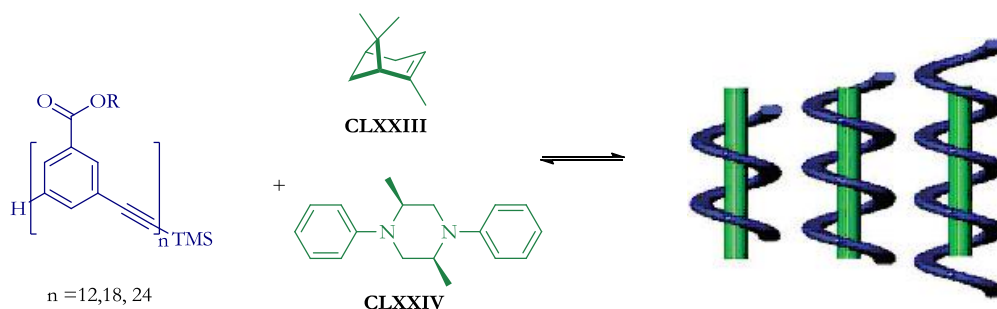


Figura 65

Como se ha indicado anteriormente, los foldámeros abióticos basados en oligoindoles pueden presentar estructuras helicoidales en disolución en presencia de aniones. El grupo de Jeong<sup>298</sup> demostró inequívocamente este hecho en estructuras que presentaban (*S*)- o (*R*)-1-feniletilamina (Figura 66) en ambos extremos del esqueleto de tetraindol. Los oligoindoles se pliegan en una conformación helicoidal mediante por enlaces por puentes de hidrógeno dando lugar a una señal de gran amplitud en dicroísmo circular (CD) (Figura 67), lo que implica la formación preferencial de un isómero helicoidal sobre el otro. Los cálculos teóricos sugieren que la (*P*)-hélice del (*S*, *S*)-oligoindol es energéticamente más estable que la correspondiente (*M*)-hélice.

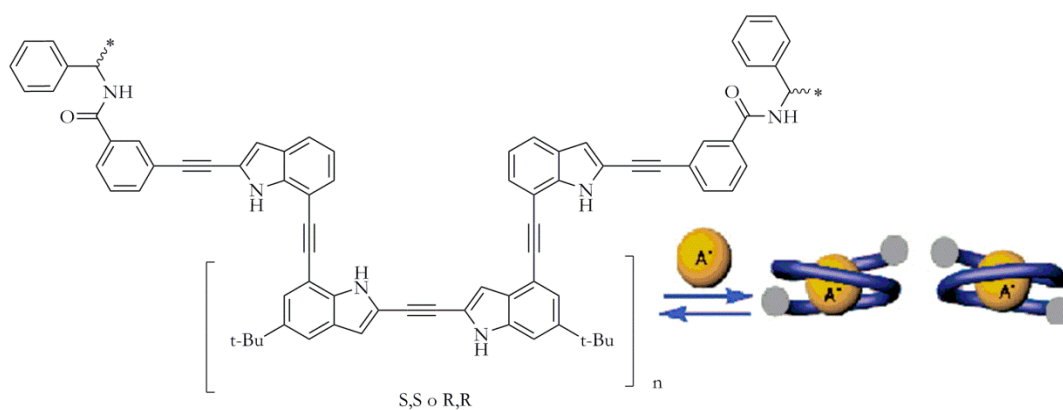


Figura 66

<sup>296</sup> A. Tanatani, M. J. Mio, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792.

<sup>297</sup> K. Goto, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1683.

<sup>298</sup> a) V. R. Naidu, M. C. L. Kim, J.-min Suk, H. J. Kim, M. Lee, E. Sim, K. S. Jeong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5373.

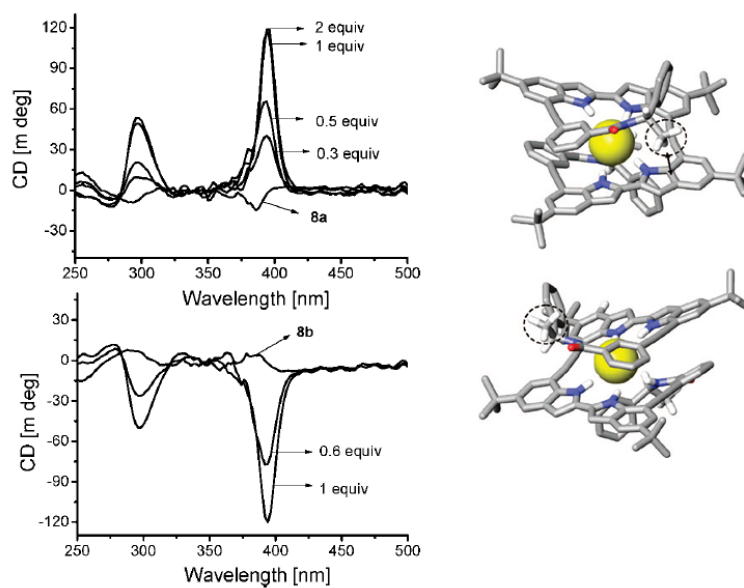


Figura 67

El mismo grupo demostró que la dirección de la helicidad de un foldamero se puede controlar eficazmente mediante la incorporación de segmentos quirales en los extremos. El foldamero quiral, que consta de tres indolocarbazoles y en los extremos de residuos de amida quiral, muestra señales de dicroísmo circular que son sensibles a la polaridad del disolvente y a la unión de aniones siendo útil en el desarrollo de sensores e interruptores moleculares basados en señales quiropticas. Además, determinaron su estructura cristalina mediante difracción de rayos X.<sup>299</sup>

<sup>299</sup> D. A Kim, P. Kang, M. G. Choi, K. S. Jeong, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9743.

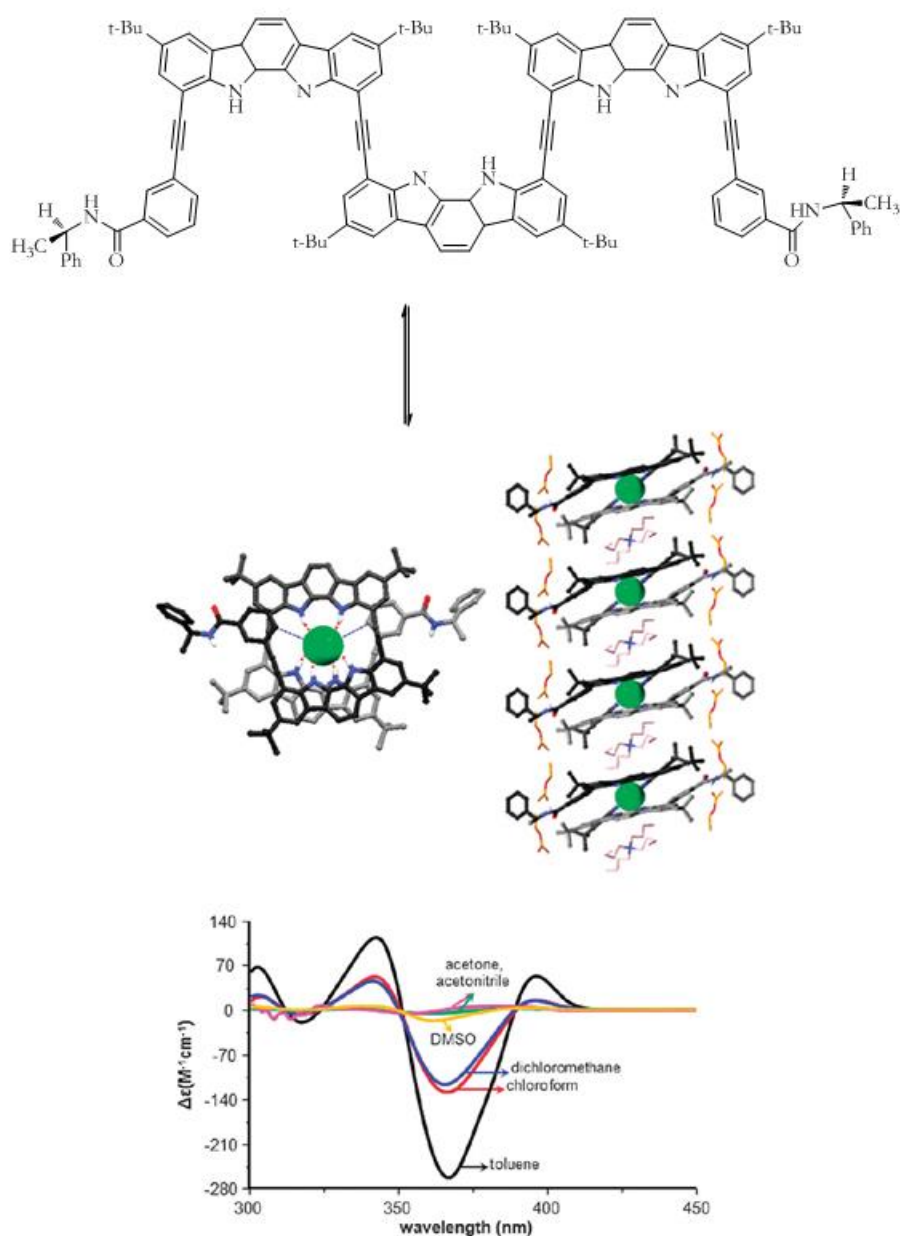


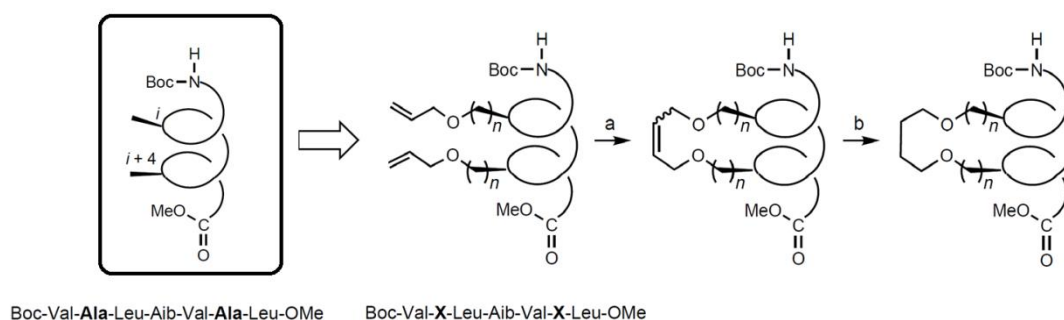
Figura 68

#### 1.4.2.2. Nanocavidades quirales derivadas de plegamiento y entrecruzamiento

La captura covalente de conformaciones helicoidales quirales huecas no se ha explorado hasta hace relativamente poco. Los primeros en llevar a cabo esta idea en sistemas biológicos fueron Blackwell y Grubbs en el año 1998.<sup>300</sup> En este caso

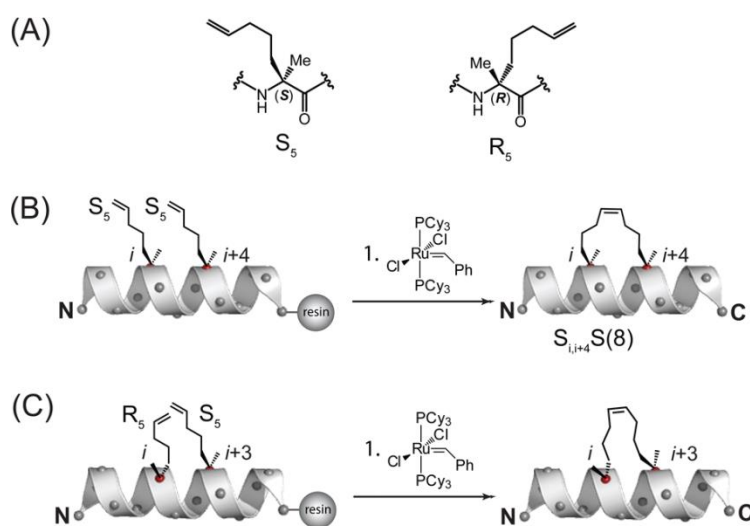
<sup>300</sup> H.E. Blackwell, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3281.

utilizaron una reacción de metátesis para introducir un enlace covalente entre dos residuos de aminoácido de un péptido pequeño.



Esquema 127

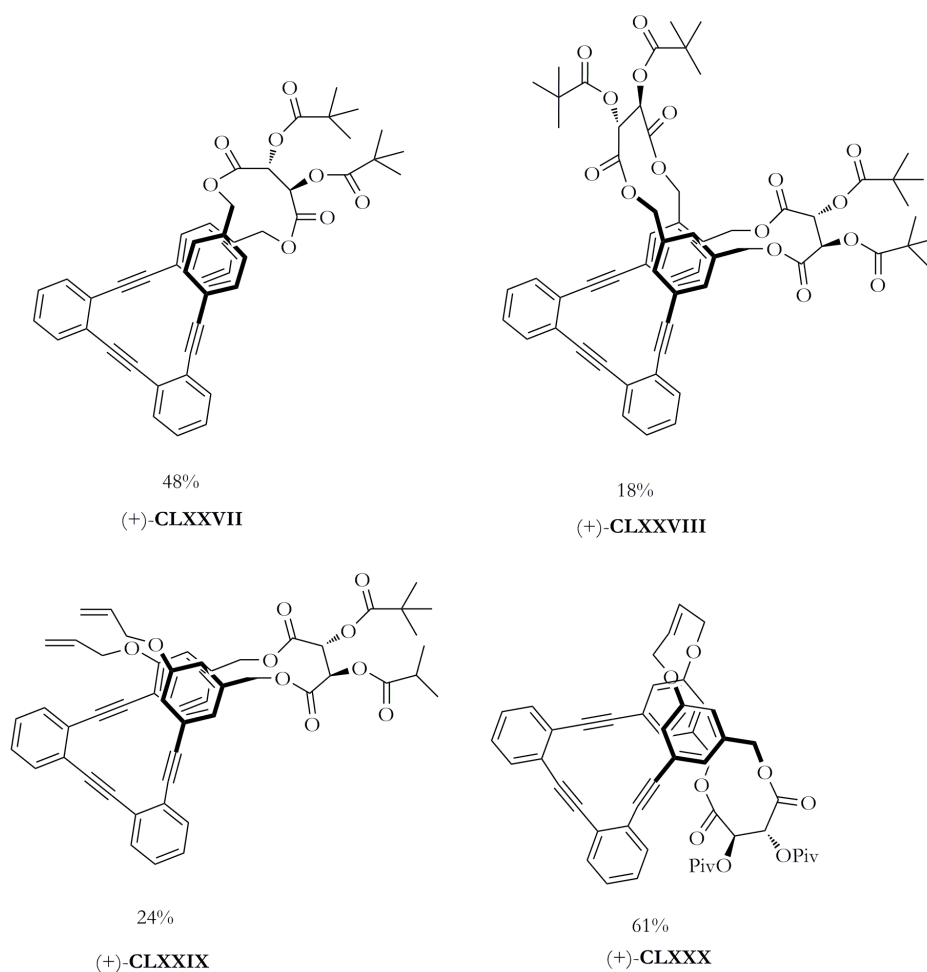
Otro trabajo interesante fue el que llevó a cabo el grupo de Verdine, demostrando que la incorporación de lo que ellos denominaron “grapas”, que no es más que una cadena carbonada inserta en el péptido en las posiciones  $i$ ,  $i+4$  y  $i+7$  (Esquema 128), le permitiría mediante metátesis proporcionar al péptido una mayor helicidad, mayor estabilidad química y térmica, ser resistente a proteasa, un reconocimiento celular mayor así como permeabilidad celular.



Esquema 128

Es importante destacar que, las hélices  $\alpha$  de los péptidos no están vacías internamente, aunque la reacción de metátesis de oligopéptidos abrió el camino para su utilización en reacciones intramoleculares de entrecruzamiento (intramolecular

crosslinking) en hélices no naturales. En este sentido, nuestro grupo de investigación llevo a cabo el cierre covalente de diferentes estructuras tipo *o*OPE, observando una importante transferencia de quiralidad de centros estereogénicos impuestos por una unidad de tartrato a la estructura helicoidal de estas nuevas estructuras cíclicas.<sup>285</sup> En este caso, la reacción intramolecular de entrecruzamiento que se llevó a cabo fue mediante una metodología de esterificación desarrollada por nuestro grupo (ver Anexo B).<sup>301</sup>



Esquema 129

<sup>301</sup> S. P. Morcillo, L. Álvarez de Cienfuegos, A. J. Mota, J. Justicia, R. Robles, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2277.



## **BLOQUE B**

# **CAPÍTULO III**

## **OBJETIVOS**





Como se ha visto en la introducción, los foldámeros abióticos basados en *m*PEOs y *o*PEOs se han convertido en estructuras interesantes debido a sus usos potenciales derivados de la presencia de una cavidad interior. No obstante, hasta el momento no se ha descrito una aproximación general para la preparación de nanotubos quirales estables basado en dichas estructuras.

El objetivo de este capítulo es, por tanto, el desarrollo de una metodología que permita acceder a estructuras que presenten una cavidad interior basada en foldámeros abióticos mediante entrecruzamiento covalente de manera sencilla. Esta aproximación se ha restringido principalmente a la preparación del primer bucle quiral para más tarde extenderla a oligómeros más largos. Así, se van a desarrollar dos objetivos iniciales:

1. Diseño y síntesis de diferentes estructuras helicoidales basadas en *o*OPEs, de distintos tamaños.
2. Desarrollo de un proceso de obtención de dichas estructuras de forma enantiopura P o M.

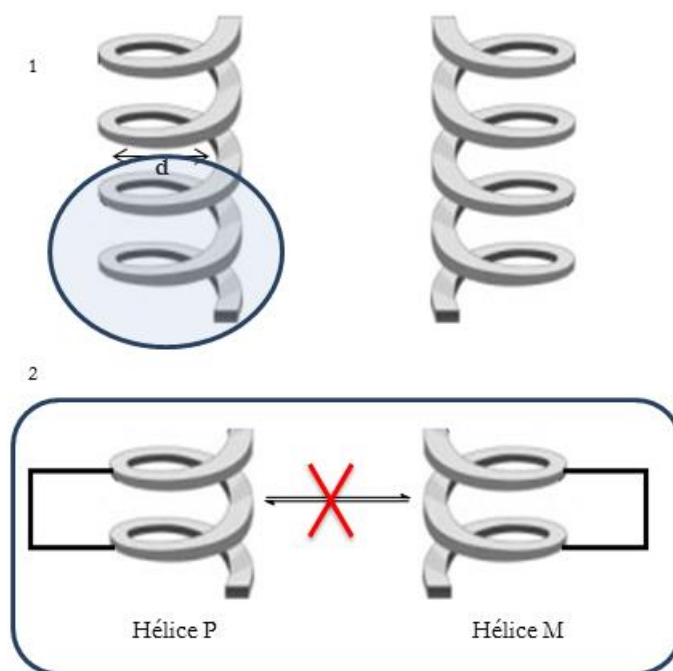


Figura 69



## **BLOQUE B**

# **CAPÍTULO III**

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La obtención de estructuras helicoidales quirales estables (independientes de disolventes) basadas en foldámeros abióticos constituye un objetivo de interés. Aunque la estabilización mediante enlaces covalentes de un foldámero abiótico parece en principio una aproximación sencilla, existen pocos ejemplos, probablemente debido a problemas derivados de la existencia de reacciones no controladas en estas estructuras polifuncionalizadas.

Nuestro grupo ha llevado a cabo recientemente el cierre covalente de una hélice basada en *o*OPEs para obtener bucles homoquirales utilizando para ello un derivado del ácido *L*-tartárico. Estos estudios demostraron que la misma unidad quiral (*L*-tartárica) era capaz de inducir sistemas helicoidales *P* o *M*, dependiendo de la posición relativa del tartrato en los anillos de bencenos terminales. Sin embargo, la inducción no era completa, dando lugar en algunos casos a mezclas de confórmeros *P* o *M* dentro de una misma molécula con relaciones aproximadas 80:20. Sin embargo, una combinación de las reacciones de cierre mediante metátesis de alquenos y esterificación intramolecular permitió aumentar la preferencia por una de las hélices hasta 100:0 (ver dicroísmo circular del compuesto verde de la Figura 70), obteniéndola como un solo diastereoisómero (*M,R,R*).<sup>302</sup>

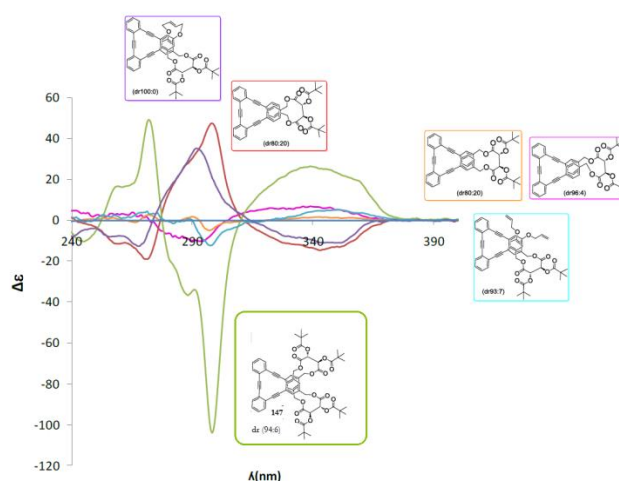


Figura 70

<sup>302</sup> Tesis de Noelia Fuentes Romero y Ana Martín Lasanta

## 2. EXTENSIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTERIFICACIÓN CON *L*-TARTRATO A OTRO TIPO DE FOLDÁMEROS

Siguiendo esta línea de investigación, pensamos en extender dicho protocolo a otro tipo de geometrías y tamaños de foldámeros. En este contexto, pensamos inicialmente que el estudio debería estar enfocado en los requisitos que deberían cumplir los foldámeros más cortos antes de abordar la síntesis de estructuras que presenten un mayor número de bucles.

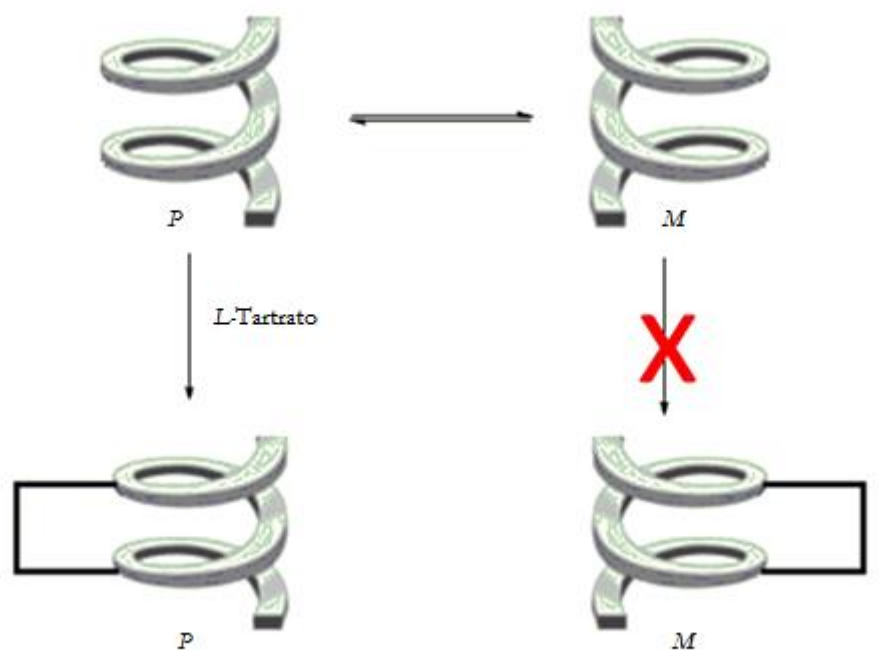


Figura 71

Para comenzar el estudio preparamos dos nuevos foldámeros de diferente tamaño (**149**) y forma (**150**), para compararlos con nuestra hélice modelo **148**.

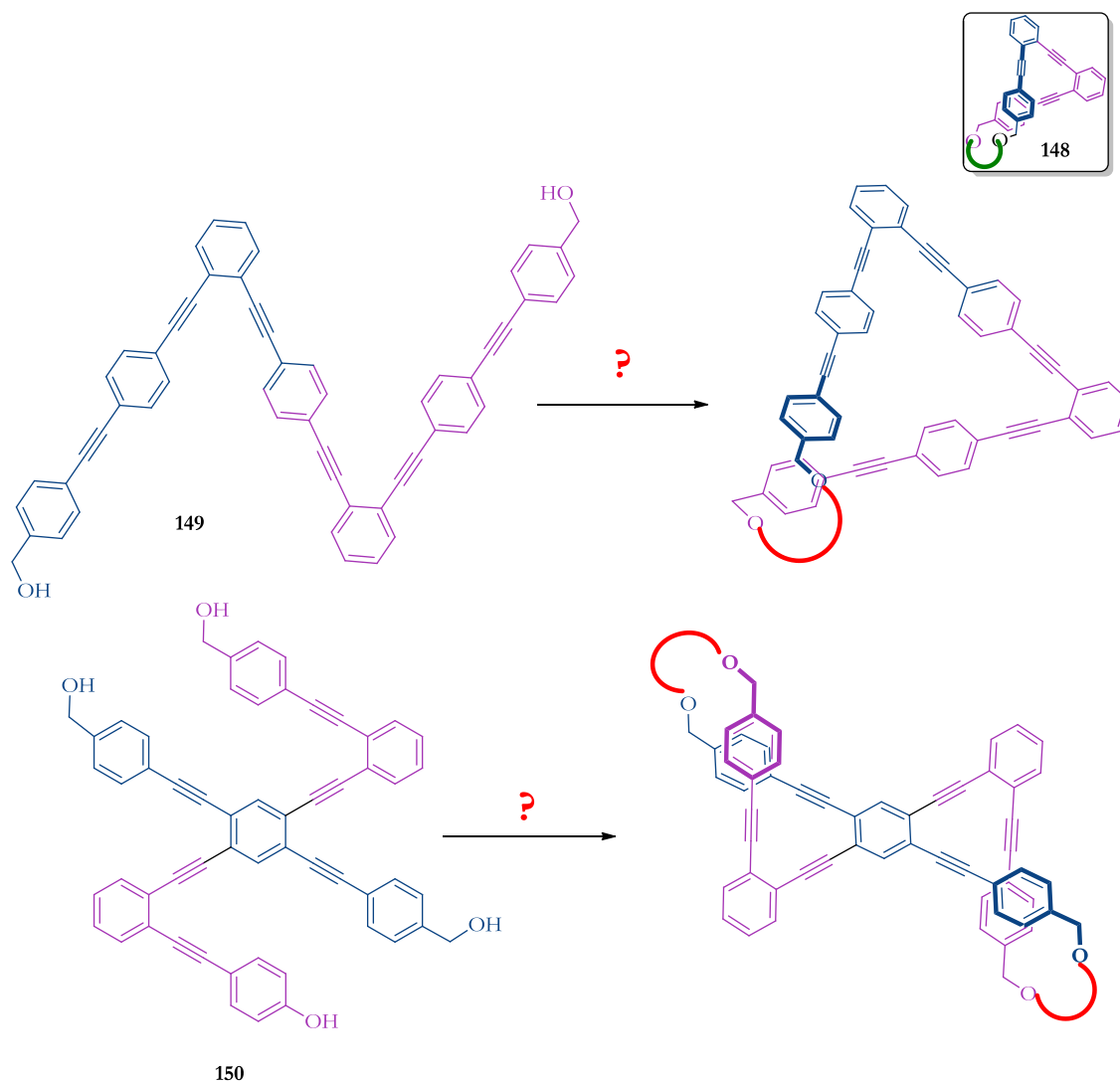


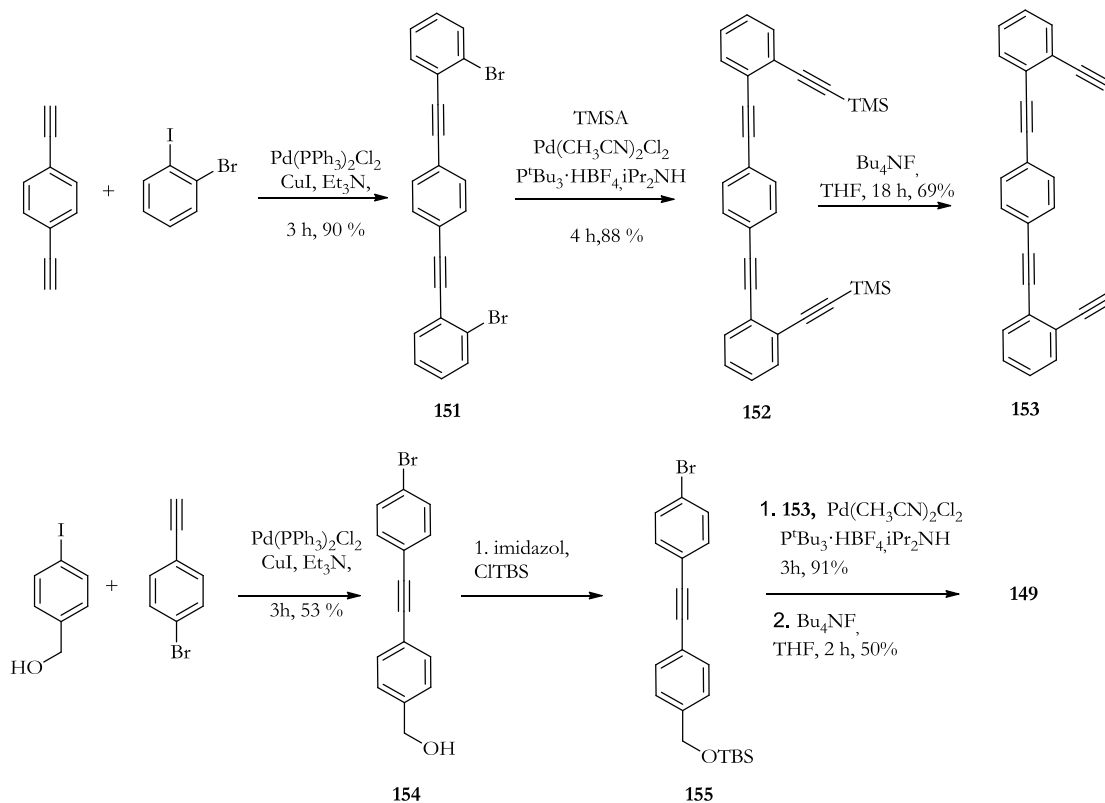
Figura 72

La síntesis del producto **149** se llevó a cabo mediante una secuencia de acoplamientos de Sonogashira (Esquema 131).<sup>303</sup> El esqueleto principal (**151**) del foldámero **149** se sintetizó mediante el acoplamiento de 1-bromo-2-yodobenceno y 1,4-fenildiacetileno con excelente rendimiento (90 %). Un nuevo acoplamiento con trimetilsililacetileno (TMSA) generó el compuesto **152** (88 %), que tras una simple desprotección dio lugar el intermedio **153** (69 %). Por otra parte, el resto de la estructura (**155**) se preparó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira del 4-yodobencil alcohol y 1-bromo-4-fenilacetileno para dar el intermedio **154** (53 %). Para evitar problemas de solubilidad (en el medio de reacción) del producto final **149**, el intermedio **154** se protegió como TBDMS derivado (**155**). La reacción

<sup>303</sup> Ver Experimental section

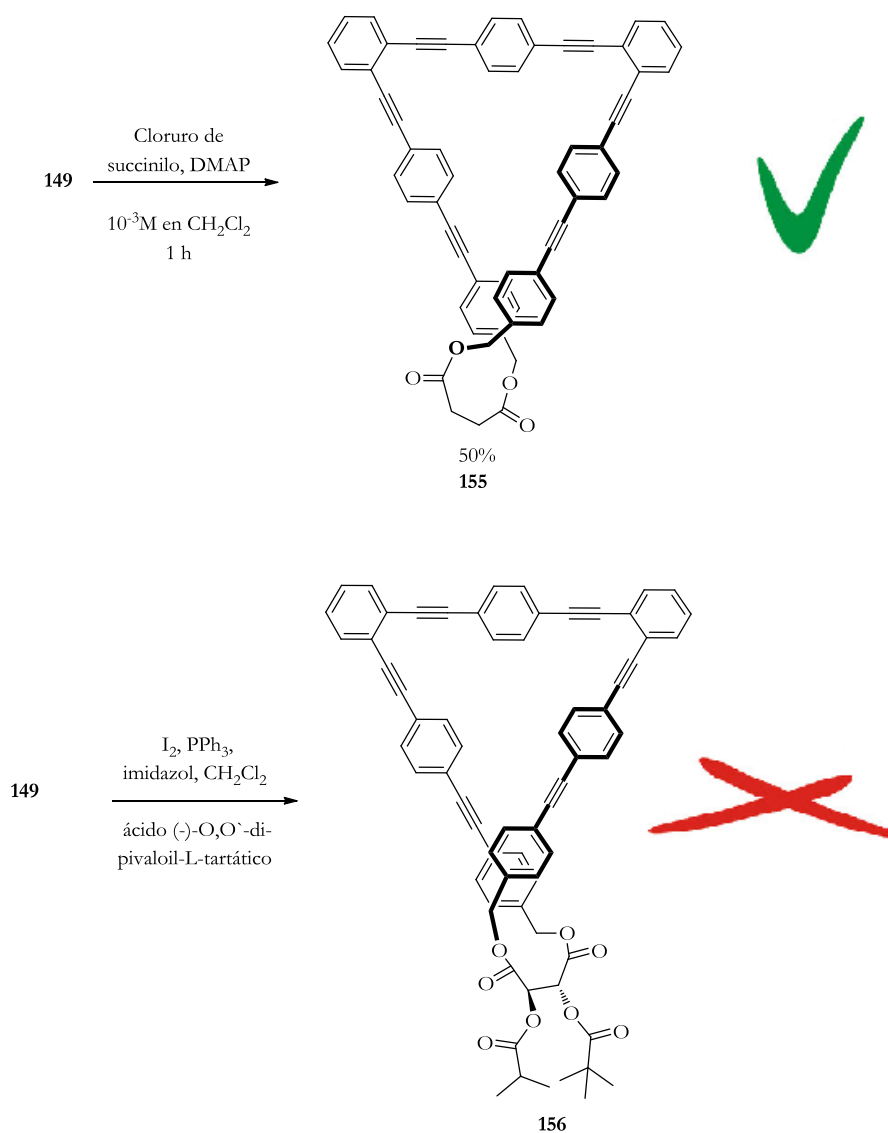


clave de acoplamiento entre **153** y **155** transcurrió con un rendimiento excelente (91 %) y tras la desprotección se obtuvo el compuesto **149**, que presenta una solubilidad limitada en los disolventes orgánicos habituales.



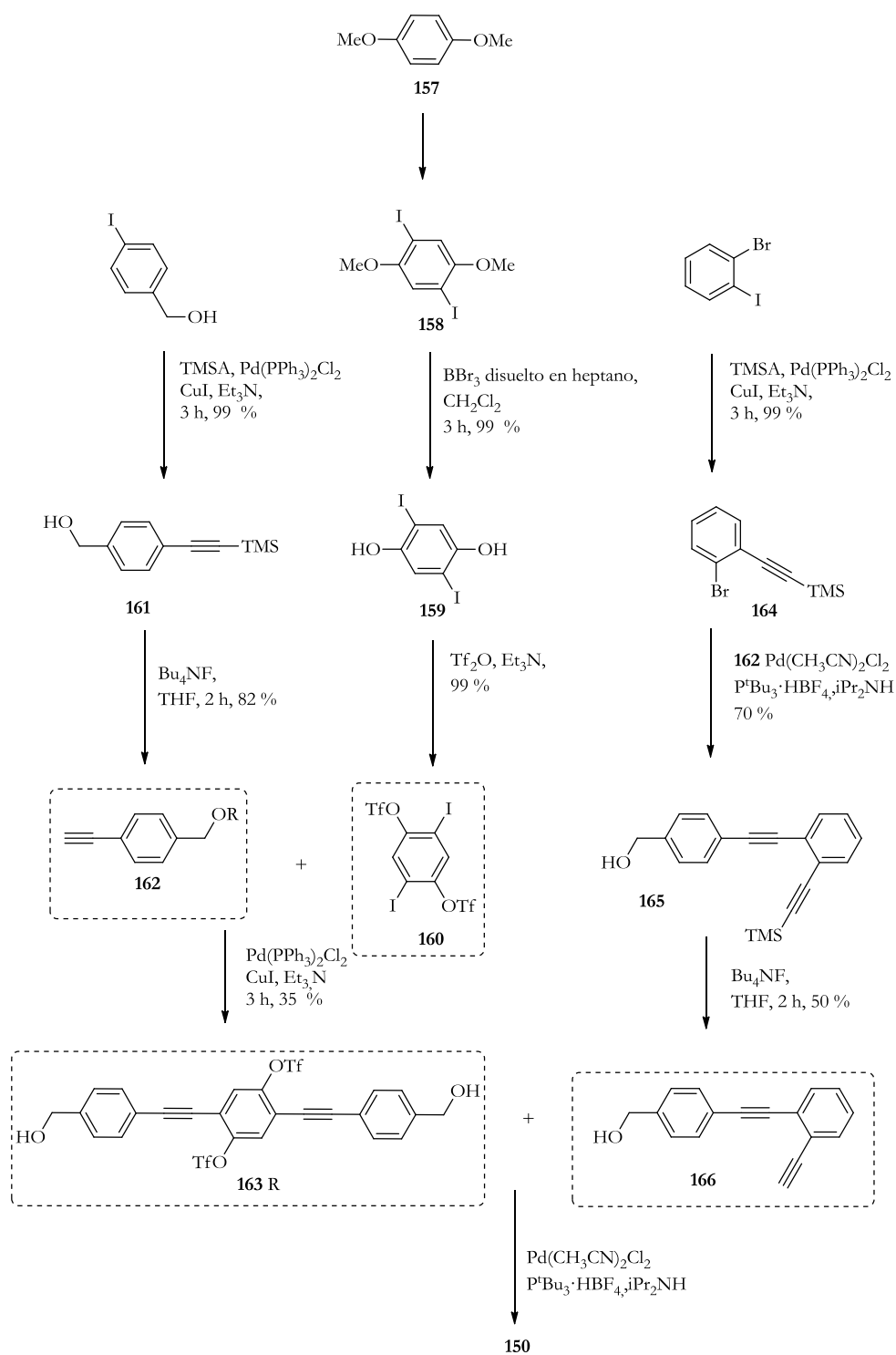
Esquema 130

Una vez sintetizado el foldámero **149**, evaluamos el proceso de cierre mediante una reacción de doble esterificación de ambos alcoholes bencílicos con cloruro de succinilo, obteniéndose la estructura helicoidal **155** (ver Esquema 131). Por otra parte, el intendo de cierre con ácido (-)-*O,O'*-di-pivaloil-*L*-tartárico, usando una metodología desarrollada por nuestro grupo (ver Anexo B), no tuvo lugar.<sup>301</sup> Como hemos comentado anteriormente, la hélice **149**, debido a sus características estructurales, es bastante insoluble en la mayoría de los disolventes y esta puede ser la razón de dicho resultado.



Esquema 131

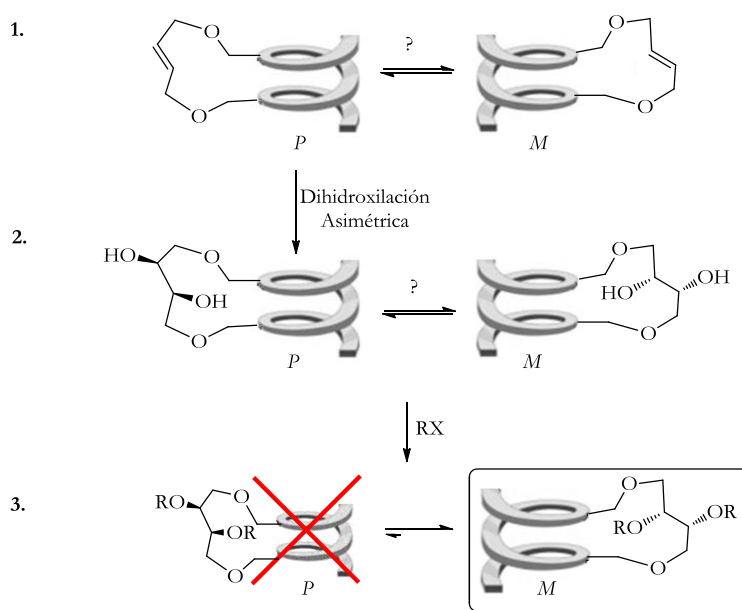
Siguiendo con nuestro objetivo inicial decidimos preparar una estructura helicoidal más compleja, como **150** basada en dos hélices fusionadas, de las cuales existen escasos ejemplos.<sup>265,288,291</sup> La estrategia para la síntesis de dicha estructura se describe en el Esquema 132. El paso clave es el doble acoplamiento de los alquinos **166** y **162** con el anillo aromático central **160**. El producto final resultó ser prácticamente insoluble en cualquier disolvente orgánico lo que evitó que se pudiera intentar ninguna reacción posterior sobre él.



Esquema 132

### 3. DISEÑO Y SÍNTESIS DE $\alpha$ OPES QUIRALES BASADOS EN REACCIONES DE METÁTESIS Y DIHIDROXILACIÓN

Debido a la baja solubilidad que presentaron los alcoholes propuestos inicialmente, decidimos abordar el problema mediante una nueva estrategia. En este caso, la etapa de cierre estaría basada en reacciones de metátesis de alquenos, de forma que los éteres alílicos de partida serían solubles en una gran variedad de disolventes orgánicos. Por otro lado, una reacción de dihidroxilación de los derivados cerrados mediante metátesis conduciría a hélices relacionadas estructuralmente con los derivados del tartárico antes mencionados. Además, con esta estrategia se obtendrían grupos hidroxilos libres, los cual nos permitiría comprobar a través de diferentes derivados la influencia de los mismos en los equilibrios conformacionales entre las hélices *P* y *M*. Así por ejemplo, una variación sistemática en el incremento del impedimento estérico podría afectar al equilibrio entre las dos conformaciones helicoidales *P* y *M*. Esta hipótesis de trabajo está basada en la esperada flexibilidad conformacional de las estructuras cerradas, en las que estaría permitida la interconversión entre las conformaciones *P* y *M*. Una dihidroxilación asimétrica de Sharpless permitiría obtener productos con una configuración definida en el diol y una subsiguiente funcionalización del mismo permitiría un control total sobre la helicidad.



Esquema 133

Para llevar a cabo este estudio, en primer lugar decimos preparar una serie de foldámeros modelo sustituidos en diferentes posiciones del anillo aromático: en posición *para* **167-169** y en *meta* **170**, y con diferente grado de sustitución en el alqueno.

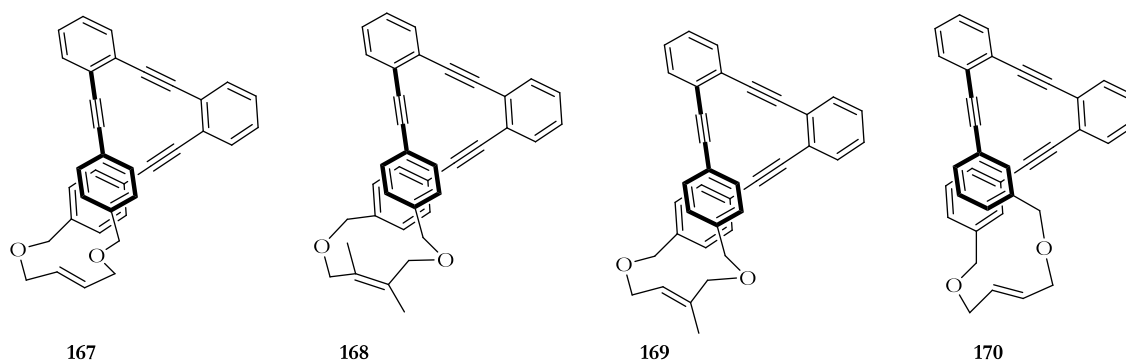
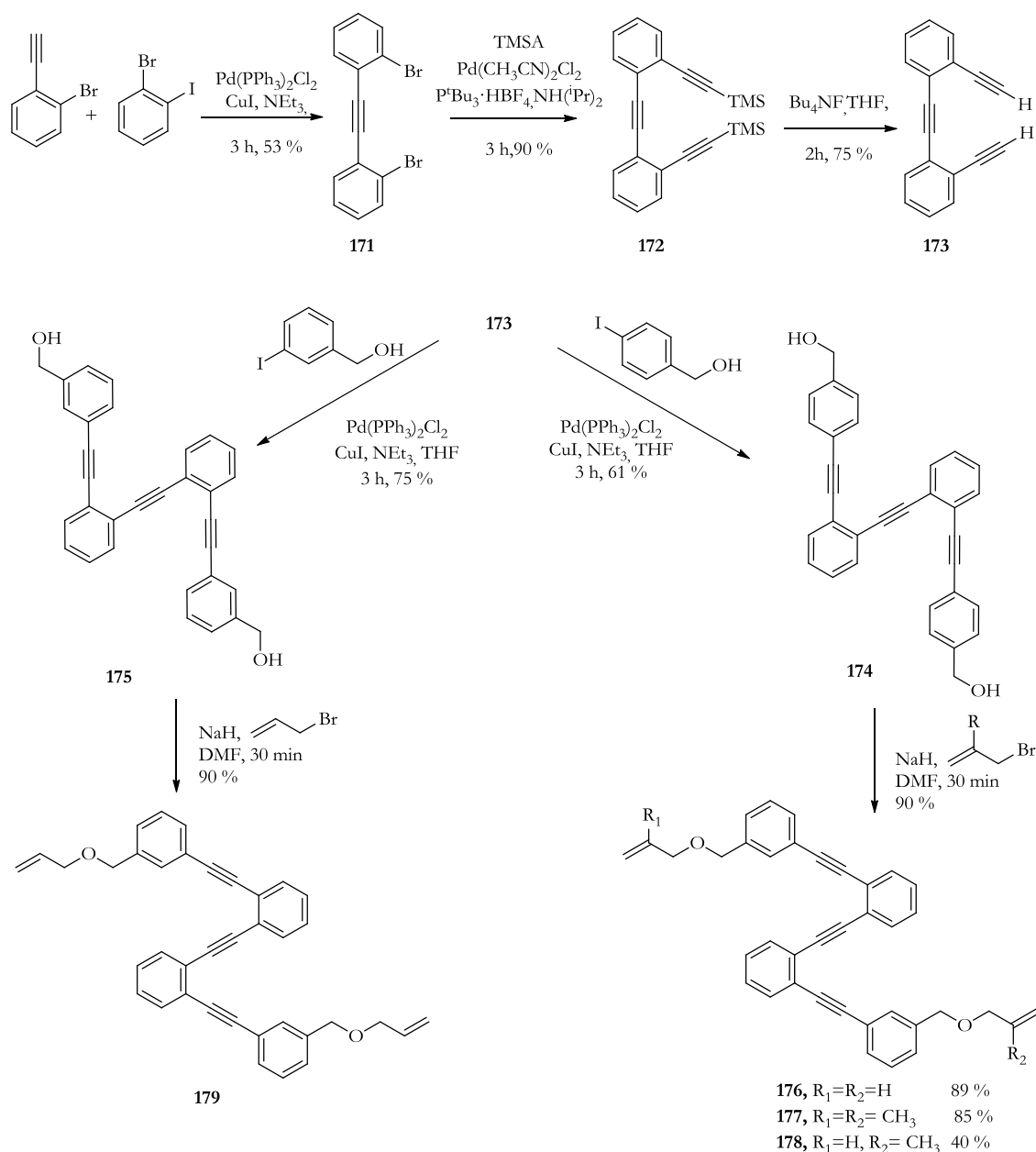


Figura 73

Estos compuestos fueron sintetizados mediante el esquema que se muestra a continuación (Esquema 134). Los compuestos **174** y **175** se obtuvieron a partir del alquino **173**, por acoplamiento de éste con 4-yodobencil alcohol (**174**, 61 %) y 3-yodobencil alcohol (**175**, 70 %) respectivamente. Dicho producto **173** se obtuvo mediante dos acoplamientos consecutivos, seguido de la debida desprotección de los grupos trimetilsilano. Por otro lado, la reacción de protección de los dioles presentes en **174** y **175** con diversos haluros alílicos para obtener los correspondientes compuestos **176-179** tuvo lugar con buenos rendimientos.

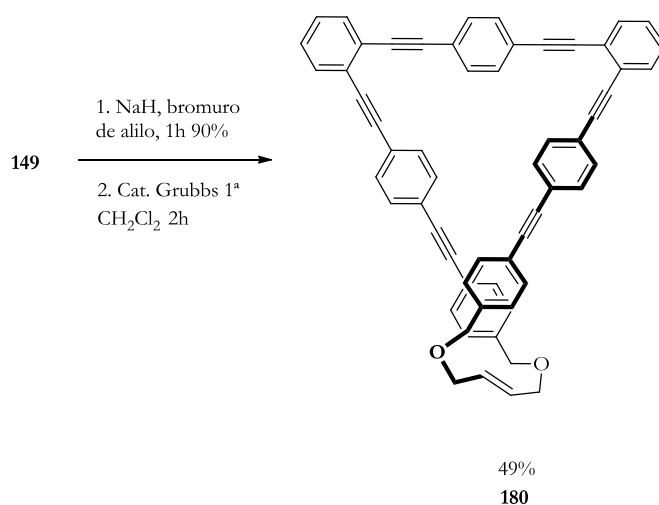


Esquema 134

La reacción de metátesis de alquenos de dichas estructuras se realizó siguiendo el protocolo descrito por nuestro grupo con anterioridad utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación. Las estructuras helicoidales **167** y **170** se obtuvieron con buenos rendimientos (77 % y 73 %, respectivamente). Sin embargo, los precursores con alquenos sustituidos dieron lugar a mezclas de productos, incluso utilizando catalizadores que estaban descritos para metátesis de

alquenos de este tipo.<sup>304</sup> Los productos finales se obtuvieron como mezclas 2:1 de isómeros *E/Z*. Dichos isómeros se pueden aislar tras cromatografía en columna.

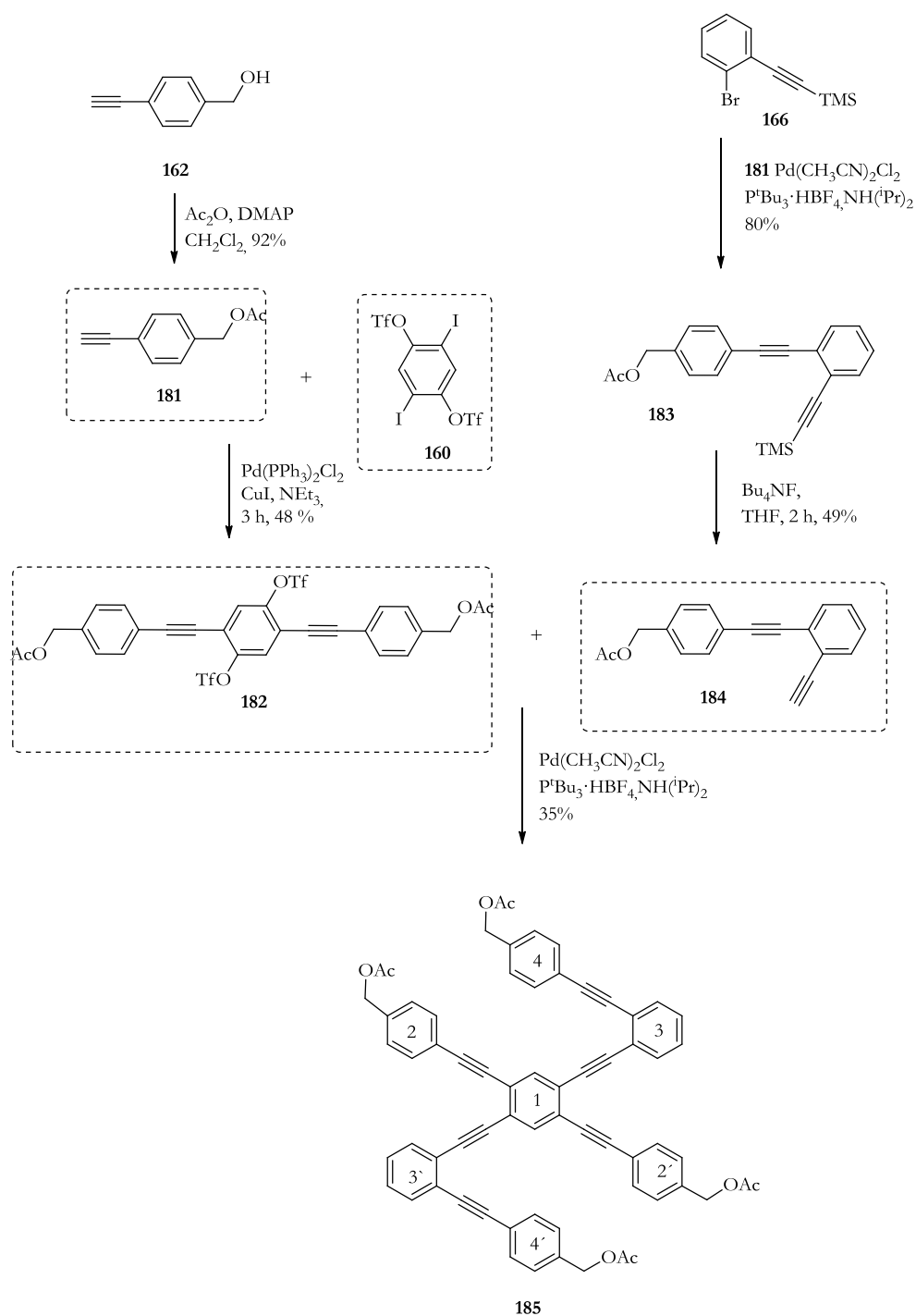
Tras la obtención de dichas estructuras **167** y **170** decidimos extender el estudio de la viabilidad del cierre covalente mediante la reacción de metátesis a las estructuras **149** y **150**. Para ello, se transformaron los grupos hidroxilo del compuesto **149** en los correspondientes éteres alílicos y posteriormente se llevó a cabo la reacción de metátesis, obteniendo así el foldámero **180** con buen rendimiento (49 %), como una mezcla 3:1 de diastereoisómeros *E/Z*.



Esquema 135

Debido a los problemas de solubilidad de **149**, no se pudo obtener el compuesto **186** (ver Esquema 137), de forma directa. En su lugar fue necesario proteger el grupo hidroxilo del compuesto **162** como grupo acetato. Esta estrategia nos permitió obtener el compuesto **185** (Esquema 136) una aproximación similar a la anteriormente descrita (Esquema 132). La protección directa del grupo hidroxilo como alil éter no fue posible, ya que en las condiciones de reacción de acoplamiento de Sonogashira se producía la ruptura de dicho grupo.

<sup>304</sup> a) H. R. Grubbs, *Handbook of Metathesis* (1st ed.). German: Wiley-VCH, **2003** ; b) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, Amir H, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791; c) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746, y revistas citadas aquí.



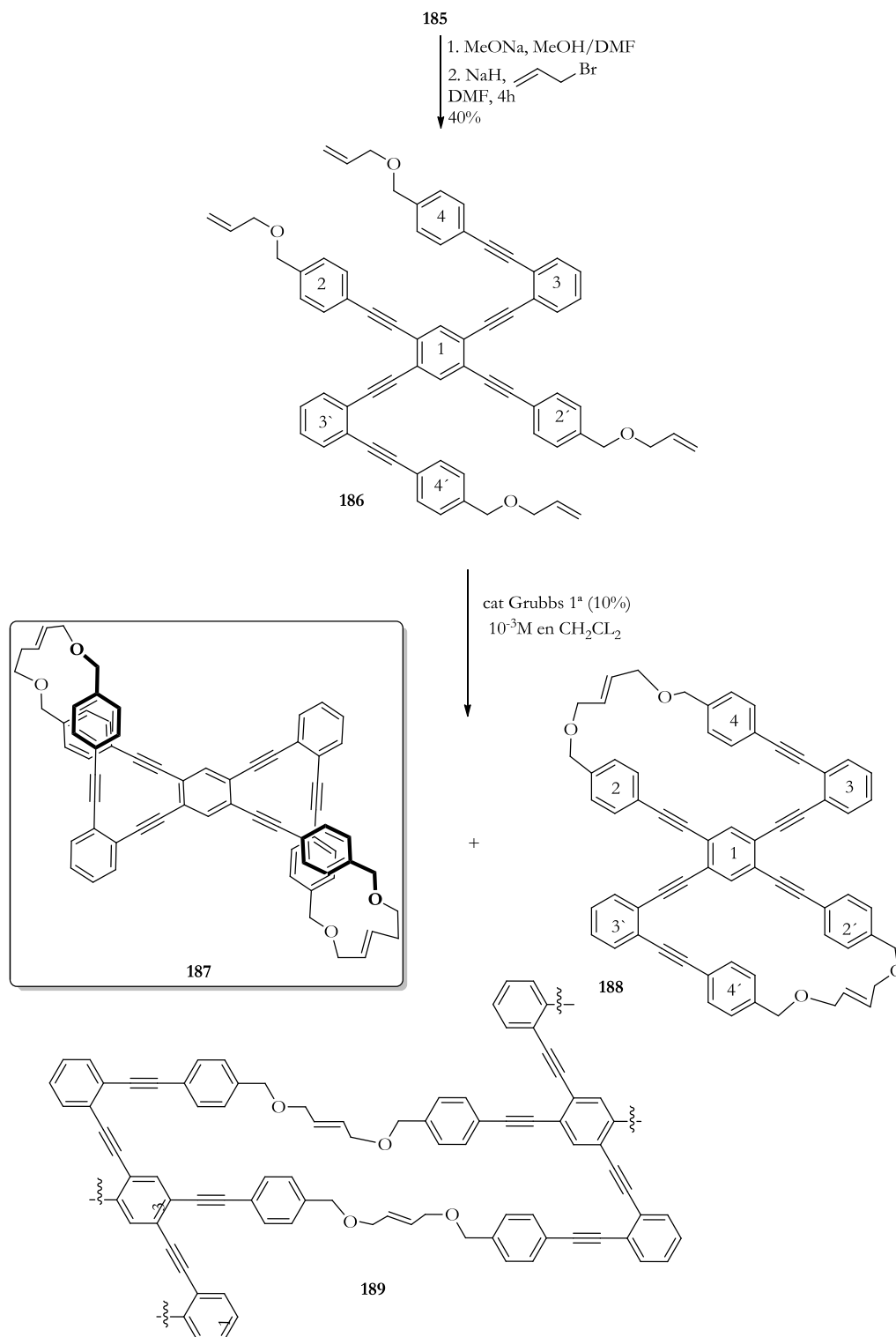
Esquema 136

Finalmente se pudo obtener el compuesto **186**<sup>305</sup> con un rendimiento moderado (40 %), tras desprotección de los grupos hidroxilo del compuesto **185** con MeONa en MeOH/DMF y alilación *in situ* de los mismos con NaH y bromuro de alilo en DMF. Aunque la reacción de metátesis proporcionó el foldámero **187**, se obtuvieron mezclas de otros productos de reacción. Por una parte se obtuvo el

<sup>305</sup> Este compuesto se preparó en colaboración con el Prof. Luís Álvarez de Cienfuegos.

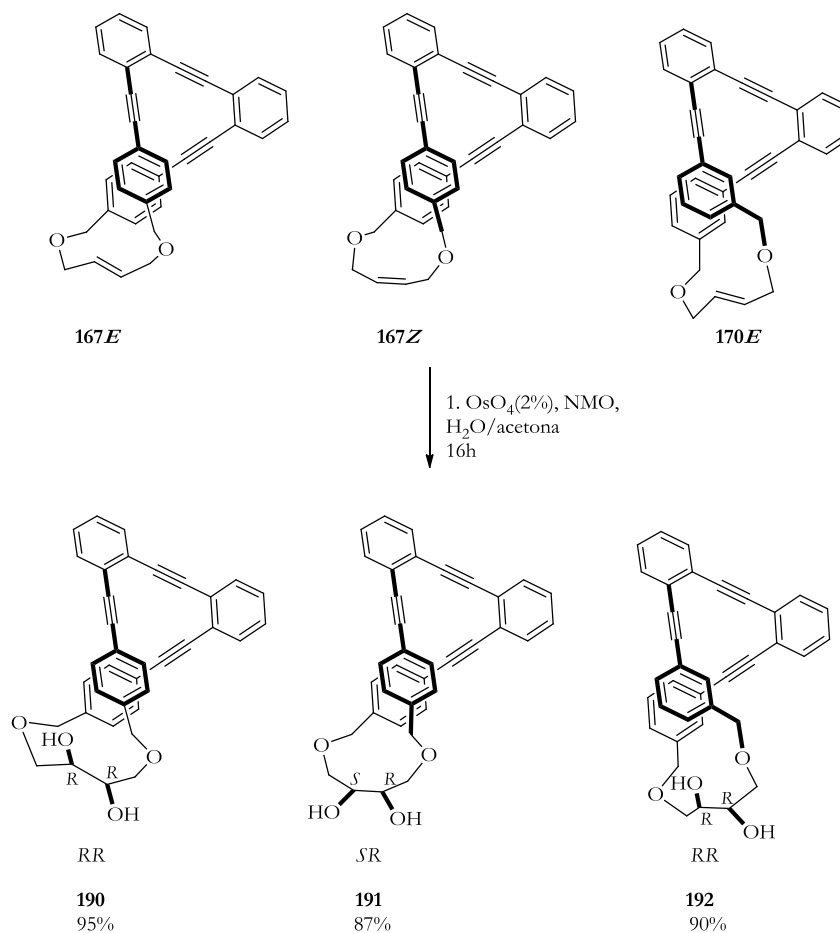


compuesto **188**, debido a que en la estructura desplegada los anillos 2,2' y 4,4' están relativamente cerca (Esquema 137). Por otro lado también se obtiene el compuesto **189**, al existir competencia con la reacción de dimerización y/o polimerización.



Esquema 137

Una vez sintetizados los compuestos modelo **167** y **170**, decidimos explorar su reactividad usando la reacción de dihidroxilación con  $\text{OsO}_4$ . Así, se pudieron obtener los correspondientes dioles racémicos **190-192** de configuraciones *RR* y *SS* para los derivados de los alquenos *E* (**167E** y **170**) y *RS* y *SR* para el compuesto con el alqueno *Z*, con buenos rendimientos en todos los casos (87-95 %).

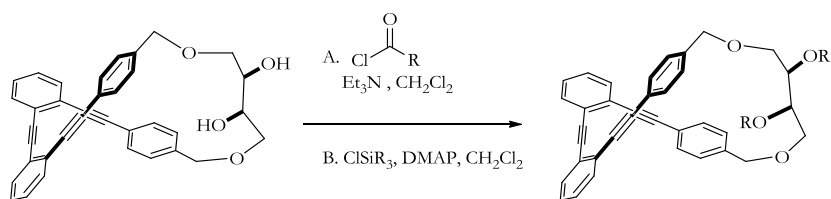


Esquema 138

A continuación se procedió a sintetizar una serie de derivados de los compuestos, para estudiar cómo afectaría un incremento en el impedimento estérico en la distribución de conformeros *P* y *M*. El estudio inicial se llevó a cabo con el diol **190**. Así, se realizaron reacciones sencillas de esterificación y sililación con grupos de diferente tamaño.<sup>306</sup> Dicho estudio se llevó a cabo mediante el análisis de los cromatogramas de los compuestos usando HPLC quiral. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

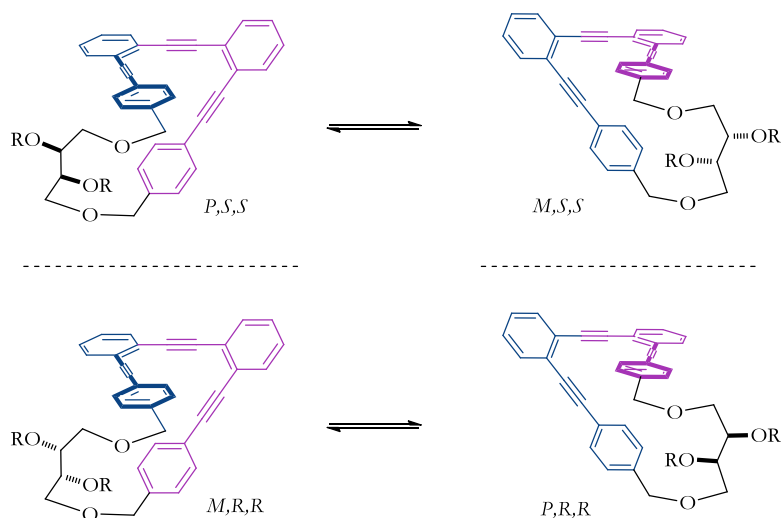
<sup>306</sup> a) E. L. Eliel, S. H. Wilen, "Stereochemistry Of Organic Compounds", Wiley, 1993,696; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle L. N. Mander, "Basic Organic Stereochemistry", Wiley, 2001,443.

Tabla 8



Entrada	Productos <i>E</i>	Rend %	Tiempos de retención	Proporción relativa de picos en HPLC
1	 <b>190</b>		6.615	--
2	 <b>193</b>	100 %	36.541 41.746	3 5
3	 <b>194</b>	86 %	18.260 50.576	5 3
4	 <b>195</b>	100 %	13.126 41.150	7 3
5	 <b>196</b>	61 %	6.698	--
6	 <b>197</b>	75 %	16.106 17.739	1 1

Los cromatogramas se obtuvieron examinando los picos a una longitud de onda en 300 nm en UV-vis, ya que es una absorción característica de estos compuestos.<sup>307</sup> En algunos casos se pudieron observar observar picos con diferentes tiempos de retención asignables a las dos posibles conformaciones *P* y *M*. En ningún caso se observó un desdoblamiento de las señales debido a los correspondientes pares de mezclas enantioméricas *R,R* y *S,S* (ver Esquema 139).



Esquema 139

En el primer caso estudiado, el diol de partida **190** dio lugar a un único pico, lo que no permitió analizar la composición de la mezcla. Un ligero aumento del impedimento estérico en el caso del derivado acetilado **193** generó a dos picos con diferentes tiempos de retención (36.541 y 41.746). La diferente área y las diferencias en el espectro de UV-vis de ambos productos permitió asignarlas como las dos posibles conformaciones *P* y *M*. Este equilibrio conformacional se haya desplazado hacia una de ellas en una proporción de 3:5. De manera análoga, para el derivado de bispivaloilo **194** se observó la presencia de dos confórmeros en una proporción 5:3. En el caso del derivado de bisadamantilo **195** el mismo análisis permitió concluir un aumento de la preferencia hacia una de las estructuras *P* o *M* hasta 7:3. Este aumento parece confirmar nuestra hipótesis de trabajo. En la estructura **196**, que posee dos grupos TBDMS, solo se observó un único pico. Este hecho se puede deber a una preferencia exclusiva hacia una de las conformaciones (lo más probable)

<sup>307</sup> Estas medidas se llevaron a cabo por la Prof. María Ribagorda del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid

o a una insuficiente resolución de la columna quiral (menos probable). Por último, para el derivado asimétrico **197** se observaron dos picos con tiempos de retención similares y en una proporción 1:1 (apartado a de la Figura 74). Los espectros de UV-vis de ambos picos son superponibles (apartado b de la Figura 74), lo que sugiere que se está observando la pareja de enantiómeros configuracionales de una de las conformaciones preferidas *P* o *M*.

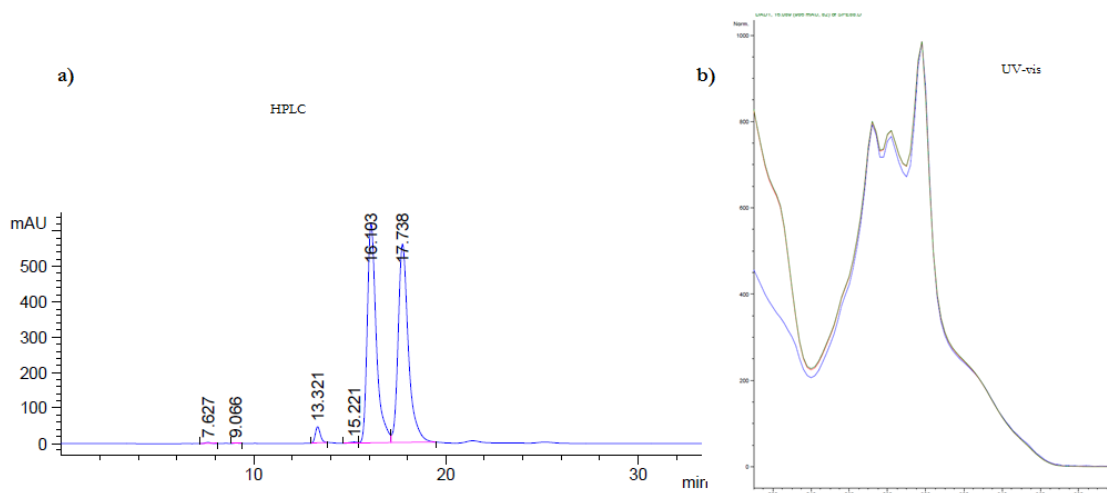
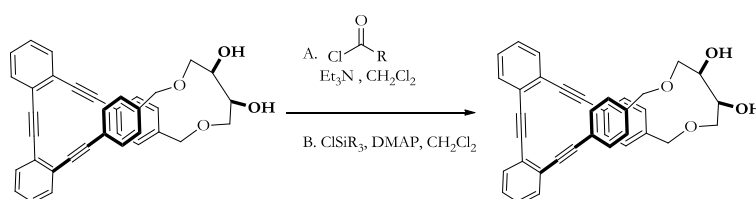


Figura 74

Un estudio similar se llevó a cabo con el derivado **191**. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

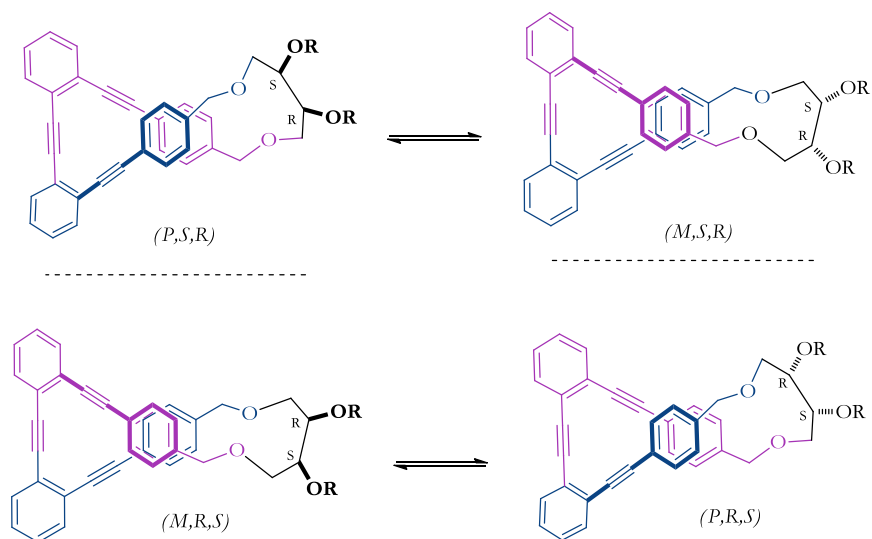
Tabla 9



Entrada	Productos <i>Z</i>	Rend %	Tiempos de retención	Proporción relativa de picos en HPLC
1	 191	87 %	6.665 12.973 15.589	2 1 1
2	 198	100 %	13.830 36.333 41.174	2 1 1
3	 199	87 %	16.435 28.769 52.056	1 1 3
4	 200	88 %	10.423 11.140 18.648	4 4 1
5	 201	94 %	6.595 6.784	1 1

De la misma manera que en el análogo **167 E** para los derivados del diol **190**. Los cromatogramas se registraron utilizando una longitud de onda de 300 nm en el

UV-vis. En ellos se pudo observar picos con diferentes tiempos de retención asignables a las dos posibles conformeros *P* y *M*. Además, en algunos casos se observó también un desdoblamiento de las señales debido a los correspondientes enantiómeros (ver Esquema 140).



Esquema 140

El cromatograma del diol **191** mostró tres picos, con una relación entre ellos de 2:1:1. Los espectros de UV-vis, así como las áreas de los picos sugiere que el primer pico corresponde a una pareja de diastereoisómeros que no se han podido separar, mientras los otros corresponden a la otra pareja de enantiómeros configuracionales que sí se han podido resolver en los dos picos correspondientes (1:1) (ver Figura 75). El incremento estérico en el derivado acetilado **198** no es suficiente para desplazar el equilibrio conformacional obteniéndose resultados análogos al diol **191**.

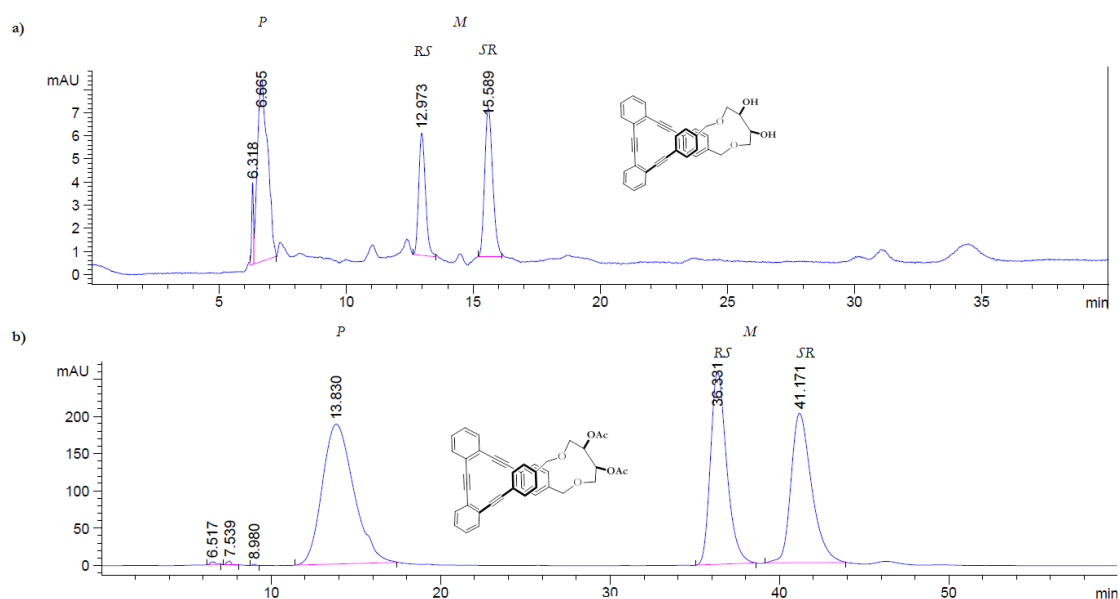


Figura 75

Por su parte, en el caso del derivado de bisadamantilo **199**, se observó un desplazamiento en el equilibrio hacia una de las conformaciones, observándose tres picos con proporciones 1:1:3. Los tiempos de retención y los espectros de UV-vis sugieren que los dos primeros picos pertenecen al desdoblamiento de las señales debido a los correspondientes pares de enantiómeros, mientras que el último pico pertenecería a la otra pareja de enantiómeros que no se ha podido resolver. El derivado bispivaloilo **200** se comporta de manera análoga a **199**, las proporciones de los picos sugieren que el equilibrio está desplazado favorablemente hacia una de las conformaciones *P* o *M*, cuyos enantiómeros configuracionales se han podido separar. En el caso del derivado **201** solo se observó dos picos con tiempos de retención muy cercanos, con los espectros de UV-vis superponibles (Figura 76). Este hecho sugiere de nuevo que se trata de una mezcla de enantiómeros. De nuevo el volumen estérico del grupo TBDMS aparentemente desplaza completamente el equilibrio conformacional.



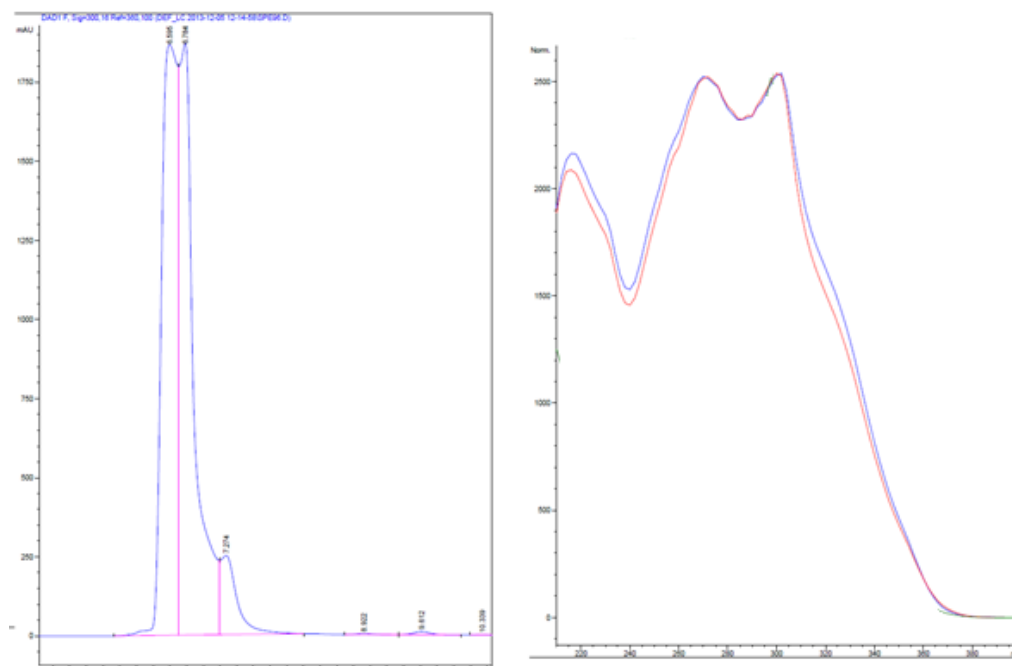
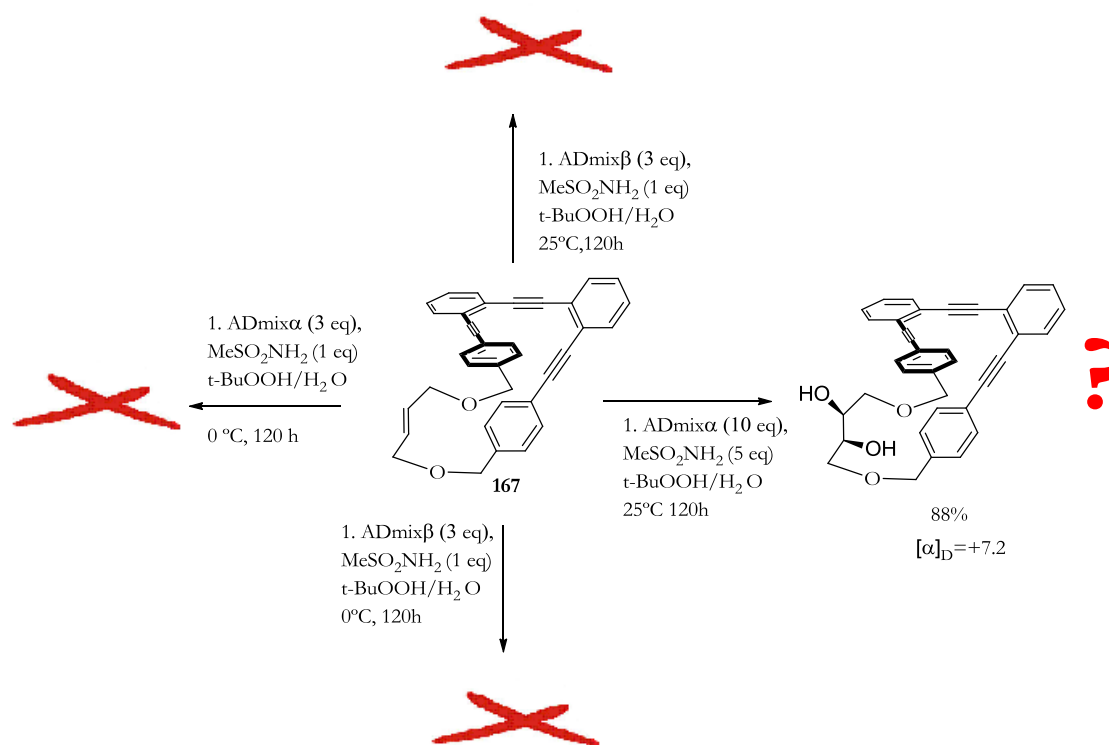


Figura 76

Estos estudios de HPLC quiral sugieren que variaciones en el incremento estérico de los derivados **190-201** puede afectar fuertemente al equilibrio entre las conformaciones helicoidales *P* y *M* de los compuestos.

Siguiendo con el objetivo de este estudio se llevó a cabo la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless en la estructura **167E**, utilizando las condiciones de reacción que se muestran en el Esquema 141.



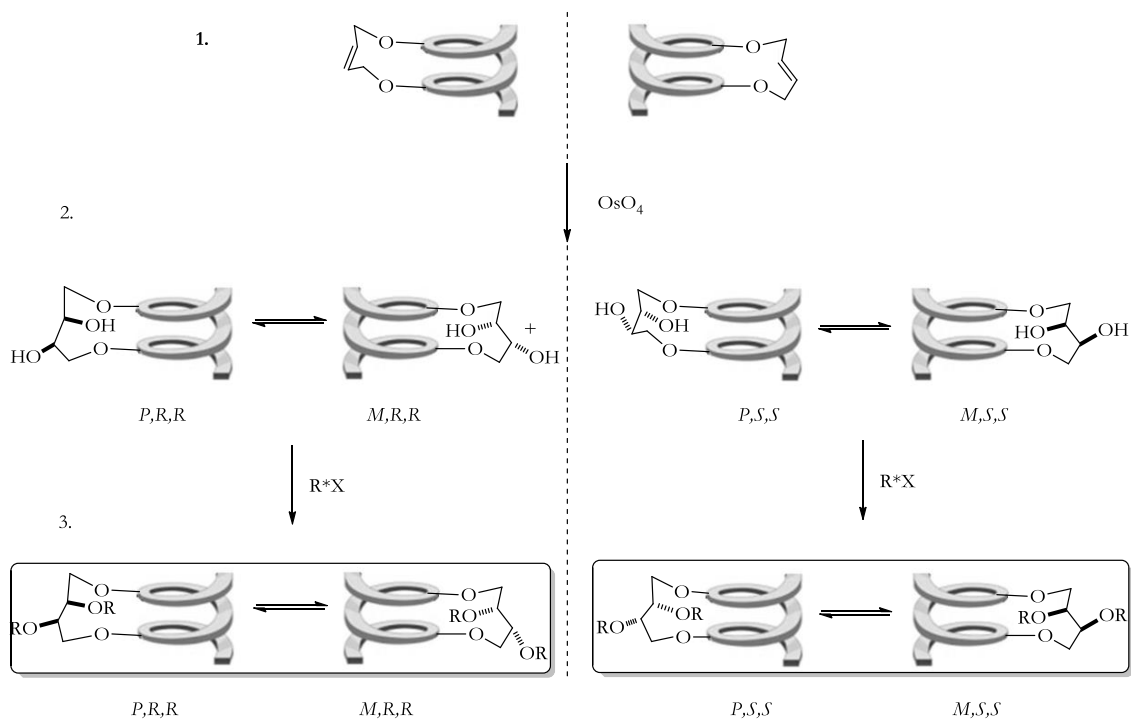
Esquema 141

Desafortunadamente, los estudios de HPLC quiral de los anteriores resultados o derivados mostraron que los productos finales eran en realidad racémicos. Esto se pudo deber a:

1. Variaciones del procedimiento original, ya que debido a los problemas de solubilidad de los compuestos, hubo que trabajar a temperatura ambiente en vez de  $0^\circ\text{C}$  y concentraciones que darían lugar a una dihidroxilación no asimétrica.
2. Otra posible explicación es que el alqueno *E* no existe como una mezcla dinámica de conformeros *P* y *M* y fuese en realidad una mezcla de hélices *P* y *M* estables. En este caso, la dihidroxilación ocurriría sobre ambas caras diastereotópicas del alqueno.

#### 4. DISEÑO Y SÍNTESIS DE COPES QUIRALES: RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACEMICAS DE ESTRUCTURAS RÍGIDAS

Aunque la reacción de metátesis resultó óptima, la aproximación anterior basada en la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless no dio los resultados esperados. Por ello nos planteamos una nueva estrategia. En esta nueva hipótesis de trabajo pensamos en preparar estructuras que sean lo suficientemente rígidas como para inhibir la interconversión entre la conformación *P* y *M*, de las hélices y llevar a cabo su separación mediante HPLC quiral. La subsiguiente reacción de dihidroxilación del alqueno por la única cara disponible dará lugar a derivados dihidroxilados más flexibles, que podrían permitir equilibrios conformacionales *P* y *M*. Estos equilibrios podrían ser posteriormente eliminados mediante la introducción de diferentes grupos voluminosos sobre dichos alcoholes. Dado que las separaciones mediante HPLC quiral no son simples, pensamos que el uso de agentes de resolución de alcoholes podría también permitir la separación de los diastereoisómeros a partir del diol.



Esquema 142

En primer lugar decimos preparar una serie de foldámeros modelo sustituidos en diferentes posiciones del anillo aromático, en *para* **202** y **203**, y en *meta* **204** y **205**, con espaciadores más cortos derivados de grupos fenoles, y compararlas con los alcoholes bencílicos **167** y **170** preparados anteriormente (ver Figura 73 y Esquema 133). El incremento de la rigidez estructural estará relacionado con barreras conformacionales altas y por lo tanto podrían observarse ambas estructuras enantioméricas *P* y *M* mediante HPLC quiral.

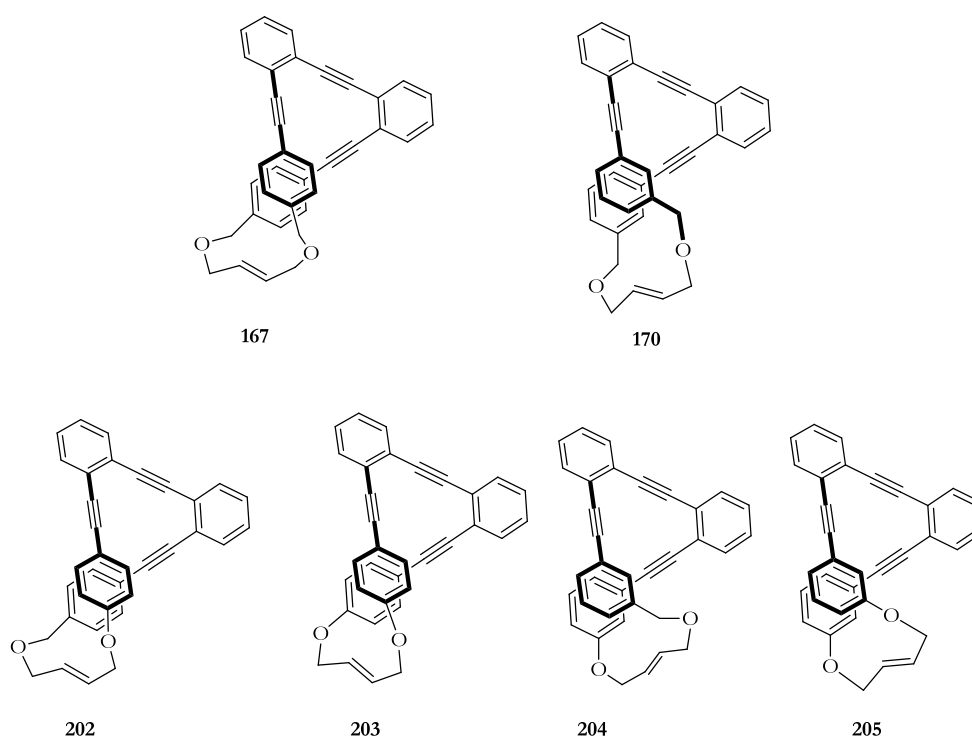
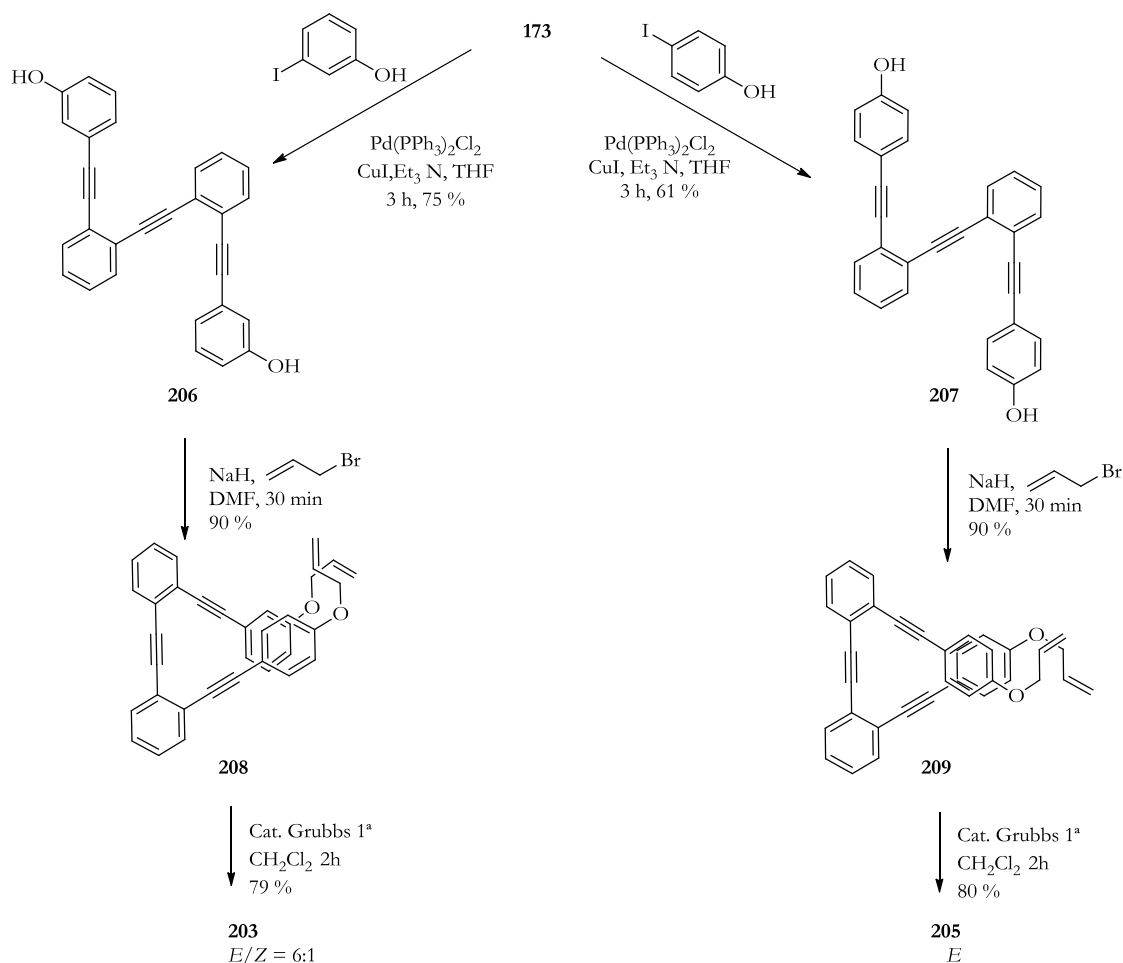


Figura 77

Los compuestos simétricos derivados de fenoles **203** y **205** se sintetizaron mediante siguiendo el proceso que se muestra a continuación (Esquema 143). Los compuestos **206** y **207** se obtuvieron a partir del alquino **173** (Esquema 134), por acoplamiento de éste con los correspondientes 4-yodofenol (**206**, 61 %) y 3-yodofenol (**207**, 75 %). Por otra parte se obtuvieron con buenos rendimientos los correspondientes compuestos alilados **208** (90 %) y **209** (90 %). La reacción de metátesis correspondiente proporcionó las hélices **203** (79 %) y **205** (80 %) con buenos rendimientos. Mientras que para la hélice sustituida en posición *meta* **203** se

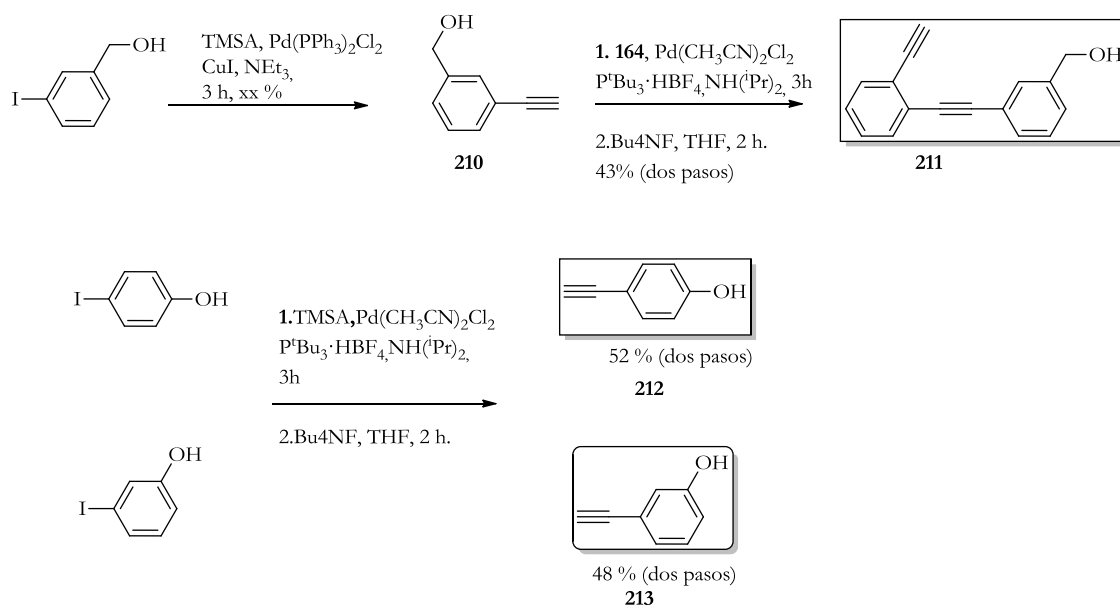
observó una proporción de isómeros *E/Z* de 6:1, para la hélice sustituida en *para* **205** se obtuvo exclusivamente el isómero *E*.



Esquema 143

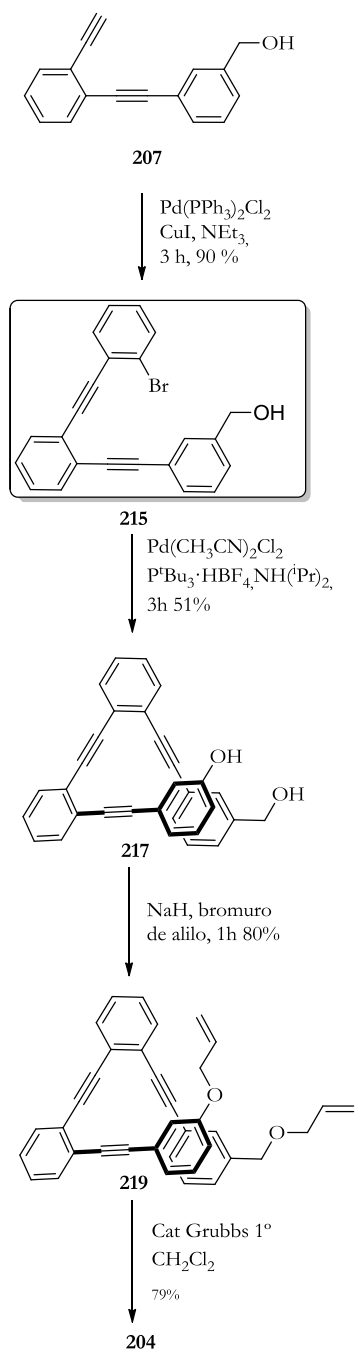
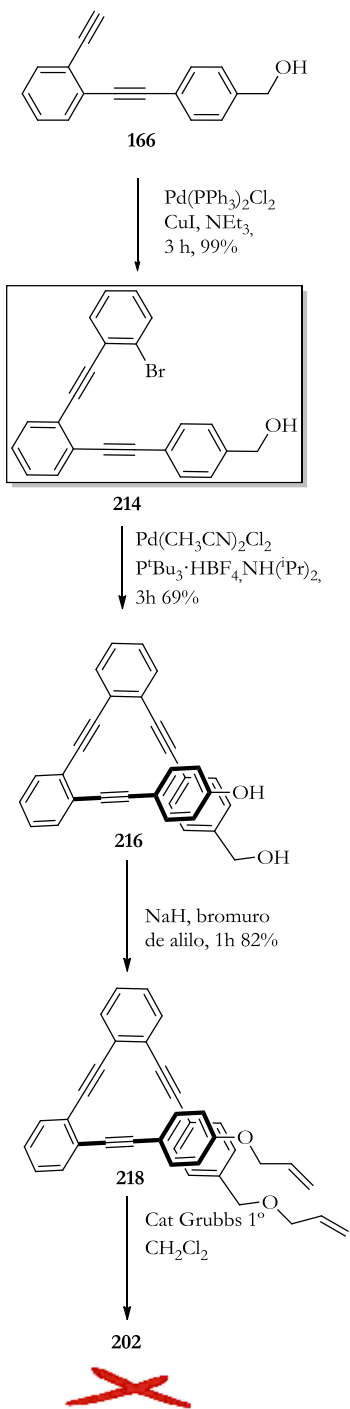
En el caso de los compuestos asimétricos **202** y **204**, la síntesis no se pudo realizar a partir del producto simétrico **173**, como en los compuestos anteriores, por la dificultad de conseguir la monodesprotección del producto **172** (Esquema 134). Así, para sintetizar estos compuestos se procedió a la preparación de productos intermedios asimétricos, que tras un acoplamiento final nos permiten llegar al compuesto deseado.

Por una parte se prepararon los intermedios **212** y **213** por acoplamiento con trimetilsililacetileno (TMSA) y posterior desprotección del mismo. Por otro lado se prepararon por el protocolo anteriormente descrito los intermedios **166** (Esquema 132) y **211** (Esquema 144).



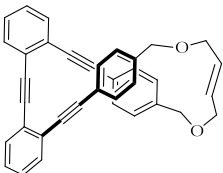
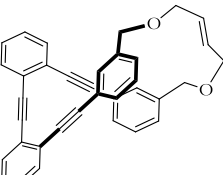
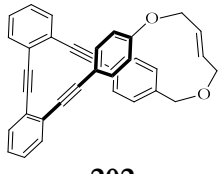
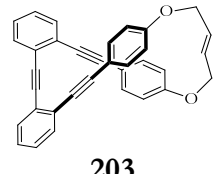
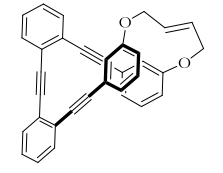
Esquema 144

Finalmente la síntesis de la estructura asimétrica de **202** y **204** se realizó mediante el acoplamiento de los haluros **214** y **215** con los correspondientes alquinos **212** y **213** (ver Esquema 145) para dar **216** (69 %) y **217** (51 %) con buenos rendimientos. Dichos productos se alilaron (**218**, 82 % y **219**, 80 %) y una posterior reacción de metátesis condujo a la hélice asimétrica **204** (79 %). Sin embargo, la reacción de metátesis de la hélice asimétrica sustituida en *meta* **219** no fue satisfactoria.



Esquema 145

Tabla 10

Entrada	Productos	Tiempo de retención (min)	Relación de áreas
1	 167	---	---
2	 170	13230	1
3	 202	Mezclas complejas	--
4	 203	12.798 12.894	1 1
5	 205	11.160 11.447	1 1

Esta nueva hipótesis de partida se corroboró mediante HPLC quiral. Los alcoholes bencílicos confieren una mayor flexibilidad a la estructura, y por tanto las hélices **167** y **170** presentaron un único pico, no pudiéndose resolver las diferentes estructuras. Por otro lado la hélice **202** presenta además quiralidad planar lo que hace muy complicado su análisis mediante HPLC. Afortunadamente las hélices derivadas de los fenoles **203** y **205** resultaron ser lo suficientemente rígidas como



para evitar el equilibrio conformacional, pudiendose observar los dos picos correspondientes a una pareja de enantiómeros (ver Figura 78).

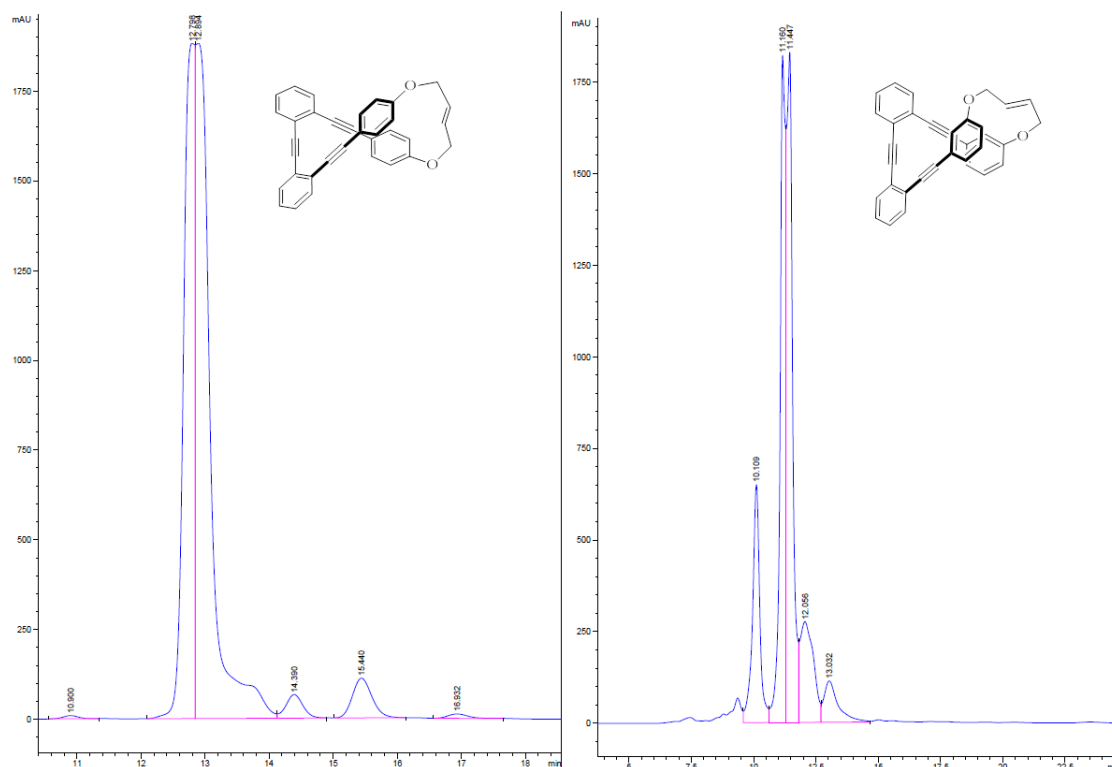
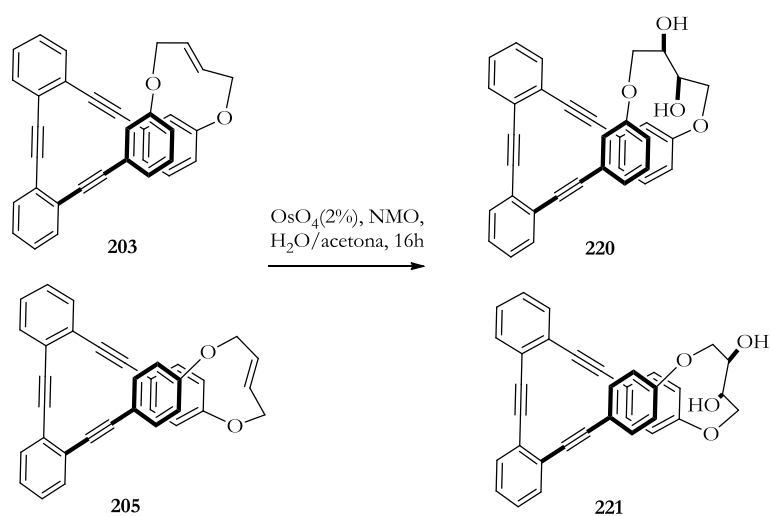


Figura 78

Con estos resultados en HPLC quiral, nos centramos en los compuestos **203** y **205** para estudiar su reactividad usando la reacción de dihidroxilación con  $\text{OsO}_4$ . Así, pudimos obtener los correspondientes dioles racémicos **220** y **221**, de configuraciones *RR* y *SS*, con buenos rendimientos.



Esquema 146

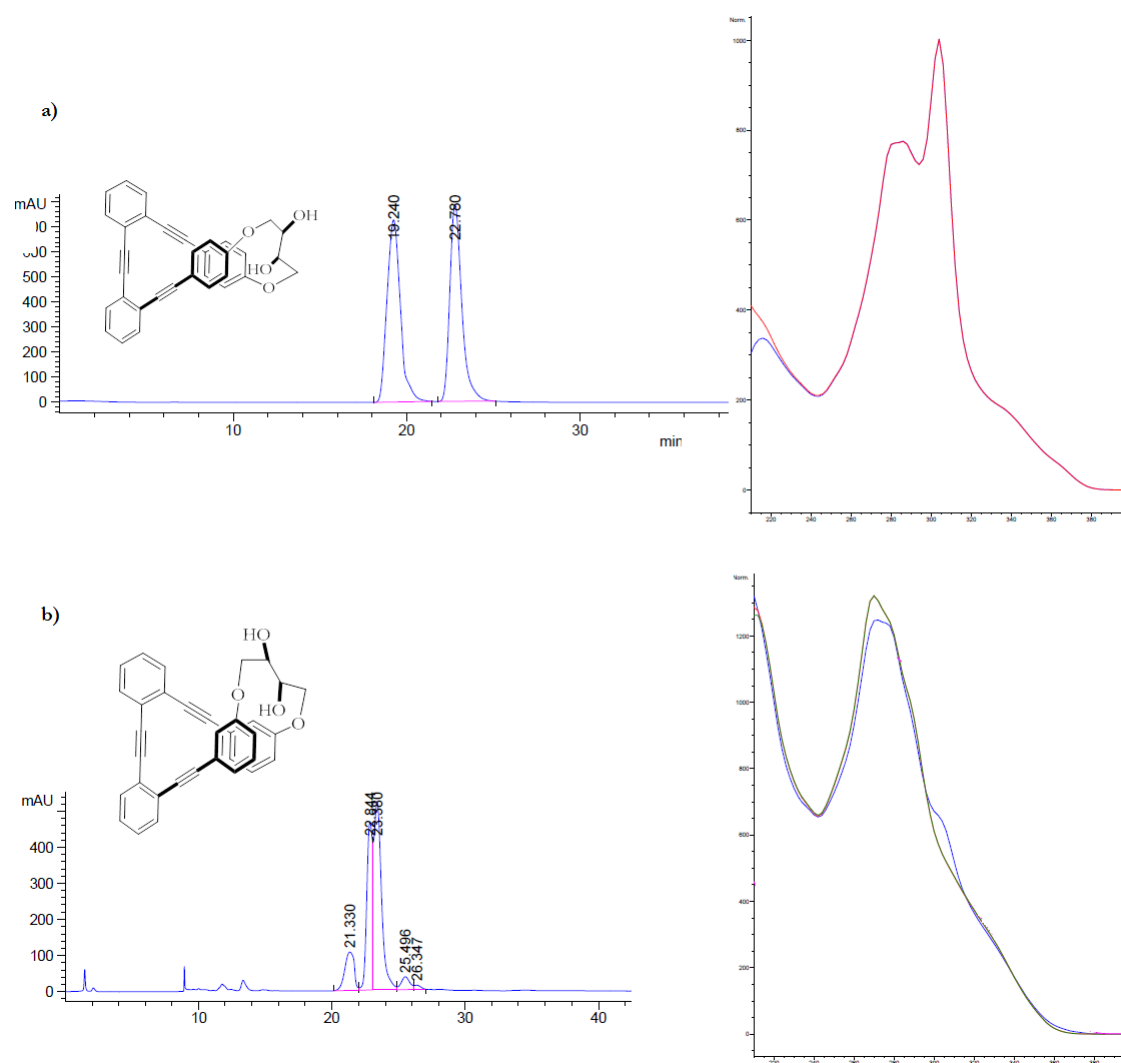


Figura 79

Los resultados de HPLC sugieren que en estas estructurasse habían bloqueado los equilibrios conformacionales *P* y *M* al observar solo dos picos correspondientes a los dos enantiomeros. Este resultado se pudo justificar mediante cálculos computacionales a nivel DFT M06/6-31G\* de **205** y una serie de derivados del mismo (que se muestran en la Figura 80).<sup>308</sup>

<sup>308</sup> Estos experimentos han sido llevado a cabo por la Dra. Delia Miguel y el Profesor Antonio Mota Ávila.

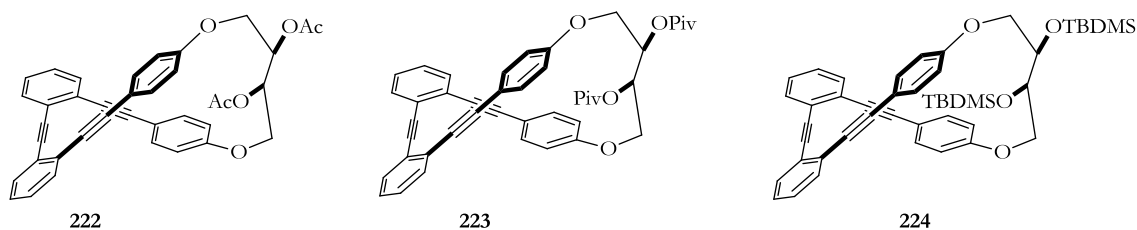


Figura 80

El estudio teórico demostró que uno de los conformeros está claramente desfavorecido energéticamente. Las diferencias de energía entre ambos conformeros están estrechamente relacionadas con el aumento del impedimento estérico entre la parte helicoidal y los sustituyentes. Incluso en el caso los alcoholes **204** la proporción encontrada (134:1) sugiere la presencia de un conformero en disolución, como se ha observado experimentalmente.

Tabla 11

$P \xrightleftharpoons{K} M$			
Entrada	Compuesto	$\Delta G$ (P-M)	$K_{P-M}$
1	<b>205</b>	-2.92	136 : 1
2	<b>222</b>	-3.12	198 : 1
3	<b>223</b>	-32.08	$4 \cdot 10^{23}$ : 1
4	<b>224</b>	---	----

Así, las constantes de equilibrio calculadas para el diol **205** y sus derivados estan de acuerdo con lo observado experimentalmente, y por tanto, en disolución solo existirá una de ellas (Figura 81). Las constanstantes de equilibrio aumentan al aumentar el impedimento estérico, hasta el caso del derivado de TBDMS **224**, que una de las hélices está tan desfavorecida que no fue posible calcular una de sus estructuras.

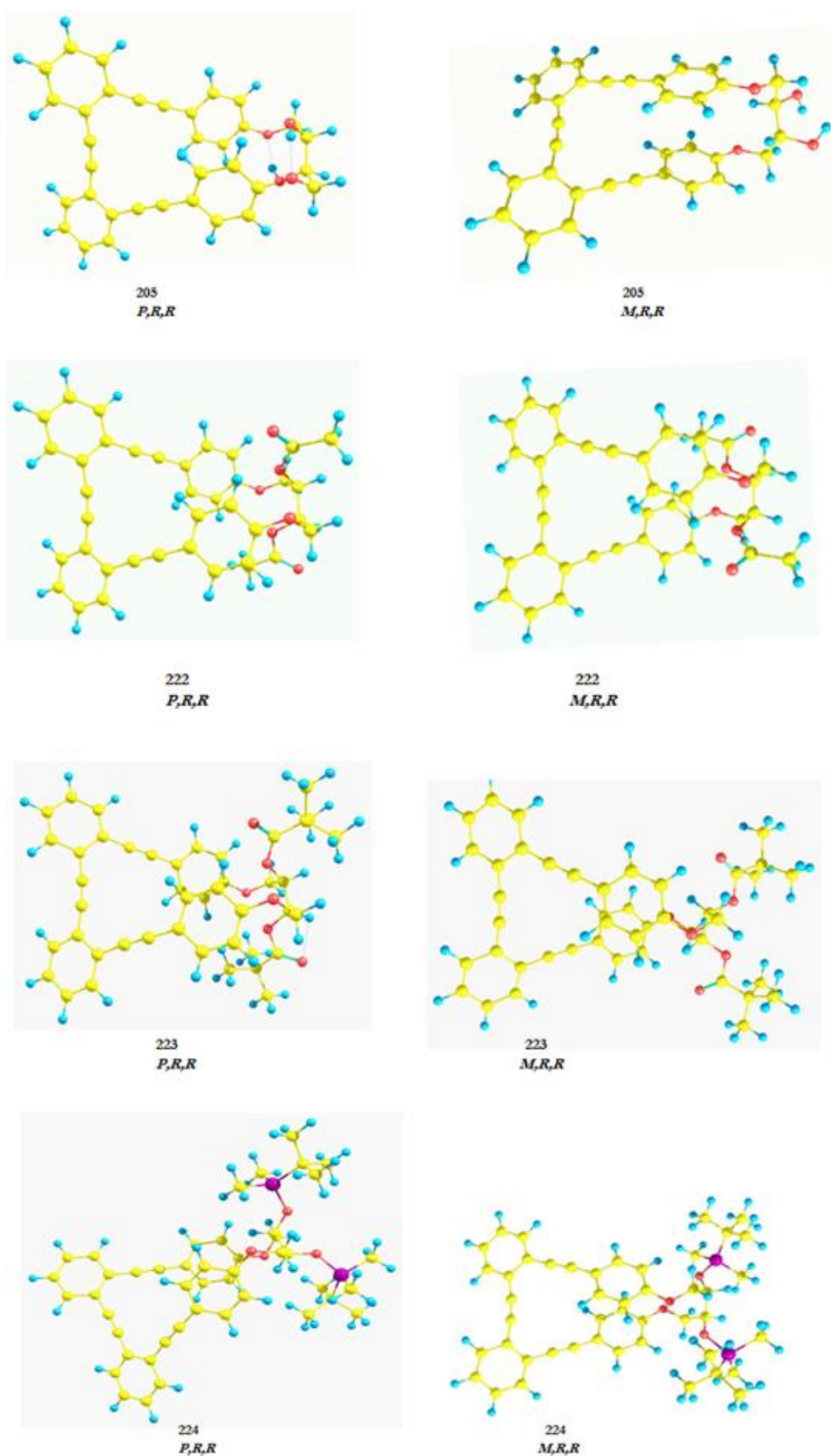


Figura 81

Por último decidimos usar como agente de resolución de alcoholes cloruro de canfanoilo. Mediante una reacción de esterificación simple (DMAP, cloruro de canfanoilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se pudieron obtener los derivados **225-228** (Figura 82).

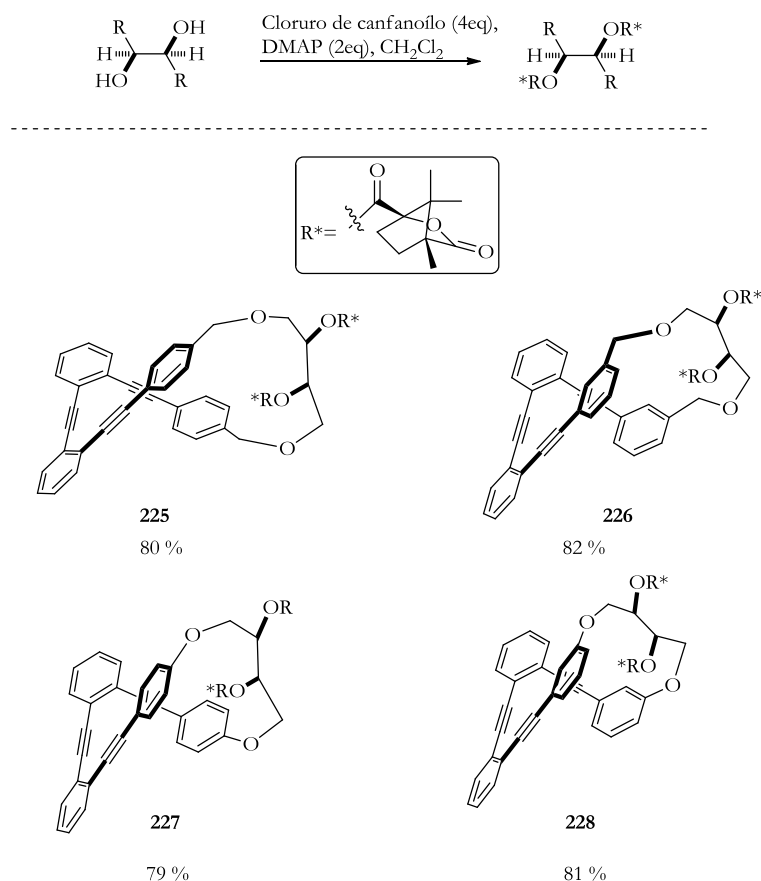


Figura 82

Gracias a este agente de resolución y debido a que el equilibrio conformacional de los derivados de los fenoles se encuentra bloqueado, fue posible separar los derivados diastereoisoméricos de **227** y **228**. En la Figura 83 y Figura 84 se muestran los espectros del derivado de canfanoilo **228**. En color azul se indican las señales correspondientes de los dos diastereoisómeros sin separar. En color verde y rojo las señales correspondientes de los diastereoisómeros por separado. Para el caso de los derivados de los alcoholes bencílicos **225** y **226**, no fue posible separar dichos diastereoisómeros por cromatografía en columna, debido a que presentan una mayor flexibilidad.

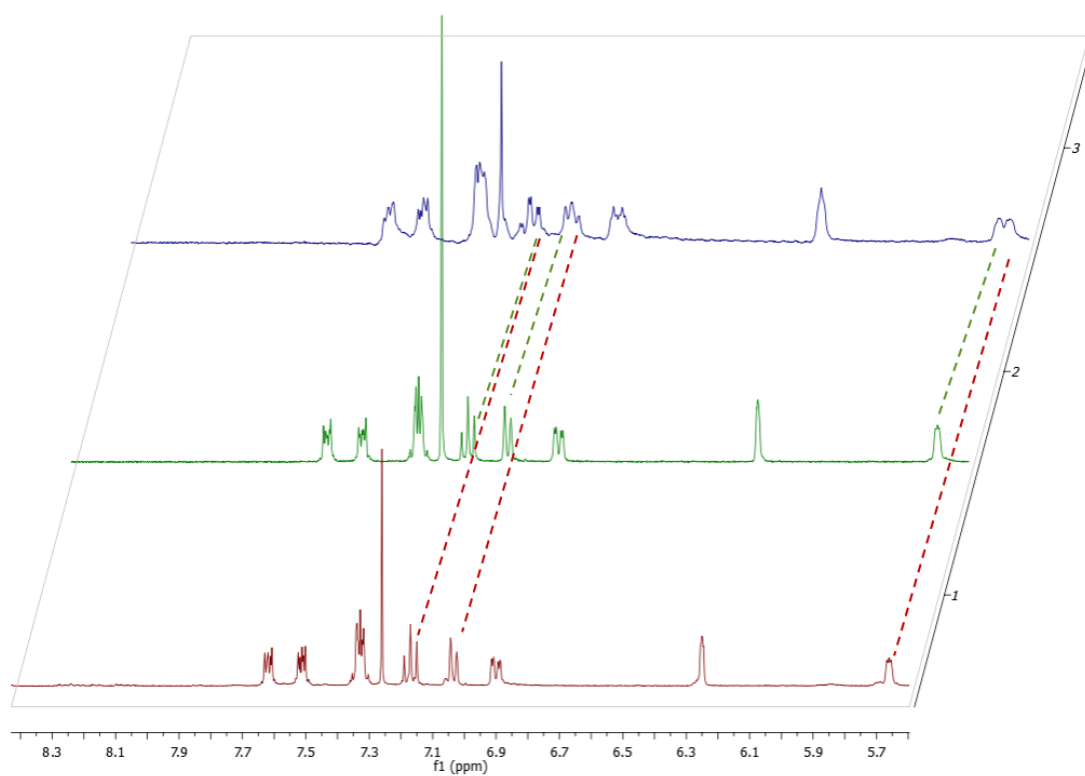


Figura 83

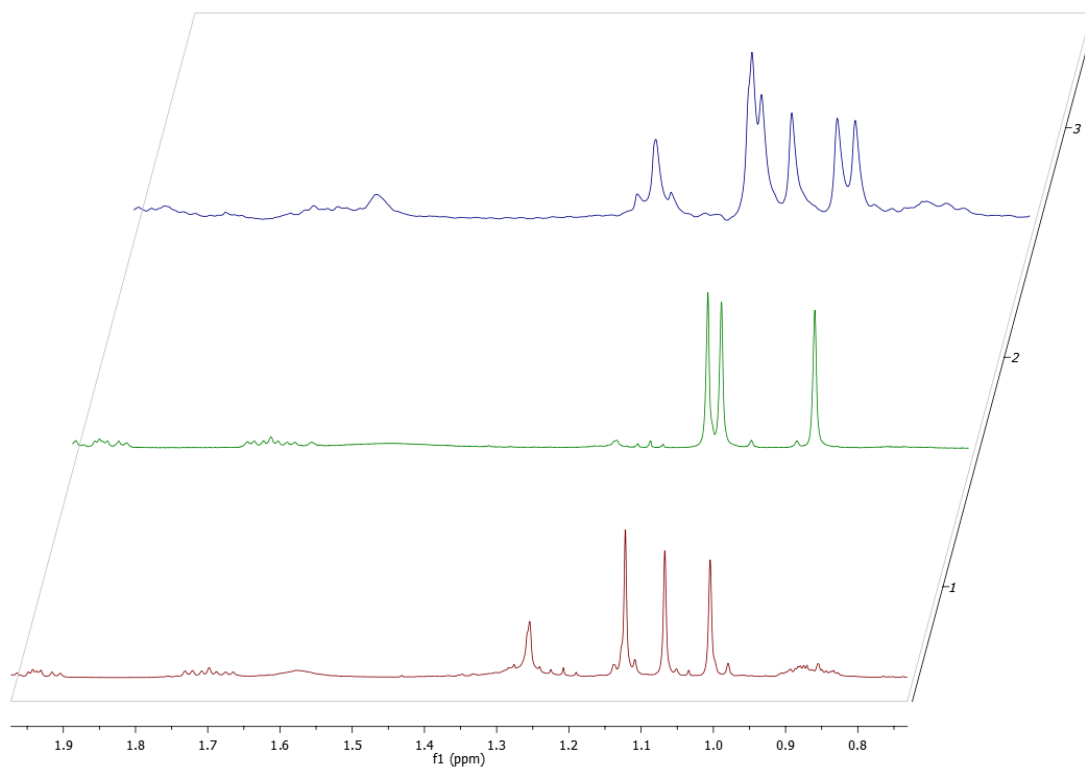


Figura 84

Por tanto, ha sido posible separar de manera sencilla por cromatografía en columna dos diastereoisómeros *P* y *M*, que tras una simple saponificación darán lugar a las formas enantiopuras *P* y *M*.

**SECTION B**

**CHAPTER III**

**CONCLUSIONS**





In conclusion, in the present work we have developed a versatile methodology to synthesize rigid  $\pi$ -conjugated helices from open *o*OPE tetramers. This procedure has allowed us:

- To synthesize a wide variety of helices with different structures and geometries.
- Obtain different *o*OPEs foldamers stapled by RCM (Ring-Closure Metathesis) of corresponding allyl derivatives.
- Finally, functionalization of a hydroxylated helix with a chiral group has allowed us to separate the corresponding diastereoisomers by chiral HPLC. After deprotection, the rigid helix can be isolated as a single enantiopure compound.



**BLOQUE B**

**EXPERIMENTAL SECTION**



## GENERAL DETAILS

The following palladium catalysts, *trans*-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ) and *trans*-dichlorobis(acetonitrile)palladium(II) ( $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ ), were prepared from palladium(II) chloride ( $\text{PdCl}_2$ ) according to previously described procedures. Palladium(II) chloride ( $\text{PdCl}_2$ ), copper(I) iodide ( $\text{CuI}$ ), trimethylsilyl acetylene (TMSA), triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), *N,N*-diisopropylamine ( $i\text{Pr}_2\text{NH}$ ), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate ( $t\text{Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ ) and all other reagents were used as purchased from standard chemical suppliers and used without further purification. TLC was performed on aluminium-backed plates coated with silica gel 60 (230-240 mesh) with F254 indicator. The spots were visualized with UV light (254 nm). All column chromatography were performed with silica gel 60 (35-70  $\mu\text{m}$ ) from VWR. NMR spectra were measured at room temperature.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta = 7.26$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta = 5.32$ ). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, 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.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 75, 100 or 125 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta = 77.16$ ). Carbon multiplicities were assigned by DEPT techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a mass spectrometer using EI at 70eV and MALDI-TOF.

**CHAPTER III****1. General Details.**

The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **151**,<sup>309</sup> **152**,<sup>309</sup> **153**,<sup>309</sup> **162**,<sup>310</sup> **164**,<sup>311</sup> **166**,<sup>311</sup> **171**,<sup>285</sup> **172**,<sup>285</sup> **173**,<sup>285</sup> **174**,<sup>285</sup> **175**,<sup>285</sup> **176**,<sup>285</sup> **178**,<sup>285</sup> **181**,<sup>312</sup>; **182**,<sup>313</sup> **183**,<sup>313</sup> **184**,<sup>313</sup> **185**,<sup>313</sup> **186**,<sup>313</sup> **187**,<sup>313</sup> **188**,<sup>313</sup> **189**,<sup>313</sup> **190**,<sup>313</sup> **191**,<sup>313</sup> **192**,<sup>313</sup> **193**,<sup>313</sup> **194**,<sup>313</sup> **195**,<sup>313</sup> **196**,<sup>313</sup> **197**,<sup>313</sup> **198**,<sup>313</sup> **199**,<sup>313</sup> **200**,<sup>313</sup> **201**,<sup>313</sup> **202**,<sup>313</sup> **203**,<sup>313</sup> **204**,<sup>313</sup> **205**,<sup>313</sup> **206**,<sup>285</sup> **210**,<sup>313</sup> **212**,<sup>311</sup> **213**.<sup>313</sup>

**2. General Procedures (GP)****Representative protocol for Sonogashira coupling of aryl iodides(GP1)**

A solution of the terminal alkyne (1.1 mmol) dissolved in the minimum amount of THF and 2 mL of Et<sub>3</sub>N, was added dropwise to a carefully deoxygenated solution of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol % eq), CuI (10 mol %) and the aryl iodide (1 mmol) in 10 mL of Et<sub>3</sub>N. The reaction was stirred overnight at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with EtOAc (60 mL), washed with saturated aq NH<sub>4</sub>Cl (3 x 15 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding coupling product.

**Representative protocol for Sonogashira coupling of aryl bromides (GP2)**

A solution of the terminal alkyne (1.1 mmol) dissolved in the minimum amount of THF and 2 mL of *i*Pr<sub>2</sub>NH, was added dropwise to a carefully deoxygenated solution of Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mol %), PtBu<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (6 mol %), CuI (3 mol %) and the aryl

<sup>309</sup> D. P. Iwaniuk, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414.

<sup>310</sup> Z. Li, F. Fowler, W. Lauher, W. Joseph, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 634.

<sup>311</sup> M. Hansmann, M. Max, A. Hashmi, K. Stephen, F. Rominger, M. Rudolph, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593.

<sup>312</sup> G. Q. Lai, S. L. Liu, Y. J. Shen, J. F. Xu, *J. Chem. Res.* **2006**, *3*, 203.

<sup>313</sup> M. Cai, B. Huang, S. Sheng, Y. Wang, *J. Chem. Res.* **2007**, *12*, 728.

bromide (1 mmol) in 10 mL of  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ . The reaction was stirred overnight at room temperature under argon atmosphere. The mixture was then diluted with EtOAc (60 mL), washed with saturated aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 15 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding coupling product.

### Representative protocol for the stapling esterification reaction (GP3)

To a solution of the starting  $\alpha$ -OPE (1 mmol), DMAP (2 mmol) and molecular sieves 4 Å (activated powder) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10^{-3}$  M), the corresponding diacid chloride (1 mmol) was added dropwise and gradually during one hour at room temperature. When the macrocycle was formed a new spot visible under UV light appeared on the TLC plate ( $R_f$  0.6, EtOAc/Hexane, 4:6, v/v).<sup>314</sup> The solvent was then removed and the residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding *stapled* product.

### Representative protocol for the Sharpless asymmetric dihydroxylation (GP4)

To a solution of the corresponding alkene (1mmol) dissolved in 1:1 mixture of *tert*-butyl alcohol/water, methanesulfonamide (5 mmol) and AD-mix $\beta$  or AD-mix $\beta$  (10 mmol) were added. The reaction was monitored by TLC until consumption of starting material (48-72 h). Then 3.5 ml of a 20 % solution of sodium metabisulfite ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) was added. After 30 min of stirring the solvent was extracted with ethyl acetate, filtered and the solvent was then removed. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding dihydroxylated product.

### General procedure for silylation reaction (GP5)

---

<sup>314</sup> If the reaction was too concentrated, polymerization products appeared at the bottom of the TLC plate. Starting compounds were easily recovered using  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in MeOH.

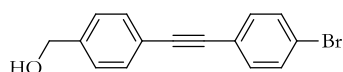


To a solution of the corresponding alcohol (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.2 mmol) and imidazole (1.5 mmol) were added, and the mixture was stirred for 2-6 h at room temperature. Then, the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding silylether.

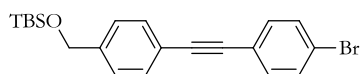
### General procedure for the removal of silyl groups (GP6)

To a solution of the starting silylether (1mmol) in THF (10ml), TBAF (1.2 mmol) was added, and the mixture was stirred at rt until complete consumption of the starting material (TLC, 1–4 h). The solution was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2x10 mL) and dried over NaSO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc mixtures), to afford the pure product.

### 3. Synthesis and analytical characterization of the compounds.

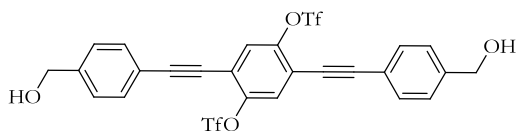


**Compound 154** was prepared from 4-iodobenzyl alcohol (1g, 4.52mmol) and 1-bromo-4-ethynylbenzene (818 mg, 4.52 mmol) according to previously described **GP1**, to give **154** in 79 % yield (1 g, 3.55 mmol) as a beige solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.51 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H).



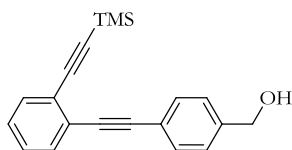
**Compound 155** was prepared from **154** (286 mg, 1 mmol) according to previously described **GP6**, to give **155** (400 mg, 1 mmol) in 100 % yield as a beige solid. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = (7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6

Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 142.4$  (C), 133.3 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 126.4 (CH), 122.7 (C), 122.7 (C), 121.7 (C), 91.0 (C), 88.3 (C), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 (C), -4.9 ( $\text{CH}_3$ ).



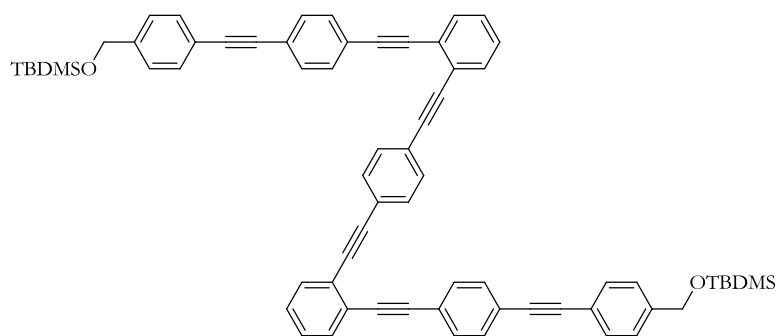
**Compound 163** was prepared from **160** (200

mg, 0.55 mmol) according to previously described **GP1**, to give **163** (120 mg, 0.19 mmol) in 35 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.60$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.72 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 132.9$  (CH), 132.46 (CH), 127.17 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ). Some carbon signals were not observed.

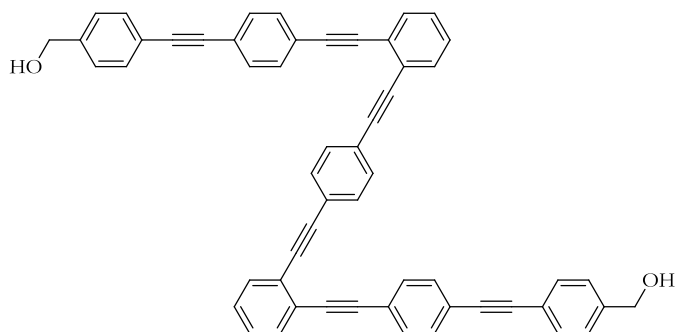


**Compound 165** was prepared from **164** (421 mg, 1.66 mmol)

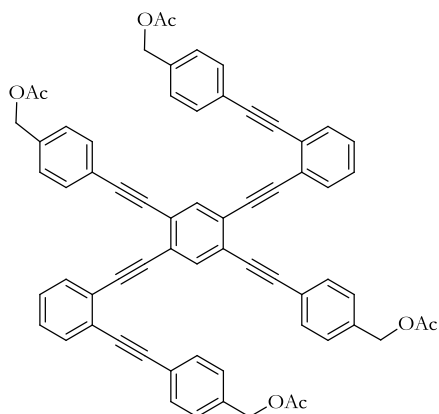
and **162** (220 mg, 1.66 mmol) according to previously described **GP2**, to give **163** (353 mg, 1.16 mmol) in 70 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.23$  (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.03–6.93 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), -0.01 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.3$  (C), 132.4 (CH), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (C), 125.7 (C), 122.6 (C), 103.6 (C), 98.7 (C), 93.4 (C), 88.4 (C), 65.03 ( $\text{CH}_2$ ), 0.16 ( $\text{CH}_3$ ).

**Compound 229** was

prepared from **153** (200 mg, 0.61 mmol) and **155** (535 mg, 1.22 mmol) according to previously described **GP2**, to give **234** (428 mg, 0.44 mmol) in 72 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.67\text{--}7.38$  (m, 18H), 7.38–7.22 (m, 10H), 4.75 (s, 4H), 0.95 (s, 18H), 0.10 (s, 12H).

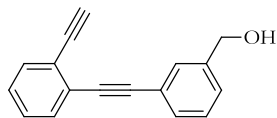
**Compound 149** was prepared

from **234** according to previously described **GP6**, to give **149** (140 mg, 0.17 mmol) in 73 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.70\text{--}7.39$  (m, 18H), 7.40–7.20 (m, 10H), 4.73 (s, 4H).

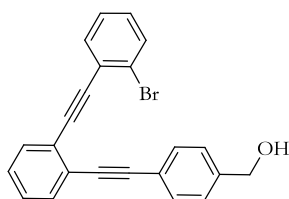
**Compound 185** was prepared from **182** (286 mg, 1

mmol) and **184** according to previously described **GP2**, to give **185** (400 mg, 1 mmol) in 100 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.82$  (m, 2H), 7.58 (d,  $J =$

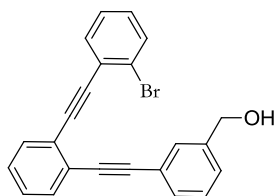
6.7 Hz, 4H), 7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.45 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.39 – 7.28 (m,  $J = 23.9$  Hz, 2H), 7.19 (m, 10H), 5.08 (s, 4H), 4.98 (s, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).



**Compound 166** was prepared from **165** (421 mg, 0.87 mmol) according to previously described **GP6**, to give **166** (119 mg, 0.47 mmol) in 57 % yield as a beige solid.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.61\text{--}7.47$  (m, 3H), 7.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.32 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.38 (s, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 133.6$  (C), 132.3 (CH), 131.5 (CH), 130.60 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (C), 124.2 (C), 123.1 (C), 92.8 (C), 87.5 (C), 81.8 (C), 80.9 (CH), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ).

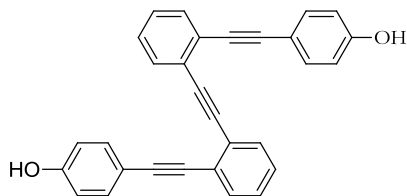


**Compound 214** was prepared from **166** (619 mg, 2.53 mmol) and 1-bromo-2-iodophenol (715 mg, 2.53 mmol) according to previously described **GP1**, to give **212** (700 mg, 0.47 mmol) in 69 % yield as a brown solid.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.63\text{--}7.59$  (m, 1H), 7.52 (dt,  $J = 11.4, 6.6$  Hz, 4H), 7.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.34–7.02 (m, 5H), 4.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.3$  (C), 135.3 (CH), 133.6 (CH), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 132.1 (CH), 130.3 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (C), 125.58 (C), 125.4 (C), 122.5 (C), 93.4 (C), 92.8 (C), 91.9 (C), 88.3 (C), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ).



**Compound 215** was prepared from **211** (372 mg, 1.52 mmol) and 1-bromo-2-iodophenol (430 mg, 1.52 mmol) according to previously described **GP1**, to give **215** (310 mg, 0.72 mmol) in 51 % yield as a brown solid.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.84\text{--}7.41$  (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 4H), 7.30 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.70 (s, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.3$  (C), 133.9 (CH), 132.7 (CH), 132.5

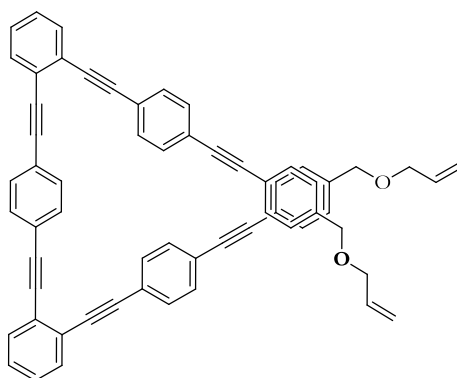
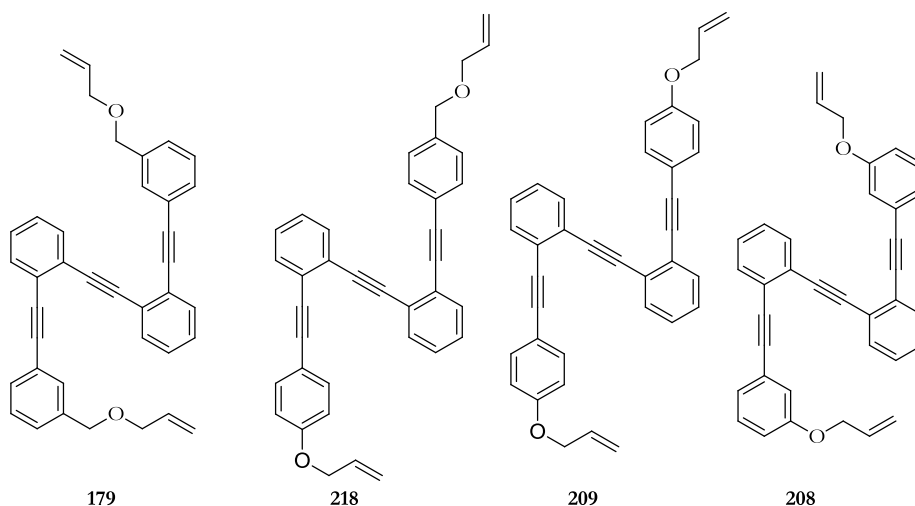
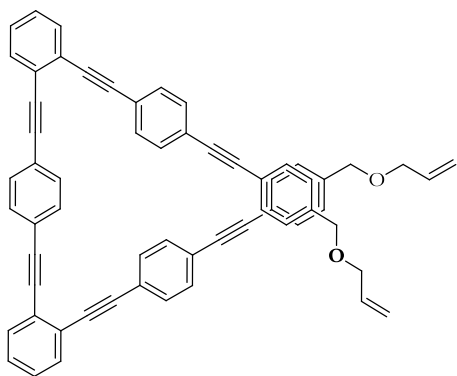
(CH), 132.2 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (C), 125.7 (C), 125.62 (C), 125.60 (C), 125.53 (C), 93.71 (C), 92.7 (C), 92.1 (C), 88.5 (C), 60.6 (CH<sub>2</sub>).



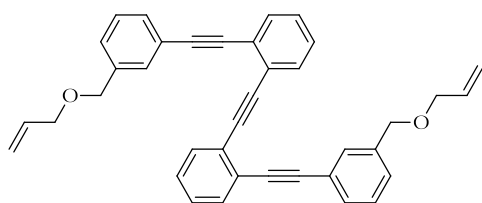
**Compound 207** was prepared from 4-iodophenol (653mg, 2.96mmol) and **173** (340 mg, 2.96 mmol) according to previously described **GP1**, to give **207** (532 mg, 1.30 mmol) in 88 % yield as a white solid. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.63 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H), 7.37–7.26 (m, 4H), 6.83 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 155.8 (C), 133.4 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (C), 125.8 (C), 115.6 (C), 115.4 (CH), 93.8 (C), 92.3 (C), 87.0 (C); **HRMS (ES)**  $m/z$  calcd for C<sub>30</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 410.1307, found: 410.1312.

### General procedure for the synthesis of allylated compound (GP7)

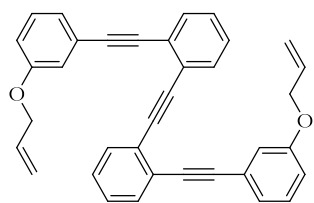
To a solution of the corresponding alcohol (1mmol) in 10 ml of anhydrous DMF at 0 °C, NaH (1.1 mmol, 60 % dispersion in mineral oil) was added portionwise and the solution was stirred for 30 min at rt. Then, allyl bromide (1 mmol, 1 eq.) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 ml). The combined organic layers were washed with brine (2x10 mL), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc mixtures), to afford the corresponding allylated products.

**230****179****218****209****208**

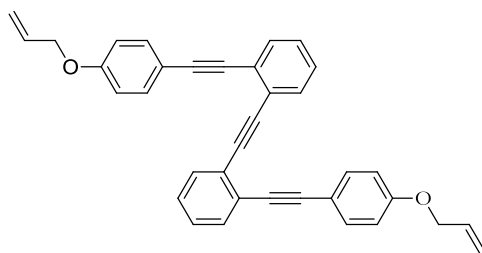
**Compound 230** was prepared from **149** (140 mg, 0.19 mmol) according to previously described **GP7**, to give **230** (130 mg, 1.16 mmol) in 84 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64–7.39 (m, 20H), 7.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 8H), 5.95 (m, 2H), 5.27 (dd,  $J$  = 17.2, 10.3 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.04 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 4H).



**Compound 179** was prepared from **175** (210 mg, 0.47 mmol) according to previously described **GP7**, to give **179** (230 mg, 0.44 mmol) in 90 % yield (130 mg) as a brown solid. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.79–7.57 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.43–7.24 (m, 4H), 5.97 (ddt, *J* = 16.8, 11.0, 5.5 Hz, 2H), 5.29 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 4H), 4.51 (d, *J* = 16.4 Hz, 4H), 4.03 (dd, *J* = 5.5, 1.0 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.6 (C), 134.7 (CH), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (C), 126.0 (C), 125.9 (C), 123.3 (C), 117.3 (CH), 93.9 (C), 92.4 (C), 88.5 (C), 71.6 (CH<sub>2</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>).

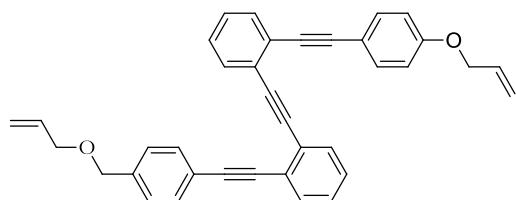


**Compound 208** was prepared from **206** (373 mg, 0.90 mmol) according to previously described **GP7** to give **208** (403 mg, 0.81 mmol) in 90 % yield (130 mg) as a brown solid. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.64–7.57 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 4H), 7.21–7.11 (m, 4H), 7.08 (bs, 2H), 6.89–6.86 (m, 2H), 6.05–5.96 (m, 2H), 5.37 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 2H), 5.31–5.21 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 158.4 (C), 133.1 (CH), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.0 (C), 125.9 (C), 124.5 (CH), 124.3 (C), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 116.9 (CH), 116.4 (CH), 94.0 (C), 92.3 (C), 88.2 (C), 68.8 (CH<sub>2</sub>); **HRMS (ES)** *m/z* calcd for C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 491.2005, found: 491.2008.



**Compound 209** was prepared from **216** (373 mg, 0.90 mmol) according to previously described **GP7**, to give **209** (403 mg, 0.81 mmol) in 82

% yield (130 mg) as a brown solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.68–7.54 (m, 4H), 7.49 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 4H), 7.41–7.26 (m, 4H), 6.85 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 6.07 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 4H), 6.18 – 5.97 (m, 2H), 5.38 (dd,  $J$  = 17.3, 10.5 Hz, 4H), 4.56 (bs, 4H).



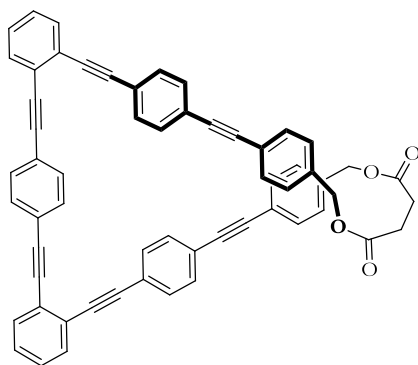
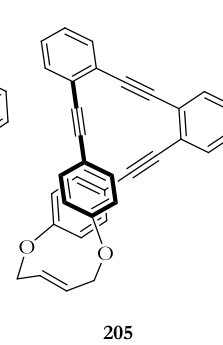
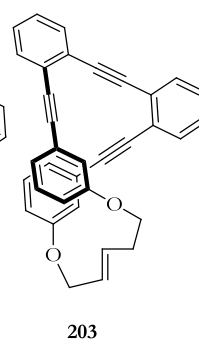
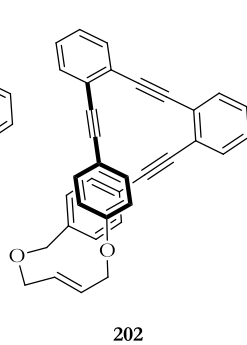
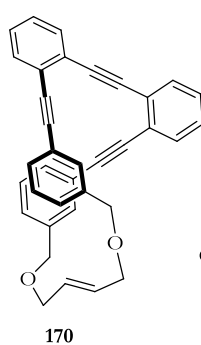
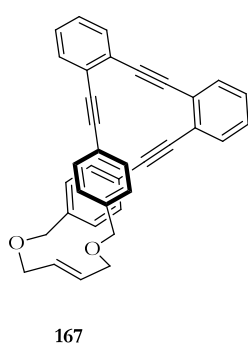
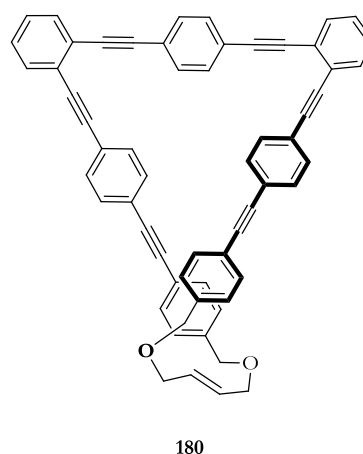
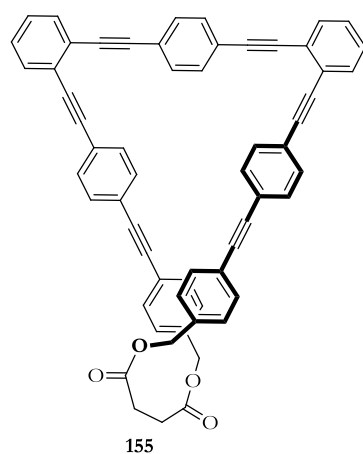
**Compound 218** was prepared from **206** (373 mg, 0.90 mmol) according to previously described **GP7**, to give **218** (403 mg, 0.81 mmol) in 90 % yield as a brown solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.59 (m, 4H), 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 8H), 6.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.16–5.85 (m, 2H), 5.49–5.14 (m, 4H), 4.51 (s, 4H), 4.02 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158.8 (C), 138.7 (C), 134.04 (CH), 133.9 (CH), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.7 (CH), 132.5 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 131.7 (C), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 126.0 (C), 125.6 (C), 122.5 (C), 115.6 (C), 114.7 (CH), 93.9 (C), 93.8 (C), 92.4 (C), 92.2 (C), 88.7 (C), 87.5 (C), 71.7 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH<sub>2</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>).

#### 4. Synthesis and analytical characterization of the stapled-compounds

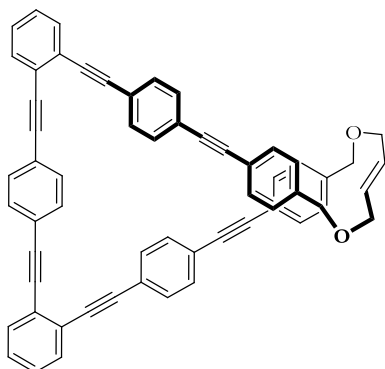
##### Representative protocol for the *stapling* methathesis reaction (**GP8**)

A solution of the corresponding starting *o*-OPE (1 mmol) in deoxygenated  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added dropwise at room temperature to a solution of first generation Grubbs catalyst (0.1 mmol) in deoxygenated  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10^{-3}$  M). The mixture was at 50 °C stirred for 2 h under argon atmosphere. The solvent was then removed, and the residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding stapled product.





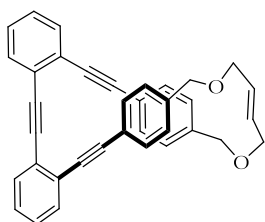
**Compound 155** was prepared from **149** according to previously described **GP8** to give **155** in 50 % yield as a beige solid.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.65\text{-}7.60$  (m, 16H), 7.51-7.46 (m, 8H), 7.17 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 5.33 (s, 4H), 5.04 (s, 4H).



**Compound 180** was prepared from **235** according to previously described **GP7**, to give **180** (3:1 mixture of *E*:*Z* isomers) in 49 % yield as a beige solid.

***E* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65–7.53 (m, 6H), 7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 7.38–7.29 (m, 8H), 7.29–7.22 (m, 4H), 7.15 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 4H), 5.75 – 5.70 (m, 2H), 4.52–4.47 (m, 4H), 4.05–4.00 (m, 4H).

***Z* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65–7.53 (m, 6H), 7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 7.38–7.29 (m, 8H), 7.29–7.22 (m, 4H), 7.15 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 4H), 5.82–5.76 (m, 2H), 4.46–4.41 (m, 4H), 3.82–3.78 (m, 4H).

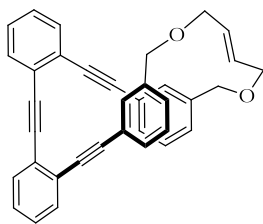


**Compound 167** was prepared from **176** according to previously described **GP7**, to give **167** (2:1 mixture of *E*:*Z* stereoisomers) in 77 % yield as a white solid.

***E* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.71–7.60 (m, 4H), 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.42–7.29 (m, 4H), 7.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 5.79–5.77 (m, 2H), 4.37 (s, 4H), 3.55 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.0 (C), 133.0 (CH), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 125.5 (C), 125.5 (C), 122.6 (C), 93.9 (C), 92.1 (C), 88.7 (C), 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{C trans})$ : 973.

***Z* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64–7.61 (m, 4H), 7.44 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 5.43–5.42 (m, 2H), 4.43 (s, 4H), 3.95–3.86 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 139.5 (C), 133.0 (CH), 132.8 (CH), 132.1 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 125.4 (C), 125.4 (C), 122.2 (C), 93.9 (C), 92.2 (C), 88.7 (C), 71.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ).

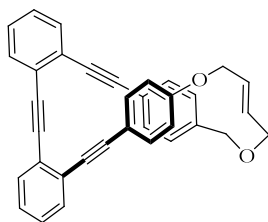
**HRMS (ES)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 513.1830 found: 513.1825.



**Compound 170** was prepared from **179** according to previously described **GP7** to give **170** (2:1 mixture of *E:Z* isomers) in 73 % yield as a white solid.

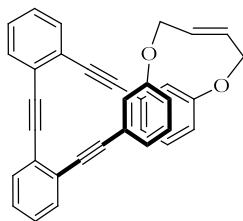
***E* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.69 – 7.55 (m, 4H), 7.48 – 7.39 (m,  $J$  = 9.0 Hz, 4H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 5.59 – 5.56 (m, 2H), 4.38 (s, 4H), 4.01 (dd,  $J$  = 2.9, 1.4 Hz, 4H).

***Z* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.69 – 7.55 (m, 4H), 7.48 – 7.39 (m,  $J$  = 9.0 Hz, 4H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.17 (s, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 5.84 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 3.71 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 4H).



**Compound 202** was prepared from **218** according to previously described **GP7**, to give **202** in 82 % yield as a white solid.

***E* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.73 – 7.55 (m, 4H), 7.46 – 7.28 (m, 8H), 6.99 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.56 (dt,  $J$  = 15.7, 4.3 Hz, 1H), 5.43 – 5.26 (m, 1H), 4.57 (dd,  $J$  = 4.1, 1.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = (ppm): 157.5 (C), 139.5 (C), 133.6 (CH), 133.4 (CH), 133.2 (CH), 133.1 (CH), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 130.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (C), 125.3 (C), 125.3 (C), 122.3 (C), 115.6 (C), 115.2 (C), 94.3 (C), 93.9 (C), 92.3 (C), 92.1 (C), 88.7 (C), 87.5 (C), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 72.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ).

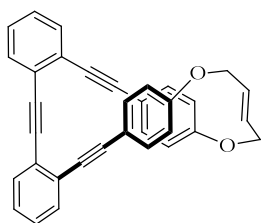


**Compound 203** was prepared from **208** according to previously described **GP7** to give **203** (6:1 mixture of *E:Z* isomers) in 79 % yield as a white solid.

***E* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64-7.60 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.03-6.97 (m, 4H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.64-6.63 (m, 2H), 5.73-7.72 (m, 2H), 4.63-4.62 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = (156.5 (C), 132.1(CH), 132.0 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (C), 125.9 (C), 124.2 (C), 118.9 (CH), 117.2 (CH), 94.3 (C), 92.3 (C), 88.1 (C), 67.4 ( $\text{CH}_2$ )).

***Z* stereoisomer:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61-7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.79-6.75 (m, 4H), 5.93-5.91 (m, 2H), 4.62 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz)  $\delta$  = 158.2 (C), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (C), 125.7 (C), 125.6 (CH), 124.4 (C), 119.0 (CH), 115.9 (CH), 93.5 (C), 92.0 (C), 88.0 (C), 65.6 ( $\text{CH}_2$ )).

**HRMS (ES)**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 485.1512, found: 485.1528.



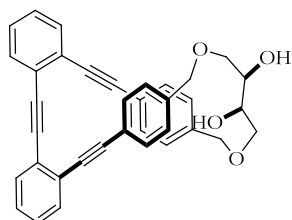
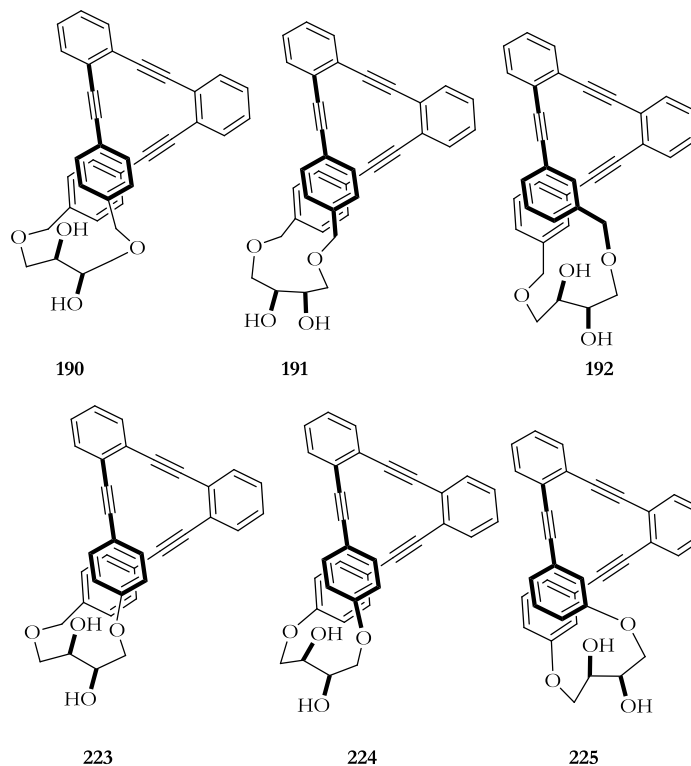
**Compound 205** was prepared from **209** according to previously described **GP7** to give **205** as an exclusive *E* stereoisomer in 80 % yield, as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.67-7.64 (m, 4H), 7.45 - 7.20 (m, 8H), 6.53 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H), 5.60 (s, 2H), 4.65 (s, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156.9 (C), 133.3 (CH), 133.3 (CH), 132.7 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 125.6 (C), 125.2(C), 116.4 (CH), 115.8 (CH), 94.0 (C), 92.2 (C), 87.4 (C), 67.1 ( $\text{CH}_2$ )).

## 5. Synthesis and analytical characterization of the dihydroxylated-compounds

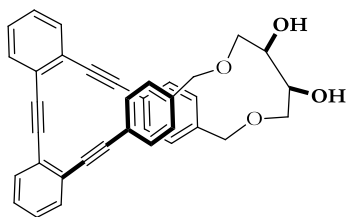
### Representative protocol for the dihydroxylation with $\text{OsO}_4$ (GP9)

A solution of the starting alkene (0.1 mmol) dissolved in acetone was added to a mixture of 0.1 mmol of *N*-methylmorpholine-*N*-oxide and osmium tetroxide (0.2 mmol solution in water). The reaction was monitored by TLC until consumption of the double bond (16-24 h). Then, a solution of sodium metabisulphite ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , 3.5 ml of a 20 %) was added to the mixture. The solid residue was extracted with ethyl acetate, which was filtered and the solvent

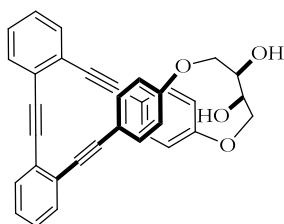
removed, the residue was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane mixtures) to give the corresponding dihydroxylated product.



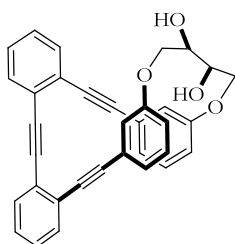
**Compound 190** was prepared from **167E** according to previously described **GP9**, to give **190** in 95 % yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.68-7.62 (m, 4H), 7.45 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 7.38-7.34 (m, 4H), 6.99 (d, 4H), 4.42–4.23 (m, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.26 (dd,  $J$  = 9.4, 4.1 Hz, 2H), 3.14 (dd,  $J$  = 9.3, 5.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 137.4 (C), 132.9 (CH), 132.6 (CH), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 125.5 (C), 125.4 (C), 122.9 (C), 93.7 (C), 92.1 (C), 88.9 (C), 73.0 ( $\text{CH}_2$ ), 71.5 (CH), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ).



**Compound 191** was prepared from **167Z** according to previously described **GP9**, to give **190** in 87 % yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.73 – 7.59 (m, 4H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.39–7.30 (m, 4H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 4.55 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 4.14 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.30 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 2H), 2.95 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H).



**Compound 224** was prepared from **205** according to previously described **GP9**, to give **224** in % yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = (ppm): 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 6.43 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 5.33 – 5.31 (m, 2H), 4.30 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = (ppm): 157.9 (C), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 133.2 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 125.7 (C), 125.2 (C), 115.9 (C), 114.9 (CH), 94.3 (C), 92.6 (C), 87.6 (C), 67.8 (CH), 67.21 ( $\text{CH}_2$ ).



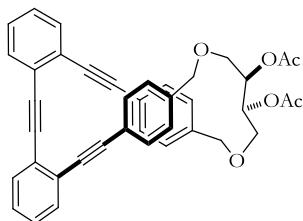
**Compound 225** was prepared from **203** according to previously described **GP9**, to give **225** in 53 % yield as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61 (dd,  $J$  = 5.9, 2.9 Hz, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 6H), 7.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 6.28 (s, 2H), 4.21 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157.5 (C), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 128.0

(CH), 125.7 (C), 125.7 (C), 125.6 (C), 124.5 (C), 118.8 (CH), 113.1 (CH), 93.3 (C), 92.0 (C), 87.8 (C), 70.9 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>).

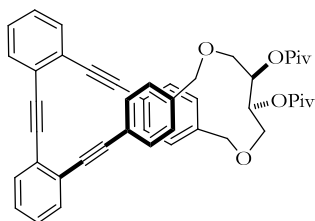
## 6. Synthesis and analytical characterization of the derivated compounds of esterification and silylation.

### General procedure for esterification reaction (GP9)

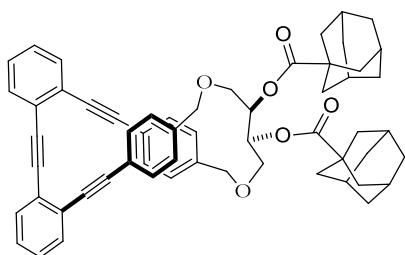
To a solution of the corresponding alcohol (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), acetyl chloride (6 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 mmol) and DMAP (1 mmol) were added, and the mixture was stirred for 2-6 h at room temperature. Then, the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography in silica gel (mixtures hexane/EtOAc) to yield the corresponding acetylated compound.



**Compound 193** was prepared from **190** according to previously described **GP9**, to give **193** in 100 % yield. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = (ppm): 7.70–7.52 (m, 4H), 7.50–7.38 (m, 4H), 7.41–7.24 (m, 4H), 7.04–6.83 (m, 4H), 5.25 (m, 2H), 4.43 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 4.27 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H) 3.50–3.26 (m, 4H), 2.11 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 170.4(C), 137.7 (C), 133.1 (CH), 132.71 (CH), 132.1 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (C), 125.4 (C), 122.63 (C), 93.7 (C), 92.1(C), 88.7 (C), 72.8 (CH<sub>2</sub>) , 72.0 (CH) , 67.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>) , 21.17 (CH<sub>3</sub>).

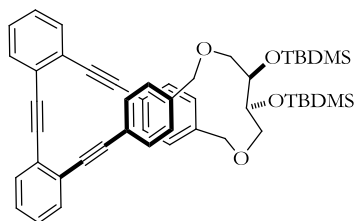


**Compound 194** was prepared from **190** according to previously described **GP9**, to give **194** in 86 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.41 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 4H), 7.39–7.30 (m, 4H), 6.98 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 5.25 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 4.27 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.47 (dd,  $J$  = 10.1, 5.2 Hz, 2H), 3.42 (dd,  $J$  = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 177.7 (C), 138.1 (C), 133.4 (CH), 132.4 (CH), 132.0 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.55 (CH), 125.4 (C), 125.4 (C), 122.54 (C), 113.3 (C), 93.8 (C), 92.1 (C), 88.7 (C), 72.8 (C), 71.6 ( $\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ).

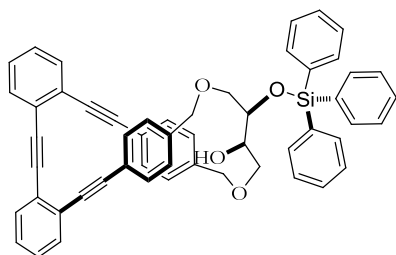


**Compound 195** was prepared from **190** according to previously described **GP9**, to give **195** in 100 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.66–7.61 (m, 4H), 7.42 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 7.38–7.31 (m, 4H), 6.99 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 5.24 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 4.28 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.42 (ddd,  $J$  = 16.8, 10.1, 5.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.99 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 2H), 1.90 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 10H), 1.79–1.68 (m, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 176.6 (C), 137.9 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 132.1 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (C), 125.3 (C), 122.2 (C), 93.8 (C), 92.12 (C), 88.7 (C), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 71.25 (CH), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (C), 39.32 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 (CH), 28.1 (CH).

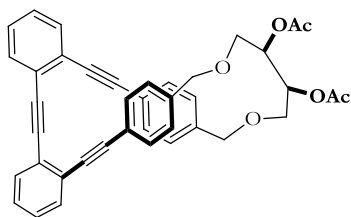




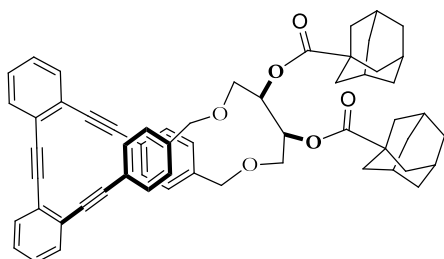
**Compound 196** was prepared from **190** according to previously described **GP5**, to give **196** in 61 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.63 (ddd,  $J$  = 6.7, 3.9, 1.8 Hz, 4H), 7.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 4.43 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 4.23 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.49 (dd,  $J$  = 6.4, 2 Hz, 2H), 3.23 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 0.93 (s, 18H), 0.12 (s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.6 (C), 133.1 (CH), 132.7 (CH), 132.0 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (C), 125.4 (C), 122.2 (C), 94.02 (C), 92.13 (C), 88.42 (C), 72.81 ( $\text{CH}_2$ ), 29.86 ( $\text{CH}_2$ ), 26.00 ( $\text{CH}_3$ ), 18.46 (C), -4.36 ( $\text{CH}_3$ ), -4.49 ( $\text{CH}_3$ ).



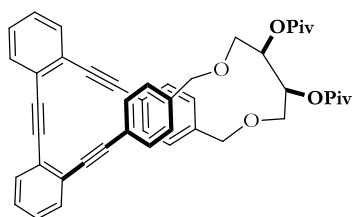
**Compound 195** was prepared from **190** according to previously described **GP5**, to give **196** in 75 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.69 (m, 6H), 7.66–7.61 (m, 6H), 7.50–7.38 (m, 12H), 7.37–7.29 (m, 3H), 6.93 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.44 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H), 4.18 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.08–4.05 (m, 1H), 4.03 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.30 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.8, 6.0 Hz, 2H), 3.16 (dd,  $J$  = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J$  = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.15 (C), 137.68 (C), 135.7 (CH), 135.1 (CH), 134.4 (C), 133.1 (CH), 133.0 (CH), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 132.1 (CH), 130.3 (CH), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.5 (C), 125.5 (C), 122.6 (C), 122.5 (C), 93.8 (C), 93.8 (C), 92.1 (C), 92.1 (C), 88.7 (C), 88.7 (C), 73.5 (CH), 73.0 (CH), 72.8 ( $\text{CH}_2$ ), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ).



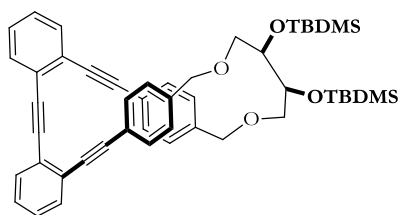
**Compound 198** was prepared from **191** according to previously described **GP9**, to give **193** in 100 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.66 (dd,  $J$  = 5.8, 2.1 Hz, 4H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.40–7.31 (m, 4H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.69 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.02 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170.5 (C), 137.5 (C), 132.9 (CH), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 125.6 (C), 125.5 (C), 123.0 (C), 93.8 (C), 92.1 (C), 88.9 (C), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ).



**Compound 199** was prepared from **191** according to previously described **GP9**, to give **199** in 87 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.67–7.60 (m, 4H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.39–7.30 (m, 4H), 6.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.58 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 4.02 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 3.37 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 3.11 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 2.11–2.00 (m, 22H), 1.90 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 177.0 (C), 173.5 (C), 137.8 (C), 133.0 (CH), 132.6 (CH), 132.15 (CH), 132.12 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (C), 125.5 (C), 125.5 (C), 122.7 (C), 93.8 (C), 92.1 (C), 88.8 (C), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.6 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (C), 40.9 (C), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 28.1 (CH).



**Compound 200** was prepared from **191** according to previously described **GP9**, to give **200** in 88 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65 (dd,  $J$  = 6.4, 2.3 Hz, 4H), 7.45–7.39 (m, 4H), 7.39–7.30 (m, 4H), 6.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.57 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 4.03 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 3.38 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 3.12 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 1.22 (s, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 177.9 (C), 137.8 (C), 133.0 (CH), 132.6 (CH), 132.2 (CH), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (C), 125.48 (C), 122.8 (C), 93.9 (C), 92.1 (C), 88.8 (C), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 71.0 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ).



**Compound 201** was prepared from **191** according to previously described **GP6**, to give **200** in 94 % yield.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.68–7.60 (m, 4H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.36–7.29 (m, 4H), 6.98 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 4.50 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 4.26 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 0.93 (bs, 18H), 0.13 (s, 6H), 0.10 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.9 (C), 133.2 (CH), 132.8 (CH), 132.0 (CH), 128.29 (CH), 127.89 (CH), 127.4 (CH), 125.5 (C), 125.4 (C), 122.0 (C), 94.1 (C), 92.1 (C), 88.3 (C), 74.5 (CH), 73.0 ( $\text{CH}_2$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 (C), -4.4 ( $\text{CH}_3$ ), -4.7 ( $\text{CH}_3$ ).

## **GENERAL CONCLUSIONS**



- We have demonstrated that a complex of titanocene(III) carboxylate can catalyse Barbier-type allylation reactions delivering the  $\alpha$ -addition products with almost complete regioselectivity. The unprecedented chemoselectivity of this reaction is due to that epoxides and readily reduced carbonyl compounds, such as aromatic and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, are tolerated. The compounds obtained are difficult to prepare using other methodologies and are valuable substrates in terpene synthesis, showing the potential versatility of this complex in organic chemistry.
- We have described a new strategy to control Ti(III)-catalyzed bioinspired radical cyclizations using  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones placed in suitable positions in the starting ketoepoxypolyenes. On the one hand, this method allowed us to control the number of cyclizations, yielding the corresponding cyclic products with complete selectivity and high yields. The presence of ketone groups in the final cyclization products facilitates the installation of tri- or tetrasubstituted alkenes, allowed us to synthesize two natural sesquiterpenoids in a few steps and with acceptable yields. On the other hand, the presence of ketone groups in the polyene leads to the formation of *cis*-fused decalins from *E*-alkenes, which is unprecedented in the field of biomimetic radical cyclizations. A potential explanation has been explored by means of DFT calculations, which showed that either template or conformational effects could operate to give this preferred stereochemistry. This fact is especially relevant for the exploration of new compounds with important biological activities.
- We have developed a versatile methodology to synthesize flexible and rigid  $\pi$ -conjugated helices from open *o*OPE tetramers. The *o*OPE foldamers flexibility has been restricted using a stapling metathesis reaction of the different allyl derivatives. Hydroxylation and

subsequent protection with a chiral group in rigid helices allowed us to obtain the helix as a single compound.

# ANNEXES





## A. MIXED DISPROPORTIONATION VERSUS RADICAL TRAPPING IN TITANOCENE(III)-PROMOTED

We describe a method for the deoxygenation or formation of allylic alcohols from suitable epoxides mediated/catalyzed by titanocene(III) under anhydrous conditions. It seems that processes via trisubstituted radicals give allylic alcohols whereas processes via disubstituted radicals may give deoxygenation products or allylic alcohols depending on the structure of the original epoxide. 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 formation of allylic alcohols instead of de-oxygenation products from tertiary radicals.



## Mixed disproportionation versus radical trapping in titanocene(III)-promoted epoxide openings

José Justicia <sup>\*</sup>, Tania Jiménez, Sara P. Morcillo, Juan M. Cuerva <sup>\*</sup>, J. Enrique Oltra <sup>\*</sup>

Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, C.U. Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 31 July 2009  
Received in revised form  
21 September 2009  
Accepted 9 October 2009  
Available online 15 October 2009

### ABSTRACT

The formation of either deoxygenation products or allylic alcohols from epoxides is observed when these substrates are treated with  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  under anhydrous conditions. It seems that processes via trisubstituted radicals give allylic alcohols whereas processes via disubstituted radicals may give deoxygenation products or allylic alcohols depending on the structure of the original epoxide. This method allows a controlled access to these functional groups, providing a useful tool in organic synthesis. A mechanistic discussion for these transformations is reported.

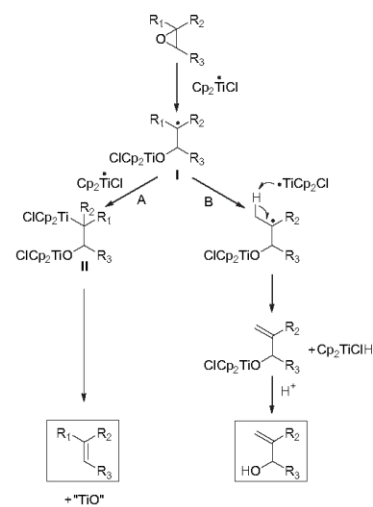
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In recent years  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ,<sup>1</sup> a mild single-electron-transfer reagent has become an indispensable tool in organic synthesis.<sup>2</sup> It has been used in many interesting transformations, such as the homolytic ring opening of epoxides,<sup>3</sup> the radical cascade cyclization of epoxy-polyenes,<sup>4</sup> Michael-type coupling between aldehydes and conjugated alkenals,<sup>5</sup> pinacol coupling reactions,<sup>6</sup> H-atom transfer from water to free radicals,<sup>7</sup> alkenes and alkynes,<sup>8</sup> divergent C–C bond-forming reactions with modulation by Ni or Pd,<sup>9</sup> metal-catalyzed Barbier-type cyclizations and  $\alpha$ -prenylation of carbonyl derivatives,<sup>10</sup> and the Reformatsky-type addition of  $\alpha$ -halo ketones to carbonyl compounds.<sup>11</sup> Interestingly, during the last few years new developments in titanocene-regenerating agents have led to many transformations being carried out using only 5–20 mol % of titanium catalyst.<sup>12</sup> Within this context, by using a combination of 2,4,6-collidine and trimethylsilyl chloride, developed in our laboratory, we have been able to regenerate  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  from different species such as titanium alkoxides, carboxylates and hydrides.<sup>13</sup>

Between 1988 and 1994 RajanBabu and Nugent developed their seminal work on the homolytic opening of epoxides promoted by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , which, among other transformations, facilitates epoxide deoxygenation under mild conditions.<sup>3</sup> The mechanism proposed by RajanBabu and Nugent for this transformation is summarized in Scheme 1, path A. The reaction begins with the homolytic opening of the oxirane ring mediated by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ,<sup>3</sup> which leads to the most stable  $\beta$ -titanoxy radical. This radical can be subsequently trapped by a second  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  species to yield a bimetallic intermediate that

eventually evolves to an alkene, the corresponding deoxygenation product from the original epoxide.<sup>3</sup> Nevertheless, the behaviour of trisubstituted titanoxyl radicals such as I seems to be more complex than previously thought. In fact, we have observed that from some epoxides the main products are allylic alcohols (Scheme 2) instead

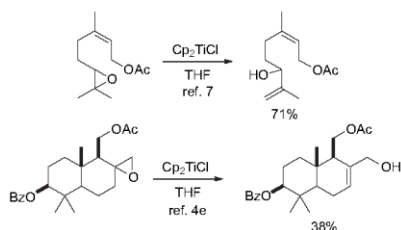


Scheme 1. Mechanistic hypothesis for  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  opening of epoxides.

<sup>\*</sup> Corresponding authors. Tel.: +34 958248090; fax: +34 958248437 (J.J. and J.M.C.); tel.: +34 958248091; fax: +34 958248437 (J.E.O.).

E-mail addresses: jjusti@ugr.es (J. Justicia), jmcuerva@ugr.es (J.M. Cuerva), joltra@ugr.es (J.E. Oltra).

of the expected deoxygenation products.<sup>7</sup> Thus, an alternative mechanism may be involved. On the basis of kinetic experiments we recently concluded that allylic alcohols cannot derive from a  $\beta$ -hydride elimination processes in bimetallic species such as II.<sup>7</sup> Therefore we considered the possibility of a mixed radical disproportionation process,<sup>14</sup> which would fit our experimental results much more coherently (Scheme 1, path B).<sup>7</sup>



**Scheme 2.** Allylic alcohols obtained from  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ -mediated epoxide opening.

Allylic alcohols are interesting building blocks in organic synthesis. Additionally, the enantioselective synthesis of these compounds might be easily accomplished via this procedure, remembering the fact that enantioenriched oxirane rings can be successfully prepared via well established asymmetric epoxidation reactions developed by Sharpless, Katsuki, Jacobsen, Shi and others.<sup>15</sup> In fact, a preliminary experiment supporting this hypothesis has been recently described by us.<sup>7</sup> Nevertheless, the examples reported in the literature are too scarce to infer when either the deoxygenation reaction or the formation of allylic alcohols would be favoured. In any case, both reactions have synthetic interest and a clarification of the requirements of these transformations would be highly desirable. In fact, previously described procedures for the deoxygenation of epoxides normally require stoichiometric amounts of expensive metals, such as Nb, In or Sm in their elemental state, and the reactions proceed in heterogeneous phase.<sup>16</sup> Other metal-based electron-transfer reagents, such as Cr(II), Nb(III) and reactive  $\text{SmI}_2$  have been used in homogeneous conditions but are not often compatible with sensitive functional groups.<sup>16</sup> In addition, only a few versions using substoichiometric amounts of homogeneous metal complexes for epoxide deoxygenation have been described.<sup>16a,17</sup>

Furthermore, the known methods for the synthesis of allylic alcohols from epoxides usually require very basic conditions not compatible with the presence of several functional groups.<sup>18</sup> In contrast,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ -mediated transformations take place under mild, neutral conditions, which are compatible with many functional groups.

Within the context of these precedents, we describe here an in-depth study of the homolytic opening of epoxides mediated by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  under anhydrous conditions. Instead of the expected alkenes, allylic alcohols are obtained from some substrates, a transformation with few precedents in Ti(III) chemistry.<sup>7,19</sup> What is especially noteworthy is that these reactions can be carried out using only substoichiometric amounts of the Ti(III) catalyst.

## 2. Results

Epoxides **1–9** were treated with stoichiometric quantities of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  in anhydrous THF, that are the conditions described by RajanBabu and Nugent for epoxide deoxygenation.<sup>3</sup> Under these conditions, however, allylic alcohols **10–18** were obtained (Table 1), whereas deoxygenation products were not detected.

Results summarized in Table 1 confirm that, under anhydrous conditions, the Ti(III)-mediated opening of epoxides via trisubstituted radicals gives the corresponding allylic alcohols as main

**Table 1**  
Ti(III)-mediated opening of epoxides via tertiary radicals<sup>a</sup>

Entry	Substrate	Product	Yield
1			54%
2			30%
3			76% <sup>b</sup>
4			58% <sup>c</sup>
5			48% <sup>d</sup>
6			62% <sup>e</sup>
7			87%
8			71%
9			62%

<sup>a</sup> Reactions were carried out by stirring the corresponding epoxide (1 mmol) with  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (2.5 mmol) and Mn dust at rt in dry THF.

<sup>b</sup> 19% reduction product was observed.

<sup>c</sup> A trace of transesterification compound was observed.

<sup>d</sup> 32% reduction product was obtained.

<sup>e</sup> Mixture 1:1 of stereoisomers.

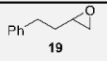
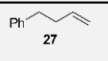
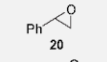
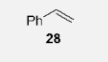
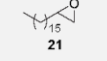
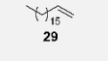
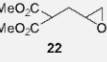
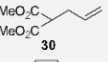
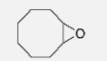
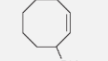



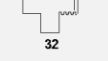
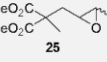
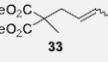
products, with no deoxygenation compounds. This fact cannot be put down to a titanium radical trapping process to give an organometallic alkyl-Ti(IV) intermediate, followed by  $\beta$ -hydride elimination, because we have previously demonstrated that tertiary radicals are not

(or only very slowly) trapped by the bulky titanocene(III) species.<sup>7</sup> Moreover, it is known that primary and secondary alkyl titanium(IV) intermediates do not result in  $\beta$ -hydride elimination processes under some conditions.<sup>20</sup> Our experimental results can be better explained on the basis of an intermolecular mixed disproportionation process, which leads to the formation of an allylic alcohol, as set out above in Scheme 1, path B. This reaction may be considered as being a milder alternative to previously reported processes for the preparation of allylic alcohols, providing greater selectivity and avoiding the mixtures of oxidation compounds obtained with previously described reagents.<sup>18</sup>

With epoxides **3** and **5**, products (**12** and **14**) derived from the homolytic opening of the four-membered ring were obtained, showing that the original  $\beta$ -titanoxy radical rearranged to a new trisubstituted radical before the intermolecular mixed disproportionation process took place. In these cases, minor quantities of reduction products were also found. It is worth noting that, under treatment with the  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{In}$  couple, epoxides **5** and **6** gave deoxygenation products whilst formation of allylic alcohols **14** and **15** was not reported.<sup>16e</sup>

We also studied the behaviour of mono- and disubstituted epoxides **19–26** using the same reaction conditions as those just described (stoichiometric  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , dry THF). The results obtained are summarized in Table 2.

**Table 2**  
Ti(III)-mediated opening of epoxides via secondary radicals

Entry	Substrate	Product	Yield
1			80%
2			6%
3			89%
4			61%
5			73%
6			60% <sup>a</sup>
7			75% <sup>b</sup>
8			49%

<sup>a</sup> Volatile product **32** was obtained as a roughly 1:1 mixture of *cis/trans* isomers.  
<sup>b</sup> Mixture 7:3 of *Z:E* isomers.

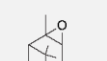
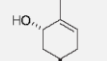
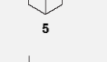
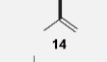
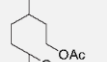
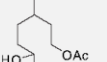
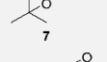
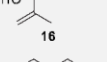
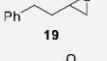
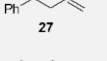
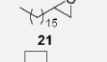
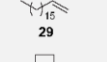
Monosubstituted epoxides (**19–22**) always provided deoxygenation compounds, as might be expected.<sup>21</sup> This can be explained if we bear in mind path A shown in Scheme 1, proposed by RajanBabu and Nugent.<sup>3</sup> In this kind of epoxides, where steric hindrance is low, the  $\beta$ -titanoxy radical can be trapped by a second  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  species to give an alkyl-Ti(IV) intermediate. This

organometallic intermediate would give rise to an alkene, via  $\beta$ -titanoxy elimination. It should be noted that styrene oxide (**20**) only gave a 6% yield of the corresponding deoxygenation product (**28**). This failed reaction could be due to the formation of a very stabilized benzylic radical, which may go on to generate dimerization products,<sup>22</sup> and thus constitutes the main limitation of this deoxygenation method.

A more complex behaviour was found with disubstituted epoxides. With cyclic 1,2-disubstituted epoxides (**23** and **24**) we observed that alkenes or allylic alcohols are obtained (entries 5 and 6), depending on the size of the ring, which indicates a different mechanism for each transformation. It is possible that the different ring strain of the eight-membered and 12-membered rings may be involved in this phenomenon. In the flexible 12-membered ring<sup>23</sup> the  $\beta$ -titanoxy radical formed after the epoxide opening may be trapped by a second titanocene(III) species, leading to the deoxygenation product **32**, according to the mechanism proposed by RajanBabu and Nugent.<sup>3</sup> On the other hand, in the relatively strained eight-membered ring,<sup>23</sup> the  $\beta$ -titanoxy radical can hardly be trapped by a second  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  species and so it undergoes a mixed disproportionation process leading to allylic alcohol **31** (Scheme 1, path B). In the case of acyclic 1,2-disubstituted epoxides, deoxygenation products are always obtained (entries 7 and 8) following path A of Scheme 1. In the case of entry 7, we started from a 2:8 mixture of the *cis/trans* isomers of **25** and obtained a 7:3 mixture of the *Z:E* isomers of **33**. Similar isomerisation processes were observed by RajanBabu and Nugent,<sup>3</sup> who obtained the same mixture of alkenes (*7:3, Z:E*) from both *cis* and *trans* epoxides.

The Ti(III)-based method, which facilitates the preparation of either allylic alcohols or alkenes from suitable substrates in a predictable way, can also be undertaken using substoichiometric

**Table 3**  
Ti-catalyzed opening of epoxides **5**, **7**, **19**, **21**, **24** and **26**<sup>a</sup>

Entry	Substrate	Product	Yield
1			64% <sup>b</sup>
2			74%
3			65%
4			94%
5			35% <sup>c</sup>
6			56%

<sup>a</sup> Reactions were carried out by stirring the corresponding epoxide (1 mmol) with  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (0.2 mmol) and Mn dust at rt in dry, THF.

<sup>b</sup> 36% reduction product was obtained.

<sup>c</sup> Volatile product **32** was obtained as a roughly 1:1 mixture of *cis/trans* isomers.

amounts of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , and a mixture of 2,4,6-collidine and  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  as titanocene-regenerating agent.<sup>13</sup> Ti-catalyzed opening of epoxides **5**, **7**, **19**, **21**, **24** and **26** under these conditions gave products **14**, **16**, **27**, **29**, **32** and **34**, respectively, in moderate (35% for volatile **32**) to excellent (94% for **29**) yields (Table 3).

The results obtained under catalytic conditions have the same profile as those observed when using stoichiometric proportions of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ . To our knowledge this is the first metal-catalyzed procedure for the controlled deoxygenation of epoxides at room temperature, under mild conditions compatible with many functional groups.

### 3. Conclusion

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 formation of allylic alcohols instead of deoxygenation products from tertiary radicals.

### 4. Experimental section

#### 4.1. 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: **1**,<sup>24</sup> **2**,<sup>25</sup> **4**,<sup>26</sup> **7**,<sup>27</sup> **8**,<sup>7</sup> **10**,<sup>28</sup> **11**,<sup>29</sup> **12**,<sup>30</sup> **15**,<sup>31</sup> **16**,<sup>32</sup> **17**,<sup>7</sup> **19**,<sup>33</sup> **22**,<sup>34</sup> **26**,<sup>35</sup> **31**,<sup>36</sup> and **33**.<sup>37</sup>

#### 4.2. General procedure for the preparation of epoxides (**1** and **2**) from ketones

A solution of ketone (1 mmol),  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (2 mmol) in THF (15 mL) was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and then  $\text{BuLi}$  (2.5 M in hexane, 1.1 mmol) was added dropwise for 5 min. The mixture was stirred for 5 min at  $-78^\circ\text{C}$  and then for 24 h at rt.  $\text{AcOEt}$  was then added and the organic layer was washed with saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. In this manner products **1–2** were obtained, subsequently purified by flash chromatography on silica gel (mixtures of hexane/ $\text{EtOAc}$ ) and finally characterized by spectroscopic techniques.

#### 4.3. General procedure for the preparation of epoxides (**4**, **7–9**, **19**, **22** and **24–26**) from alkenes

A sample of MCPBA (2 mmol, 70% purity) was added to a solution of epoxide (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the mixture was stirred at rt until the starting material was consumed (TLC analysis).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was then added and the solution was washed with 2 N  $\text{NaOH}$ , dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. In this manner products **4**, **7–9**, **19**, **22**, **24–26** were obtained, purified by flash chromatography on silica gel (mixtures of hexane/ $\text{EtOAc}$ ) and characterized by spectroscopic techniques.

**4.3.1. Compound 9.** Colourless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (br s, 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);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  171.1 (C), 166.2 (C), 132.9 (CH), 130.9 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 80.8 (CH), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 57.6 (C), 53.4 (CH), 45.2 (CH), 37.9 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (C), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>),

22.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>); 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.

**4.3.2. Compound 25.** Mixture 2:8 of Z:E isomers. Colourless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  172.1 (C), 55.6 (CH), 54.2 (CH), 53.0 (CH, Z isomer), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH, Z isomer), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>, Z isomer), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>, Z isomer), 17.3 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>, Z isomer); HRMS (ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 217.1076, found 217.1072.

#### 4.4. General procedure for Ti-promoted epoxide openings

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (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  $\text{KHSO}_4$  and extracted with  $\text{EtOAc}$ . The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. Products **10–18** and **27–34** were purified by flash chromatography on silica gel (mixtures of hexane/ $\text{EtOAc}$ ) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Tables 1 and 2.

**4.4.1. Compound 13.** Colourless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.45–4.23 (m, 3H), 1.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  162.0 (C), 143.8 (C), 133.4 (CH), 130.1 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 113.1 (CH<sub>2</sub>), 73.9 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ES+)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$  [ $\text{M} - \text{OH}$ ]<sup>+</sup> 190.0994, found 190.0974.

**4.4.2. Compound 18.** Colourless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (br s, 1H), 4.79 (dd,  $J=11.1, 4.2$  Hz, 1H), 4.66 (br s, 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);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  171.3 (C), 166.2 (C), 147.7 (C), 132.9 (CH), 130.9 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 110.8 (CH<sub>2</sub>), 81.1 (CH), 73.3 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 46.7 (CH), 38.8 (C), 38.0 (C), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>); 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.

#### 4.5. General procedure for Ti-catalyzed epoxide openings

Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (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  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (4 mmol) were then added and the mixture was stirred for 12–18 h. The reaction was then quenched with a saturated solution of  $\text{KHSO}_4$  and extracted with  $\text{EtOAc}$ . The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. Products **14**, **16**, **27**, **29**, **32** and **34** were purified by flash chromatography on silica gel (mixtures of hexane/ $\text{EtOAc}$ ) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 3.

#### Acknowledgements

We thank the Spanish Ministry of Sciences and Innovation (MCINN) (project CTQ2008-06790) and the Regional Government

of Andalucía (project P05-FQM-1111 and aids to the group FQM339) for financial support. T.J. thanks MCINN for her FPU fellowship. J.J. thanks MCINN and the University of Granada for his 'Juan de la Cierva' contract. We thank our English colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

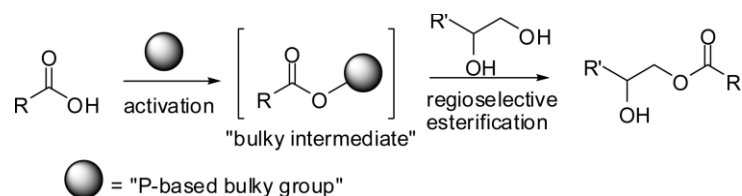
#### References and notes

- Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride can be generated in situ by stirring commercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  with Zn or Mn dust in THF, where it exists as an equilibrium mixture of the monomer  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  and the dinuclear species  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$ , 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.; Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; (c) 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 usually represent this complex herein as  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .
- For pertinent reviews, see: (a) Gansäuer, A.; Blum, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788; (b) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35; (c) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91; (d) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Fan, C.-A.; Worgull, D.; Piester, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- (a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; (b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; (c) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; (d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- (a) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; (b) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293–4296; (c) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806; (d) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921; (e) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270; (f) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270; (g) Gansäuer, A.; Worgull, D.; Justicia, J. *Synthesis* **2006**, 2151–2154; (h) Gansäuer, A.; Rosales, A.; Justicia, J. *Synlett* **2006**, 927–929; (i) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127; (j) Justicia, J.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576.
- 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.
- (a) Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619–2620; (b) Paradás, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616–3619.
- Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526.
- Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195–2198.
- Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarran, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519.
- (a) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629; (b) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradás, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 2774–2791.
- Estévez, R. E.; Paradás, M.; Millán, A.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616–1619.
- (a) Gansäuer, A.; Blum, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859; (b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Blum, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; (c) Gansäuer, A.; Blum, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; (d) Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961–1963.
- Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.
- Similar mixed disproportionations have been described in radical processes involving Co(II) complexes: de Bruin, B.; Dzik, W. I.; Li, S.; Wayland, B. B. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 4312–4320.
- Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 2004; pp 337–346.
- (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, NY, 1999; pp 140–142; (b) Oh, K.; Knabe, W. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2966–2974; (c) Manesh, M.; Murphy, J. A.; Wessel, H. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4118–4123 and references cited herein; (d) Matsukawa, M.; Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 2101–2102; (e) Choi, K. H.; Choi, K. I.; Kim, J. H.; Yoon, C. M.; Yoo, B. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1495–1496.
- Hansen, T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8645–8649.
- Reagents as non-nucleophilic amides of lithium and aluminum, salts of selenols, organomagnesium derivatives, trialkylsilyl derivatives/base are normally used, see: (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, NY, 1999; p 486; (b) Banerjee, A. K.; Poom, P. S.; Laya, M. S.; Vera, W. J. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 621–636.
- (a) Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275–5280; (b) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis* **2004**, 2567–2573.
- Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987–3995.
- Nevertheless, only a few examples of titanium-based deoxygenation of mono-substituted epoxides have been previously described, see: Schobert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 855–856.
- (a) Gansäuer, A.; Ndene, N.; Lauterbach, T.; Justicia, J.; Winkler, I.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11839–11845; (b) Fernández-Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Tejón, P.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913–3918.
- Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*, 1st ed.; Wiley-Interscience: New York, NY, 2001.
- Ospran, I.; Stampfer, W.; Faber, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3779–3785.
- Weijers, C.; Koenst, P. M.; Franssen, M.; Sudholter, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3106–3114.
- Yamada, T.; Takai, T.; Rhode, O.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2109–2117.
- Davis, C. E.; Bailey, J. L.; Lockner, J. W.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 75–82.
- Nakatsuji, Y.; Nakamura, T.; Yonetani, M.; Yuya, H.; Okahara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 531–538.
- Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3277–3289.
- Oppolzer, W.; Flachsman, F. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 416–430.
- Cavalli, J. F.; Tomi, F.; Bernardini, A. F.; Casanova, J. *Phytochem. Anal.* **2004**, *15*, 275–279.
- Oshida, M.; Nakamura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 404–406.
- Nokami, J.; Maruoka, K.; Souda, T.; Tanaka, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9016–9022.
- Molinaro, C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8076–8077.
- Klawonn, M.; Tse, M. K.; Bhor, S.; Döbler, C.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *218*, 13–19.
- Becker, N.; Carreria, E. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3857–3858.
- Hayshi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.



## B. MILD METHOD FOR THE SELECTIVE ESTERIFICATION OF CARBOXYLIC ACIDS BASED ON THE GAREGG-SAMUELSSON REACTION

We have developed a mild and selective esterification reaction, able to discriminate between primary and secondary alcohols, via formation of a bulky phosphonium-carboxylate salt,<sup>11</sup> based on the Garegg-Samuelsson reaction. The Garegg-Samuelsson reaction is a S<sub>N</sub>2-type process used for the efficient conversion of primary and secondary hydroxyl groups into iodo groups, via formation of a [Ph<sub>3</sub>POR]<sub>p</sub> intermediate, which activates the hydroxyl group, favoring the attack of the iodide anion. Inspired by this process, we deemed that the use of similar conditions to the Garegg-Samuelsson reaction could activate “in situ” the hydroxyl group of the carboxylic acid, facilitating the nucleophilic attack of the alcohol or amine, to yield the corresponding ester or amide. Moreover, this method allows the use of different Tolman’s cone phosphines that can direct a highly selective process.





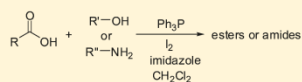
## Mild Method for the Selective Esterification of Carboxylic Acids Based on the Garegg–Samuelsson Reaction

Sara P. Morcillo,<sup>†</sup> Luis Álvarez de Cienfuegos,<sup>†</sup> Antonio J. Mota,<sup>‡</sup> José Justicia,<sup>†</sup> and Rafael Robles<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Department of Organic Chemistry and <sup>‡</sup>Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, C. U. Fuentenueva s/n, 18071 Granada, Spain

Supporting Information

**ABSTRACT:** A mild method for the selective esterification of primary alcohols is described. The use of different phosphines, I<sub>2</sub>, and imidazole allows the selective esterification of a wide variety of acids with excellent results. The generation of a bulky phosphonium-carboxylate salt as intermediate could justify the selectivity observed in this process. Additionally, amides also can be synthesized with use of this method.

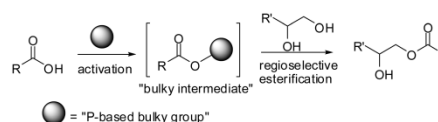


Esters are important products in chemical and pharmaceutical industries, and have been widely used in the production of valuable compounds such as polymers, fragrances, or fatty acids,<sup>1</sup> reaching 25% of all the chemical operations involved in the synthesis of pharmaceuticals.<sup>2,3</sup> For these reasons, esterification of carboxylic acids constitutes a very important and widespread process in organic synthesis and, consequently, numerous chemical methods have been described to accomplish this basic transformation.<sup>4–10</sup> Recent advances have focused on methods able to develop group-tolerant mild reaction conditions, and selective methods able to discriminate between primary and secondary alcohols. Although mild methods have been developed with success, fewer methods have succeeded in the development of a highly regioselective process. It is worth noting that in the synthesis of complex organic compounds where a multitude of functional groups coexist, regioselective reactions are frequently needed, and indeed, group protection reactions as esterifications are highly valuable.

In the present work we have developed a mild and selective esterification reaction (Scheme 1), able to discriminate between primary and secondary alcohols, via formation of a bulky phosphonium-carboxylate salt,<sup>11</sup> based on the Garegg–Samuelsson reaction.<sup>12</sup> The Garegg–Samuelsson reaction is a S<sub>N</sub>2-type process used for the efficient conversion of primary and secondary hydroxyl groups into iodo groups, via formation of a [Ph<sub>3</sub>P–OR]<sup>+</sup> intermediate, which activates the hydroxyl group, favoring the attack of the iodide anion. Inspired by this process, we deemed that the use of similar conditions to the Garegg–Samuelsson reaction could activate “in situ” the hydroxyl group of the carboxylic acid, facilitating the nucleophilic attack of the alcohol or amine, to yield the corresponding ester or amide. Moreover, this method allows the use of different Tolman’s cone phosphines that can direct a highly selective process.<sup>13</sup>

To check the feasibility of this process, we applied the Garegg–Samuelsson conditions (1.5 mmol of Ph<sub>3</sub>P, 1.5 mmol of I<sub>2</sub>, and 3.3 mmol of imidazole in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature) to the esterification of a model acid **1** with methanol (1.5 mmol). In this way, we obtained the ester **2** with an excellent 92% yield,

**Scheme 1.** Selective Esterification of Primary Alcohols



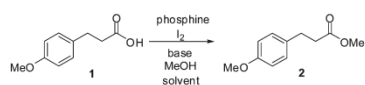
showing the viability of this procedure for the esterification of carboxylic acids. Encouraged by this excellent result, we decided to optimize the reaction conditions, studying several phosphines with different steric character,<sup>13</sup> heterocyclic bases, and other polar solvents. The results are given in Table 1.<sup>14</sup>

The best results were obtained with imidazole as base and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as solvent, which corresponds with the Garegg–Samuelsson’s-type conditions.<sup>12</sup> Other similar heterocyclic bases such as pyridine, 3,5-dimethylpirazole (3,5-DMP), or 2,4,6-collidine (2,4,6-col) (entries 7–9) were also tested, but the results were worse than with imidazole. In the absence of base, the reaction works, but under strong acidic conditions. Additionally, a set of solvents were also studied, yielding in all cases lower yields than with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On the other hand, when other phosphines with different electronic and steric characteristics were used, such as tricyclohexylphosphine (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P or (oTolyl)<sub>3</sub>P, the results were excellent (entries 2–4).

Using these optimized conditions, we extended our study to the esterification/amidation of model acid **1** with different alcohols (primary and secondary), phenol, and amines (mono- and disubstituted) to determine the scope of this procedure. The results are given in Table 2.

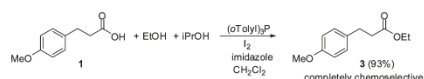
The results obtained in the esterification/amidation of model acid **1** under the optimized reaction conditions were, in general,

Received: December 3, 2010

**Table 1.** Esterification of Acid 1 with MeOH, Using Different Reaction Conditions

entry	phosphine <sup>a</sup>	base <sup>b</sup>	solvent	yield (%)
1	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92
2	(Cy) <sub>3</sub> P	imidazole	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97
3	Ph <sub>2</sub> ( <i>p</i> Tolyl)P	imidazole	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92
4	( <i>o</i> Tolyl) <sub>3</sub> P	imidazole	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100
5	P(OEt) <sub>3</sub>	imidazole	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	N.R.
6	Ph <sub>3</sub> P	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85
7	Ph <sub>3</sub> P	pyridine	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62
8	Ph <sub>3</sub> P	3,5-DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	N.R.
9	Ph <sub>3</sub> P	2,4,6-col.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48
10	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	MeCN	10
11	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	THF	N.R.
12	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	DMF	9
13	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	AcOEt	8
14	Ph <sub>3</sub> P	imidazole	toluene	20

<sup>a</sup> 1.5 mmol was used. <sup>b</sup> 3.3 mmol was used. N.R.: No reaction.

**Scheme 2.** Chemoselective Esterification of Acid 1 in the Presence of a Mixture of EtOH and *i*PrOH

good to excellent. Thus, when alcohols and phenol were used (entries 1–6) we obtained the corresponding esters in excellent yield, but only when primary alcohols were used. However, when more hindered hydroxyl groups (secondary or tertiary, entries 4–6) were studied, poor results or no reaction products were observed.<sup>15</sup> When (*o*Tolyl)<sub>3</sub>P was used instead of Ph<sub>3</sub>P, the yields of the esterifications were decreased to 20% and 9%, respectively (entries 4 and 5), showing that a selective use of more hindered phosphines<sup>13</sup> would allow the selective esterification of primary alcohols in the presence of secondary alcohols. The same trend was observed when Cy<sub>3</sub>P was used. Thus, when we treated acid 1 with a mixture of EtOH (1.5 mmol) and *i*PrOH (1.5 mmol) in the presence of Ph<sub>3</sub>P or (*o*Tolyl)<sub>3</sub>P, 92%<sup>16</sup> and 93% yields of ester 3 were obtained, respectively (Scheme 2). Additionally, treatment of diol 13 under the same reaction conditions led exclusively to the regioselective esterification of the primary alcohol (compound 14, 99% yield, Scheme 3),<sup>17</sup> showing again the high selectivity of our process.

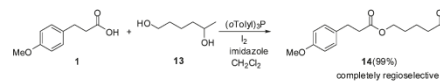
The excellent chemical profile of our method may contribute to a precise control over the individual reactivity of functional groups within a complex molecular architecture, allowing the use of less protective groups, which constitutes an important objective in modern organic chemistry.<sup>18</sup>

In the case of amidation reactions (entries 7–10), good to excellent yields of the corresponding amides (9–12) were obtained,

**Table 2.** Esterification/Amidation of Acid 1, with Different Alcohols/Amines under the Optimized Reaction Conditions

Entry	Acid	Alcohol	Product
1	1	EtOH	3 (96%) <sup>a</sup>
2	1	PhOH	4 (71%) <sup>a</sup>
3	1	CH <sub>2</sub> =CH-OH	5 (82%) <sup>a</sup>
4	1	<i>i</i> PrOH	6 (37%) <sup>a</sup> (34%) <sup>b</sup> (20%) <sup>c</sup>
5	1	1-phenylethanol	7 (28%) <sup>a</sup> (7%) <sup>b</sup> (9%) <sup>c</sup>
6	1	<i>t</i> BuOH	8 (0%) <sup>a</sup>
7	1	<i>N</i> -octylamine	9 (99%) <sup>a</sup>
8	1	<i>N</i> -phenylamine	10 (60%) <sup>a</sup>
9	1	<i>n</i> Bu <sub>2</sub> NH	11 (32%) <sup>a</sup>
10	1	<i>N</i> -methylbenzylamine	12 (94%) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ph<sub>3</sub>P was used. <sup>b</sup> (Cy)<sub>3</sub>P was used. <sup>c</sup> (*o*Tolyl)<sub>3</sub>P was used.

**Scheme 3.** Regioselective Esterification of Acid 1 with Diol 13

both for primary and secondary amines, showing that our method is also a good alternative to the known amidation processes.<sup>54</sup>

Once we studied the usefulness of our method for the different kinds of alcohols, we decided to establish the versatility of our process. For it, we extended the method to other acids with different functional groups, such as multiple C–C bonds, labile

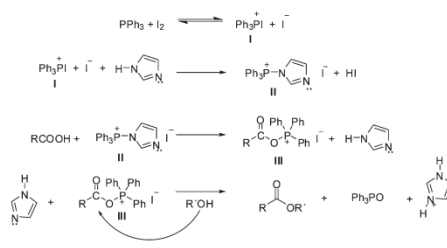
**Table 3. Esterification/Amidation of Carboxylic Acids 15–25 under the Optimized Reaction Conditions**

Entry	Acid	Alcohol	Product
1		MeOH	
2		MeOH	
3		MeOH	
4		MeOH	
5		MeOH	
6		MeOH	
7		MeOH	
8		MeOH	
9		MeOH	
10		MeOH	
11		MeOH	
12		<i>N</i> -octylamine	
13		<i>N</i> -octylamine	
14		<i>N</i> -octylamine	
15		<i>N</i> -octylamine	

groups which can suffer nucleophilic attack, aromatic rings,  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids, etc., and we treated them under the optimized reaction conditions established above, using MeOH as alcohol for the esterification. Additionally, amidation reaction was also studied over some of these substrates, and *n*-octylamine was chosen for it. The results are given in Table 3.

To our satisfaction, the results obtained in the esterification of the acids 15–25 and amidation of acids 15, 19, 22, and 24 were, in general, good to excellent. Thus, the reactions are completely

**Scheme 4. Mechanistic Proposal for the Esterification/Amidation of Carboxylic Acids under the Garegg–Samuelsson's Type Conditions**



**Table 4.  $^{31}\text{P}$  Chemical Shifts for the Proposed Species**

entry	species	chemical shift (ppm)	bibliographic shift (ppm)
1	Ph <sub>3</sub> P	−5.51 <sup>a</sup>	−5.5 <sup>23</sup>
2	I	49.7 <sup>b</sup>	49.7 <sup>c,24</sup>
3	II	40.9 <sup>d</sup>	
4	Ph <sub>3</sub> PO	27.5 <sup>e</sup>	23.7 <sup>b,23</sup>

<sup>a</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used as solvent. <sup>b</sup> In CDCl<sub>3</sub>. <sup>c</sup> In CHCl<sub>3</sub>.

compatible with the presence of alkenes and alkynes, both terminal and internal, and no products of addition of iodine over these multiple bonds were observed. Additionally, in the presence of labile functional groups prone to suffer nucleophilic attack, as halogen or tosyl groups (entries 5–7 and 13) the reaction was excellent, showing a good selectivity for this kind of compounds. Aromatic and  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids gave also excellent yields (entries 8, 10–11, and 14–15). It is worth noting that relatively hindered abietic acid was efficiently methylated with our method (entry 9, 84%). Although several methods have been described for the methylation of these terpenic structures, normally using basic media and high temperatures,<sup>19</sup> our procedure proceeds under milder conditions, avoiding possible decomposition or collateral reactions with other functional groups present in the molecules, which is very important in the synthesis of complex natural products.<sup>18</sup>

As we mentioned above, our method for the esterification/amidation of carboxylic acids is based on the Garegg–Samuelsson reaction,<sup>12</sup> which proposes the formation of an alkoxyphosphonium intermediate that suffers the nucleophilic attack to generate the iodo compound.<sup>12</sup> The results obtained in our study suggested that a similar intermediate is formed in our reaction, between the hydroxyl group present in the carboxylic acid and the phosphine (intermediate III, Scheme 4), which has been previously proposed in other processes,<sup>11</sup> following a similar mechanism to that proposed by Garegg–Samuelsson for their reaction.<sup>12</sup> In our case, this carboxylic intermediate III would suffer the nucleophilic attack by the alcohol, to give the final ester compound. The formation of the different species proposed in the mechanism (see Scheme 4) has been studied by  $^{31}\text{P}$  NMR experiences.<sup>20</sup> Thus, important changes in phosphorus chemical shifts were observed for the different Ph<sub>3</sub>P derivatives (see Table 4), which suggested the formation of the proposed intermediates I and II.<sup>21</sup> In fact, the  $^{31}\text{P}$  NMR signals observed matched those described for the proposed species. Although no spectroscopic data for the Ph<sub>3</sub>P-imidazole species II are available, compounds with P–N bonds have been previously

studied by  $^{31}\text{P}$  NMR,<sup>22</sup> showing chemical shifts at 40 ppm, similar to that observed for our proposed intermediate.

The selectivity observed in our reaction could be explained by the formation of this much hindered intermediate **III**. Thus, when **III** suffers attack by primary alcohols, the corresponding ester is obtained easily. However, when more hindered alcohols are used, a bigger steric repulsion appears between the ligands of the phosphine and the substituents of the alcohols, avoiding the nucleophilic addition. However, we could not detect the intermediate **III** using  $^{31}\text{P}$  NMR experiments, the signal corresponding to  $\text{Ph}_3\text{PO}$  appearing exclusively. This fact can be due to the high reactivity of the intermediate **III**, which in the absence of alcohol can suffer the attack of a second molecule of the acid to generate an anhydride and  $\text{Ph}_2\text{PO}$ .<sup>25</sup>

In conclusion, a mild, safe, and economic method for the esterification/amidation of carboxylic acids based on the Garegg–Samuelsson's type conditions is described. This method allows the selective esterification of primary alcohols in the presence of more hindered hydroxyl groups with complete selectivity, which may be of interest in the synthesis of polyfunctionalized substrates. The "in situ" activation of the carboxylic acid makes our method an excellent alternative to the known esterification procedures, useful for the synthesis of complex natural products.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Procedure for the Esterification/Amidation of Carboxylic Acids with Phosphine/ $\text{I}_2$ /Base.** To a solution of  $\text{I}_2$  (1.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was added the phosphine (1.5 mmol), giving the solution a brown-yellow color. Then, imidazole (3.3 mmol) was added, changing the color to light yellow. Subsequently, the carboxylic acid (1 mmol) was added and the solution was stirred for 5 min at room temperature, and then the alcohol or amine (1.5 mmol) was added. The mixture was stirred until completely consumption of the starting material (checked by TLC, around 12–24 h). Then,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added, and the solution was washed with 2 N HCl and water before being dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (EtOAc/hexane) to give the corresponding esters/amides. Products **2–12**, **14**, and **26–40** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane:EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.<sup>26</sup> The yields obtained are reported in Tables 1–3.

## ASSOCIATED CONTENT

**Supporting Information.** General experimental details, synthesis of acids **18**, **20–21**,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all new compounds, and  $^{31}\text{P}$  NMR for proposed intermediates. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## AUTHOR INFORMATION

**Corresponding Author**

\*E-mail: [rrobles@ugr.es](mailto:rrobles@ugr.es).

## ACKNOWLEDGMENT

We thank the Regional Government of Andalucía (project P09-FQM-4571) for financial support. S.P.M. thanks the Regional Government of Andalucía for her fellowship. L.A.d.C. and J.J. thank the University of Granada for their "Reincorporación de

Doctores" contracts. We thank Prof. J. M. Cuerva for his contribution to this work.

## REFERENCES

- Otera, J. *Esterification: Methods, Reactions and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003.
- Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.
- Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253–258.
- Fischer, E.; Speier, A. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 3252–3258.
- (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8179–8188. (c) Bhatt, N.; Patel, A.; Selvam, P.; Sidhpuria, K. *J. Mol. Catal.* **2007**, *275*, 14–24. (d) Corma, A.; Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J. J. *Catal.* **1989**, *120*, 78–87. (e) Aracil, J.; Martinez, M.; Sanchez, N.; Corma, A. *Zeolites* **1992**, *12*, 233–236. (f) Sanchez, N.; Martinez, M.; Aracil, J.; Corma, A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1992**, *69*, 1150–1153. (g) Heykants, E.; Verrelst, W. H.; Parton, R. F.; Jacobs, P. A. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *105*, 1277–1284.
- (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1–28. (c) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651. (d) Yuen, T.; Sze But, S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636–9637. (e) Veliz, E. A.; Beal, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3153–3156. (f) Balint, A. M.; Bodor, A.; Gömöry, A.; Vkey, K.; Szabo, D.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1524–1530. (g) Szabo, D.; Bonto, A. M.; Kovessi, L.; Gomory, A.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 641–652. (h) Harned, A. M.; He, H. S.; Toy, P. H.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 52–53. (i) Dandapani, S.; Curran, D. P. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 3130–3138. (j) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *13*, 2763–2772. (k) Dandapani, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3855–3864. (l) Dobbs, A. P.; McGregor-Johnson, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2807–2810. (m) Pelletier, J. C.; Kincaid, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 797–800. (n) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Motevalli, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4882–4887.
- Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*; Horwood: New York, 1974; Vol. 2, p 65.
- (a) Fenton, S. W.; DeWald, A. E.; Arnold, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 979–984. (b) Overberger, C. G.; Anselme, J.-P. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 592–593.
- Heller, S. T.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4572–4575.
- (a) Omori, H.; Maeda, H.; Kikuoak, M.; Maki, T.; Masui, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 767–776. (b) Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; Sandakova, N. G.; Zefirov, N. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1469–1472.
- Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- The esterification of **1** in MeOH, in the presence of highly acidic conditions ( $p\text{TsOH}$ , 10% mol) under reflux, yields 90% of ester **2**.
- In the case of secondary alcohols, amounts of iodination products from the classical Garegg–Samuelsson reaction were observed.
- Some amounts of compound **6** were obtained.
- When  $\text{Ph}_3\text{P}$  was used, a 91% yield of compound **14**, together with 5% yield of esterification product with secondary alcohol, were obtained.
- Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Álvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11204–11212.
- See the Supporting Information for more details.
- Possible acylimidazole intermediates, similar to those proposed in ref 10, were ruled out due to secondary alcohols being efficiently

D

dx.doi.org/10.1021/jo102395c | J. Org. Chem. XXXX, XXX, 000–000

esterified with these compounds, and not under our reaction conditions (see ref 10).

(22) Cristau, H.-J.; Hammani, A.; Manginot, E.; Torrelles, E. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1998**, *134/135*, 475–486.

(23) Spectral data were obtained from Wiley Subscription Services, Inc. (U.S.).

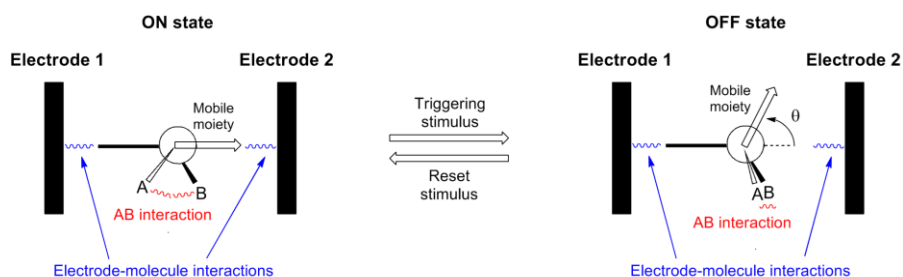
(24) Tornieporth-Oetling, L; Klapötke, T. J. *Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 251–257.

(25) To a preformed mixture of  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{I}_2$ , and imidazole was added benzoic acid and the  $^{13}\text{C}$  NMR was recorded immediately, showing the appearance of a new carbonyl signal corresponding to benzoic anhydride.

(26) All new compounds are fully described in the Supporting Information.

## C. THERMALLY DRIVEN NANOFUSES BASED ON ORGANOMETALLIC ROTORS

Molecular electronics (ME) has attracted an enormous interest in the recent years. Common macroscopic electronic devices such as wires, resistances, transistors and diodes have now been emulated at nanoscale. In this study we present a new nanofuse that could run reversibly taking advantage of a mechanical response against a thermal triggering stimulus, which connects or disconnects it from bulk electrodes in the presence of external heating (i.e. resistive heating) or electromagnetic radiation sources.





DOI: 10.1002/cphc.201200544

## Thermally Driven Nanofuses Based on Organometallic Rotors

Antonio J. Mota,<sup>[a]</sup> Luis Álvarez de Cienfuegos,<sup>[b]</sup> Sara P. Morcillo,<sup>[b]</sup> Noelia Fuentes,<sup>[b]</sup> Delia Miguel,<sup>[b]</sup> Salvador Rodríguez-Bolívar,<sup>[c]</sup> Francisco M. Gómez-Campos,<sup>[c]</sup> Diego J. Cárdenas,<sup>[d]</sup> and Juan M. Cuerva<sup>\*,[b]</sup>

Molecular design of chromium arenes are theoretically studied as a model for the development of novel thermally-driven molecular fuses. This study correlates the switching event with a partial disconnection of the molecule from the metallic electrode mediated by changes in the conformational states of the molecule directed by external stimuli. Moreover, the reversibility

of the process (the reconnection to the metallic electrode) is also considered for these systems when a reversal voltage pulse (reset) is applied. The energetic requirements of the *on* and *off* states are correlated with temperature through the Arrhenius equation. To carry out this study we performed density functional theory (DFT) calculations.

### 1. Introduction

Molecular electronics (ME) has attracted an enormous interest in recent years.<sup>[1–5]</sup> Common macroscopic electronic devices such as wires, resistances, transistors and diodes have now been emulated at the nanoscale. Recently, our group has suggested how to reproduce the key characteristics of a fuse using an irreversible voltage-controlled *on–off* switching process.<sup>[6,7]</sup> In this case the event of switching was based on the disruption of the aromaticity of the molecules. Even though this proposal was innovative, other *reversible* tailored devices, carrying out different electrical disruptions, can also be envisioned. One interesting possibility is to relate desirable mechanical variations with conformational molecular changes. The energetic barriers associated with those changes are usually small and can easily be surpassed with weak driving forces. In fact, conformational changes induced by an electric field have been used for the design of a molecular rotor-stator possessing a dipolar moment<sup>[8]</sup> and a molecular rectifier.<sup>[9]</sup> Therefore, we wondered whether other molecular rotor-stators could be used as nanofuses, also using different conformational changes. Within this context, herein we present a conceptually new *reversible* nanofuse taking advantage of the intrinsic mechanical properties of chromium arenes in response to a thermal triggering stimulus. Our working hypothesis establishes that two different stable states (hereafter *on* and *off* states) (Figure 1 a) connected by a suitable energy barrier (activation energy,  $E^{\ddagger}$ ) can be turned in the *on–off* sense with the aid of an increase of the thermal energy (Figure 1 b). In the *on* state, the molecule is connected to both electrodes, allowing passing of the electric current. When the system is submitted to the triggering stimulus, that is, external or internal (resistive) heating, the molecule undergoes a conformational change, turning the mobile subunit enough to disconnect itself from the metallic electrode, ending up in a permanent *off* state. In such a situation, the final geometry avoids any current pass between the electrodes. To make this process reversible, allow-

ing the molecule to come back from the *off* state to the *on* state, we propose the presence of a permanent dipolar moment in the mobile subunit. Such a dipolar moment would be able to interact with the electric field generated by the two electrodes. Therefore, a voltage pulse in the suitable direction should be able to promote a conformational change, reconnecting the mobile subunit to the electrode. It is also worth noting that if such a dipolar moment is not aligned with the electric field in the *on* state, an advantageous torque facilitating the beginning of the fusing event also exists.

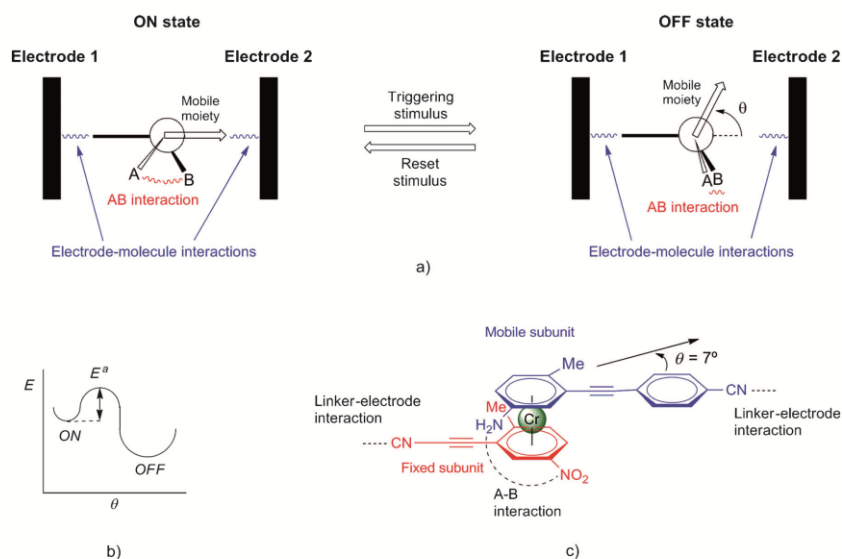
Chromium arenes are organometallic compounds with two benzene ligands in a sandwich-like structure and a nearly barrierless rotation for the benzene ligands.<sup>[10]</sup> A convenient substitution on each benzene ring by different rigid arms could lead to two mutually mobile subsystems. In this sense, linear alkynes or phenyl alkynyl groups have been used to build rigid organic structures. Moreover, the inclusion of judiciously chosen anchoring groups at the end of these rigid arms would

[a] Dr. A. J. Mota  
Department of Inorganic Chemistry  
Faculty of Science, University of Granada  
Campus Fuentenueva s/n, 18071-Granada (Spain)  
E-mail: mota@ugr.es

[b] Dr. L. Álvarez de Cienfuegos, S. P. Morcillo, Dr. N. Fuentes, Dr. D. Miguel, Dr. J. M. Cuerva  
Department of Organic Chemistry  
Faculty of Science, University of Granada  
Campus Fuentenueva s/n, 18071 Granada (Spain)  
Fax: (+34)958 248437  
E-mail: jmcuerva@ugr.es

[c] Dr. S. Rodríguez-Bolívar, Dr. F. M. Gómez-Campos  
Department of Electronic and Computer Technology  
University of Granada  
Campus Fuentenueva s/n, 18071 Granada (Spain)

[d] Prof. Dr. D. J. Cárdenas  
Department of Organic Chemistry C-I, UAM  
Cantoblanco 28049 Madrid (Spain)



**Figure 1.** a) General behavior of a molecular thermofuse. b) Energy profile between the *on*-*off* states. c) The chromium arene system considered herein as nanothermofuse (in our case, the mobile and fixed subunits are naturally turned by  $7^\circ$  in the *on* (initial) state).

yield the essential scaffold of our desired device (Figure 1c). The addition of some other functional groups into the chromium arene core, able to interact between them, would be the base for a directed internal spring A–B to force the system to turn in the correct sense *on* to the *off* state, exerting his fuse function and imposing a certain energetic barrier to prevent an easy recovering of the initial *on* state (Figure 1c). In this sense, an electronic modulation of the internal spring would be also interesting. It is worth noting that the formal oxidation state of chromium in chromium arenes is zero and, therefore, the reduction processes are expected to take place at the ligands. A judicious selection of the substituents on each benzene ring could aid in such modulation. Herein we present the theoretical studies of such nanothermofuses, opening the possibility to the experimental development of these devices.<sup>[11]</sup>

## 2. Results and Discussion

### 2.1. Energetic Requirements of the System

A system presenting two different stable states, corresponding to the *on* and *off* states, connected with an intrinsic energy barrier ( $E^0$ ) (Figure 1c) can be modulated by means of a delicate balance between the following contributions: 1) the interaction between the electrodes 1 and 2 and the molecular switch [ $E_{1SW}(\theta)$  and  $E_{2SW}(\theta)$ ], where  $\theta$  is the angle between the two arms on considering the line perpendicularly crossing the chromocene core as the rotation axis (Figure 1); b) the interaction

between the functional groups A and B [ $E_{AB}(\theta)$ ]; and 3) the interaction between the dipolar moment and the existing electric field between the electrodes, that is, the torque [ $E_t(\theta)$ ]. Thus, we can describe the total interaction energy [ $E_t(\theta)$ ] between the molecular system and the electrodes as the sum of all these  $\theta$ -dependent terms:  $E_t(\theta) = E_{1SW}(\theta) + E_{2SW}(\theta) + E_{AB}(\theta) + E_t(\theta)$ . It is worth mentioning that a main assumption in this study is that all the interactions are approximately independent of the others.

We propose a molecular system consisting of two fragments: one fixed to the corresponding electrode 1 and another mobile susceptible to be displaced from electrode 2 under the application of the triggering stimulus or a voltage pulse. Therefore, the interaction between the molecule and electrode 1 must be high enough to assume that its relative position is retained independently of the value of  $\theta$  (fixed subsystem). Consequently, the  $E_{1SW}(\theta)$  value could be neglected in the subsequent analysis. The mobile subsystem is then submitted to two different opposite forces, namely  $E_{2SW}(\theta)$  and  $E_{AB}(\theta)$ , which are dependent on  $\theta$ . It could be noted that this last term must simulate an internal spring stable enough to avoid the collapse of the structure during the fusing process and, at low  $\theta$  values, weak enough to retain the *on* state.

Regarding the influence of the temperature on the functioning of the proposed device, the Boltzmann's energy distribution at selected temperatures gives information about the proportion of molecules able to surpass a given energy barrier owing to its thermal energy. With all this data we could model



systems in which overheating, due to any internal or external factor at a fixed voltage, would lead to a switching off event. The switching on process is internally controlled by a voltage pulse, taking advantage of the presence of a dipolar moment in the molecular device.

## 2.2. Case Study: A Chromium Arene System

Considering all the above mentioned requirements for running this thermally driven nanofuse, we established a chromium arene derivative (Figure 1c) as a suitable system for our purposes. The most challenging step was the modeling of the internal A–B interaction acting as an internal spring. It should be weak at low  $\theta$  values but stable enough at higher  $\theta$  values to retain the *off* state. Under these assumptions we studied the intramolecular and reversible interaction between the amine and nitro groups, each one placed on a different benzene unit of the chromium arene system. The selection of these two groups was based on: 1) the existence of nitro and amine substituted arenes, and 2) the possibility of charging the electron-acceptor nitro group with a consequent increase of its interaction with the amino group. The reduction of such a nitro group under a given voltage has previously been described in molecular-based electronic devices.<sup>[5]</sup> Reduction of ligands in organometallic compounds, on the other hand, requires that the metal centre does not act as an electron acceptor. Taking into account that the formal oxidation state of chromium in chromium arenes is zero, the reduction processes are expected to take place on the electron-acceptor ligands. This constitutes a significant difference compared to other metallocenes, such as ferrocenes, in which the formal oxidation state is +2 and the reduction process could be metal-centered.

Moreover, the relative arrangement of both groups (nitro and amine) was also imposed in such a manner that, at the beginning, they were placed detached by about 60° (supposed  $\theta = 0^\circ$ ) and, therefore, weakly interacting. Interestingly, the addition of other non-interacting, non-redox active groups, such as alkyl groups, to the benzene rings can be also used for the fine-tuning of the A–B interaction because some steric effects could also properly modulate this interaction in order to be optimized.

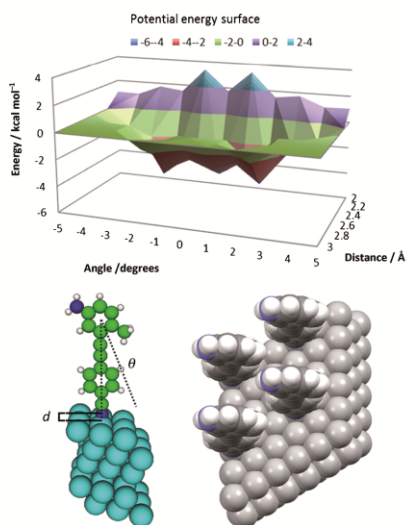
It should be noted that the presence of these polar interacting groups ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ) also induces a net dipolar moment in the molecular system and, in particular, in the mobile subsystem, which is also required by our working hypothesis. The value of the dipolar moment for each subsystem is also dependent on the polarity of the terminal electrode linkers and their lengths. Therefore, careful selection of linking groups is necessary. Taking into account that the reduction of the nitro group is LUMO-mediated, linkers favoring electron transfer through LUMO levels are desirable. Nevertheless, more restrictions must be imposed for the subsystems: 1) they should retain, as far as possible, their linear geometry, 2) they should exhibit a maximum interaction at low  $\theta$  values, 3) they should present significant differences in the linker-electrode stability in order to fix one of the subunits to the electrode, and 4) they should give rise to a desired high dipolar moment in the mobile subunit

and a low dipolar moment in the fixed subunit. We then selected linear nitrile and isonitrile functionalities as linkers because they have been described suitable for LUMO-controlled conduction.<sup>[7,12]</sup> It is also known that isonitriles are better metal ligands than nitriles and significant differences in the interaction with the bulk electrodes should be expected.<sup>[12b,13]</sup> The combination of the electron-poor isonitrile group with the electron-acceptor nitrobenzene ligand, using an alkyne as spacer, fitted the requirement for the fixed subunit. The combination of the electron-donor amino group in the aminobenzene ligand and the electron-poor cyano group fitted the requirements for the mobile subunit. The relative position between both arms holding the linking groups and the amine and nitro groups also determines the position of the dipolar moment vector with respect to the original structure. Bearing all this information in mind, we selected the mentioned substituted chromium arene derivative shown in Figure 1c as a case study.

## 2.3. Modelling the Linker–Electrode Interactions $E_{1sw}(\theta)$ and $E_{2sw}(\theta)$

It is well-known that interactions between molecules and bulk electrodes through linking groups are highly dependent on several factors, such as geometric fluctuations in molecule–electrode interfaces,<sup>[14]</sup> structurally non-ideal electrode–surface interactions,<sup>[15]</sup> fast modifications of the internal geometry of the molecule,<sup>[16]</sup> solvent–molecule interactions,<sup>[17]</sup> and so forth. For simplicity we have limited this study to crystalline electrode surfaces, without considering adatoms. Although Au(111) surfaces have been extensively used in this kind of studies, we found that interactions between nitriles and such surfaces are practically negligible and, therefore, the stable *on* state could not be modeled. Nevertheless, when we changed to a Ag(111) surface, we found that its interaction with nitrile and isonitrile groups fitted well with the energetic requirements established above. With the assumption that interactions with the metallic surface of the fixed and mobile moieties are energetically independent, both subunits would be attached to Ag(111) surfaces at the beginning. The nature of the junction, however, depends on the linker location regarding the surface. In this case, we placed the nitrogen linking groups in a top configuration (Figure 2), because it had been described as the most favorable disposition for the interaction in terms of energy.<sup>[7,18]</sup> Although tilted structures would be possible, we only considered configurations in which the molecule was placed perpendicular to the electrode surface. We found the optimal contact distances for nitrile and isonitrile groups of 2.22 Å ( $E^{\text{ads}} = -4.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) and 2.0 Å ( $E^{\text{ads}} = -31.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), respectively. These clearly distinct energetic profiles of the two linker groups suggest that, regardless of the separation between the electrodes, the molecule would be connected by the isonitrile group to one of the surfaces at its optimum distance. Consequently, the isonitrile-containing subunit was considered as the fixed subunit.

The binding energy of the mobile subunit (nitrile amino-containing arm) was explored using two parameters: 1) the mole-



**Figure 2.** Top: Potential energy surface of the CN–Ag interactions for different CN–Ag distances and angles. Bottom: Representation of the considered geometric parameters and the surface coverage.

cule–electrode distance, and 2) the  $\theta$  angle (defined from the center of the upper phenyl moiety with respect to the surface). From the variation of  $\theta$  at different molecule–electrode distances, we were able to obtain the bidimensional potential energy surface displayed in Figure 2, which offers valuable information as a stability reference for the *on* state. As expected, the favorable interactions between the linear linking group and the surface decayed rapidly with respect to the  $\theta$  angle. The decay was smoother with respect to the –CN/electrode distance. Interestingly, this last dependence on the distance was suitable to be used for the fine-tuning of the device since this distance is imposed by the electrode separation, considering that the molecule is attached to one electrode at the optimal position with respect to the isonitrile group. In addition, for some distances we found that there were three minima in the potential energy surface, for  $\theta$  values of  $0^\circ$  and  $\pm 2^\circ$ . These new minima could be due to a second favorable interaction between the cyano group and three neighboring silver atoms appearing as a consequence of the FCC-type disposition of the silver atoms in the surface upon the ligand rotation.

#### 2.4. Modelling the Dipole Moment

Independently of the magnitude of the A–B interaction, the position of the amino and nitro groups was essential to describe the magnitude and the orientation of the dipolar moment vector. Thus, for these two groups, we chose a *meta*-relative position, as shown in Figure 1, because the dipolar moment vector was not aligned with the electric field and the

mobile subunit was experiencing a torque, which was advantageous for the initiation of the fusing event. A similar torque was experienced by the fixed subunit, but the shorter distance and the electron-poor nature of both substituents ensured that they were less affected by the electric field. The magnitude of the dipolar moment of each mobile and fixed subunit was 6.75 D and 4.96 D, respectively.

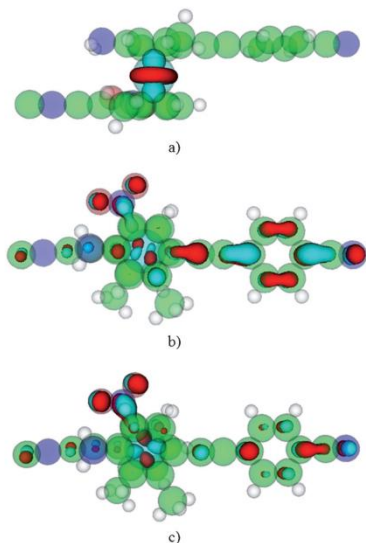
#### 2.5. Modelling the Fermi-Level Position

The nitro group is the better electron-acceptor group in the molecule, and therefore a charging process of such group may be expected when a voltage is applied between the electrodes. Within this context, the stability of the *off* state depends on the A–B interaction [ $E_{AB}(\theta)$ ], which is at the same time dependent on the oxidation state of the nitro group. Therefore, an estimation of the voltage needed to charge the nitro group is required to model the A–B interaction [ $E_{AB}(\theta)$ ]. For that purpose we estimated the relative position of the nitro-containing LUMO levels with respect to the Fermi level of Ag using computational studies, combining DFT and the non-equilibrium Green's function scattering approach provided by the Quantum Wise software package.<sup>[19]</sup> Despite the daunting drawbacks related with DFT formalism<sup>[17b,20]</sup> and some uncertainties in molecule–electrode interfaces, current codes enable a complete description of the device, including the electronic structure of all the atoms in the molecule along with a large supplementary number of atoms to describe the metallic electrodes. Thus, the simulation can be carried out using the most realistic assumptions possible, which should allow the experimental validation of our predictions in the future.

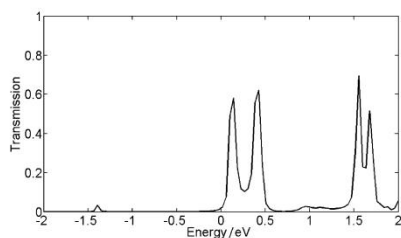
Thus, we found four molecular orbital energy levels near the Fermi level of the Ag(111) electrodes. They were related to the HOMO (–0.43 eV), LUMO (+0.13 eV), LUMO+1 (+0.41 eV), and LUMO+2 (+0.87 eV) molecular orbitals of the isolated molecule. An analysis of the corresponding molecular projected self-consistent Hamiltonian (MPSH) images (Figure 3), shows that the HOMO level is localized at the metal center, whilst LUMO levels, as expected, present significant contributions of nitro-centered orbitals, especially the LUMO+1.

When resonant tunnelling takes place at those energies, the molecule can be charged in an inelastic way. Hence, the energy of that level can be used to estimate the voltage in which the nitro group becomes reduced. As LUMO levels are commonly misplaced in DFT approximations and are usually somewhat higher in energy, we could only assume that for a low voltage (less than 0.2 V) the nitro group probably remains uncharged whilst at higher voltages (more than 1 V) it gets charged in a significant extension.

Another main assumption is that our initial *on* state has suitable electron-transport properties. An inspection of the transmission spectra (Figure 4) shows that the conduction is LUMO-controlled because the HOMO level is mainly centred on the metal. Interestingly, the transmission values at low voltage are high, which ensures that the molecule acts as a conductor all the way through the metal although the two conductive arms lie in different planes. In fact, even at low voltages of  $V=$



**Figure 3.** Isosurface plots of the MPSH wave functions at low bias ( $V=0$ ) at different energies: a) HOMO level at  $-0.43$  eV; b) LUMO level at  $+0.13$  eV; c) LUMO+1 level at  $+0.41$  eV.



**Figure 4.** Transmission spectra of the on state at 0 V.

$-0.05$ ,  $+0.05$ ,  $-0.1$ ,  $+0.1$  V, the calculated currents for this ideal system are  $-0.19$ ,  $+0.14$ ,  $-0.30$ , and  $+0.25$   $\mu\text{A}$ , respectively.

### 2.6. Modelling the A–B Interaction [ $E_{AB}(\theta)$ ]

Taking into account the previous considerations, the contribution  $E_{AB}(\theta)$  to the total interaction energy [ $E_{-}(\theta)$ ] was calculated for neutral and monocharged structures. Because the molecule is asymmetric, positive and nega-

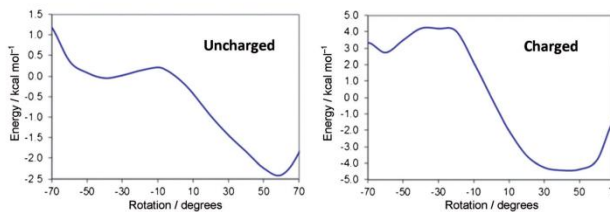
tive values of  $\theta$  are not equivalent, so we extended the study from  $-70$  to  $70^\circ$  (Figure 5).

The minimum of energy for the uncharged system occurs, as expected, near  $60^\circ$  for which both the amino and nitro groups are placed one above the other. Obviously, this interaction is somewhat stronger when the system is charged as can be seen in the values of the energy axis (Figure 5). Those minimum of energy represent the equilibrium position of the *off* state.

### 2.7. Modelling the Dynamic Parameters

In an *on-off* dynamic system, the parameters that influence the rate of the switching process are essential data, that is, the proportion of molecules that possesses enough thermal energy to surpass the corresponding energy barrier (activation energy) and the frequency of such events. To take information about these parameters we used a simple approximation: the *on-off* transition could be viewed as a unimolecular reaction in which the switching rate is controlled by a rate constant ( $k_{\text{on/off}}$ ). In this simple approximation, the Arrhenius equation relates the rate constant with the temperature, the activation energy and the frequency for which the molecule is able to pass the barrier:  $k = Ae^{-E_a/RT}$ . For unimolecular reactions, the frequency factor  $A$  is related with the frequency of some normal vibrational mode of the molecule involving an internal movement that gives rise to the desired transformation. Moreover, for such *on-off* and *off-on* unimolecular transitions the half-lives,  $t_{1/2}$ , correspond to  $\ln 2/k_{\text{on/off}}$  and  $\ln 2/k_{\text{off/on}}$ , respectively. These parameters could be used to describe the stability of the system, which is also dependent on the time scale of the desired applications. Thus, to discuss the subsequent parts, we defined a system as stable if it possesses a half-life longer than one year (about  $3.2 \times 10^7$  s), and unstable if the half-life is less than 0.1 s.

Assuming this simple reasoning we could build the rate equation for the *on-off* and the reset *off-on* transformations once the activation energy and the frequency factor were known. Although the Arrhenius equation requires  $\Delta G$  values, we used  $\Delta H$  instead, which is a good approximation at low temperatures. With respect to the frequency factor, we studied the normal frequencies of the chromium arene system 1 along the potential energy surface leading to the final product.<sup>[21]</sup>



**Figure 5.** Energy variation upon rotation (rigid single-point calculations) of the mobile subsystem for the uncharged (left) and monocharged (right) structure.

Interestingly, such values (including the interaction with the electrodes) could also be estimated from the variation of the total potential energy surface at low values, assuming that the phenomenon was similar to what happens in a torsional pendulum (see the Computational Details). Therefore, the estimated  $A$  values are charge- and electrode-distance dependent. Once  $E_i(\theta)$  was modeled we could determine that for the charged and uncharged system in the *on-off* sense the estimated  $A$  values were all in the range of about  $2 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ , whereas for the *off-on* sense the estimated values were again similar and in the range of about  $2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ . With some caution we selected these last values to build the corresponding Arrhenius equations, as shown in Section 2.8.

## 2.8. Modelling the Temperature Dependence of the Switching Event

The event of switch relates two limit states, that is the *on* and the *off* states, with the *off* state being more stable than the *on* state in this case. Therefore, two different activation energies,  $E_{\text{on-off}}^{\text{a}}$  and  $E_{\text{off-on}}^{\text{a}}$  can be defined and their values will give information about the event of switching in both senses. In this system, the *on* state predominates for low  $\theta$  values ( $0-5^\circ$ ), and the *off* state is preferred for larger  $\theta$  values ( $40-60^\circ$ ). Therefore, an input energy is required for molecules initially present in the *on* state to overcome the energy barrier leading to the *off* state. In this situation, we define the working temperature,  $T_{\text{work}}$  as such at which the thermal energy ensures that most of the molecules in the initial *on* state are unable to overcome this barrier, and therefore  $t_{1/2} > 1$  year. After the switching event, the reverse (*off-to-on*) energy barrier should be higher than the direct one to block the molecules in the *off* situation (Figure 6). In this case, we defined the *on-off* critical temperature,  $T_{\text{critic}}$ , in which the half-life of the system is shorter than 0.1 s. To reset the system to the initial *on* situation, a new triggering stimulus is required to change the relative energy levels of the *on* and *off* states.

Consequently, to extract conclusions from this system we represented the  $E_i(\theta)$  function with respect to some working voltages, shown in Figure 7. To carry out this study we fixed the electrode–nitrile distance to 2.2 Å to maximize the interaction between the mobile subunit and the electrode, stabilizing the *on* state and thus maximizing the initial working temperature. As working voltages,  $V_{\text{work}}$  we have selected 2.0, 2.5 and 3.0 V, for which the nitro group will be probably charged, thus stabilizing the *off* state and thus hampering undesirable *off-on* transition after the switching event.

In this situation the global minimum of energy corresponds with the *off* state. With these input parameters we have calculated the  $E_i(\theta)$  curves and the corresponding activation energies in the *on-off* sense,  $E_{\text{on-off}}^{\text{a}} = 3.60, 3.59$  and  $3.58 \text{ kcal mol}^{-1}$  and in the *off-on* sense,  $E_{\text{off-on}}^{\text{a}} = 4.67, 5.49$  and  $6.32 \text{ kcal mol}^{-1}$  for those applied voltages respectively. These values are consistent with our working hypotheses.

With these values we constructed, separately, the Arrhenius-type temperature dependence of the system for the three selected voltages (Figure 8). From those graphics we could con-

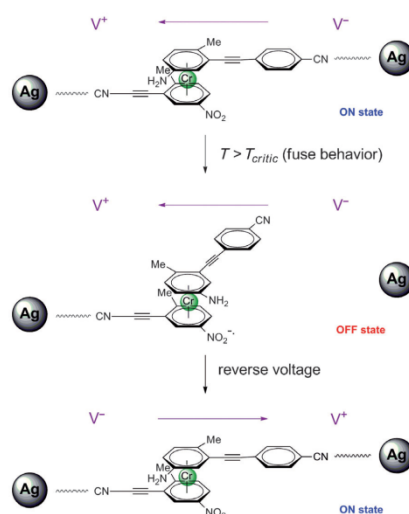


Figure 6. Fuse behaviour ( $T > T_{\text{critic}}$ ) and recovering of the *on* state by applying a reverse voltage pulse.

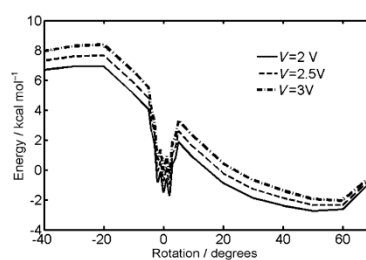


Figure 7.  $E_i(\theta)$  curves at different selected voltages. The system is more stable at  $60^\circ$ , which corresponds to the *off* situation in our working scheme.

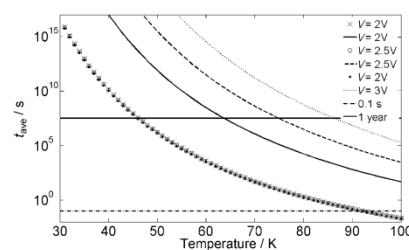
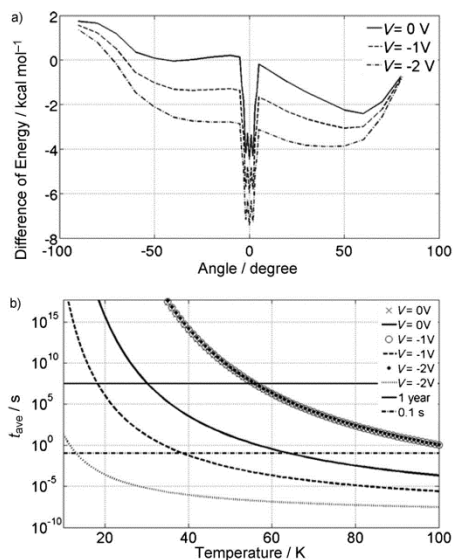


Figure 8.  $t_{1/2}$  values for the *on* state at different temperatures and applied voltages. The horizontal lines are our time reference: 1 year (top) and 0.1 s (bottom).

clude that the initial *on* state is stable at around 50 K ( $T_{\text{work}}$ ) although a temperature increase of 40 K (then reaching 90 K) switches the system to the *off* state almost instantaneously ( $T_{\text{critic}}$ ). Once the *off* event takes place, this state remains unchanged even if the  $T_{\text{work}}$  is recovered.

A reverse voltage pulse, however, dramatically changes the potential energy profile (Figure 9) taking into account that the nitro group becomes uncharged and a reverse torque is ap-



**Figure 9.** a)  $E_T(\theta)$  curves at different selected voltages. The system is more stable at 0° that corresponds to the *on* situation in our working scheme. b)  $t_{1/2}$  values for the *on* state at different temperatures and applied voltages. The horizontal lines are our time reference: 1 year (top) and 0.1 s (bottom).

plied to the mobile subsystem. For this situation, the energy minimum corresponds to the *on* state. The new activation energies are, in the *on-off* sense,  $E_{\text{on-off}}^{\text{a}} = 4.28, 4.30$  and  $4.32$  kcal mol<sup>-1</sup> and in the *off-on* sense,  $E_{\text{off-on}}^{\text{a}} = 2.21, 1.33$  and  $0.45$  kcal mol<sup>-1</sup> for 0, -1 and -2 V respectively. By similar reasoning we can estimate that at  $T_{\text{work}}$  a simple voltage pulse of -1 V during 50 ms resets the system to the 99.9999% of the original population.

### 3. Conclusions

We designed a theoretical candidate to operate as a thermal fuse based on a chromium arene core with mobile arms able to interact with a metallic (silver) surface. For this device we calculated all the energetic requirements of the system related with the  $\theta$  angle, such as, the linker-electrode interactions, the dipole moment vector, the Fermi-level position, and the  $E/\theta$

curves. The kinetics of the switching process ( $k_{\text{on/off}}$  and  $k_{\text{off/on}}$ ) were obtained using the Arrhenius equation. We have defined a stable system if  $t_{1/2} > 1$  year, related to the *on* state and the  $T_{\text{work}}$  and unstable if  $t_{1/2} < 1$  s, related to the *off* state and  $T_{\text{critic}}$ . Subsequently, we calculated the total interaction energy  $E_T(\theta)$  curves in the *on-off* and *off-on* ways and the Arrhenius-type temperature dependence for the three selected voltages, concluding that the initial *on* state is stable at around 50 K ( $T_{\text{work}}$ ), and an increase to 90 K switches the system to the *off* state almost instantaneously ( $T_{\text{critic}}$ ). Once the *off* event takes place, only a reverse voltage pulse would reverse the system to the *on* state and not a change in the temperature. These results confirm that this system can work as a thermally driven nanofuse and that the system is also reversible. Noteworthy, modification of this model system by fine-tuning of all the energetic parameters would allow, in principle, its use at any temperature. Another possibility would be its use as a voltage-driven nanofuse. In that case a strong interaction between the dipolar moment of the molecule and the voltage-promoted electric field would be required. In the proposed devices the cosine dependence of the potential energy due to the dipolar moment hampers the required strong diminishing in the activation energy in the *on-off* sense. Molecules with higher dipolar moments or, more interesting, the presence of gate electrodes could induce the *on-off* transition at reasonable voltages. Work in this sense is underway.

### Computational Methods

#### Modeling the Linker-Electrode Interactions $E_{1\text{SW}}(\theta)$ and $E_{2\text{SW}}(\theta)$

Ag(111) surfaces were simulated using a 3×3 cell with periodic boundary conditions, consisting of four layers of nine atoms each. The size of the supercell ensured that there was no significant interaction between the molecules of the next neighboring supercells. To find the optimal contact distances for nitrile and isonitrile groups we relaxed the supercell, gradually increasing the electrode distance until forces were less than  $0.04$  eV Å<sup>-1</sup>, using the Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousands of Atoms (SIESTA 2.0.2) code.<sup>[22]</sup> The geometry of the supercell was optimized at DFT level with Perdew-Burke-Ernzerhof generalized-gradient approximation (GGA-PBE) functional with a double- $\zeta$  plus polarization basis set for the organic molecule and gold atoms, with a 5 mRy energy-shift parameter, and a 5×5 Monkhorst-Pack grid for electronic structure calculations.

During these calculations, core electrons and nuclei were replaced by Troullier-Martin's norm-conserving nonlocal pseudopotentials.<sup>[23]</sup> For the sake of simplicity, we fixed the bulk Ag-Ag distance and kept the Ag layers fixed during the optimization process. When the  $\theta$  angle is not zero, we also fixed the nitrogen atom of nitrile group and the hydrogen atom in the *para* position of the benzene ring in order to define the angle. While SIESTA supports the spin-polarized treatment of electrons, taking into account the nature of our system we used only unpolarized calculations herein. The binding energies  $E^{\text{ads}}$  were calculated as  $E^{\text{ads}} = (E^{\text{a}} + E^{\text{m}}) - E^{\text{s+M}}$ , where  $E^{\text{s+M}}$ ,  $E^{\text{a}}$ , and  $E^{\text{m}}$  are the total energies for the electrode slabs plus molecule, for only the electrode slabs, and for the isolated molecule, respectively. Binding energies were BSE corrected.



### Modeling the Fermi-Level Position

The molecule was placed between Ag(111) electrodes in a sandwich-type disposition using a  $5 \times 5$  cell with periodic boundary conditions. From this, we defined a supercell consisting of two layers of 50 and 75 atoms, respectively, on both sides of the scattering region. We used the GGA-PBE functional with the double- $\zeta$  plus polarization basis set for the organic molecule and the single- $\zeta$  plus polarization basis set for the Ag electrodes. A  $3 \times 3$  Monkhorst-Pack grid for electronic structure calculations with a 5 mRy energy-shift parameter were selected based on convergence criteria and computational cost. The current is given by Landauer's expression as a function of the applied voltage by integration of the transmission spectrum using the ATK code [Eq. (1)]:<sup>17b</sup>

$$I = \frac{2q}{h} \int_0^{\infty} T(E) [f(E - \mu_L) - f(E - \mu_R)] dE \quad (1)$$

where  $T(E)$  is the transmission through the system as a function of the energy,  $f$  is the Fermi-Dirac distribution function,  $q$  is the absolute value of the charge of the electron,  $h$  is the Planck's constant and  $\mu_{L(R)}$  are the Fermi level at the applied voltage on the left (right) contact. When an external voltage  $V$  is applied, the right voltage is  $V/2$  and the left contact voltage is set to  $-V/2$ . A  $6 \times 6$  K-sampling<sup>19a)</sup> in the transmission spectra was selected based on convergence criteria and computational cost.

### Modelling the Cromocene Structure and $E(\theta)$ Variation

Geometry optimization of the A-B system and  $\theta$  variation calculations for the uncharged and charged forms were carried out at the DFT level of theory with the hybrid B3LYP exchange-correlation functional,<sup>20)</sup> as implemented in the Gaussian 09 program,<sup>21)</sup> using the standard 6-311+G(d) Pople basis set. Frequency factors  $A$  mentioned in ref. [21] were obtained after the exploration of the vibration normal modes from conventional frequency calculations.

### Modeling the Dynamic Parameters

As discussed above, the  $E_T(\theta)$  function can be used to model the system as a torsional pendulum. The significant parameter in this modelling is the  $\kappa$  constant, which relates the torsional torque,  $\vec{\tau}$ , and the angle,  $\theta$ , in cylindrical coordinates [Eq. (2)]:

$$\vec{\tau} = -\kappa\theta\hat{z} \quad (2)$$

This torque is the momentum of a restoring force that comes from a potential energy profile, that is, the  $E_T(\theta)$  function. Therefore [Eq. (3)]:

$$\vec{\tau} = \vec{r} \times \vec{F} = -\vec{r} \times \nabla E_T(\theta) \quad (3)$$

Working out these equations, the relation between  $E_T(\theta)$  and  $\kappa$  given by Equation (4):

$$E_T(\theta) = \frac{\kappa\theta^2}{2} \quad (4)$$

The parabolic relation between  $E_T(\theta)$  and  $\theta$  has been used to obtain an estimation of  $\kappa$  by means of simple fitting procedures.  $\kappa$  is therefore correlated with the corresponding frequency factors.

### Acknowledgements

We thank the MICINN (project CTQ-2011.22455) and the Regional Government of Andalucía (project P09-FQM-04571) for financial support, the "Centro de Supercomputación de la Universidad de Granada (UGRGRID-CSIRC)", and the "Centro de Computación Científica-UAM" for computation time. S.P.M. and D.M. thank the Regional Government of Andalucía for their research contracts. N.F. thanks the UGR for her research contract.

**Keywords:** arene complexes · aromatic compounds · density functional calculations · electron transport · molecular motors

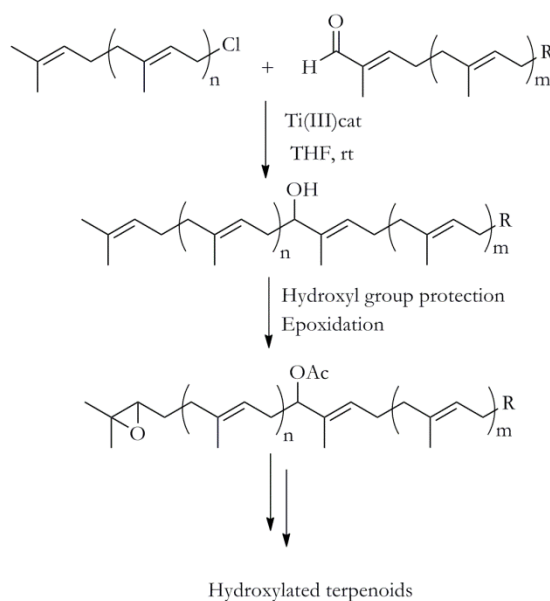
- [1] N. Weibel, S. Grunder, M. Mayor, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2343–2353.
- [2] K. S. Kwok, J. C. Ellenbogen, *Mater. Today* **2002**, *5*, 28–37.
- [3] B. A. Mantoath, P. S. Weiss, *Proc. IEEE* **2003**, *91*, 1785–1802.
- [4] C. Joachim, M. A. Ratner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 8801–8808.
- [5] a) N. Fuentes, A. Martín-Lasanta, L. Álvarez de Cienfuegos, M. Ribagorda, A. Parra, J. M. Cuerva, *Nanoscale* **2011**, *3*, 4003–4014; b) W. Y. Kim, K. S. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 111–120; c) W. Y. Kim, Y. C. Choi, S. K. Min, Y. Cho, K. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2319–2333; d) S. K. Min, W. Y. Kim, Y. Cho, K. S. Kim, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 162–166; e) H. G. Kim, C.-W. Lee, S. Yun, B. H. Hong, Y.-O. Kim, D. Kim, H. Ihm, J. W. Lee, E. C. Lee, P. Tarakeshwar, S.-M. Park, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3971–3974; f) J.-S. Wu, I.-C. Hwang, K. S. Kim, J. S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 907–910.
- [6] N. Fuentes, L. Álvarez de Cienfuegos, A. Parra, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, M. L. Marcos, E. Buñuel, M. Ribagorda, M. C. Carreño, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1586–1588.
- [7] S. Rodríguez-Bolívar, F. M. Gómez-Campos, L. Álvarez de Cienfuegos, N. Fuentes, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Carceller, A. Parra, J. M. Cuerva, *Phys. Rev. B* **2011**, *83*, 125424, and references therein.
- [8] J. S. Seldenthuis, F. Prins, J. M. Thijssen, S. J. Van der Zant, *ACS Nano* **2010**, *4*, 6681–6686.
- [9] A. Troisi, M. A. Ratner, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 591–595.
- [10] Rigid and highly flexible molecular wires have been proposed to take advantage of this molecular flexibility: J. Jiang, J. R. Smith, Y. Luo, H. Grennberg, H. Ottosson, *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 785–790.
- [11] Arenes having nitro, amino, and alkyl substituents are known: a) C. Eischenbroich, S. Hoppe, B. Metz, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 399–404; b) A. S. Abdelaziz, A. S. Baranski, A. Pidkro, R. G. Sutherland, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *147*, 11; <lit c> L. P. Yureva, N. N. Zaitseva, N. V. Zakurin, A. Yu. Vasilkov, N. I. Vasyukova, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 287–291.
- [12] a) A. Tan, J. Balachandran, S. Sadat, V. Gavini, B. D. Dunietz, S.-Y. Jang, P. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8838–8841; b) E. Lörtscher, C. J. Cho, M. Mayor, M. Tschudy, C. Rettner, H. Rial, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1677–1682; c) A. Mishchenko, L. A. Zotti, D. Volanthen, M. Bürkle, F. Pauly, J. C. Cuevas, M. Mayor, T. Wandlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 184–187; <lit d> C. Chu, J. A. Ayres, D. M. Stefanescu, B. R. Walker, C. B. Gorman, G. N. Parsons, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 8080–8085.
- [13] W. Hong, D. Zsolit Manrique, P. Moreno-García, M. Gulcur, A. Mishchenko, C. J. Lambert, M. R. Bryce, T. Wandlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2292–2304.
- [14] H. Basch, R. Cohen, M. A. Ratner, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 1668–1675.
- [15] K.-H. Müller, *Phys. Rev. B* **2006**, *73*, 045403.
- [16] F. Pauly, J. K. Viljas, J. C. Cuevas, G. Schön, *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 155312.
- [17] a) H. Cao, J. Jiang, J. Ma, Y. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6674–6675; b) S.-H. Ke, H. U. Baranger, W. Yang, *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 201102.
- [18] I. S. Kristensen, D. J. Mowbray, K. S. Thygesen, K. W. Jacobsen, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, *20*, 374101.
- [19] a) Atomistix ToolKit version 2008.10, QuantumWise A/S ([www.quantumwise.com](http://www.quantumwise.com)); b) M. Brandbyge, J.-L. Mozos, P. Ordejón, J. Taylor, K. Stokbro, *Phys. Rev. B* **2002**, *65*, 165401.

- [20] This approximation presents limitations for electron transport calculations derived from its inability to predict accurately the position of the LUMO level and, therefore, the HOMO–LUMO gap: a) A. Nitzan, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2001**, *52*, 681–750; b) M. Koentopp, C. Chang, K. Burke, R. Car, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, *20*, 083203; c) A. J. Cohen, P. Mori-Sánchez, W. Yang, *Science* **2008**, *321*, 792–794; d) T. Stein, H. Eilensberg, L. Kronik, R. Baer, *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *105*, 266802; e) K. S. Thygesen, A. Rubio, *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 115333; f) P. Schmitteckert, F. Evers, *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 086401; g) F. Evers, P. Schmitteckert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 14417–14420; h) J. R. Reimers, G. C. Solomon, A. Gagliardi, A. Billic, N. S. Hush, T. Frauenheim, A. Di Carlo, A. Pecchia, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5692–5702; i) C. Toher, S. Sanvito, *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 155402.
- [21] Without considering the influence of the electrodes, we found a vibration at  $79\text{ cm}^{-1}$  consisting of the rotation of the mobile subsystem in the on-off sense with a frequency value of  $2.4 \times 10^{12}\text{ s}^{-1}$  for the uncharged system, and  $25\text{ cm}^{-1}$ ,  $7.5 \times 10^{11}\text{ s}^{-1}$  for the charged system for the corresponding energy minima. In the off-on sense the calculated values are  $42\text{ cm}^{-1}$  and  $1.3 \times 10^{12}\text{ s}^{-1}$  for the uncharged system. Nevertheless, these are maximum values taking into account the restriction imposed by the  $E_{25\mu}(l)$  interaction.
- [22] a) E. Artacho, E. Anglada, O. Dieguez, J. D. Gale, A. García, J. Junquera, R. M. Martin, P. Ordejon, J. M. Pruneda, D. Sanchez-Portal, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, *20*, 064208; b) D. Sanchez-Portal, P. Ordejon, E. Artacho, J. M. Soler, *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *65*, 453; c) For a complete description of the code, see: [www.uam.es/siesta](http://www.uam.es/siesta).
- [23] N. Troullier, J. L. Martins, *Phys. Rev. B* **1991**, *43*, 1993–2006.
- [24] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; b) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [25] *Gaussian 09 (Revision B.01)*, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menonucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.

Received: July 3, 2012  
Revised: September 17, 2012  
Published online on October 22, 2012

## D. COMBINING THE POWER OF Ti<sup>III</sup>-MEDIATED PROCESSES FOR EASY ACCESS TO HYDROXYLATED POLYCYCLIC TERPENOIDS: SYNTHESIS OF SESTERSTATIN 1 AND C–D RINGS OF ASPERGILLOXIDE

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. In this sense, a combined strategy of titanocene(III)-catalyzed  $\alpha$ -regioselective Barbier-type addition of prenyl derivatives to appropriate polyprene precursor aldehydes, followed by titanocene (III)-catalyzed cyclization of the corresponding epoxide derivatives of these hydroxylated polyprenes may yield polyhydroxylated cyclic precursors, useful in the synthesis of natural terpenoid in few steps.



These results expand the scope of Ti<sup>III</sup>-catalyzed cyclization reactions to allow the use of new functionalised starting epoxy polyprenes, complementary to our previous findings in Ti<sup>III</sup> bioinspired terpenoid synthesis by using unfunctionalised epoxy polyprenes 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, accomplished the first total synthesis of sestertatin 1, a C<sub>3</sub> hydroxylated tetracyclic sesterterpenoid. Furthermore, this



methodology allowed us develop another new methodology studied in detail in the Chapter II.

## 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

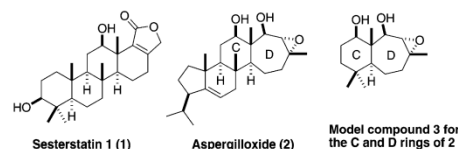
Tania Jiménez,<sup>[a]</sup> Sara P. Morcillo,<sup>[a]</sup> Ana Martín-Lasanta,<sup>[a]</sup> Daniel Collado-Sanz,<sup>[b]</sup> Diego J. Cárdenas,<sup>[b]</sup> Andreas Gansäuer,<sup>[c]</sup> José Justicia,<sup>\*,[a]</sup> and Juan M. Cuerva<sup>\*,[a]</sup>

**Abstract:** A straightforward access to polyhydroxylated terpenoids based on two key titanocene(III)-mediated reactions is presented: the “head-to-tail” Barbier-type addition of prenyl chlorides to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, which allows the introduction of hydroxy groups at desirable positions of the acyclic precursor, and the subsequent bioinspired radical cyclisation. This methodology has been also used in the first total synthesis of pentacyclic sesterstatin 1 and a model compound of the C–D rings of aspergilloxide.

**Keywords:** carbocycles · natural products · radicals · synthetic methods · titanium

### Introduction

Polyhydroxylated terpenes are widespread in nature, being present in terrestrial fungi, lichens, higher plants, insects, and marine organisms.<sup>[1]</sup> These compounds exhibit diverse biological properties, such as anti-inflammatory, cytotoxic, antifedant, platelet aggregation, and antimicrobial effects. The structural variety and diverse bioactivities of these compounds have made them attractive targets for both biomedical and synthetic studies.<sup>[1]</sup> Within this context, sesterterpenoids, C25 terpenoids, are an important group of natural products with challenging polycyclic polyhydroxylated structures, which also display a wide structural diversity and range of biological activities.<sup>[2]</sup> Herein, we have focussed our attention on two synthetic targets: sesterstatin 1 (**1**), a polyhydroxylated scalarane, isolated from the sponge *Hyrtios erecta*,<sup>[3a]</sup> and compound **3**, a model substrate in our ongoing efforts towards the synthesis of aspergilloxide (**2**; Scheme 1).



Scheme 1. Synthetic targets of this study.

This molecule is a marine natural sesterterpenoid, isolated by Fenical and co-workers from a marine-derived fungus of genus *Aspergillus*,<sup>[3b]</sup> with a unique hydroxylated tetracyclic backbone with five-, six-, and seven-membered rings. To date, no synthetic advances towards **2** have been described and, thus, the confirmation of the main features of its structure would be desirable.

Although a plethora of synthetic methods have been described to access to polycyclic terpenic skeletons, they usually involve sequences with a high number of steps and/or present difficulties when incorporating hydroxy groups in nonactivated positions. Probably the most successful approach to terpene synthesis is based on biomimetic cationic cyclisation reactions of the corresponding polypreenic acyclic precursors. Unfortunately, allylic oxygenated functions in the starting polyprene are usually incompatible with transient cationic intermediates and/or the acidic reaction conditions for cation generation.<sup>[4,5]</sup> Therefore, the development of general strategies for the synthesis of these complex structures that meet the demand for selectivity and atom and step economy would be highly desirable.<sup>[6]</sup>

Radical cascade cyclisation reactions, first proposed by Breslow and Julia,<sup>[7]</sup> have recently emerged as an excellent alternative to the stereoselective synthesis of polycyclic terpenes from relatively simple acyclic precursors.<sup>[8]</sup> Within this

[a] T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, Prof. Dr. J. Justicia, Prof. Dr. J. M. Cuerva  
Department of Organic Chemistry  
University of Granada, Faculty of Sciences  
C. U. Fuentenueva s/n, 18071 Granada (Spain)  
Fax: (+34) 958-248437  
E-mail: jjusti@ugr.es  
jmcuerva@ugr.es

[b] D. Collado-Sanz, Prof. Dr. D. J. Cárdenas  
Department of Organic Chemistry  
Faculty of Sciences, Universidad Autónoma de Madrid  
Tres Cantos, 28760 Madrid (Spain)

[c] Prof. Dr. A. Gansäuer  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Strasse 1, 53121 Bonn (Germany)

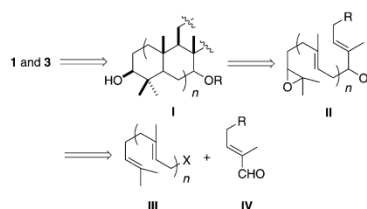
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201201534>.

context, the radical cyclisation of epoxyolyprenes catalysed by titanocene(III) complex  $[\text{TiClCp}_2]$ <sup>[9,10]</sup> (Cp = cyclopentadienyl) has emerged as a powerful tool for the synthesis of terpenic structures. This bioinspired protocol has been used by us<sup>[11]</sup> and other groups<sup>[6]</sup> for the cyclisation, under smooth reaction conditions, of different polyrenes with high diastereoselectivity. The polycyclic compounds obtained in this manner have been used as building blocks for the preparation of several C<sub>3</sub> hydroxylated terpenoids, such as sesquiterpenoids,<sup>[11a,e]</sup> diterpenoids,<sup>[11b,d]</sup> polycyclic triterpenoids,<sup>[11a]</sup> and meroterpenes<sup>[11c,h,i]</sup> in racemic and enantiomerically pure forms.<sup>[11f]</sup> These successes and the well-documented chemical compatibility of transient radical species with protected hydroxy groups encouraged us to develop a synthetic approach to the even more challenging polyhydroxylated terpenic structures **I** from polyhydroxylated epoxyolyprenes **II** by using titanocene(III) chemistry. These cyclic structures should be excellent starting materials for the synthesis of complex natural terpenoids, such as **1** and **2**, in a highly efficient manner.

However, our novel approach is critically dependent on the efficient preparation of the required protected polyhydroxylated epoxyolyprenes **II**, for which no general access seems to have been reported. An important step in this direction is our recently described titanocene(III)-mediated process that allows the addition of prenyl chloride to aromatic and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes with unusual  $\alpha$ -regioselectivities under specific conditions.<sup>[12]</sup> Herein, we want to report that titanocene(III)-mediated  $\alpha$ -regioselective Barbier-type reactions are quite general and can be used for the preparation of functionalised polyhydroxylated epoxyolyprenes **II**. Moreover, the use of compounds **II** in combination with our  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -catalysed bioinspired radical cyclisation process allows an efficient method for the preparation of polyhydroxylated terpenic backbones **I**. To demonstrate the potential interest of this new methodology in the synthesis of natural terpenes, we have chosen the pentacyclic scalarane sesterstatin **1** (**1**)<sup>[3a]</sup> and a model of the C–D rings **3** of the marine natural sesterterpenoid aspergilloxide (**2**; Scheme 2).<sup>[3b]</sup>

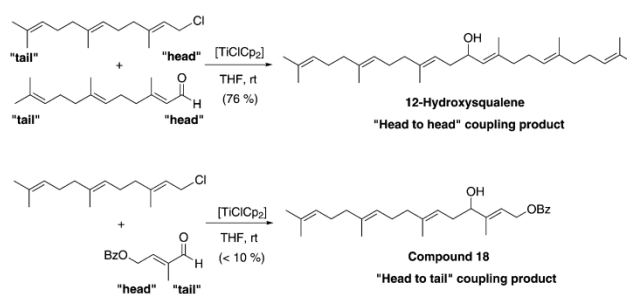
## Results and Discussion

**Synthesis of acyclic hydroxylated epoxyolyprenes:** The  $\alpha$ -prenylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, which is essential for the preparation of the epoxyolypene substrates, constitutes a substantial and largely unresolved synthetic challenge. We have previously described a first approach to



Scheme 2. Synthetic strategy pursued in this study.

solve this problem with a titanocene(III)-mediated reaction of polyprenyl halides and  $\alpha,\beta$ -unsaturated polyprenylaldehydes (Scheme 3). However, the method only works efficiently for the “head-to-head”-type coupling between the polyrenic fragments when the aldehyde species bears no  $\alpha$ -

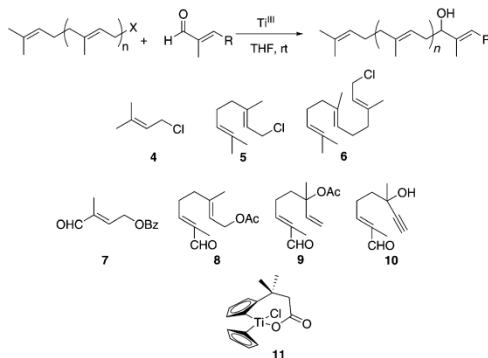


Scheme 3. Selected examples of “head-to-head” and “head-to-tail”  $\alpha$ -prenylation reactions with  $[\text{TiClCp}_2]$  as a catalyst.

substituent.<sup>[12a]</sup> Our mechanistic analysis suggests that this unusual regioselectivity is caused by an addition of an allylic radical to the aldehyde group that is activated through complexation with a titanocene(III) complex.<sup>[12]</sup> Both the yield and regioselectivity of the reaction are unsatisfactory when an  $\alpha$ -substituent is present, which can be explained by a competing classical anionic allylation that proceeds through Zimmermann–Traxler transition states. The suppression of this undesired pathway should be possible by carefully adjusting the steric and electronic properties of the titanocene reagent.

A highly interesting titanocene species in this respect is  $[\text{TiCl}(\text{tBuC}_3\text{H}_4)_2]$  because the formation of an allyl titanocene should be less favourable due to the bulky ligands. Indeed,  $[\text{TiCl}(\text{tBuC}_3\text{H}_4)_2]$  gave much better prenylation yields than  $[\text{TiClCp}_2]$ . However, undesired pinacol coupling products of the  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes were observed.<sup>[13]</sup> This outcome is especially so for aldehyde **7**. The observation of pinacol products is in accord with the increased reducing power of alkyl-substituted titanocene(III) reagents.<sup>[13c]</sup> However, the recently introduced Mn-reduced complex **II**<sup>[14]</sup> with its sterically less demanding ligand containing

the pending carboxylate group did not result in the formation of any pinacol products. In this context, it is generally accepted that coordination between the carbonyl group and titanocene(III) complex is required in titanocene(III)-mediated pinacol coupling reactions.<sup>[13]</sup> Although the reason for this unprecedented behaviour of the Mn-reduced complex **11** is not completely clear, a decrease in the Lewis acidity of such a complex could be an explanation. Most gratifyingly, the prenylation reaction of **7** could be readily performed in the presence of **11** (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of hydroxylated epoxyterpenes: the starting materials and catalyst employed.

The yields of the Barbier-type prenylation reaction ranged from 40 to 62%, which is acceptable on taking into account the simplicity of the method and availability of the starting materials. Gratifyingly, our method is scalable, and thus acyclic precursors **12–20** can be easily prepared in grams amounts. Complex **11** gave better yields of Barbier-type products in all cases, but is slightly less  $\alpha$ -selective than [TiCl(*t*BuC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] and the final yields for the  $\alpha$ -regioisomer are quite similar. However, for aldehyde **7**, only **11** gave acceptable yields (Table 1, entries 1, 3, and 7). In summary, by using this methodology from readily available  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes derived from commercial polyprenyl derivatives and commercially available polyprenyl chloride, we could prepare the hydroxypolyterpene building blocks **12–20**.

Subsequent hydroxy-group protection as an acetate group<sup>[15]</sup> and regioselective epoxidation allowed us to prepare a set of epoxyterpenes **30–38** that constitute the desired starting materials for the bioinspired radical cyclisation sequence. The acetylation reaction took place in good-to-excellent yields (Table 2). Regioselective epoxidation of polyterpene structures is in principle a more challenging reaction. Nevertheless, compounds **21** and **22** as well as **24** and **25** could be regioselectively epoxidised using MCPBA (Table 2, entries 1, 2, 4, and 5) due to allylic acetate groups that deactivate the neighbouring alkenes. Polyterpenes **23** and

Table 1. Ti<sup>III</sup>-promoted Barbier-type reaction of polyprenyl chlorides **4–6** and  $\alpha,\beta$ -unsaturated polyterpene aldehydes **7–10**.

Entry	Polyprenyl chloride	Unsaturated polyterpene aldehyde	Product	Protocol <sup>[a]</sup>	Yield [%]
1	4	7		A	62
				B	40
2	4	8		B	52
				B	54
3	5	7		A	52
				B	38
4	4	9		B	54
				B	43
5	4	10		B	43
				B	50
6	5	8		B	50
				B	22
7	6	7		A	40
				B	22
8	5	9		B	50
				B	50
9	6	8		B	45
				B	45

[a] Protocol A: Complex **11** (1.5 mmol), Mn dust (8 mmol), unsaturated polyterpene aldehyde (1 mmol), and polyprenyl chloride (2 mmol). Protocol B: [TiCl(*t*BuC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (1.5 mmol) Mn dust (8 mmol), unsaturated polyterpene aldehyde (1 mmol), and polyprenyl chloride (2 mmol). See the Experimental Section for details.

**26–29** are more challenging substrates due to the presence of more than one nondeactivated alkene group. For these

Table 2. Acetylation and epoxidation of polyprenes 12–20.

Entry	Alcohol	Acetate	Yield [%]	Epoxide <sup>[a]</sup>	Yield [%]
1	12	21	70	30	88 <sup>[b]</sup>
2	13	22	99	31	60 <sup>[b]</sup>
3	14	23	81	32	67 <sup>[c]</sup>
4	15	24	99	33	82 <sup>[b]</sup>
5	16	25	80	34	70 <sup>[b]</sup>
6	17	26	80	35	76 <sup>[c]</sup>
7	18	27	71	36	50 <sup>[c,d]</sup>
8	19	28	99	37	72 <sup>[c]</sup>
9	20	29	85	38	66 <sup>[c]</sup>

[a] The products were prepared as approximate 50:50 mixtures of the diastereomers (see the Experimental Section for details). [b] MCPBA was used in the epoxidation. [c] The method developed by van Tamelen et al. was used in the epoxidation.<sup>[16]</sup> [d] The OBz group was hydrolysed during basic oxirane-ring closing. The free alcohol was subsequently acetylated.

compounds, the classical methodology developed by van Tamelen et al. by using *N*-bromosuccinimide (NBS) provided very good yields.<sup>[11a,16]</sup> Through the epoxidation reaction, the products are generated as pairs of diastereoisomers. There-

fore, mixtures of the  $\alpha$  and  $\beta$  epimers were expected in the cyclisation step; however, these epimeric mixtures can be directly used in terpene synthesis (see below). Although this may seem disadvantageous, the separation of the substrates is unnecessary and the use of the diastereomers enables a straightforward evaluation of the stereochemical features of the cyclisation reaction.

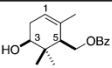
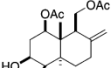
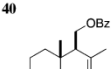
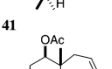
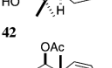
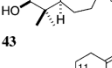
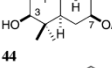
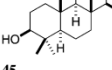
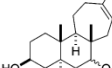
#### Ti<sup>III</sup>-catalysed bioinspired cyclisation of epoxides 30–38:

With the protected hydroxyepoxypolyprenes 30–38 in hand, we turned our attention to their Ti<sup>III</sup>-catalysed cyclisation (Table 3).<sup>[11]</sup> The cyclisation proceeded successfully in all the cases examined, thus yielding mono- to tetracyclic terpenic structures in moderate-to-good yields. It is worth noting that as far as we know cationic cyclisation reactions do not allow the use of such starting materials.<sup>[4b]</sup> This fact highlights the mildness of our cyclisation conditions. Relative to the parent reaction,<sup>[11]</sup> the yields are similar (Table 3, entries 1, 6, and 7) or noticeably higher (Table 3, entries 2, 3, 4, and 8) probably owing to favourable Thorpe–Ingold effects.<sup>[17]</sup> We demonstrated the first tetracyclisation process using Ti<sup>III</sup>-based methodology, which takes place with an acceptable yield by taking into account the number of C–C bonds and stereocentres formed (Table 3, entry 9). In general, the cyclisation reaction is stereoselective, thus yielding exclusively *trans*-fused cyclohexanes. The only exception is the cyclisation reaction that leads to 39, in which the C5  $\alpha$ -epimer was also isolated.<sup>[18]</sup>

A synthetically highly attractive aspect of our process is that the termination of the cyclisation process can be controlled by the positioning of the acetoxy group. Acetate groups in the final prenylic subunit result in the formation of an endocyclic double bond in the ring formed last (Table 3, entries 1, 3, 4, 7 and 8). This alkene formation is due to a [TiClCp<sub>2</sub>]-mediated radical fragmentation of  $\beta$ -acetoxy radicals.<sup>[11d]</sup> This olefin generation is complementary to the formation of exocyclic double bonds (Table 3, entries 2, 6 and 9) that has also been observed in previous Ti<sup>III</sup>-catalysed bioinspired cyclisation reactions.<sup>[11]</sup> The endocyclic olefin formation in 39, 41, and 45 is similar to that observed in cationic cyclisation reactions. This extraordinary simple control of the regioselectivity of the double bond significantly broadens the scope of the Ti<sup>III</sup>-catalysed bioinspired radical cyclisation reactions. Remarkably, the highly unusual 7-*endo*-trig (Table 3, entries 4 and 8) and 7-*endo*-dig (Table 3, entry 5) can be employed for the termination of the tandem sequence to allow the formation of cycloheptene derivatives.

The relative configuration of the acetate group plays a crucial role in the performance of the cyclisation in two distinct situations: When the acetate group is placed in the carbon chain responsible for the first six-membered carbocycle (Table 3, entries 2, 4, and 5), the epimer of the starting material (i.e., the 3*R*\*,5*S*\* and 1*R*\*,3*S*\* epimers in terpene numbering) that gives rise to products with two equatorial oxygen functionalities is substantially more reactive than the other epimer. An extreme case is epoxypolyprene 34, in which only the diastereomers with the equatorial oxygen

Table 3. Ti<sup>III</sup>-catalysed cyclisation of epoxypolyrenes 30–38.<sup>[a]</sup>

Entry	Epoxide	Product	Yield [%]
1	30		57 <sup>[b]</sup>
2	31		45 <sup>[c]</sup>
3	32		50
4	33		52 <sup>[d]</sup>
5	34		40 <sup>[e]</sup>
6	35		30 <sup>[f]</sup>
7	36		33
8	37		60 <sup>[g]</sup>
9	38		35 <sup>[h]</sup>

[a] See the Experimental Section for the conditions. [b] A minor C5  $\alpha$ -epimer was also obtained in 11% yield. [c] A minor C1  $\alpha$ -epimer was also obtained in 21% yield. [d] A minor C1  $\alpha$ -epimer was also obtained in 16% yield. [e] A 1:1 mixture of  $\alpha/\beta$  epimers at C8. [f] A minor C7  $\alpha$ -epimer was also obtained in 10% yield. [g] A 1:1 mixture of  $\alpha/\beta$  epimers at C7. [h] A 1:1 mixture of  $\alpha/\beta$  epimers at C12.

functionality were isolated. When the oxygenated function is not located in the first cyclohexane formed, almost 1:1 mixtures of both  $\alpha$  and  $\beta$  epimers are isolated (Table 3, entries 6, 8, and 9).

**Computational study of the diastereoselectivity of the cyclisation reactions:** To understand the origins for this behaviour, we studied both cases with the aid of computational methods. To this end, DFT calculations (Gaussian 09)<sup>[19]</sup> by using a B3LYP functional were carried out.<sup>[20]</sup> The influence of the acetoxy group in the formation of the first ring (Figure 1 a,b) and the ensuing second cyclisation (Figure 1 c,d) is discussed first.

It becomes clear that formation of the cyclohexane ring with an axial acetoxy group is strongly disfavoured kinetically ( $E_a = 13.2$  versus  $24.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) and thermodynamically ( $\Delta E = -6.3$  versus  $+5.6$  kcal mol<sup>-1</sup>; Figure 1 a,b). This behaviour is mainly due to the pseudoaxial acetoxy group in the prefolded **III** and TS **III–IV** and to the axial acetoxy group in the product radical **IV**. For the second cyclisation (Figure 1 c,d), the formation of **V** with the equatorial acetoxy group is only slightly favoured kinetically and thermodynamically. Thus, in good qualitative agreement with the experimental data, our analysis suggests that the preferred formation of the  $\beta$ -diastereomers is due to a much easier initial cyclisation that leads to diequatorial orientation of the  $-\text{OH}$  and  $-\text{OAc}$  groups.

The reactions of radicals **VII** and **IX**, which contain an equatorial or axial acetoxy group in the second ring to be formed, are analysed in Figure 2. The cyclisation reactions of **VII** and **IX** are revealed to be essentially equally efficient thermodynamically and kinetically (Figure 2 a,b). The ensuing formations of the final cyclohexyl radicals **VIII** and **X** are both thermodynamically favourable and kinetically feasible. Thus, in agreement with the experimental results (Table 3, entries 6, 8, and 9) cyclisation reactions that yield products with acetoxy groups in the B ring lead to mixtures of diastereomers from the diastereomeric mixture of substrates.

**Synthesis of natural products:** The cyclisation products **39–47** constitute highly valuable functionalised building blocks for the total synthesis of natural terpenoids with complex structures.

**Synthesis of sesterstatin 1 (1):** An especially attractive target to demonstrate the value of our methodology is sesterstatin 1 (**1**), isolated from the sponge *Hyrtios erecta*.<sup>[3a]</sup> This compound showed interesting activity against P-388 lymphocytic leukemia. To date, no previous synthesis of **1** has been reported. With the exception of the total synthesis of scalarinadiol,<sup>[21]</sup> other related scalaranes have been only prepared in a semisynthetic manner from natural sources, such as bicyclic terpenes sclareol or manool.<sup>[22]</sup> Our very short synthesis of **1** from **47** is depicted in Scheme 5.

First, **47** was transformed into tricarbonyl **48** in two steps (41%). This transformation involves two initial acetate hydrolysis reactions with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in methanol and a subsequent oxidation of the three hydroxy groups with DMP. Further oxidation of aldehyde **48** under Pinnick conditions ( $\text{NaClO}_2$ ) and esterification of the resulting acid with trimethylsilyldiazomethane gave tetracycle **49** (99%, 2 steps).<sup>[23]</sup> Lactone **50**

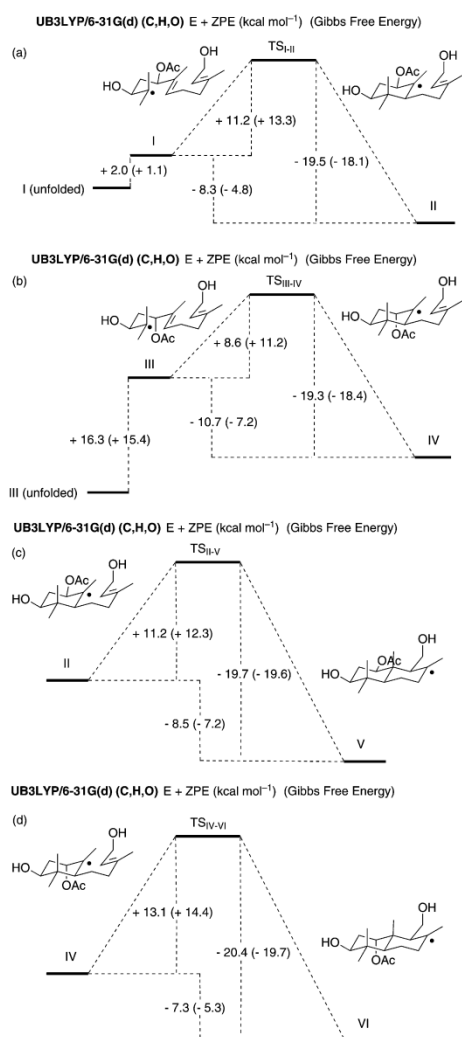


Figure 1. Activation and reaction energies calculated for cyclisation reactions of the model radicals **I** and **III**. TS=transition state, ZPE=zero-point energy.

was obtained from **49** by epoxidation of exocyclic alkene in **49** with MCPBA and a subsequent acid-catalysed lactonisation reaction using TsOH (46%, two steps).<sup>[11e,24]</sup> Finally, reduction of both ketones was realised with NaBH<sub>4</sub>. The 12-β and 12-α epimers (**57** and 43%, respectively) were obtained

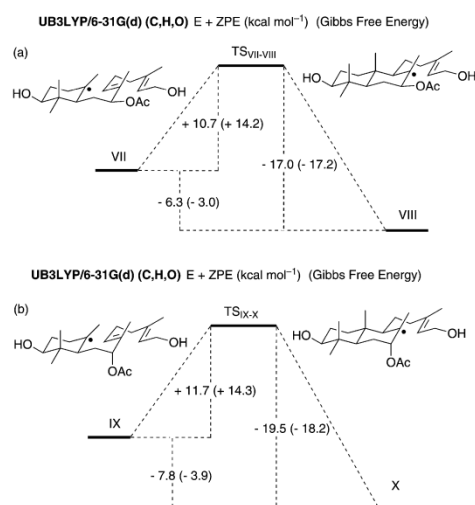


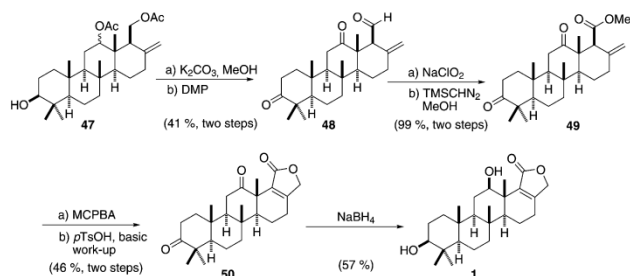
Figure 2. Activation and reaction energies calculated for cyclisation reactions of the model radicals **VII** and **IX**.

in a combined quantitative yield. No attempts to render this reduction stereoselective were undertaken to obtain material for an unambiguous assignment of the relative configuration of the natural product. The NMR spectroscopic data of the 12-β epimer perfectly matched those of sesterstatin 1.<sup>[3a]</sup> Thus, our synthesis also confirms the initially proposed structure. Moreover, the signals that correspond to C–D rings also match those described for scalarolide, a C3 deoxy derivative.<sup>[25]</sup> Interestingly, the axial hydroxy group of the 12-α epimer is present in other scalarane derivatives, such as phyllolactones A–E.<sup>[26]</sup> Thus, **47** is also a valuable potential building block for these natural products.

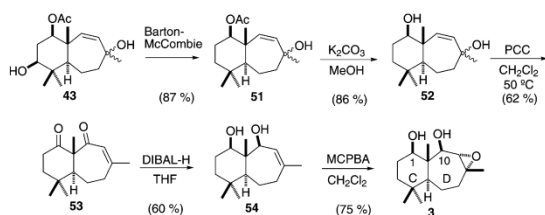
**Synthesis of C–D model compound 3:** Aspergilloxide (**2**) is a marine natural product isolated by Fenical and co-workers<sup>[3b]</sup> with an interesting structure, which has not been previously synthesised to date. Thus, the confirmation of the main features of its structure is highly desirable. To this end, we decided to prepare model compound **3** from bicyclisation product **43**, which should allow confirmation of the relative configuration of the C–D rings of aspergilloxide (**2**). Our synthetic sequence for the preparation of **3** from **43** is depicted in Scheme 6. It should be noted that the sequence is diastereoconvergent because both isomers of **43** are transformed into **3**.

Model compound **3** was obtained in only six steps from **43**. First, the hydroxy group at C3 was removed through a Barton–McCombie reaction.<sup>[27]</sup> Deacetylation of the C1 hydroxy group yielded diol **52**. A double oxidation reaction with concomitant oxidative rearrangement of the tertiary al-





Scheme 5. Synthesis of sesterstatin **1** from cyclisation product **47**. DMP = Dess–Martin periodinane, MCPBA = *meta*-chloroperbenzoic acid, TMS = trimethylsilyl, TsOH = *para*-toluenesulfonic acid.



Scheme 6. Synthesis of model compound **3** from cyclisation product **43**. DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride, PCC = pyridinium chlorochromate.

lylic hydroxy group at C7 was planned as a key step to obtain diketone **53**. Although such oxidative rearrangements are well known, only a very few examples have been reported that have used seven-membered cycloheptenols.<sup>[28]</sup> After some experimentation, we found that this transformation can be accomplished in acceptable yields using PCC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at reflux.<sup>[28a]</sup> Other oxidants, such as 2-iodoxybenzoic acid<sup>[28b]</sup> or 2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxide<sup>[28c]</sup> gave unsatisfactory results. Thus, key intermediate **53** could be obtained in 62% yield (two oxidation reactions). Diketone **53** was stereoselectively reduced to diol **54** by using DIBAL-H in THF.<sup>[29]</sup> Although the stereoselective epoxidation of **54** at the  $\alpha$ -face seemed challenging, a careful inspection of a 3D model of this compound suggested that the pseudoequatorial stereochemistry of the hydroxy group at C10 can induce the epoxidation reaction exclusively from the less-hindered  $\alpha$ -face of the double bond. Gratifyingly, this assumption turned out to be true and the corresponding epoxidation of alkene **54** gave desired **3** stereoselectively in 75% yield. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of **3** (Table 4) are identical to those of the C and D rings in aspergilloxide (**2**). Moreover, in our synthetic compound we could detect the same key NOE interactions (H1 with H5 and H13; H10 with H15 and H13; H9 with H11 and H14). This characterisation confirms the structure proposed by Fenical and co-workers.<sup>[3b]</sup>

Table 4. NMR data for key signals of C–D rings in **2** and **3**.

Position	<sup>1</sup> H NMR signals <sup>[a]</sup> [ $\delta$ , ppm]		<sup>13</sup> C NMR signals <sup>[a]</sup> [ $\delta$ , ppm]	
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	3.78 (dd, $J=11.4, 4.5$ Hz)	3.68 (m)	76.9	76.8
9	2.80 (d, $J=6.0$ Hz)	2.81 (d, $J=6.3$ Hz)	67.4	67.8
10	3.51 (d, $J=6.0$ Hz)	3.50 (d, $J=6.3$ Hz)	84.2	84.0
14	1.38 (s)	1.36 (s)	22.6	22.5

[a] NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub>.

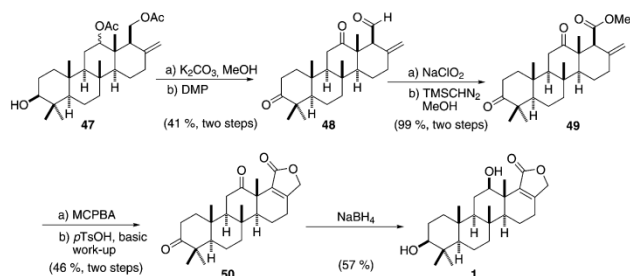
completed the first total synthesis of sesterstatin **1**, a C3 hydroxylated tetracyclic sesterterpenoid.

## Experimental Section

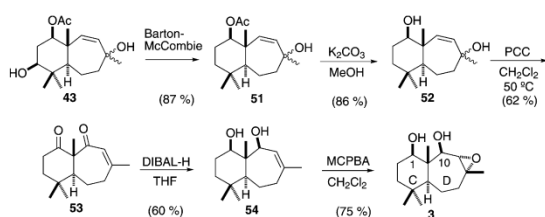
**General details:** Deoxygenated solvents and reagents were used for all reactions involving [TiClCp<sub>2</sub>]. THF was freshly distilled from Na, and

## Conclusion

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 Ti<sup>III</sup>-catalysed cyclisation reactions to allow the use of new functionalised starting epoxyterpenes, thus being complementary to our previous findings in Ti<sup>III</sup> 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 (**2**), thus confirming the previously proposed structure and have ac-



Scheme 5. Synthesis of sesterstatin **1** from cyclisation product **47**. DMP = Dess–Martin periodinane, MCPBA = *meta*-chloroperbenzoic acid, TMS = trimethylsilyl, TsOH = *para*-toluenesulfonic acid.



Scheme 6. Synthesis of model compound **3** from cyclisation product **43**. DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride, PCC = pyridinium chlorochromate.

lylic hydroxy group at C7 was planned as a key step to obtain diketone **53**. Although such oxidative rearrangements are well known, only a very few examples have been reported that have used seven-membered cycloheptenols.<sup>[28]</sup> After some experimentation, we found that this transformation can be accomplished in acceptable yields using PCC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at reflux.<sup>[28a]</sup> Other oxidants, such as 2-iodoxybenzoic acid<sup>[28b]</sup> or 2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxide<sup>[28c]</sup> gave unsatisfactory results. Thus, key intermediate **53** could be obtained in 62% yield (two oxidation reactions). Diketone **53** was stereoselectively reduced to diol **54** by using DIBAL-H in THF.<sup>[29]</sup> Although the stereoselective epoxidation of **54** at the  $\alpha$ -face seemed challenging, a careful inspection of a 3D model of this compound suggested that the pseudoequatorial stereochemistry of the hydroxy group at C10 can induce the epoxidation reaction exclusively from the less-hindered  $\alpha$ -face of the double bond. Gratifyingly, this assumption turned out to be true and the corresponding epoxidation of alkene **54** gave desired **3** stereoselectively in 75% yield. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of **3** (Table 4) are identical to those of the C and D rings in aspergilloxide (**2**). Moreover, in our synthetic compound we could detect the same key NOE interactions (H1 with H5 and H13; H10 with H15 and H13; H9 with H11 and H14). This characterisation confirms the structure proposed by Fenical and co-workers.<sup>[3b]</sup>

Table 4. NMR data for key signals of C–D rings in **2** and **3**.

Position	<sup>1</sup> H NMR signals <sup>[a]</sup> [ $\delta$ , ppm]		<sup>13</sup> C NMR signals <sup>[a]</sup> [ $\delta$ , ppm]	
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	3.78 (dd, $J=11.4, 4.5$ Hz)	3.68 (m)	76.9	76.8
9	2.80 (d, $J=6.0$ Hz)	2.81 (d, $J=6.3$ Hz)	67.4	67.8
10	3.51 (d, $J=6.0$ Hz)	3.50 (d, $J=6.3$ Hz)	84.2	84.0
14	1.38 (s)	1.36 (s)	22.6	22.5

[a] NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub>.

completed the first total synthesis of sesterstatin **1** (a C3 hydroxylated tetracyclic sesterterpenoid).

## Experimental Section

**General details:** Deoxygenated solvents and reagents were used for all reactions involving [TiClCp<sub>2</sub>]. THF was freshly distilled from Na, and

## Conclusion

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 Ti<sup>III</sup>-catalysed cyclisation reactions to allow the use of new functionalised starting epoxyolyprenes, thus being complementary to our previous findings in Ti<sup>III</sup> bioinspired terpenoid synthesis by using unfunctionalised epoxyolyprenes 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 (**2**), thus confirming the previously proposed structure and have ac-



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was freshly distilled from  $\text{P}_2\text{O}_5$ . The products were purified by flash chromatography on silica gel (Merck 50). Yields refer to analytically pure samples. NMR spectra were recorded on a NMR 400 MHz spectrometer. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra that matched those of the reported compounds: **7**,<sup>[12a]</sup> **8**,<sup>[30]</sup> **9**,<sup>[31]</sup> **12**,<sup>[12a]</sup> **13**,<sup>[30]</sup> and **45**.<sup>[32]</sup>

**General procedure for Barbier-type prenylation reactions of aldehydes mediated by  $\text{Ti}^{\text{III}}$ .** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of titanocene(IV) complex **11** (1.5 mmol, protocol A) or titanocene(IV) complex  $[\text{TiCl}_2(\text{iBuC}_2\text{H}_4)_2]$  (1.5 mmol, protocol B), and Mn dust (8 mmol) in an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of aldehyde (**7–10**; 1 mmol) in THF (2 mL) was added to the reaction mixture. Subsequently, a prenyl-type chloride (**4–6**; 2 mmol) was slowly added to the mixture, which was stirred for 3–12 h. The reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{KHSO}_4$  and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, the solution dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. Products **12–20** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques. The yields are reported in Table 1.

**General procedure for acetylation of polyrenes 12–20:** 4-Dimethylaminopyridine (1.2 mmol) and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.2 mmol) were added to a solution of the corresponding polyrene (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2–6 h. The solvent was removed, and products **21–29** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques. The yields are reported in Table 2.

#### General procedures for epoxidation of polyrenes 21–29:

**Procedure A:** MCPBA (1.1 mmol, 70% purity) was added to a solution of acetylated polyrene (**21**, **22**, **24**, or **25**) (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), and the mixture was stirred at 0 °C for 1–4 h. Then,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added, and the mixture was washed with 2N NaOH, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was removed. Products **30**, **31**, **33**, and **34** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques. The yields are reported in Table 2.

**Procedure B:** Powdered NBS (1.1 mmol) was gradually added to a solution of the corresponding polyrene (**23** or **26–29**; 1 mmol) in a mixture of THF/water (40 mL, 1:1) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min, diluted with EtOAc, washed with water, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then the solvent was removed. The residue was dissolved in  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in methanol (0.5 M, 5 mL) and stirred for 6 h at room temperature. This solution was diluted with EtOAc, washed with water, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) to yield epoxides **32** and **35–38**. The yields obtained are reported in Table 2.

**General procedure for  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -catalysed bioinspired cyclisation reactions:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of  $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$  (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) in 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), 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (4 mmol) was added to the reaction mixture, which was stirred for 16 h. The reaction was quenched with 2M HCl (except in the case of **43**, for which brine was used) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, the solution dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent removed. Products **39–47** obtained were isolated by flash chromatography of the residue (hexane/EtOAc) and characterised by spectroscopic techniques. The results are depicted in Table 3.

### Acknowledgements

We thank the Regional Government of Andalucía (project P09-FQM-4571), MICINN (project CTQ-2011.22455), and the SFB 624 (Templates-Functional Chemical Matrices) for financial support and the Centro de

Computación Científica-UAM for computation time. T.J. and A.M.-L. thank MICINN for their FPU fellowships, and S.P.M. thanks the Regional Government of Andalucía for her fellowship.

- [1] a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–49, and earlier reviews cited therein; 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, and reviews cited therein.
- [2] 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.
- [3] 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. Cuetto, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1583–1585.
- [4] a) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930–2952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833; b) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756.
- [5] One interesting solution is based on controlled C–H activation processes of the terpenic parent structures; unfortunately, this approach is not general now, and all the positions of the terpenic skeleton cannot be functionalised: a) D. H. R. Barton, S. D. Bèvière, D. R. Hill, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2665–2670; b) N. Komiyama, T. Naota, S. I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1633–1636; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270; d) K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9885–9888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705–9708; e) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, *327*, 566–571; f) M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 216–222; g) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807–809. For a recent review, see: h) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422–3435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374.
- [6] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; c) A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523–1533; d) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311; e) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- [7] a) R. Breslow, S. S. Olin, J. T. Groves, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1837–1840; b) J. Y. Lallemand, M. Julia, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4461–4464.
- [8] J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537.
- [9] For seminal papers about titanocene chemistry, see: a) T. V. Rajan-Babu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [10] Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, generated in situ by stirring commercial  $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$  with Zn or Mn dust in THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer  $[\text{TiClCp}_2]$  and the dinuclear species  $[\text{TiClCp}_2]_2$ ; see: a) R. J. Enemark, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095–2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; c) A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371; we usually represent this complex as  $[\text{TiClCp}_2]$  for the sake of clarity.
- [11] a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; b) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293–4296; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806; d) J. Justi-

- cia, 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; e) J. Justicia, J. F. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718; f) J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazzi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576; g) A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151–2154; h) A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett* **2006**, 927–929; i) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127.
- [12] a) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazzi, N. Fuentes, M. Paradis, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. F. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3774–3791. For related Barbier-type reactions: b) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629; c) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295–2300; d) 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.
- [13] a) A. Gansäuer, M. Moschiöni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923–1927; b) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673–2676; c) T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Murguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248; d) M. Paradis, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Gienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616–3619; e) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Latoni, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.
- [14] It is worth noting that closely related complexes with simple alcohols and carboxylates as ligands did not show such chemoselectivity; for key references about the reactivity of complex **11**, see: a) A. Gansäuer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11623–11623; b) T. Klawonn, A. Gansäuer, I. Winkler, T. Lauterbach, D. Franke, R. J. M. Nolte, M. C. Feiters, H. Börner, J. Hentschel, K. H. Dötz, *Chem. Commun.* **2007**, 1894–1895; c) A. Gansäuer, I. Winkler, D. Worgull, T. Lauterbach, D. Franke, A. Selig, L. Wagner, A. Prokop, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4160–4163; d) A. Gansäuer, I. Winkler, D. Worgull, D. Franke, T. Lauterbach, A. Okkel, M. Nieger, *Organometallics* **2008**, *27*, 5699–5707; e) A. Gansäuer, I. Winkler, T. Klawonn, R. J. M. Nolte, M. C. Feiters, H. Börner, J. Hentschel, K. H. Dötz, *Organometallics* **2009**, *28*, 1377–1382.
- [15] Although the reaction can be carried out with unprotected hydroxy groups, it takes place in lower yields; in any case, the protection allows discrimination between the different hydroxy groups in the final cyclic structure.
- [16] F. E. van Tamelen, A. Stormi, F. J. Hessler, M. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295–3297.
- [17] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, Germany, **1996**, pp. 77–82.
- [18] For a discussion about stereoselectivity in Ti<sup>III</sup>-mediated cyclisation reactions, see: A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074–4078.
- [19] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, Revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**.
- [20] It is worth noting that in these computational studies we focussed on the characteristics of the polyprene cyclisation; therefore, potential template effects have not been considered: a) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schnakenburg, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9044–9047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882–8885; b) A. Gansäuer, A. Greb, I. Huth, D. Worgull, K. Knebel, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10791–10796.
- [21] E. J. Corey, G. Luo, L. S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927–9928.
- [22] a) N. Ungur, V. Kuleitki, M. Gavagnin, F. Castelluccio, P. F. Vlad, G. Cimino, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10159–10165; b) M. Grinco, V. Kuleitki, N. Ungur, W. Jankowski, T. Chojnacki, P. F. Vlad, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1223–1229; c) V. Kuleitki, N. Ungur, M. Gavagnin, F. Castelluccio, G. Cimino, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7617–7623; d) H. N. Kamel, Y. B. Kim, J. M. Rimoldi, F. R. Fronczek, D. Ferreira, M. Slattery, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1492–1496; e) X. J. Meng, Y. Liu, W. Y. Fan, B. Hu, W. Du, W. P. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4983–4985; f) S. K. Hua, J. Wang, X. B. Chen, Z. Y. Xu, B. B. Zeng, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1142–1144; g) Z. L. Wang, Z. G. Zhang, H. G. Li, W. P. Deng, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6939–6943; h) W. Y. Fan, Z. L. Wang, H. C. Li, J. S. Fossey, W. P. Deng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2961–2963.
- [23] 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*, 3655–3643.
- [24] B. Zhou, X. Li, H. Tang, Z. Miao, H. Feng, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3176–3179.
- [25] R. P. Walker, J. E. Thompson, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4916–4919.
- [26] L. Chee Chang, S. Otero-Quintero, G. M. Nicholas, C. A. Bewley, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5731–5738.
- [27] a) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Iaszberenyi, *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**, *39*, 1413–1432.
- [28] 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. Torizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4715–4718.
- [29] M. C. Carreño, M. J. Sanz-Cuesta, F. Colobert, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3537–3540.
- [30] G. R. Labadie, R. Viswanathan, C. D. Foulter, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9291–9297.
- [31] A. F. Barrero, J. F. Oúñez del Moral, M. del Mar Herrador, E. M. Sánchez, J. E. Arteaga, *J. Mex. Chem. Soc.* **2006**, *50*, 149–156.
- [32] E. E. van Tamelen, R. G. Nadeau, *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 197–218.

Received: May 2, 2012

Published online: August 24, 2012



## E. BREAK-JUNCTION STUDIES ON HETEROCYCLE-BASED OPES: INFLUENCE IN THE CONDUCTANCE AND LINKING PROPERTIES.

One of the desired advantages that single electron transport through organic molecules can have is that the behavior or nature of the organic compound can influence the conductance of the circuit. Theoretically, if a single molecular wire could have different conductance states novel overcoming *in silico* technology could be reached. A straightforward and simple procedure to achieve this objective would be to design a molecular wire with two different anchoring groups able to tune the conductivity in contact to the metallic electrode. If the most frequent sulfur to gold interaction is one of the anchoring groups a different atom from sulfur has to be the second. For this purpose, we have synthesized and studied the conductance by STM-BJ of six thiomethyl OPE derivatives with three aromatic rings in which the central benzene ring has been replaced by sulfur or nitrogen heterocycles that could act as a second anchoring group. As a matter of fact, when pyrazine and pyrimidine derivatives are employed two conductance peaks are observed differing an order of magnitude between them. We have synthesized three shorter derivatives to prove that the high conductance peak corresponds to the anchoring of the heterocyclic ring to the gold whereas the low conductance one corresponds to the anchoring of the molecule by the two thiomethyl ethers. DFT calculations support all these experimental results. On one hand similar transmission curves are observed for the heterocyclic OPE family and on the other hand only pyrimidine and pyrazine (not pyridazine) derivatives are able to coordinate two nitrogens to gold simultaneously, fact that could explain the second conductance peak observed in these cases. Additionally, the possibility of introducing nitrogen atoms in the structure of OPEs allows the modulation of the conductivity by changing the pH or coordinating to metals.



## LIST OF PUBLICATIONS FROM THE PHD PERIOD

- ✓ *Mixed disproportionation versus radical trapping in titanocene(III)-promoted epoxide openings.* J. Justicia, T. Jiménez, **S. P. Morcillo**, J. M. Cuerva, J. E. Oltra *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 10837.
- ✓ *Mild method for the selective esterification of carboxylic acids based on the Garegg-Samuelsson reaction.* **S. P. Morcillo**, L. Álvarez de Cienfuegos, A. J. Mota, J. Justicia, R. Robles, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2277.
- ✓ *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.* T. Jiménez, **S. P. Morcillo**, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J.M. Cuerva, *Chemistry* **2012**, *18*, 12825.
- ✓ *Thermally Driven Nanofuses Based on Organometallic Rotors.* A. J Mota, L. Álvarez de Cienfuegos, **S. P Morcillo**, N. Fuentes, D. Miguel, S. Rodríguez-Bolívar, F. M. Gómez-Campos, D. J Cárdenas, J. M. Cuerva, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 3857.
- ✓ *Highly regioselective and chemoselective titanocene mediated Barbier-type allylation reactions.* **S. P. Morcillo**, A. Martínez-Peragón, V. Jakoby, A. J. Mota, C. Kube, J. Justicia, J. M Cuerva, A. Gansäuer, *Chem. Comm* **2013**, *50*, 2211.
- ✓ *Recent applications of Cp<sub>2</sub>TiCl in natural product synthesis.* **S. P Morcillo**, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Frontiers in Organic Chemistry* **2014**, *1*, 15.
- ✓ *Ti(III)-catalyzed cyclizations of ketoepoxypolyprenes: Control over the number of rings and unexpected stereoselectivities.* **S. P. Morcillo**, D. Miguel, S. Resa, A. Martín-Lasanta, A. Millán, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, J. Justicia, J. M. Cuerva *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6943.
- ✓ *Break-junction studies on heterocycle-based OPEs: influence in the conductance and linking properties.* D. Miguel, **S. P. Morcillo**, L. Álvarez de Cienfuegos, L. A. Zotti, E.

Leary, R. Jurado, A. Martín-Lasanta, D. J. Cárdenas, G. Rubio-Bollinger, N. Agrait, M. T. González, J. M. Cuerva, *manuscript in preparation*.

*Conformationally rigid helical OPEs.* **S. P. Morcillo**, D. Miguel, J. Justicia, A. J. Mota, A. M. Echavarren, M. Ribagorda, M. C. Carreño, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *manuscript in preparation*.