

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**



**UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**“Estudio de reacciones radicalarias entre epóxidos y sulfonas promovidas por Titanoceno. Síntesis de un fragmento molecular de Azadiradiona”**

**Soledad Encinas Madrazo**

**2014**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**



**VNiVERSiDAD**  
**D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**“Estudio de reacciones radicalarias entre epóxidos y sulfonas promovidas por Titanoceno. Síntesis de un fragmento molecular de Azadiradiona”**

**Memoria presentada por Soledad Encinas Madrazo para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Salamanca.**

**En Salamanca, Enero de 2014**

**Soledad Encinas Madrazo**





VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**Departamento de Química Orgánica  
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

D. Alfonso Fernández Mateos, Catedrático de Química Orgánica, y D<sup>a</sup>. Rosa Rubio González, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca,

**CERTIFICAN:**

Que la Licenciada en Química, Soledad Encinas Madrazo ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, el trabajo titulado "Estudio de reacciones radicalarias entre epóxidos y sulfonas promovidas por Titanoceno. Síntesis de un fragmento molecular de Azadiradiona", que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Salamanca, Enero 2014.

Fdo. Dr. D. Alfonso Fernández Mateos Fdo. Dra. D<sup>a</sup>. Rosa Rubio González



Este trabajo ha sido realizado en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección del Dr. D. ALFONSO FERNÁNDEZ MATEOS y de la Dra. Doña ROSA RUBIO GONZÁLEZ a quienes deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su dirección y constante ayuda a lo largo de todos estos años.



## ABREVIATURAS

**ABCC:** 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo)

**ABCVA:** 4,4'-azobis(ácido-4-cianovalérico)

**AcONa:** Acetato sódico

**AIBN:** Azobisisobutironitrilo

**AcOEt:** Acetato de Etilo

**CatBH:** Catecol Borano

**1,4-CHD:** 1,4-ciclohexadieno

**CIDNP:** RMN de polarización dinámica nuclear inducida químicamente

**Coll·HCl:** Clorhidrato de Colidina

**Coll:** Colidina

**Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>:** dicloruro de titanoceno

**Cp<sub>2</sub>TiCl:** cloruro de titanoceno

**d:** doblete

**dd:** doble doblete

**ddd:** doble doblete de dobletes

**dt:** doble triplete

**DLP:** Peróxido de dilaurilo

**DMAP:** Dimetilaminopiridina

**DME:** Dimetoxietano

**eq:** Equivalentes

**ESR:** Resonancia de Spin Electrónico

**Et<sub>2</sub>O:** Dietil éter

**EWG:** Grupo atractor de electrones

**GC:** Cromatografía de gases

**HMBC:** *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*

**HMPA:** Hexametil fosforamida

**HMQC:** *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*

**HPLC-UV:** Cromatografía de líquidos de alta presión con detector ultravioleta

**IE:** Intensidad Relativa

**LUMO:** Orbital molecular desocupado de más baja energía

**m:** multiplete  
**mCPBA:** Ácido *meta*-cloroperbenzoico  
**MCR:** Reacción multicomponente  
**MeOH:** Metanol  
**MS:** Espectrometría de Masas  
**MsCl:** cloruro de mesilo o cloruro de metanosulfonil  
**PCC:** Clorocromato de piridinio  
**pTsOH:** Ácido *para*-toluensulfónico  
**Py:** 2- piridil  
**Pyr:** piridina  
**q:** cuartete  
**Reacción de HWE:** Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons  
**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear  
**s:** singlete  
**SOMO:** Orbital molecular ocupado por un solo electrón  
**t:** Triplete  
**TLC:** Cromatografía en capa fina  
**TMSCl:** Cloruro de trimetilsililo  
**trig:** trigonal  
**TTMSS:** tris(trimetilsilil)silano  
**TMED:** tetrametiletildiamina

## Índice:

<b>1. Introducción</b>	<b>1-39</b>
1.1- Obtención de Radicales	2
1.2- Radicales a partir de epóxidos	4
1.3- El cloruro de titanoceno en la apertura radicalaria homolítica de epóxidos	8
1.4- Aportaciones más importantes de nuestro grupo a las reacciones radicalarias promovidas por Cp <sub>2</sub> TiCl	13
• Adición Radicalaria a Carbonilos:	13
• Adiciones Radicalarias sobre Nitrilos	14
1.5- Aplicaciones de la apertura homolítica de epóxidos con Cp <sub>2</sub> TiCl en procesos sintéticos	15
1.6-Otras aplicaciones del Cp <sub>2</sub> TiCl	20
<b>2. Métodos y resultados</b>	<b>40-160</b>
<b>A. Acoplamiento intermoleculares de epóxidos y vinilsulfonas</b>	
<b>2.A.1- Antecedentes</b>	<b>25</b>
2.A.1.1- Antecedentes de reacciones radicalarias con vinilsulfonas como aceptores	25
2.A.1.2- Antecedentes de reacciones intermoleculares de radicales producidos a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno	36
Reacciones estequiométricas	36
Reacciones catalíticas	38
<b>2.A.2- Resultados y discusión</b>	<b>39</b>
2.A.2.1-Estudio básico de reacciones de adición	39
2.A.2.2- Estudio estereoquímico del acoplamiento epóxido-vinilsulfona con derivados de ciclohexano rígidos	59
2.A.2.3- Estudios cinéticos	66
2.4- Reacciones radicalarias con vinilsulfonas β-sustituidas	72
Vinilsulfonas β-alkil sustituidas	72
Vinilsulfonas β-Arilsustituidas	73

2.A.2.5- Reacciones de óxido de cicloocteno con vinilsulfonas	75
Estudio cinético de las reacciones de abstracción de hidrógeno	84
2.A.2.6- Reacciones de tres componentes	86
<b>2.A.3- Conclusiones</b>	92
<b>B. Acoplamientos intermoleculares de epóxidos y alilsulfonas</b>	
<b>2.B.1- Antecedentes</b>	95
2.B.1.1- Antecedentes de reacciones radicalarias con alilsulfonas como aceptores	95
<b>2.B.2- Resultados y discusión</b>	103
2.B.2.1- Estudio con fenilalilsulfona	103
2.B.2.2- Reacciones con alilsulfonas sustituidas	106
2.B.2.3- Reacciones con otras sulfonas activadas	111
<b>2.A.3- Conclusiones</b>	115
<b>C. Acoplamientos intramoleculares de epóxidos y sulfonas insaturadas</b>	
<b>2.C.1- Antecedentes</b>	117
2.C.1.2- Antecedentes de reacciones radicalarias intramoleculares con vinilsulfonas como aceptores	117
2.C.1.2- Antecedentes de reacciones intramoleculares de radicales producidos a partir de epóxidos con Cp <sub>2</sub> TiCl	120
<b>2.C.2- Resultados y discusión</b>	122
<b>2.C.3- Conclusiones</b>	132
<b>D. Síntesis del fragmento BCDE de Azadiradiona</b>	
<b>2.D.1- Introducción</b>	135
<b>2.D.2- Resultados y discusión</b>	137
2.D.2.1- Obtención del epoxinitrilo insaturado <b>181</b>	140
2.D.2.2- Ciclación radicalaria en cascada	143
2.D.2.3- Expansión del anillo D	146

2.D.2.4- Introducción del anillo E	149
2.D.2.5- Funcionalización del carbono C <sub>16</sub>	151
2.D.2.6- Creación del doble enlace C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	153
2.D.2.7- Resumen	157
<b>2.D.3- Conclusiones</b>	<b>160</b>
<b>3. Parte experimental</b>	<b>161-282</b>
Consideraciones generales	161
Acoplamiento epóxido-vinilsulfonas	167
Acoplamiento epóxido-alilsulfonas	227
Reacciones intermoleculares	249
Síntesis del fragmento BCDE de Azadiradiona	261
<b>Anexo I: Síntesis de Productos de Partida</b>	<b>283</b>
<b>Anexo II: Síntesis de sulfonas</b>	<b>305</b>
<b>Anexo III: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C</b>	<b>353</b>
<b>Anexo IV: Rayos X</b>	<b>579</b>
<b>Anexo V: Correlaciones C-H</b>	<b>587</b>
<b>Moléculas</b>	<b>595</b>
<b>Referencias</b>	<b>607</b>



# ***1. Introducción***



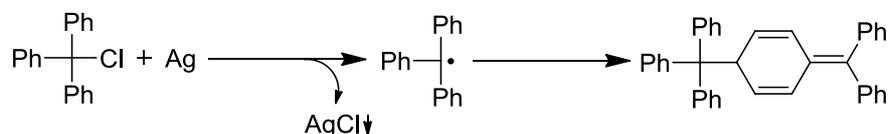
Los radicales son especies químicas (átomos, moléculas o complejos) que tienen un electrón impar. Esta característica les confiere una manera de reaccionar única.

En la actualidad, los radicales han adquirido una notable importancia industrial y teórica, ya que están implicados en reacciones iniciadas por luz, como la fotosíntesis, o en procesos de oxidación, como la respiración, y en otras reacciones vitales. También intervienen en procesos de importancia industrial como la obtención de plásticos o fibras.<sup>1</sup>

Aunque se conocen algunos radicales persistentes, es decir, estables en atmósfera de oxígeno o de otros compuestos a distintas temperaturas, la mayoría son muy reactivos. En general, la vida media de un radical no persistente es de  $1\mu\text{s}$ , lo cual implica un alto potencial reactivo. Las reacciones más frecuentes de los radicales son abstracción de hidrógeno u otros átomos de las moléculas próximas, adición de oxígeno atmosférico o de otras moléculas insaturadas (alquenos, alquinos), dimerización y dismutación.<sup>1</sup>

Uno de los métodos más empleados para la caracterización de radicales es la resonancia de espín electrónico (ESR), que detecta la transición de un electrón entre niveles de energía asociados a las dos orientaciones posibles del espín en un campo magnético.<sup>2</sup> También se ha empleado para observar los procesos radicalarios una técnica de RMN denominada “polarización dinámica nuclear inducida químicamente” (CIDNP), aunque no es tan general como la ESR. En los casos en los que se produce la polarización se observa una fuerte perturbación de la intensidad de las señales de RMN de algunos productos al formarse las especies radicalarias.<sup>3</sup>

El origen del conocimiento de los radicales se remonta a 1900, cuando M. Gomberg hizo reaccionar cloruro de trifenilmetano con plata.<sup>4</sup> Esta reacción proporcionó la primera evidencia de un intermedio de reacción distinto a todos los conocidos hasta entonces, que se denominó **radical libre**, y más recientemente sólo radical.



Esquema 1

---

<sup>1</sup> WA Prior *Free Radicals* McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.

<sup>2</sup> JK Kochi *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, 5, 189.

<sup>3</sup> R Kortein *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, 5, 319.

<sup>4</sup> M Gomberg *Chem. Ber.* **1900**, 33, 3150-3163.

El progreso en el conocimiento de la reactividad de los radicales ha sido lento. Prácticamente desde 1900 hasta 1975 no se conocen apenas aplicaciones en síntesis, si exceptuamos las reacciones industriales de polimerización. Esto es debido a que, en estos años, los químicos sintéticos consideraban a los radicales como especies demasiado reactivas para dar lugar a reacciones limpias y controladas, con resultados predecibles<sup>5</sup>. Merecen destacarse los trabajos de D. H. Hey, M. S. Kharasch y P. J. Flory, publicados hacia 1937,<sup>6</sup> que contribuyeron al conocimiento de la reactividad de estos intermedios con un electrón impar, pero es difícil encontrar muchos más trabajos que cubran el tema.

Sin embargo, desde 1980 el progreso en el conocimiento y aplicación de la química de los radicales ha sido tal que ha llegado a ser una de las áreas de la química orgánica de crecimiento más rápido en cantidad y calidad. La importancia del tema se ve reflejada en el número y la variedad de publicaciones, tanto de libros monográficos como de artículos en revistas científicas.<sup>5,7</sup>

### 1.1- Obtención de Radicales

De forma general, podemos afirmar que los procedimientos de generación de radicales son fundamentalmente de tres tipos:

- 1) Ruptura térmica o fotoquímica de peróxidos (R-O-O-R) y de azocompuestos (R-N=N-R):

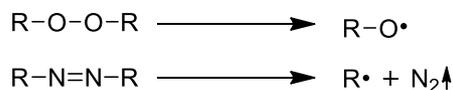
Los radicales generados en estos procesos sirven para iniciar otros, generalmente adiciones en cadena, pero no participan en las fases de propagación y terminación.

---

<sup>5</sup> *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry* (Ed. D Crich), **2009**, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom.

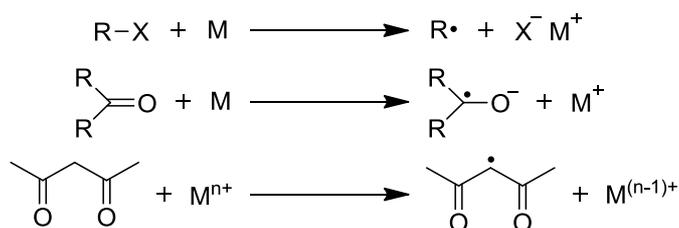
<sup>6</sup> a) DH Hey, WA Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208; b) MS Kharasch, H Engelmann, FR Mayo *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288-302; c) PJ Flory *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241-253.

<sup>7</sup> a) B Giese *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds* Pergamon Press: Oxford, **1986**; b) DP Curran *Synthesis* **1988**, 417-439; c) DP Curran *Synthesis* **1988**, 489-513; d) CP Jasperse, DP Curran, TL Fevig *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286; e) WB Motherwell, D Crich *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**; f) J Fossey, D Lefort, J Sorba *Free Radicals in Organic Chemistry* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**; g) DP Curran, NA Porter, B Giese *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH: New York, **1996**; h) *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 1-2 (Eds.: P Renaud, M Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; i) SZ Zard *Radical Reactions in Organic Synthesis* Oxford University Press, Oxford **2003**; j) C Ollivier, P Renaud *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434; k) A Studer, S Amrein, *Synthesis* **2002**, 835-849.



**Esquema 2**

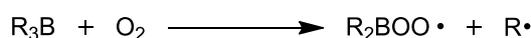
- 2) Transferencia de un electrón desde un metal o complejo organometálico a un compuesto orgánico o viceversa:



**Esquema 3**

El proceso es estequiométrico. No hay reacciones en cadena.

- 3) Reacción de un trialquilborano con oxígeno triplete.<sup>7j</sup>



**Esquema 4**

Si nos centramos un poco más en la generación de radicales con fines prácticos, para su aplicación a la formación de enlaces C-C, podemos hablar de dos tipos de procedimientos: *procedimientos en cadena* y *procedimientos redox*.<sup>7</sup>

En los *procedimientos en cadena* el mecanismo general de reacción sería el siguiente: se inician con la generación de un radical con peróxidos o AIBN; continúan con una etapa de propagación en la que el radical reacciona con los sustratos (generalmente halogenuros de alquilo, arilo, sulfuros, sulfóxidos o tiohidroxamatos) y finalizan con una eliminación o acoplamiento de radicales. Este tipo de reacción constituye uno de los procedimientos radicalarios más utilizados en síntesis orgánica: el método del hidruro de tributilestano e hidruros análogos

Los *procedimientos redox* o de transferencia de electrones, por su parte, son aquellos procesos en los que se produce una transferencia de electrones estequiométrica. Esta transferencia puede ser reductora<sup>8</sup> (el reactivo transfiere electrones al sustrato, como ocurre por ejemplo con el yoduro de samario (II)<sup>8a</sup>), u

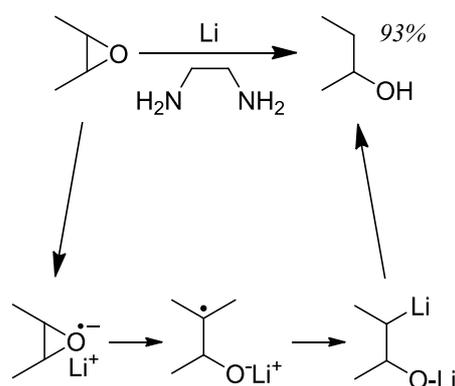
<sup>8</sup> a) GA Molander *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29-68; b) N Bashir, B Patro, JA Murphy en *Advances in free radical chemistry* vol. 2 (Ed. SZ Zard), **1999**, 123-150.

oxidante<sup>9</sup> (el sustrato, generalmente un compuesto dicarbonílico, transfiere electrones al reactivo. Por ejemplo, las reacciones con acetato de manganeso<sup>9a</sup>).

### 1.2- Radicales a partir de epóxidos

Además de los sustratos mencionados, también se han empleado los epóxidos como productos de partida para generar radicales.<sup>10</sup> Estos heterociclos de tres átomos tienen una tensión de anillo muy elevada que los hace propensos a la apertura. Además, son muy asequibles a partir de alquenos y en los últimos años se han descrito varios procedimientos para obtenerlos de forma enantioselectiva.<sup>11</sup>

Uno de los primeros ejemplos de ruptura homolítica de epóxidos por transferencia de electrones fue descrito por A. Birch en 1950, que determinó que por reacción con litio metálico en etilendiamina los epóxidos producen alcoholes.<sup>12</sup>



Esquema 5

La reacción comienza con la transferencia de un electrón para dar un radical-anión que evoluciona por apertura hacia un β-litio oxilitio derivado, que por

<sup>9</sup> a) BB Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363; b) BB Snider, BA McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217-6223; c) A Citterio, A Cerati, R Sebastiano, C Finzi *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1289-1292; d) A D'Annibale, A Pesce, S Resta, C Trogolo *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1829-1832.

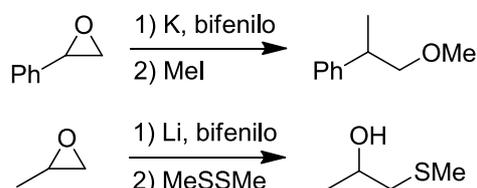
<sup>10</sup> a) JJ Li *Tetrahedron* **2001**, 57, 1-24; b) A Gansäuer, T Lauterbach, S Narayan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556-5573.

<sup>11</sup> T Katsuki, VS Martin *Org. React.* **1996**, 48, 1.

<sup>12</sup> A Birch *J. Proc. R. Soc. New South Wales* **1949**, 83, 245-250.

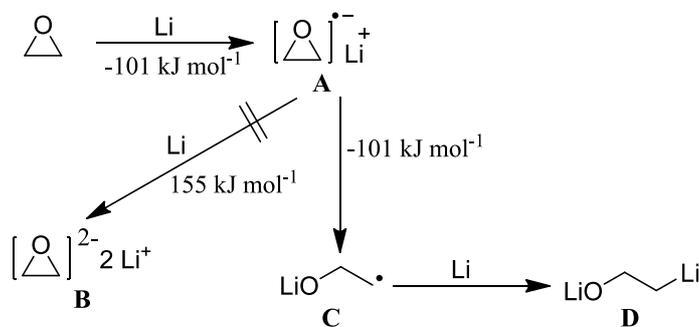
hidrólisis produce el alcohol. Este ejemplo tiene limitaciones sintéticas debido a que el medio prótico inhibe la reacción con otros electrófilos.

E. Bartman en 1986 llevó a cabo la reacción de apertura de epóxidos bajo condiciones no próticas empleando como reactivos de transferencia de electrones una mezcla de litio o potasio y bifenilo. Sin embargo, los intermedios  $\beta$ -litio oxilitio resultaron inestables térmicamente, por lo que las reacciones con electrófilos tenían que efectuarse a  $-90^{\circ}\text{C}$ . Así, sólo pudieron emplearse para atrapar estos litioderivados electrófilos muy reactivos como  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{MeI}$  o  $\text{R-S-R}$ .<sup>13</sup>



Esquema 6

Un estudio teórico de la reacción de apertura de epóxidos con litio llevado a cabo por K. N. Houk y col. indica que el intermedio clave es el radical anión **A** (Esquema 7).<sup>14</sup> La apertura posterior para dar **C** es isotérmica e irreversible, mientras que el dianión **B** no se forma nunca.

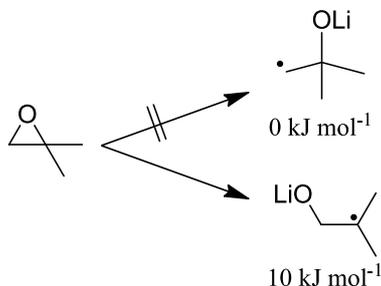


Esquema 7

En el mismo estudio se determinó que en los epóxidos asimétricos la apertura es regioselectiva -aunque no de manera absoluta- a favor del alcóxido terciario por  $10 \text{ kJmol}^{-1}$  de diferencia respecto del alcóxido primario. Estas deducciones teóricas quedaron corroboradas por resultados experimentales obtenidos anteriormente por otros grupos.

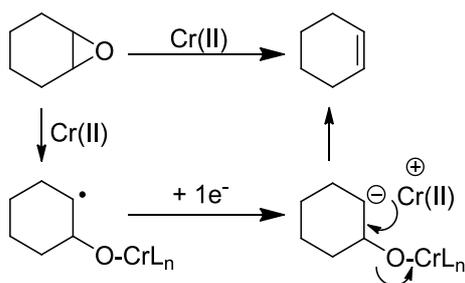
<sup>13</sup> E Bartmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 653-654.

<sup>14</sup> AE Dorigo, KN Houk, TJ Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976-8978.



Esquema 8

Diferentes investigadores han descrito otros procedimientos de apertura homolítica de epóxidos posteriores al de A. Birch. Por ejemplo J. K. Kochi<sup>15</sup> en 1968 describió un procedimiento con  $\text{CrCl}_2$  y, más recientemente, H. B. Kagan, G. A. Molander y col. han descrito distintos procedimientos con yoduro de samario<sup>8a,16</sup>.



Esquema 9

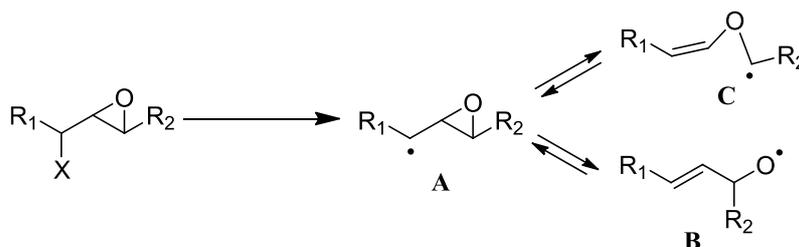
Sin embargo, en ambos casos el radical resultante de la apertura reacciona más rápidamente con el reductor que con otras moléculas orgánicas, por lo que el procedimiento no es útil para formar enlaces C-C por vía radicalaria.

Como ya hemos comentado, la alta tensión del anillo facilita la ruptura radicalaria de los epóxidos y, por ende, amplía grandemente su potencial sintético. Una de las estrategias más empleadas con fines sintéticos para conseguir la apertura de epóxidos por vía radicalaria ha sido el uso de un radical precursor,

<sup>15</sup> JK Kochi, DM Singleton, LJ Andrews *Tetrahedron* **1968**, 24, 3503-3515.

<sup>16</sup> a) HB Kagan, JL Namy *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573-6614; b) HB Kagan *New J. Chem.* **1990**, 14, 453; c) JA Soderquist *Aldrichimica Acta.* **1991**, 24, 15-23; d) GA Molander, CR Harris *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307-338; e) T Skrydstrup *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345-347; f) A Krief, AM Laval *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745-777; g) P Girard, JL Namy, HB Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698; h) M Matsukawa, T Tabuchi, J Inanaga, M Yamaguchi *Chem. Lett.* **1987**, 2101-2102; h) HB Kagan *J. Alloy. Compd.* **2006**, 408-412, 421-426.

el radical epoxicarbinilo **A** (**Esquema 10**). Este radical puede ser generado a partir de epóxidos  $\alpha$ -sustituídos ( $\alpha$ -hidroxiepóxidos,  $\alpha$ -haloepóxidos...) por diferentes métodos, siendo el más extendido (aunque no el único) la combinación de hidruros de estaño y AIBN.<sup>10</sup>



**Esquema 10**

Según observamos en el esquema, el radical **A** puede evolucionar de dos maneras. Por una parte puede producirse la ruptura del enlace C-O para dar lugar a un radical alcoxilo **B**. Por otra, también se puede formar otro tipo de radical por ruptura del enlace C-C, el oxiradical **C**. Los tres radicales están en equilibrio, y aunque los cálculos *ab initio* predicen que **C** es más estable que **B**, el estado de transición que conduce a **B** es de menor energía, por lo que desde el punto de vista cinético **B** es el favorecido, como se observa experimentalmente. En general, **B** es el intermedio mayoritario cuando  $R_2$  es hidrógeno o alquilo, mientras que el radical **C** se puede formar cuando  $R_2$  es vinilo, arilo o acilo.<sup>8,10</sup>

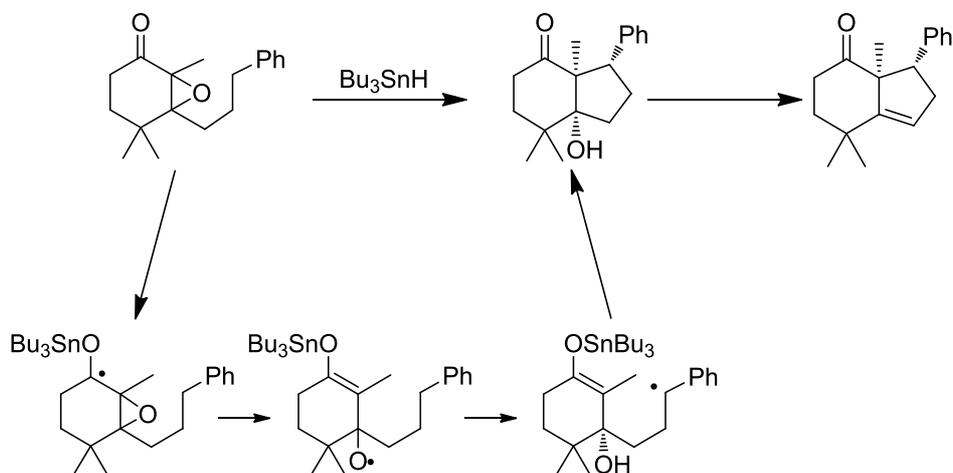
Aunque el radical alcoxilo **B** fue reconocido ya en 1960 por R. J. Gritter,<sup>17</sup> las primeras aplicaciones sintéticas se produjeron muchos años después, a principios de 1990. Una de las aplicaciones más interesantes de esta apertura radicalaria de epóxidos a partir de un radical epoxicarbinilo precursor ha sido descrita por V. H. Rawal, dirigida a la obtención de un compuesto bicíclico como modelo de síntesis de cardiotónicos.<sup>18</sup>

También en nuestro equipo hemos aplicado anteriormente la formación de radicales oxiranilcarbinilo obtenidos a partir de  $\alpha$ -cetoepóxidos a la síntesis de fragmentos CDE de limonoides con función oxigenada en la posición C-12.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> EC Sabatino, RJ Gritter *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3437-3340.

<sup>18</sup> VH Rawal, RC Newton, V Krishnamurthy *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5181-5183.

<sup>19</sup> a) AI Ramos Silvo *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**; b) A Fernández-Mateos, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds *Tetrahedron* **2006**, 62, 7809-7816.



Esquema 11

### 1.3- El cloruro de titanoceno en la apertura radicalaria homolítica de epóxidos

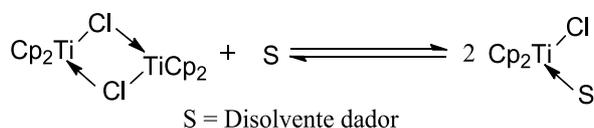
A pesar del enorme potencial que tienen estas reacciones en la síntesis de compuestos orgánicos, su uso está limitado debido, por una parte, a la toxicidad de los reactivos de estaño utilizados en la formación de radicales, y por otra, a las dificultades encontradas en la separación de los compuestos de estaño de los productos obtenidos. Estos motivos han estimulado la búsqueda de procedimientos alternativos para la generación de radicales a partir de epóxidos.

Dentro de esta búsqueda, W. A. Nugent y T. V. RajanBabu descubrieron en 1988 un compuesto de titanio (III) que promovía la apertura reductora de epóxidos, y, a diferencia de los otros reactivos descritos anteriormente, el radical  $\beta$ -metaloxi producido podía ser atrapado (por alquenos, yodo, etc.) o reducido al correspondiente anión según fueran las condiciones empleadas en la reacción.<sup>20</sup>

El reactivo empleado para inducir la homólisis de epóxidos es el cloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (III),  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , sólido amarillo verdoso descrito por M. L. H. Green.<sup>21</sup> En estado sólido el complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  existe como dímero, pero en presencia de disolventes dadores de electrones el dímero se disocia para dar monómeros, que pueden considerarse como radicales metálicos solvatados.

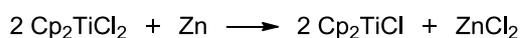
<sup>20</sup> WA Nugent, TV RajanBabu *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

<sup>21</sup> MLH Green, CR Lucas *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.



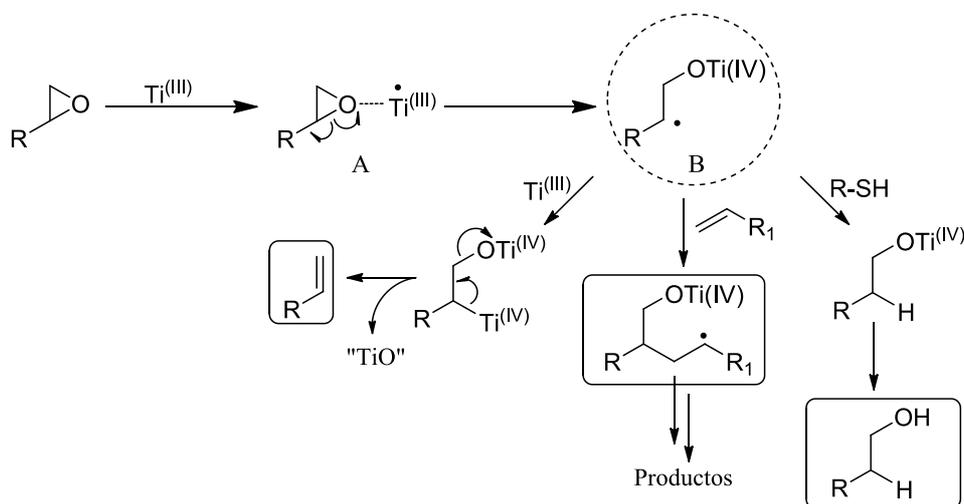
### Esquema 12

El reactivo se obtiene de forma cuantitativa por reducción con zinc en tetrahidrofurano del comercialmente asequible dicloruro de bis(ciclopentadienil) titanio:



La formación del reactivo se puede seguir, observando el cambio de color: de la disolución roja inicial del reactivo de Ti(IV) a la verde del Ti(III). La preparación *in situ* presentaba el problema de que el curso de algunas reacciones podía ser alterado por la presencia del cloruro de zinc generado en la reacción, aunque en la mayor parte de los casos estudiados los productos y rendimientos son iguales cuando el Cp<sub>2</sub>TiCl se genera “in situ” que cuando se emplea neto y preparado de acuerdo con el método de Manzer.<sup>20,22</sup>

En principio, el Cp<sub>2</sub>TiCl se empleó para la desoxigenación de epóxidos, y posteriormente en reacciones de reducción y de adición radicalaria a olefinas.<sup>23</sup> El mecanismo propuesto para todas estas reacciones, por Nugent y RajanBabu es el representado en el siguiente esquema:



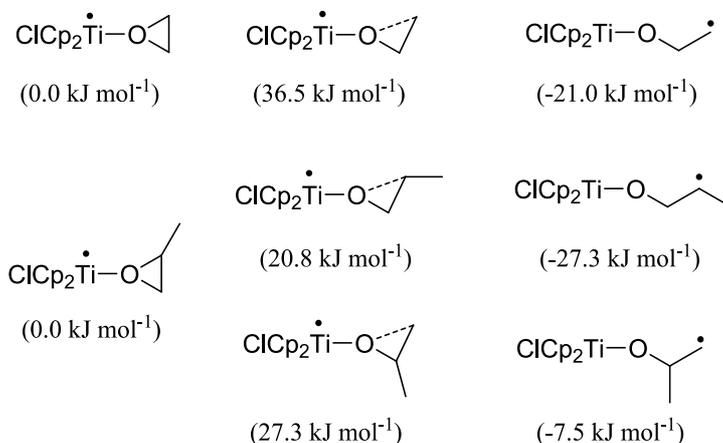
### Esquema 13

<sup>22</sup> LE Manzer *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84-86.

<sup>23</sup> TV RajanBabu, WA Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

La reacción comienza con la formación del complejo **A**, un complejo  $\sigma$  entre el epóxido y el Ti(III) paramagnético análogo al radical ciclopropilmetilo, que libera energía al abrir el oxirano. La reacción homolítica está controlada generalmente por la estabilidad del radical formado, es decir, la apertura del epóxido se produce regioselectivamente del lado del carbono más sustituido. El radical **B**, centrado en el carbono, es el intermedio clave de la reacción: se une a alquenos para dar nuevos radicales, capta hidrógeno de tioles o de dienos (como el ciclohexadieno) produciendo la reducción del epóxido al hidroxilo correspondiente, o se reduce con Ti(III) para dar aniones que evolucionan eliminando óxidos de titanio complejos originando productos de desoxigenación (alquenos). Esta última reacción se evita manteniendo baja la concentración de Ti(III) en la mezcla de reacción, lo que se consigue mediante la adición lenta del reactivo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  sobre el epóxido, a la inversa del modo de adición llevado a cabo en las primeras reacciones que describieron Nugent y Rajanbabu.

Posteriormente se han estudiado los estados de transición y los radicales generados por reacción de cloruro de titanoceno con óxido de propeno por el método DFT (Density Functional Theory).<sup>8b,24</sup> Según estos estudios, las dos aperturas posibles por ruptura homolítica del enlace C-O son exotérmicas, pero, en concordancia también con los datos experimentales, los radicales más sustituidos se forman de manera preferente. El estado de transición de menor energía es también el que lleva al radical mayoritario.



#### Esquema 14

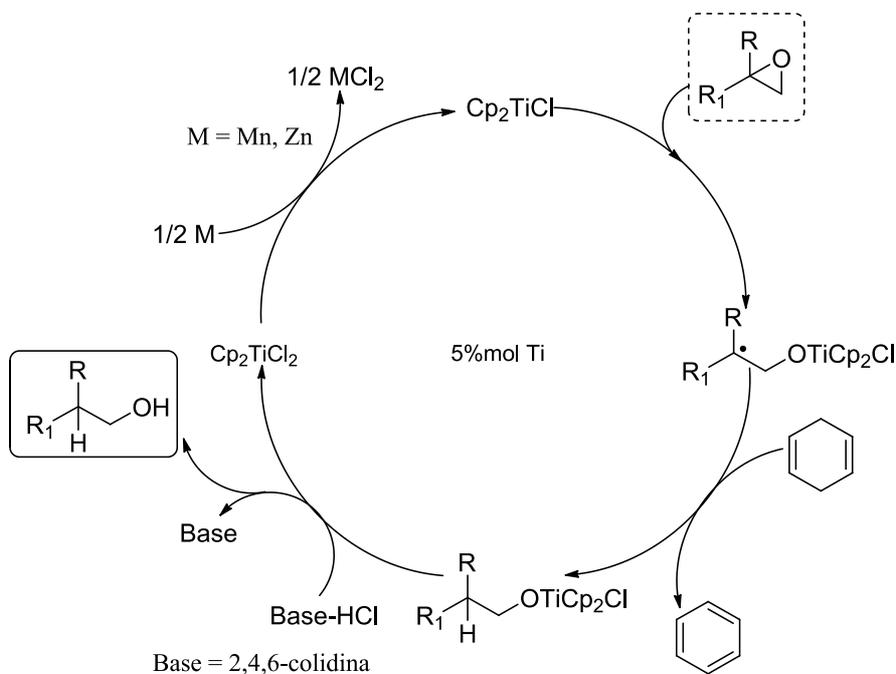
Según el postulado de Hammond, los estados de transición en este caso son tempranos por lo que la densidad de espín se localiza en el átomo de titanio.

<sup>24</sup> A Gansäuer, B Rinker, N Ndene-Shiffer, M Pierobon, S Grimme, M Gerenkamp, C Mück-Lichtenfeld *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337-2351.

Desde los estudios iniciales de Nugent y RajanBabu sobre la apertura reductora de epóxidos con cloruro de titanoceno y su aplicación a reacciones de desoxigenación, reducción y formación de enlaces C-C de manera inter e intra molecular,<sup>23</sup> se ha recorrido un largo camino en el desarrollo de esta metodología.

Una contribución importante al tema ha sido la aportada por A. Gansäuer,<sup>25</sup> que consiguió repetir las reacciones descritas por Nugent y RajanBabu empleando cantidades catalíticas del complejo de titanio en vez de utilizar cantidades estequiométricas o exceso de reactivo.

En el **Esquema 15** se representa el ciclo catalítico de la reducción de un epóxido al alcohol correspondiente. Para cien moles de epóxido se emplean cinco moles del complejo de titanio.



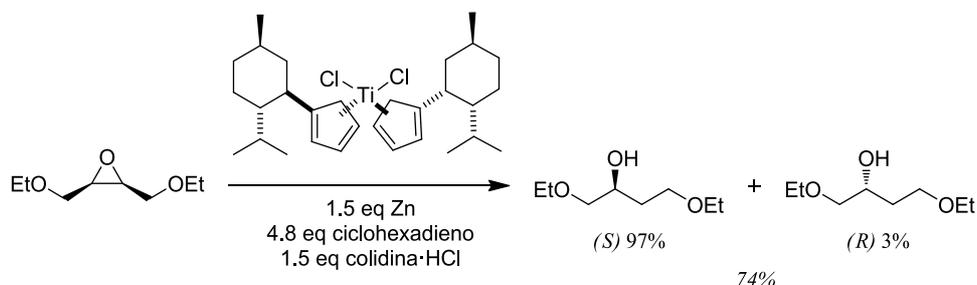
**Esquema 15**

El primer átomo de hidrógeno es cedido por el ciclohexadieno y el segundo por el clorhidrato de colidina. El metal, zinc o manganeso, transforma el dicloruro de titanoceno en cloruro de titanoceno que repite el ciclo.

Una vez conseguido el sistema catalítico, A. Gansäuer abordó el objetivo de la enantioselectividad controlada por el reactivo de titanio. Después de estudiar la

<sup>25</sup> A Gansäuer *Synlett* **1998**, 801-809.

apertura de meso-époxydos con algunos complejos quirales de titanio, observó buenos resultados con un derivado de neomentol.<sup>26</sup>



### Esquema 16

En principio se forman dos radicales diastereoisómeros cuya formación es controlada por la esfera de ligandos del titanio y, después, la ruptura protónica del enlace oxígeno-titanio produce enantiómeros.

En otros estudios posteriores, el mismo grupo ha diseñado nuevos catalizadores de Ti(III)<sup>27</sup> variando los ligandos del titanoceno original con el fin de mejorar el rendimiento y la estereoselectividad de la reacción. Es interesante también mencionar la apertura radicalaria regiodivergente de epóxidos que se obtiene con estos nuevos catalizadores, ya que este tipo de aperturas son difíciles de conseguir por mecanismos  $\text{S}_{\text{N}}2$  y pueden resultar muy útiles de cara a reacciones y síntesis asimétricas.<sup>28</sup>

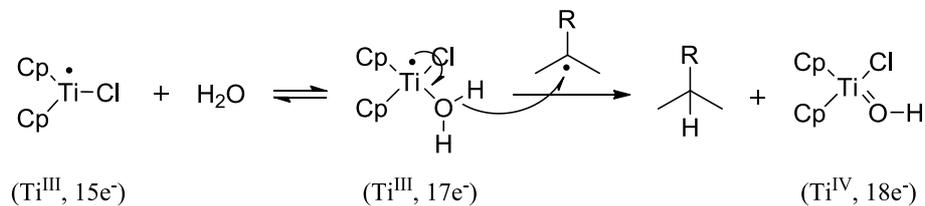
Recientemente el grupo de Oltra y Cuerva ha introducido el agua como fuente de átomos de hidrógeno en la química de radicales generados con cloruro de titanoceno.<sup>29</sup>

<sup>26</sup> A Gansäuer, H Bluhm *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

<sup>27</sup> a) A Gansäuer, T Lauterbach, H Bluhm, M Noltemeyer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910; b) A Gansäuer, H Bluhm, M Pierobon, M Keller *Organometallics* **2001**, *20*, 914-919; c) A Gansäuer, H Bluhm, T Lauterbach *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785-787; d) A Gansäuer, B Rinker, A Barchuk, M Nierger *Organometallics* **2004**, *23*, 1168-1171; e) A Gansäuer, S Narayan, N Schiffer-Ndene, H Bluhm, JE Oltra, JM Cuerva, A Rosales, M Nierger *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 10, 2327-2331; f) A Gansäuer, A Fleckhaus, MA Lafont, A Okkel, K Kotsis, A Anoop, F Neese *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.

<sup>28</sup> a) A Gansäuer, C-A Fan, F Keller, P Karbaum *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084-8090; b) A Gansäuer, L Shi, M Otte *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858-11859; c) A Gansäuer, L Shi, F Keller, P Karbaum, C-A Fan *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1361-1369.

<sup>29</sup> a) JM Cuerva, AG Campaña, J Justicia, A Rosales, JL Oller-López, R Robles, DJ Cárdenas, E Buñuel, JE Oltra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; b) A Gansäuer,



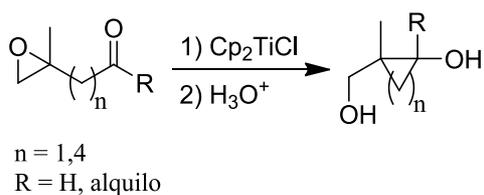
Esquema 17

**1.4- Aportaciones más importantes de nuestro grupo a las reacciones radicalarias promovidas por Cp<sub>2</sub>TiCl**

• **Adición Radicalaria a Carbonilos:**

El alcance de la reacción se ha ampliado con la aportación de nuestro grupo de trabajo, que ha conseguido la adición de radicales generados a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas.<sup>19a,30</sup>

La ciclación radicalaria sobre el grupo carbonilo se llevó a cabo de manera intramolecular con epoxialdehídos y epoxicetonas. En este estudio se demostró que el cloruro de titanoceno es un reactivo eficaz para producir radicales por apertura homolítica de epóxidos, y para reducir rápidamente los radicales alcoxilo, tanto los obtenidos a partir de aldehídos como los correspondientes de cetonas.<sup>19a</sup> La eficacia de la reacción demostró ser tal que permitió obtener, no sólo ciclopentanoles y ciclohexanoles, sino también ciclopropanoles y ciclobutanoles con buen rendimiento, algo que no se había conseguido hasta ahora por ningún procedimiento anterior.

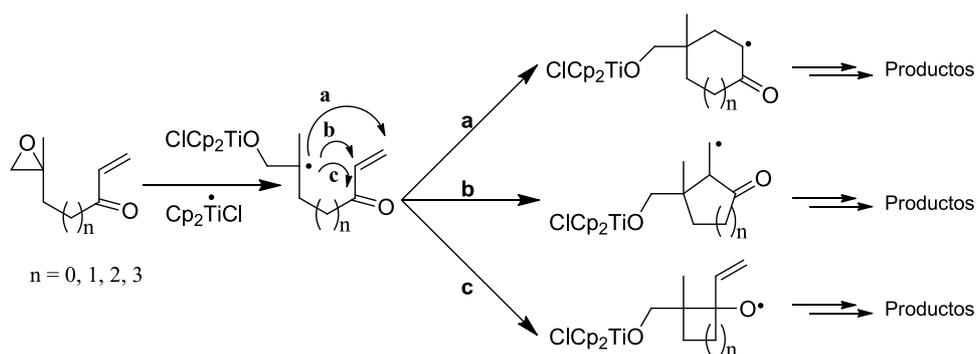


Esquema 18

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

<sup>30</sup> A Fernández Mateos, E Martín de la Nava, G Pascual Coca, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-610.

En esta línea de investigación nuestro grupo publicó también un estudio sobre la quimio, regio y estereoselectividad de la reacción de radicales generados a partir de epóxidos con el sistema enona. El estudio se realizó con varias epoxienonas, variando la distancia del carbonilo al oxirano.<sup>31</sup>



**Esquema 19**

En el estudio se observó que los procesos principales son la ciclación radicalaria 3-*exo* y 4-*exo* sobre el doble enlace carbono-oxígeno del grupo carbonilo, y 6-*exo* y 8-*endo* sobre doble enlace carbono-carbono. También se observaron reacciones tándem 6-*exo*/3-*exo*, y una ciclación 5-*endo*<sup>32</sup> sobre C=C sin apenas precedentes en la bibliografía.

- **Adiciones Radicalarias sobre Nitrilos**

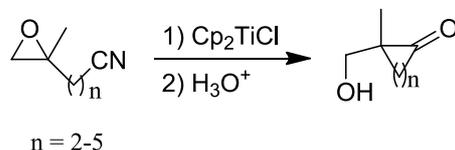
En relación con este tema, nuestro grupo ha publicado recientemente dos estudios.

El primero trata de la ciclación radicalaria de epoxinitrilos inducida por cloruro de titanoceno.<sup>33</sup> En él se describe la obtención de cetonas cíclicas, desde ciclobutanonas hasta cicloheptanonas, con buen rendimiento, hecho que no tiene precedentes.

<sup>31</sup> A Fernández-Mateos, L Mateos Burón, EM Martín de la Nava, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *Synlett* **2004**, 2553-2557.

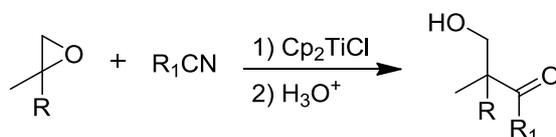
<sup>32</sup> H Ishibashi, T Sato, M Ikeda *Synthesis* **2002**, 695-713.

<sup>33</sup> A Fernández-Mateos, L Mateos Burón, R Rabanedo Clemente, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Synlet* **2004**, 1011-1014.



**Esquema 20**

El segundo estudio trata sobre el acoplamiento intermolecular entre epóxidos y nitrilos promovido por cloruro de titanoceno.<sup>34</sup> En él se describe un nuevo método de obtención de  $\beta$ -hidroxicetonas.



**Esquema 21**

El éxito de estos procesos debe atribuirse en gran parte a la coordinación del grupo nitrilo con el Ti (III). Esto supone una rebaja en la energía del LUMO del nitrilo, que acelera la reacción de adición radicalaria.<sup>35</sup>

### **1.5- Aplicaciones de la apertura homolítica de epóxidos con $Cp_2TiCl$ en procesos sintéticos.**

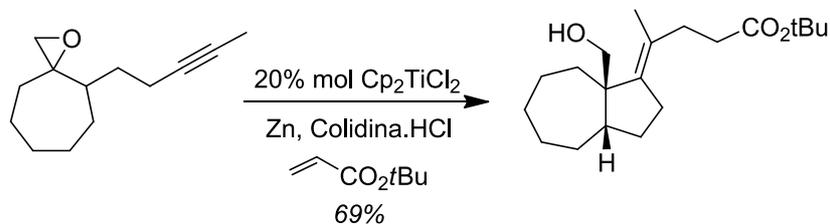
A continuación hemos recogido algunas aplicaciones relevantes de síntesis de moléculas complejas descritas recientemente en bibliografía, en las que se utilizan reacciones de epóxidos con cloruro de titanoceno, tanto en condiciones catalíticas como en condiciones estequiométricas de reacción. En muchas de estas aplicaciones la reacción radicalaria lleva consigo la formación de uno o más anillos por adición en cascada o dominó.

Una reacción tándem interesante dirigida hacia la síntesis de alquenos sustituidos como intermedios clave en la síntesis de esteroides modificados es la que se muestra en el **Esquema 22**. La reacción fue llevada a cabo por el grupo de

<sup>34</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.

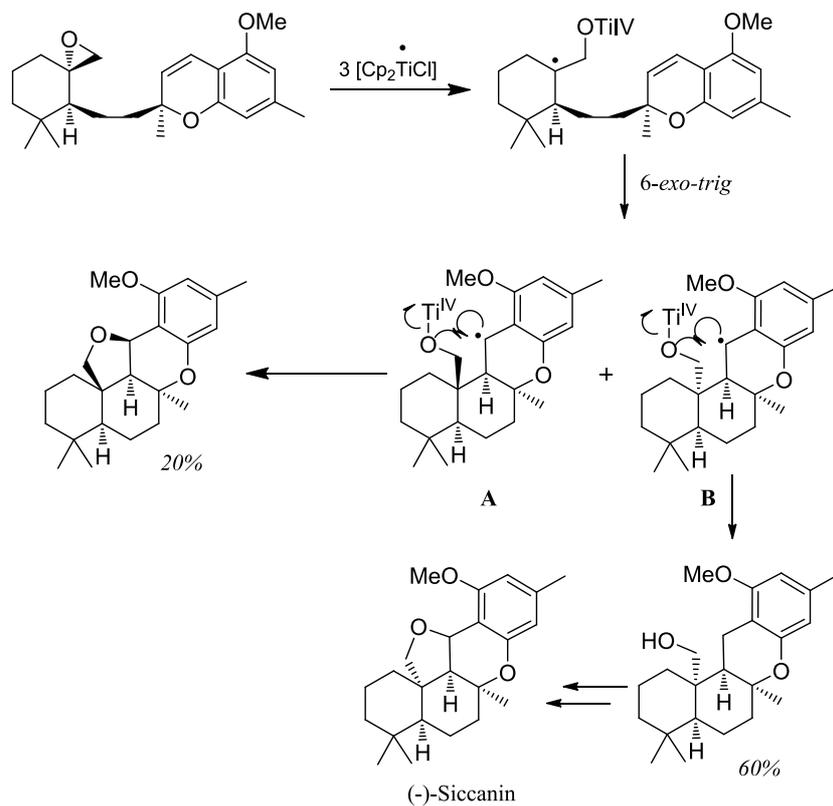
<sup>35</sup> a) Y Yamamoto, D Matsumi, R Hattori, K Itoh *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229; b) A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, L Mateos Burón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.

A. Gansäuer en condiciones catalíticas prácticas, atrapando el radical vinílico intermedio con un éster acrílico.<sup>36</sup>



**Esquema 22**

B. M. Trost y col. describieron en 2003 una síntesis de (-)-Siccanin por ciclación radicalaria 6-endo de un epóxido con exceso de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>37</sup>



**Esquema 23**

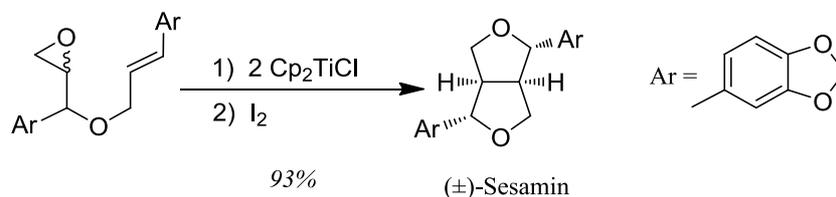
<sup>36</sup> A Gansäuer, M Pierobon, H Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.

<sup>37</sup> a) BM Trost, HC Shen, J-P Surivet *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947; b) BM Trost, HC Shen, JP Surivet *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565-12579.

El radical minoritario **A** proporciona directamente un derivado con un anillo de tetrahidrofurano, mientras que el alcohol tetracíclico procedente del radical mayoritario **B** se transforma en Siccanin mediante dos etapas adicionales de síntesis.

La reacción de ciclación 5-*exo* de epóxidos insaturados con titanoceno se ha utilizado en la síntesis de lignanos y distintos productos naturales que contienen anillos de tetrahidrofurano.

En la preparación del furanolignano ( $\pm$ )-Sesamin descrita por S. C. Roy y col. se utilizan dos equivalentes de cloruro de titanoceno y se adiciona yodo para atrapar el radical final. En el medio de reacción tiene lugar el desplazamiento S<sub>N</sub>2 del halógeno para formar el segundo anillo.<sup>38</sup>

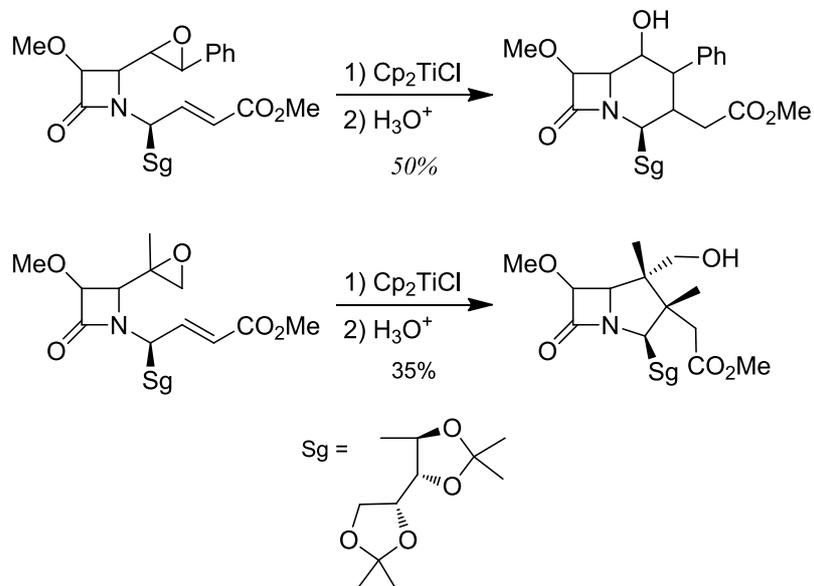


**Esquema 24**

También se ha utilizado la reacción de epóxidos unidos a un anillo de  $\beta$ -lactama con cloruro de titanoceno (III) en la síntesis de nuevos antibióticos con esqueleto carbapenémico, carbacefénico o tribactama.<sup>39</sup> Dependiendo de la estructura del epóxido de partida tiene lugar una adición 5-*exo* o 6-*endo* sobre un doble enlace C=C conjugado con un grupo éster, obteniéndose así los compuestos bicíclicos correspondientes. La gran ventaja es que ni el anillo de  $\beta$ -lactama ni otros grupos funcionales participan en la reacción radicalaria.

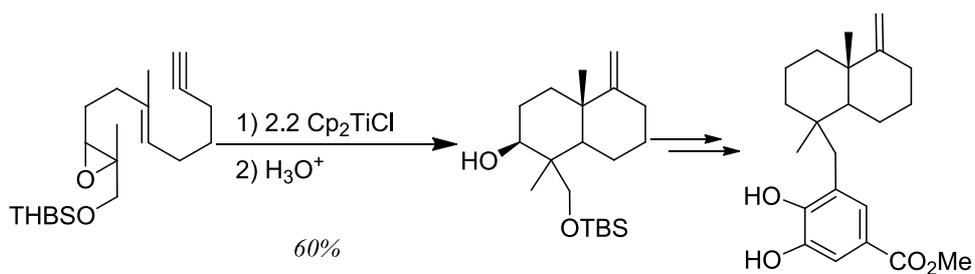
<sup>38</sup> a) KK Rana, C Guin, SC Roy *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337-9338; b) SC Roy, KK Rana, C Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.

<sup>39</sup> a) G Ruano, M Grande, J Anaya *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243-8246; b) G Ruano, J Martiáñez, M Grande, J Anaya *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027; c) J Anaya, A Fernández-Mateos, M Grande, J Martiáñez, G Ruano, R Rubio González *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241-248. d) LM Monleón, M Grande, J Anaya *Synlett* **2007**, 1243-1246; e) LM Monleón, M Grande, J Anaya *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017-3025; f) L Monleón, M Grande, J Anaya *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10794-10805.



**Esquema 25**

La primera publicación en la que se utilizó el cloruro de titanoceno para promover una reacción de ciclación radicalaria en cascada para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de un epóxido poliinsaturado fue descrita por Takahashi y col. en la síntesis de ( $\pm$ )-Smenospondiol.<sup>40</sup> En ella, Takahashi utiliza un alquino como último aceptor de radicales para obtener una olefina terminal.

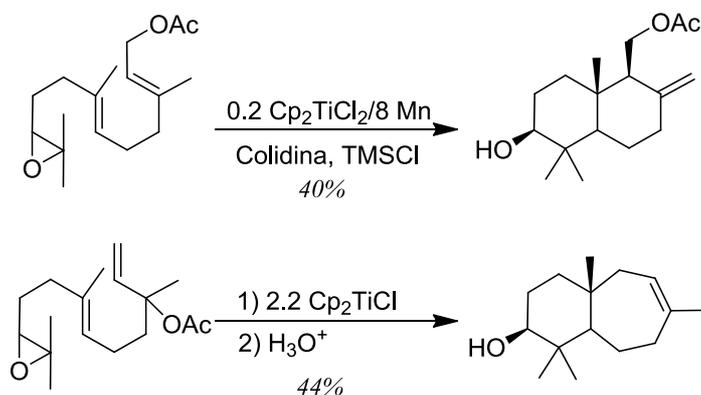


**Esquema 26**

En un trabajo paralelo publicado por A. F. Barrero y col. utilizan epóxidos derivados del farnesol para obtener terpenos bicíclicos. La reacción de adición radicalaria da lugar a compuestos con esqueleto drimano o a biciclos 6+7,

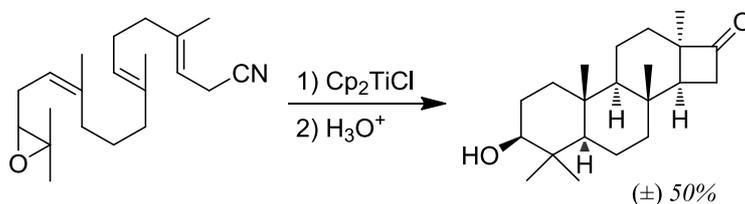
<sup>40</sup> Y Haruo, T Hasegawa, H Tanaka, T Takahashi *Synlett* **2001**, 1935-1937.

dependiendo de la posición del doble enlace que actúa como último aceptor en la reacción en cascada.<sup>41</sup>



**Esquema 27**

Nuestro grupo de investigación ha conseguido realizar una ciclación radicalaria cuádruple promovida por cloruro de titanoceno a partir de un nitrilo poliinsaturado, con absoluta diastereoselectividad y un rendimiento del 50%. La reacción consistió en tres procesos de ciclación *6-endo* sobre doble enlace C=C y uno *4-exo* sobre nitrilo.<sup>42</sup>



**Esquema 28**

En los últimos años se han publicado al menos seis revisiones de la reactividad del cloruro de titanoceno (III) enfocadas principalmente a su aplicación en síntesis orgánica, donde pueden verse más ejemplos de los aquí comentados.<sup>43</sup>

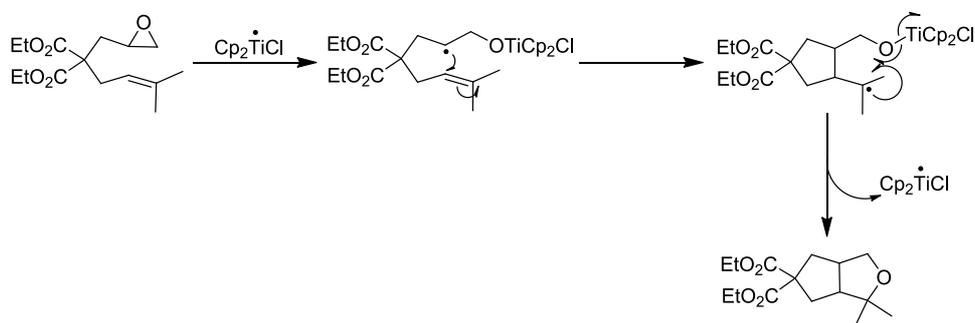
<sup>41</sup> AF Barrero, JM Cuerva, MM Herrador, MV Valdivia *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074-4078.

<sup>42</sup> A Fernández-Mateos, PH Teijón, RR Clemente, RR González, FS González *Synlett* **2007**, 2718-2722.

<sup>43</sup> a) AF Barrero, JF Quílez del Moral, EM Sánchez, JF Arteaga *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641; b) JM Cuerva, J Justicia, JL Oller-López, B Bazdi, JE Oltra *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 23-35; c) JM Cuerva, J Justicia, JL Oller-López, JE Oltra

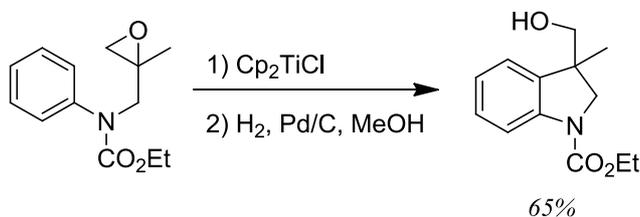
### 1.6-Otras aplicaciones del $Cp_2TiCl$

En un trabajo interesante, A. Gansäuer y col. describen un nuevo método de síntesis de tetrahidrofuranos sustituidos por reacción de epóxidos insaturados con cloruro de titanoceno en condiciones catalíticas.<sup>44</sup> La reacción se inicia con la apertura del epóxido con Ti(III) seguida de la adición 5-*exo* a un doble enlace C=C. A continuación el radical intermedio ataca al enlace Ti-oxígeno para dar lugar al éter cíclico, lo que regenera el cloruro de titanoceno.



**Esquema 29**

Recientemente se ha desarrollado una metodología para la obtención de azaindolininas basada en una ciclación sobre un anillo aromático.<sup>45</sup>



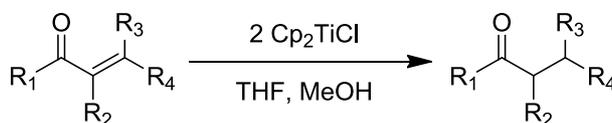
**Esquema 30**

Doris y col.<sup>46</sup> emplearon el  $Cp_2TiCl$  para la reducción selectiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

*Top. Curr. Chem.* **2007**, 264, 63-91; d) A Gansäuer, J Justicia, C-A Fan, D Worgull, F Piestert *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25-52; e) J Justicia, L Álvarez de Cienfuegos, AG Campaña, D Miguel, V Jakoby, A Gansäuer, JM Cuerva *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3525-3537; f) B Rossi, S Prosperini, N Pastori, A Clerici, C Punta *Molecules* **2012**, 17, 14700-14732.

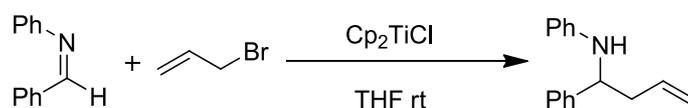
<sup>44</sup> A Gansäuer, B Rinker, M Pierobon, S Grimme, M Gerenkamp, C Mück-Lichtenfeld *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3687-3690.

<sup>45</sup> P Wipf, JP Maciejewski *Org. Lett.* **2008**, 10, 4383-4386.



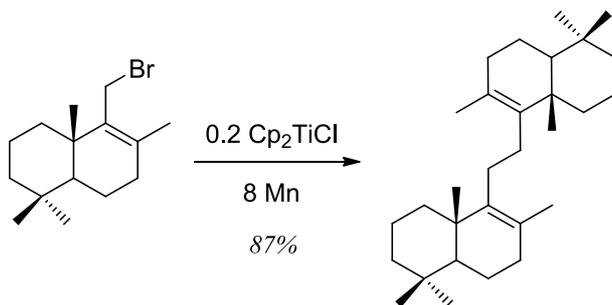
**Esquema 31**

El grupo de S. C. Roy describe un procedimiento para la obtención de homoalil-aminas, potencialmente útiles en la síntesis de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, por reacción de aldiminas y haluros de alilo con titanoceno.<sup>47</sup>



**Esquema 32**

Barrero y col.<sup>48</sup> han llevado a cabo el acoplamiento de haluros de terpenos alílicos con el reactivo de titanio.



**Esquema 33**

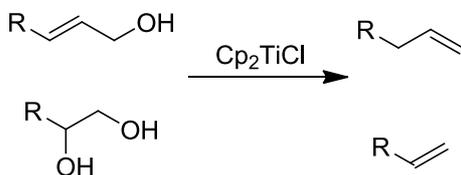
En un estudio posterior, el mismo grupo describe un nuevo procedimiento de desoxigenación de alcoholes alílicos y glicoles con cloruro de titanoceno.<sup>49</sup>

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

<sup>47</sup> S Saha, SC Roy *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7229-7234.

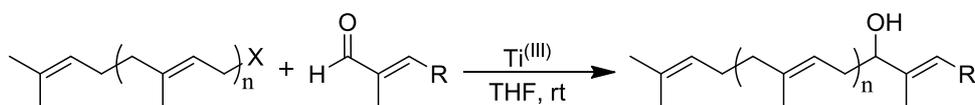
<sup>48</sup> AF Barrero, M Herrador, JF Quílez del Moral, P Arteaga, JF Arteaga, M Piedra, EM Sánchez *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.

<sup>49</sup> HR Diéguez, A López, V Domingo, JF Arteaga, JA Dobado, MM Herrador, JF Quílez del Moral, AF Barrero *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 131, 254-259.



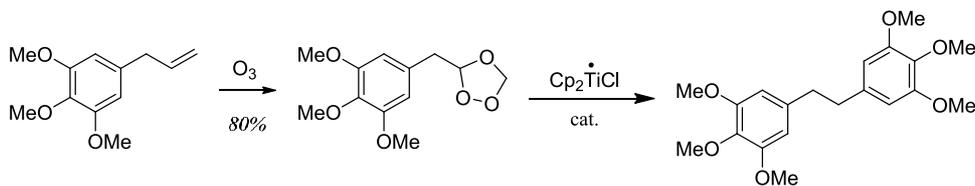
**Esquema 34**

El grupo de Oltra<sup>50</sup> ha conseguido realizar reacciones de tipo Barbier<sup>50a-c</sup> empleando el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en cantidades catalíticas.



**Esquema 35**

El mismo grupo también ha obtenido radicales, por ruptura homolítica de ozónidos con titanoceno(III), que se han aplicado a la síntesis de productos naturales como la Brittonina A.<sup>50c</sup>

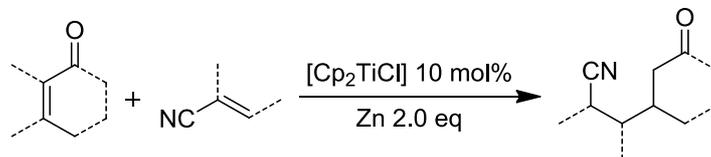


**Esquema 36**

En los últimos años, J. Streuff ha conseguido realizar varias reacciones inéditas como el acoplamiento de enonas y acrilonitrilos empleando titanoceno, con buenos rendimientos.<sup>51</sup>

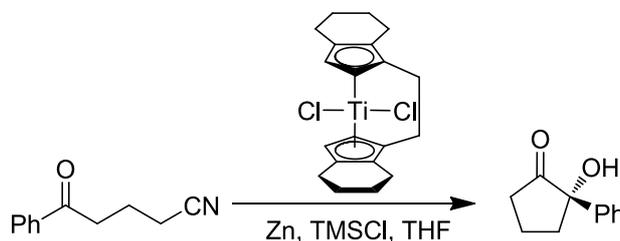
<sup>50</sup> a) A Rosales, JL Oller-López, J Justicia, A Gansäuer, JE Oltra, JM Cuerva *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629; b) RE Estevez, J Justicia, B Bazdi, N Fuentes, M Paradas, D Choquesillo-Lazarte, JM García-Ruiz, R Robles, A Gansauer, JM Cuerva, JE Oltra *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2774-2791; c) T Jiménez, SP Morcillo, A Martín-Lansanta, D Collado-Sanz, DJ Cárdenas, A Gansäuer, J Justicia, JM Cuerva *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12825-12833; d) A Rosales, J Muñoz-Bascón, C López-Sánchez, M Álvarez-Corral, M Muñoz-Dorado, I Rodríguez-García, JE Oltra *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4171-4176.

<sup>51</sup> J Streuff *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5507-5510.



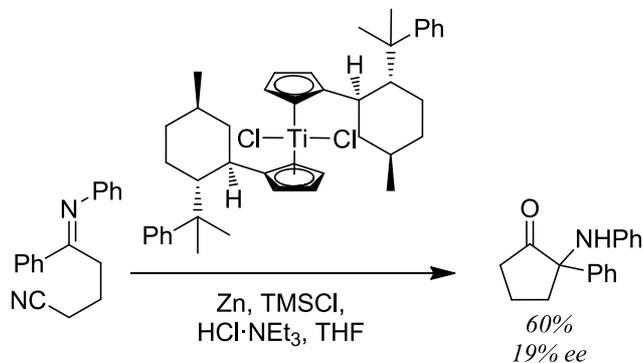
**Esquema 37**

El mismo investigador describe una ciclación de cetonitrilos de manera enantioselectiva, empleando un catalizador de titanio distinto del habitual.<sup>52</sup>



**Esquema 38**

Asimismo ha realizado ciclaciones enantioselectivas de aldimino-nitrilos con catalizadores quirales de titanio.<sup>53</sup>



**Esquema 39**

<sup>52</sup> a) J Streuff, M Feurer, P Bichovski, G Frey, U Gellrich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661-8664; b) J Streuff *Synlett* **2013**, *24*, 276-280.

<sup>53</sup> G Frey, HT Luu, P Bichovski, M Feurer, J Streuff *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7131-7134.



## ***2. Métodos y resultados***



***PARTE A:***

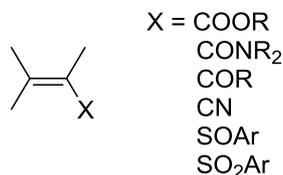
***Acoplamiento intermoleculares de  
epóxidos y vinilsulfonas***



### 2.A.1- Antecedentes

#### **2.A.1.1- Antecedentes de reacciones radicalarias con vinilsulfonas como aceptores**

La creación de enlaces entre átomos de carbono es una de las operaciones fundamentales en síntesis orgánica. Uno de los métodos desarrollados en los últimos años para realizar esta operación consiste en la adición de radicales-alquilo a alquenos conjugados con grupos atractores de electrones.



**Figura 1**

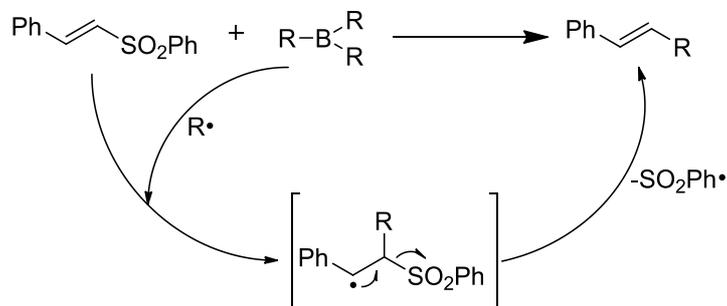
En esta familia de compuestos, uno de los que cuenta con mayor potencial y versatilidad en síntesis orgánica es el de las vinilsulfonas, por su carácter aceptor tanto de nucleófilos como de radicales-alquilo, y por la versatilidad del grupo sulfona a la hora de ser transformado en otros grupos funcionales.

A lo largo de los últimos treinta años han sido numerosas las aportaciones a este campo realizadas por diferentes grupos de investigación, que han estudiado reacciones entre radicales generados por métodos muy diversos y vinilsulfonas con distintos sustituyentes.

Uno de los primeros estudios sobre la adición de radicales a vinilsulfonas se debe al grupo de H. Nozaki<sup>54</sup> que en el año 1974 consiguió obtener alquil-estirenos por reacción de trialquilboranos con estirenilsulfonas. El mecanismo propuesto por H. Nozaki suponía la ruptura homolítica del enlace C-S inducida por el borano, seguida de acoplamiento del radical vinílico con un radical alquilo procedente del borano. En la actualidad se acepta para este tipo de reacción un mecanismo de adición-eliminación tal que, el radical producido por ruptura homolítica del trialquilborano al reaccionar con oxígeno, se une de manera regioselectiva al carbono alfa del doble enlace conjugado, produciendo un radical intermedio que elimina el radical sulfonilo para dar finalmente el alquil-estireno, como podemos observar en el **Esquema 40**.

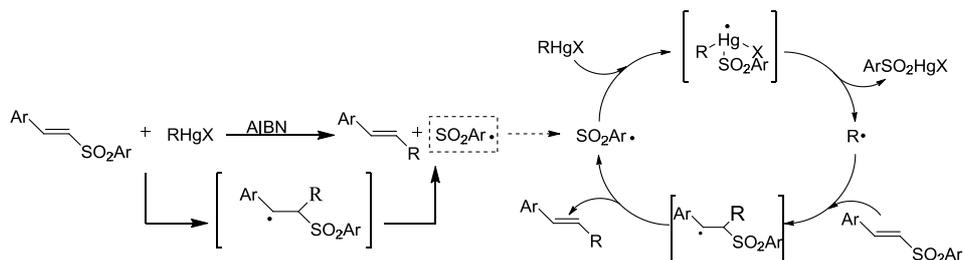
---

<sup>54</sup> N Miyamoto, D Fukuoka, K Utimoto, H Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 503-504.



Esquema 40

Otro estudio primigenio sobre la reactividad radicalaria de vinilsulfonas fue realizado por el grupo de G. A. Russell en el año 1984 y ampliado en 1989.<sup>55</sup> En este caso los radicales fueron producidos por la ruptura homolítica de compuestos organomercurícos del tipo RHgX. El mecanismo de reacción es análogo al anterior: adición regioselectiva de un radical alquilo al enlace C=C seguido de eliminación de un radical sulfonilo que mantiene la reacción en cadena (**Esquema 41**).



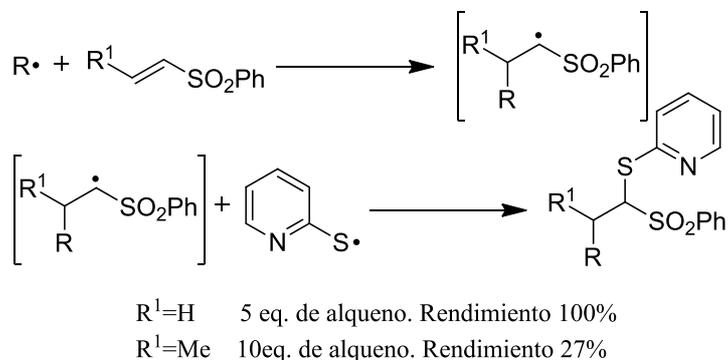
Esquema 41

Un año después, Barton y col.<sup>56</sup> consiguieron la adición regioselectiva de radicales generados por descarboxilación de ésteres de ácidos tiohidroxámicos a vinilsulfonas, aunque la regioselectividad fue distinta a la observada por Nozaki y Russell.

<sup>55</sup> a) GA Russell, H Tashtoush, P Ngoviwatchai *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622-4623;

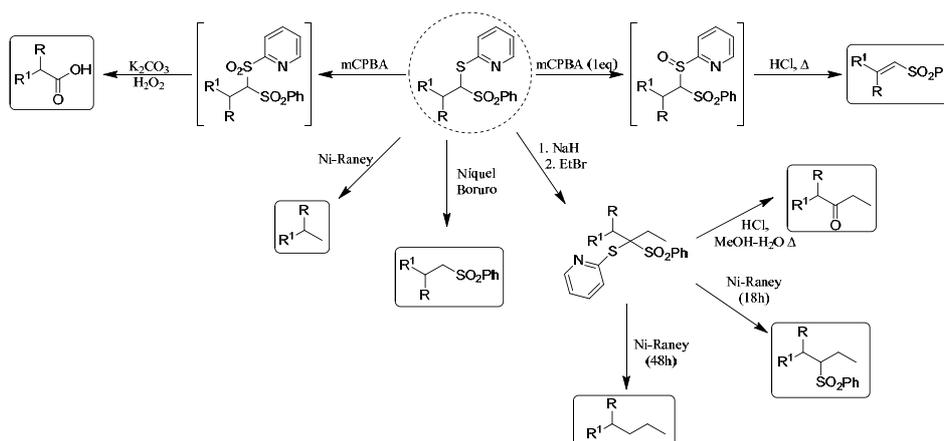
b) GA Russell, P Ngoviwatchai *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836-1842.

<sup>56</sup> DHR Barton *et al. Tetrahedron Lett.* **1985**, *51*, 6349-6352.



**Esquema 42**

El aducto obtenido en esta reacción radicalaria puede transformarse en una gran variedad de productos (**Esquema 43**), lo que confiere al procedimiento amplio potencial en síntesis orgánica.

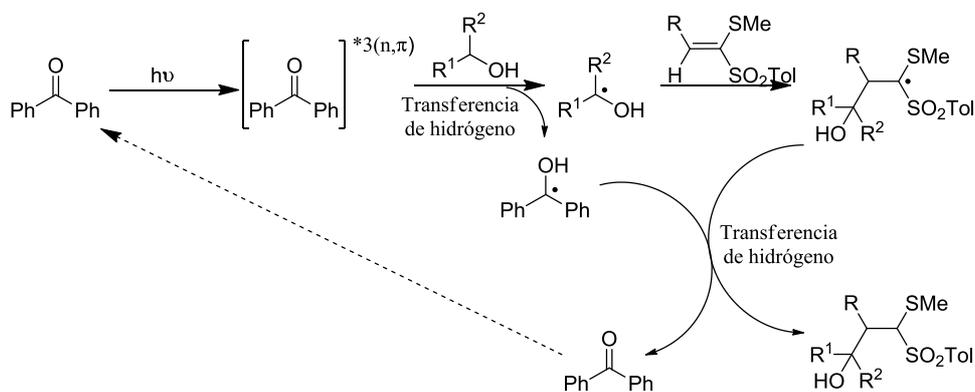


**Esquema 43**

Unos años más tarde, por irradiación de una mezcla de alcoholes o éteres, en presencia de benzofenona como agente fotosensible que inicia la reacción, K. Ogura y col.<sup>57</sup> consiguieron la adición de radicales 1-hidroxialquilo o 1-alcoxilquilo a vinilsulfonas. Según podemos ver en el **Esquema 44**, los radicales son generados de manera fotoquímica por transferencia de hidrógeno del alcohol o éter utilizado como disolvente a la benzofenona, que a su vez genera un radical. El radical resultante del alcohol o éter se adiciona a la vinil sulfona, creando un nuevo radical. Entonces, el radical procedente de la benzofenona transfiere un

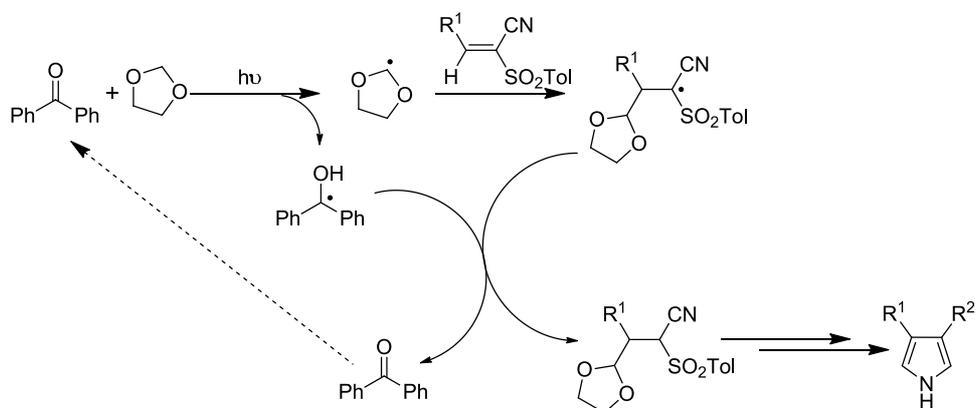
<sup>57</sup> K Ogura et al *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5387-5390.

hidrógeno a este radical, regenerándose así la benzofenona y haciendo el sistema catalítico.



Esquema 44

De manera similar al procedimiento anterior, K. Inomata y col.<sup>58</sup> añadieron radicales generados a partir de dioxolano por transferencia de hidrógeno a  $\alpha$ -cianovinilsulfonas, con el fin de obtener pirroles funcionalizados (**Esquema 45**).



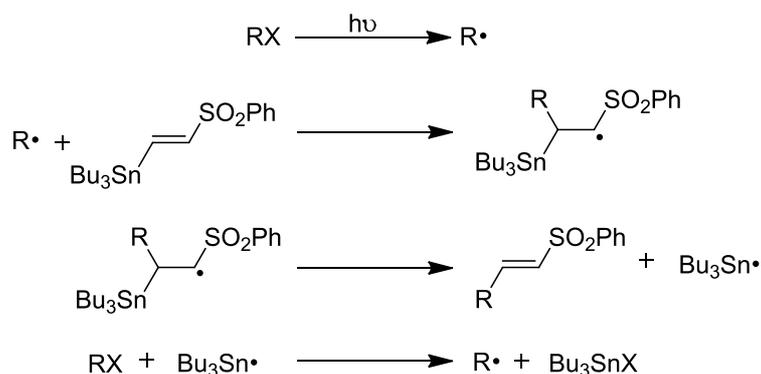
Esquema 45

En el año 1989, el grupo de G. E. Keck<sup>59</sup> recurrió a la fotólisis de halogenuros de alquilo para generar los radicales, que añadía “in situ” a vinilsulfonas con un sustituyente tributilestannilo. Éste, al eliminarse de manera homolítica produce radicales estannilo que propagan la reacción. El resultado global de la reacción es una sustitución de tributilestannilo por alquilo: la

<sup>58</sup> K Inomata, H Suhara, H Kinoshita, H Kotake *Chem. Lett.* **1988**, 813-816.

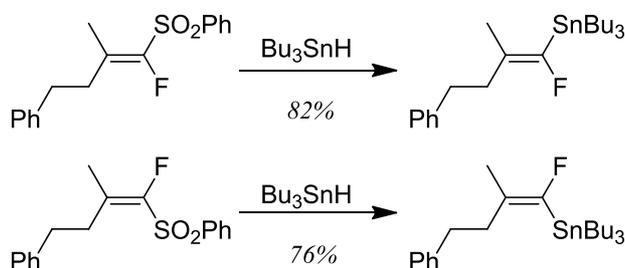
<sup>59</sup> GE Keck, JH Byers, AM Tafesh *J. Org. Chem.* **1989**, 53, 1127-1128.

obtención de una nueva vinil sulfona (**Esquema 46**). Es interesante observar que la adición del radical se produce de nuevo en el carbono beta respecto de la sulfona y no en carbono alfa, como ocurría en los estudios de Nozaki y Russell.



**Esquema 46**

En un trabajo metodológico dentro de uno más amplio de síntesis, J. R. McCarthy y col.<sup>60</sup> consiguieron en 1991 la sustitución del grupo sulfonilo por el tributilestannilo, con retención total de la configuración, mediante una adición radicalaria en el carbono alfa respecto de la sulfona seguida de la eliminación de la misma.

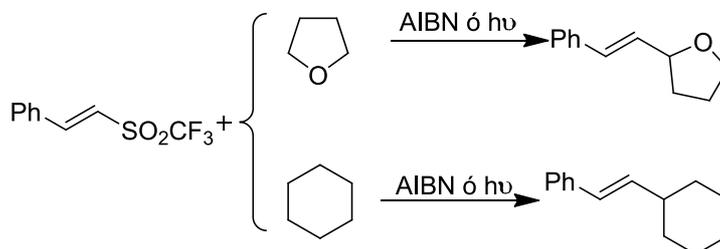


**Esquema 47**

El equipo de P. L. Fuchs<sup>61</sup> realizó un estudio similar empleando radicales derivados del tetrahidrofurano o del ciclohexano y viniltriflonas. La adición radicalaria se produce en el carbono alfa respecto de la sulfona, pues, al igual que en los casos de Nozaki y Russell, se forma un radical bencílico.

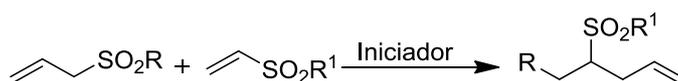
<sup>60</sup> JR McCarthy et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439-7440.

<sup>61</sup> a) J Xiang, PL Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986-11987; b) J Xiang, W Jiang, J Gong, PL Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123-4129.



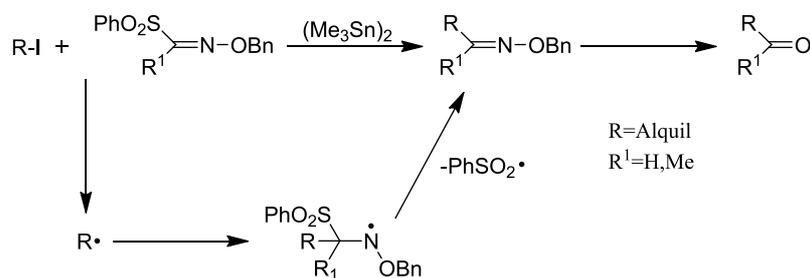
Esquema 48

En una línea distinta de las anteriores, es notable el trabajo dirigido por S. Z. Zard,<sup>62</sup> que combina alil y vinilsulfonas con un iniciador (AIBN o peróxido de di-*t*-butilo) y consigue añadir dos sustituyentes en los carbonos alfa y beta de la vinilsulfona de manera radicalaria, actuando la alilsulfona como propagadora de la reacción.



Esquema 49

También es original y distinto el trabajo realizado por el grupo de S. Kim,<sup>63</sup> que emplea un “tipo especial de vinilsulfonas” en las que el carbono beta ha sido sustituido por nitrógeno (**Esquema 50**). El radical alquilo R es generado por reacción de un halogenuro de alquilo con hexametildiestaño, (Me<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>. La adición radicalaria se produce en el carbono alfa, en el que está unido el sulfonilo. El radical intermedio obtenido elimina el grupo sulfonilo para dar un éter-oxima, que posteriormente dará lugar a un carbonilo. Desde el punto de vista sintético es una reacción de sustitución de sulfonilo por alquilo, y un nuevo método de obtención de aldehídos o cetonas.



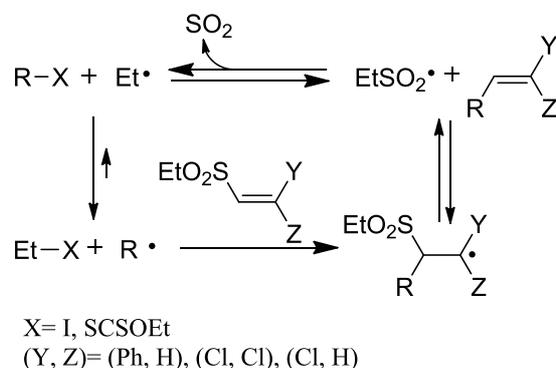
Esquema 50

<sup>62</sup> B Quiclet-Sire, SZ Zard *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209-1210.

<sup>63</sup> S Kim et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.

En un trabajo posterior<sup>64</sup> el mismo grupo amplía el procedimiento empleando gem-disulfonas, lo que les permite obtener, en dos etapas de adición-eliminación, cetonas con grupos alquilo diferentes.

Algunos años más tarde, el grupo de S. Z. Zard<sup>65</sup> presenta una alternativa ecológica al método que ya hemos visto de G. A. Russell<sup>55</sup> basado en el mercurio. El procedimiento consiste en la generación de radicales a partir de halogenuros de alquilo por transferencia de halógeno. La reacción se inicia con un peróxido, que produce el primer radical alquilo, el cual se añade, cuando los sustituyentes Z e Y son Ph e H, Cl y Cl, ó Cl e H, al carbono alfa de la vinilsulfona regioselectivamente, para eliminar posteriormente el radical EtSO<sub>2</sub>·, el cual se descompone en SO<sub>2</sub> y un nuevo radical etilo que será el propagador de la reacción en cadena (**Esquema 51**).



**Esquema 51**

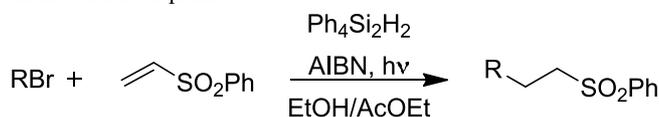
En línea con el trabajo anterior, cuyo objetivo es la búsqueda de compuestos alternativos (menos contaminantes que los de mercurio o estaño) para la producción de radicales, se desarrollaron entre los años 1998 y 2000 varios estudios. El primero de estos trabajos, publicado por el grupo de H. Togo,<sup>66</sup> emplea tetraarildisilanos como Ph<sub>2</sub>-SiH-SiH-Ph<sub>2</sub> en sustitución del clásico estannano Bu<sub>3</sub>SnH. Como iniciador de radicales utilizan AIBN, y las reacciones se realizan de manera térmica y fotoquímica. Merece mención el uso de etanol en vez de otros disolventes más tóxicos, como benceno y tolueno, que se habían usado en este tipo de reacciones con anterioridad.

<sup>64</sup> S Kim, JY Yoon *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982-5983.

<sup>65</sup> F Bertrand, B Quiclet-Sire, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943-1946

<sup>66</sup> a) H Togo et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1921-1924; b) H Togo et al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3735-3747.

Iniciación fotoquímica:

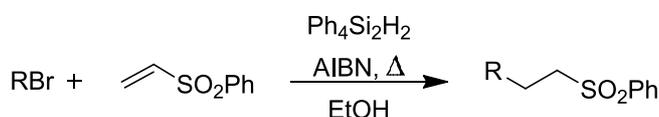


R= adamantil ----> Rendimiento 84%

R= ciclohexil ----> Rendimiento 64%

R= n-octil ----> Rendimiento 43%

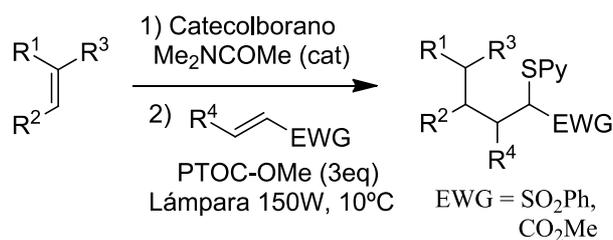
Iniciación térmica:



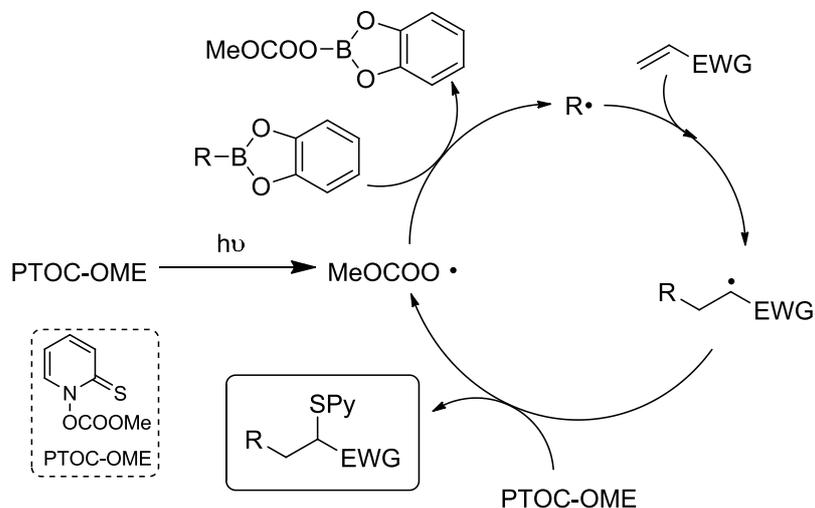
R= adamantil ----> Rendimiento 88%

### Esquema 52

Otro de estos trabajos en busca de procedimientos menos tóxicos y contaminantes de adición radicalaria de grupos alquilo a alquenos activados tales como vinil sulfonas, fue publicado por el grupo de P. Renaud.<sup>67</sup> La característica esencial del mismo es el uso de boranos como precursores de radicales alquilo. Como reactivo iniciador y de transferencia de radicales emplea el “carbonato de Barton”, PTOC-OMe, que al ser irradiado por una lámpara estándar, genera el radical metoxicarboniloxil. Por este método obtienen regioselectivamente productos que resultan de la adición de un grupo alquilo en beta y un sulfuro en alfa respecto del grupo sulfonilo. En el **Esquema 53** podemos observar la reacción general y un esquema del mecanismo.



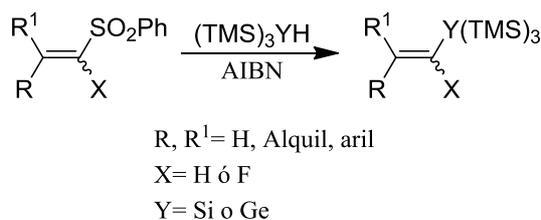
<sup>67</sup> C Ollivier, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 925-928.



Esquema 53

Un estudio prácticamente igual fue publicado por el grupo de P. I. Dalko seis meses después.<sup>68</sup>

Recientemente el grupo de S. F. Wnuk<sup>69</sup> ha publicado una variante de la estannil-desulfonilación, (estudiada anteriormente, como ya hemos visto, por J. R. McCarthy<sup>60,70</sup>), empleando reactivos más ecológicos como los hidruros de silicio o de germanio. Los vinil tris-(trimetilsilil)silanos y germanos generados en estas reacciones son utilizados a continuación como nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado.



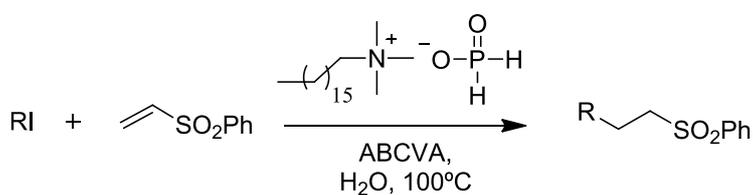
Esquema 54

<sup>68</sup> C Cadot, J Cossy, PI Dalko *Chem. Commun.* **2000**, 1017-1018.

<sup>69</sup> SF Wnuk, PI García, Jr, Z Wang *Org. Lett.* **2004**, 6, 2047-2049.

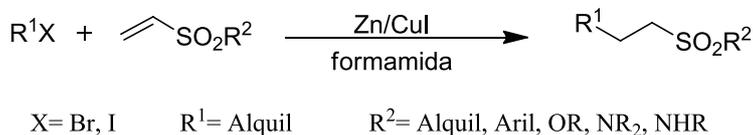
<sup>70</sup> JR McCarthy, EW Huber, T-B Le, FM Laskovics, DP Matthews *Tetrahedron* **1996**, 52, 45-58.

Otra variante ecológica de producción de radicales a partir de halogenuros de alquilo es la publicada por el grupo de D. O. Jang<sup>71</sup> en 2005. La reacción se lleva a cabo en agua. Para que esto sea posible se emplea como iniciador de radicales ABCVA, un derivado del AIBN soluble en agua, y como propagador de la cadena radicalaria un hipofosfito de tetraalquilamonio, que también es soluble en agua y además presenta propiedades surfactantes. Los mejores resultados se obtuvieron con hipofosfito de tetraalquilamonio de cadena larga, pues cuanto mayor es la cadena alquílica mejor promueve la solubilidad de los sustratos en el medio acuoso, así como la formación de micelas, acelerando de esta forma la reacción.



Esquema 55

Un método sencillo y nuevo de producción de radicales a partir de yoduros y bromuros de alquilo primarios, secundarios o terciarios, es el propuesto por M. M. Zhao,<sup>72</sup> que emplea una mezcla de cinc y yoduro cuproso. La adición de estos radicales a vinilsulfonas se produce de manera selectiva en el carbono beta respecto de la sulfona, incluso con vinilsulfonas con sustituyentes arilo en la posición beta, a diferencia de los resultados de Russell y otros. La reacción no funciona con cloruros de alquilo, ni con haluros de arilo, ni con derivados bromados o yodados en alfa de compuestos carbonílicos, ni con derivados de alcoholes como benzenosulfonatos, toluenosulfonatos o 4-nitrobenzenosulfonatos. Sin embargo, sí que es compatible la presencia en el haluro de alquilo de otros grupos funcionales como nitrilos, ésteres, acetales, etc., sin que se vean para nada afectados por las condiciones de reacción. En lo que al disolvente respecta, los mejores resultados se obtuvieron para la formamida, que es el disolvente que presenta justo los parámetros de polaridad y pK necesarios. La forma general de la reacción la podemos observar en el **Esquema 56**:

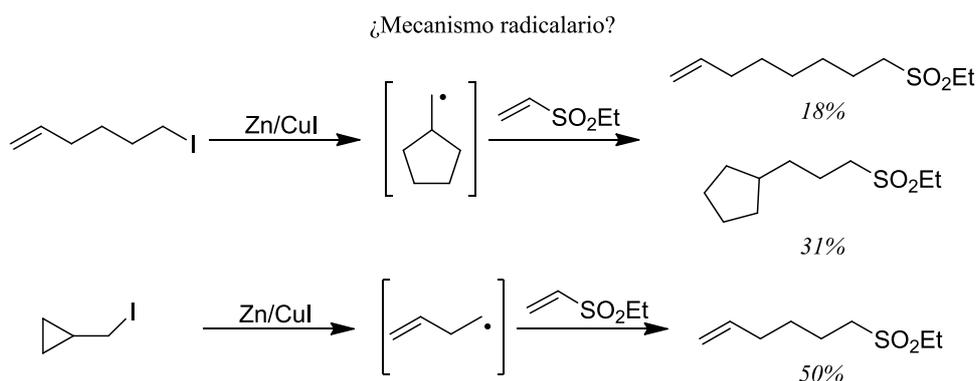


Esquema 56

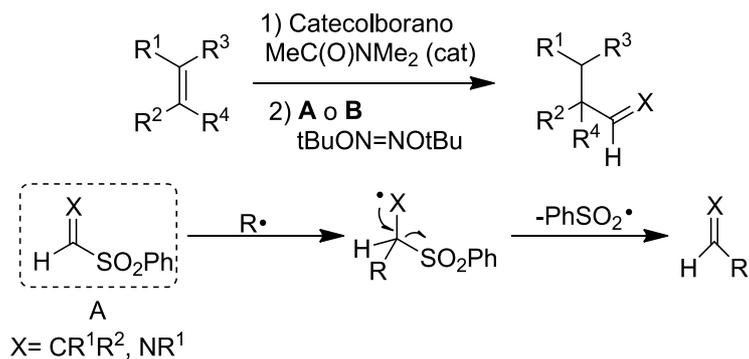
<sup>71</sup> DH Cho, DO Jang *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1799-1742.

<sup>72</sup> MM Zhao, C Qu, JE Lynch *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6944-6947.

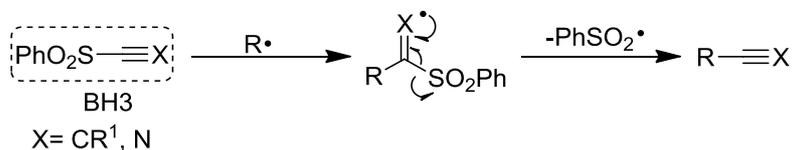
En el trabajo, los autores proponen un mecanismo radicalario, para el que aportan dos pruebas experimentales. No obstante, los autores tienen dudas sobre la presencia de radicales en las reacciones de adición ya que la reacción no se ve afectada por la presencia de inhibidores de radicales como el cumeno. Sin embargo, como vemos en el **Esquema 57**, sí que se producen los reordenamientos propios de intermedios radicalarios con ciertos halogenuros.



Finalmente, el grupo de P. Renaud recurre de nuevo a los boranos, para generar radicales,<sup>73</sup> empleando en este estudio como iniciador, hiponitrito de *t*-butilo, *t*BuON=NO*t*Bu. Como aceptores emplea, estirenilsulfona, 1,2-bis(fenilsulfonil)etileno, y otras heterovinilsulfonas. El resultado es análogo al obtenido por S. Kim, Russell, y Fuchs. La novedad del estudio es la adición a cianuro de *p*-tosilo, que proporciona nitrilos con buen rendimiento.



<sup>73</sup> AP Schaffner, V Darmercy, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847-5849.



Esquema 58

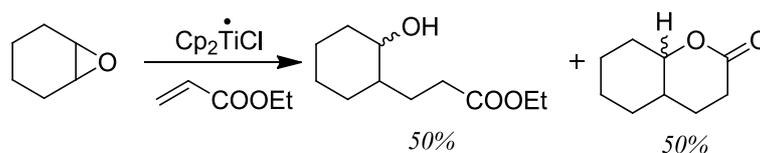
### 2.A.1.2- Antecedentes de reacciones intermoleculares de radicales producidos a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno

Los radicales producidos por ruptura homolítica de epóxidos con cloruro de titanoceno no han sido muy empleados en reacciones intermoleculares para la formación de enlaces C-C con alquenos activados, a pesar de que este método de obtención de radicales, descubierto por Nugent y RajanBabu,<sup>74,23</sup> fue aplicado por ellos mismos con este fin desde el comienzo de sus estudios.

Podemos hacer dos grandes grupos a la hora de comentar los antecedentes en este tipo de reacciones de adición: reacciones estequiométricas y reacciones catalíticas.

#### Reacciones estequiométricas

En los primeros ejemplos de adición conjugada sobre acrilatos y vinilcetonas, Nugent y RajanBabu<sup>23,74</sup> obtuvieron  $\delta$ -hidroxiesteres,  $\delta$ -lactonas y  $\delta$ -hidroxicetonas, productos con importante potencial sintético (**Esquema 59**).



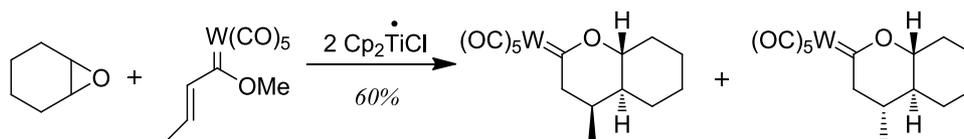
Esquema 59

También el grupo de T. K. Chakraborty publicó posteriormente otras adiciones radicalarias similares.<sup>75</sup>

<sup>74</sup> a) TV RajanBabu, WA Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527.

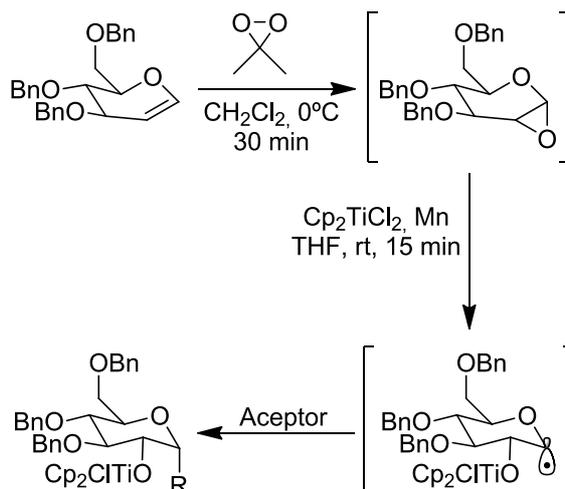
<sup>75</sup> TK Chakraborty, R Samanta, SJ Das *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3321-3324.

Por su parte, los grupos de Merlic<sup>76</sup> y Dötz<sup>77</sup> emplearon un nuevo tipo de aceptores para los radicales generados a partir de epóxidos con Ti(III): los carbonos  $\alpha,\beta$ -insaturados de cromo o wolframio. Podemos observar un ejemplo con wolframio en el **Esquema 60**:



**Esquema 60**

Pocas veces se han utilizado en este tipo de reacciones sustratos del tipo “biológico”, como azúcares y derivados. Sin embargo, el grupo de Little<sup>78</sup> aplicó esta metodología a la síntesis de glicósidos, empleando epóxidos derivados de glucosa como fuente de radicales y acrilatos, acrilonitrilo y enonas como aceptores.



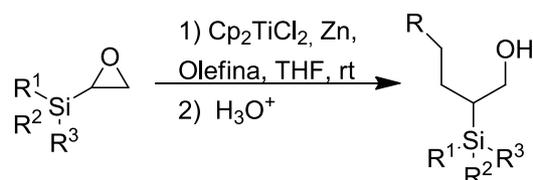
**Esquema 61**

<sup>76</sup> a) CA Merlic, D Xu *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855-9856; b) CA Merlic, D Xu, MC Nguyen, V Truong *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 227-230.

<sup>77</sup> KH Dötz, E Gomes da Silva *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291-8299.

<sup>78</sup> a) JD Parrish, RD Little *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1442; b) GA Nishiguchi, RD Little *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5249-5256.

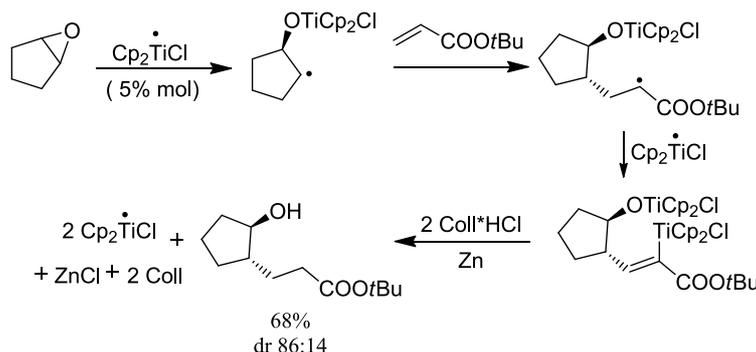
En línea con los trabajos anteriores, el grupo de M. Malacria<sup>79</sup> introdujo en 2006 los epoxisilanos como precursores de radicales, y ha empleado como aceptores acrilatos, acrilonitrilo y vinilsulfona.



Esquema 62

### Reacciones catalíticas

En los últimos años las reacciones promovidas por metales de transición han sido las protagonistas de los avances más notables en síntesis orgánica, sobre todo aquellas en las que el organometálico promotor se usa en pequeña cantidad respecto del sustrato, ya que resulta más económico, menos contaminante y disminuye los residuos de metales en la reacción, que a veces son difícilmente separables del producto. Los acoplamientos promovidos por titanio que hemos visto anteriormente son una alternativa sintética a la formación de enlaces C-C por reacción de cupratos con epóxidos de manera intermolecular, pero presentan el problema de ser estequiométricos. Es más, el cloruro de titanoceno suele ir en exceso respecto al sustrato. Para paliar esta deficiencia, el grupo dirigido por A. Gansäuer diseñó una variante catalítica del método de acoplamiento de epóxidos y acrilatos inducido por Ti(III),<sup>80</sup> que mejora el método estequiométrico de Nugent-RajanBabu por ahorro de reactivo promotor.

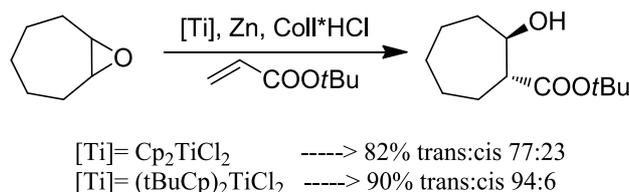


Esquema 63

<sup>79</sup> M Malacria et al. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2297-2305.

<sup>80</sup> a) A Gansäuer, M Pierobon, H Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103; b) A Gansäuer, H Bluhm, M Pierobon *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

El mismo grupo ha diseñado nuevos catalizadores de Ti(III)<sup>27</sup> variando los ligandos del titanoceno original. Con algunos de estos nuevos catalizadores ha obtenido mayor enantio y diastereoselectividad en, por ejemplo, las reacciones de epóxidos con acrilatos (**Esquema 64**).<sup>81</sup>



**Esquema 64**

Podemos entonces concluir que las reacciones *intermoleculares* de radicales generados por ruptura homolítica de epóxidos promovida por Ti(III) han sido poco estudiadas y los aceptores más empleados para atrapar estos radicales han sido, con pocas excepciones, los acrilatos de alquilo.

En este contexto, creemos que se ha dedicado muy escasa atención a unos aceptores extraordinarios como son las vinilsulfonas, por lo que en vista de su versatilidad y posibilidades en síntesis orgánica hemos decidido abordar el estudio del acoplamiento *intermolecular* entre epóxidos y vinilsulfonas promovido por cloruro de titanoceno.

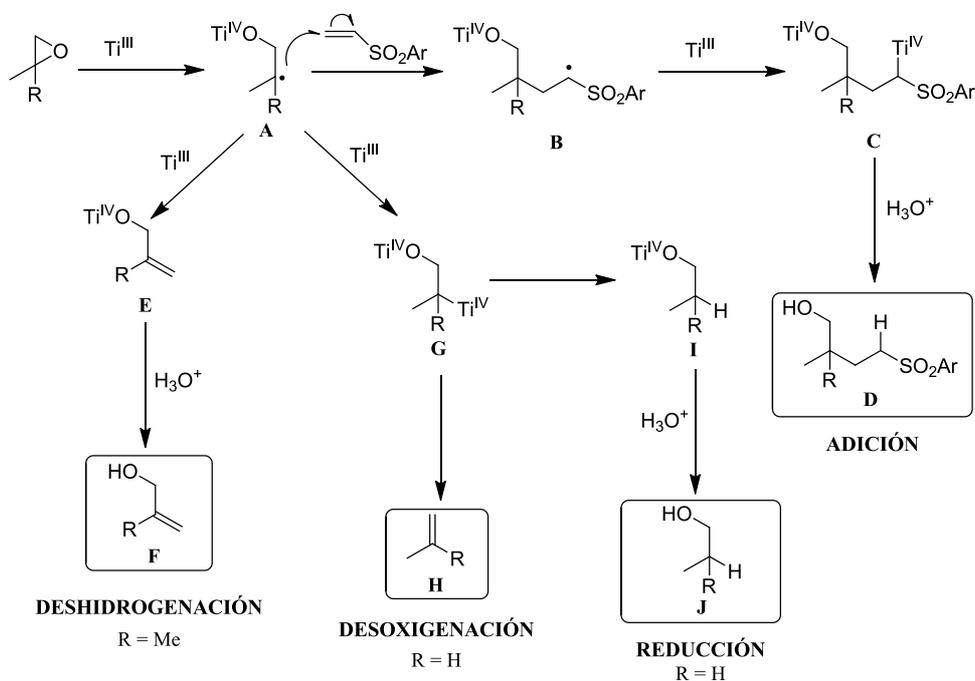
## 2.A.2- Resultados y Discusión

### *2.A.2.1-Estudio básico de reacciones de adición*

A priori, la reacción intermolecular, además del acoplamiento, puede seguir vías alternativas dependiendo del tipo de epóxido, tales como desoxigenación, deshidrogenación y reducción. La cinética de estas reacciones será decisiva para conseguir el esperado acoplamiento. En el **Esquema 65** se exponen gráficamente las rutas potenciales de la reacción:

---

<sup>81</sup> A Gansäuer, H Bluhm, B Rinker, S Narayan, M Schick, T Lauterbach, M Pierobon *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.



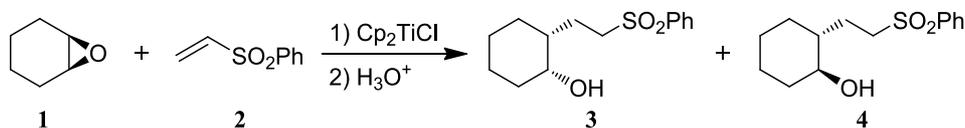
Esquema 65

El acoplamiento intermolecular se debe producir en dos etapas: la primera es la apertura regioselectiva del epóxido que produce el radical inicial **A** y la segunda la adición de este a la vinilsulfona, que conduce al radical **B**. Este intermedio reacciona de nuevo con Ti(III) para dar el derivado de titanio **C**, que por hidrólisis produce la hidroxisulfona **D**. Sin embargo, el radical inicial **A** puede seguir otras rutas alternativas tales como la pérdida de hidrógeno para dar **E**, cuando R = Me, o el acoplamiento con Ti(III) para dar **G**, cuando R = H. Este último puede evolucionar por intercambio de hidrógeno hacia **I**, que a su vez evoluciona por hidrólisis hasta **J**, o por eliminación de OTi<sup>IV</sup> hacia **H**.

Comenzamos el estudio experimental con óxido de ciclohexeno **1** y la vinilsulfona **2**, fenilvinilsulfona, que es la más sencilla que podemos encontrar, pues no presenta sustituyentes en  $\alpha$  ni en  $\beta$ .

De manera general, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperatura ambiente, añadiendo sobre una mezcla de sulfona y epóxido en tetrahidrofurano una disolución de cloruro de titanoceno en tetrahidrofurano, o a la inversa. Posteriormente el producto bruto de la reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

En el caso particular del epóxido **1**, el producto obtenido consiste en una mezcla de las hidroxisulfonas diastereoisómeras **3** y **4**.



**Esquema 66**

Para examinar la influencia en el rendimiento de la reacción de la proporción sulfona:epóxido se efectuaron una serie de experimentos variando las proporciones sulfona:epóxido, y también variando el orden de adición.

Es importante estudiar la variación del rendimiento de la reacción con el orden de adición, ya que en la reacción directa, (titanoceno sobre sustratos), la proporción de estos en el medio es muy superior a la de aquel, pero en la reacción inversa (sustratos sobre titanoceno), ocurre lo contrario, y es el titanoceno el que está en exceso en el medio. Es por ello que el modo de adición debería tener influencia en el rendimiento de los productos de acoplamiento, ya que en la captura del radical **A** (**Esquema 65**) compiten el Ti(III) y la vinilsulfona **2** para dar el producto de reducción **G** o el de acoplamiento **B**, y por tanto una mayor concentración de titanoceno alrededor del radical generado (adición inversa) favorecería la obtención de **G** frente a **B**.

Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 1**.

	Epóxido	Sulfona	Proporción sulfona:epóxido	Adición	Proporción <i>cis:trans</i>	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	1	Directa	40:60	<b>51</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	2	Inversa	38:62	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	5	Directa	33:67	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	5	Inversa	44:56	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	10	Inversa	42:58	<b>68</b>

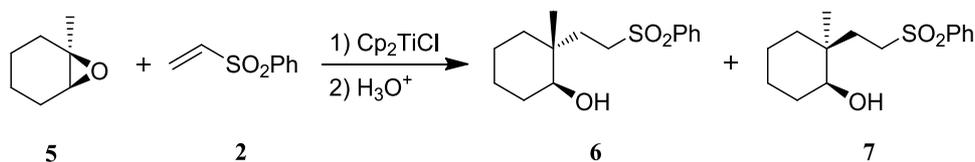
**Tabla 1**

En la tabla se observa que el rendimiento en productos de adición aumenta a medida que lo hace la proporción sulfona:epóxido. No obstante, desde el punto de vista práctico la proporción 2:1 es más sostenible, pues el rendimiento es bueno y se evita la separación de los productos de un gran exceso de vinilsulfona, que en algunos casos puede resultar difícil.

En lo que a la influencia del orden de adición respecta, podemos observar que las entradas 3 y 4 de la **Tabla 1** muestran que el orden de adición no influye en el rendimiento, por lo que, según lo expuesto anteriormente, se deduce que la velocidad de acoplamiento es mayor que la de reducción.

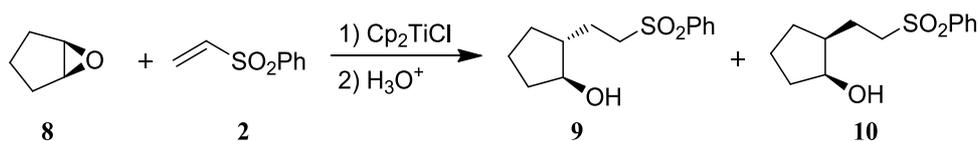
Para observar la influencia que tiene el número de sustituyentes del carbono radicalario producido en la apertura del epóxido, y la del tamaño del anillo en el que está situado el radical, se efectuaron dos experimentos de adición. En ambos se empleó de nuevo como aceptor de radicales la vinilsulfona **2**.

El primero se llevó a cabo con el epóxido trisustituido óxido de metilciclohexeno **5**. La adición de cloruro de titanoceno sobre una mezcla de **5** y **2** en THF dió dos productos de acoplamiento, **6** y **7**, en proporción 72:28 con un rendimiento del 77%.



Esquema 67

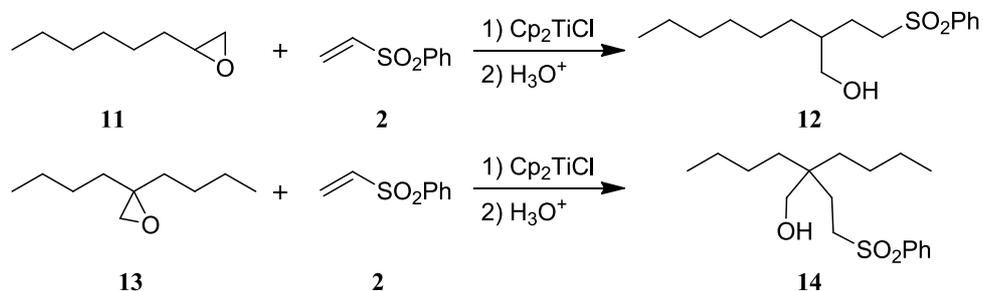
En el segundo experimento se modificó el tamaño del anillo: se efectuó con el epóxido disustituido óxido de ciclopenteno **8**. La reacción promovida por Ti(III) produjo las hidroxisulfonas **9** y **10** en proporción 88:12 con un rendimiento del 68%.



Esquema 68

La asignación de los diastereoisómeros se efectuó por comparación con compuestos similares descritos en la bibliografía.<sup>34,81</sup>

Para complementar el estudio se experimentó con dos epóxidos acíclicos, uno disustituido **11** y otro trisustituido **13**, empleando como aceptor la misma vinilsulfona **2**. Como en los casos anteriores la reacción fue promovida por Ti(III) y se obtuvieron las hidroxisulfonas **12** y **14** con rendimientos del 69% y 72%, respectivamente.



**Esquema 69**

A continuación podemos ver una tabla resumen de los resultados obtenidos en estas reacciones de adición radicalaria de la vinilsulfona **2** a distintos tipos de epóxidos, con las condiciones de reacción detalladas.

	Epóxido	Sulfona	Proporción sulfona:epóxido	Adición	Proporción <i>cis:trans</i>	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	5	Directa	33:67	<b>58</b>
<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	5	Directa	28:72	<b>77</b>
<b>3</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	5	Directa	12:88	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	5	Inversa	-	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	5	Inversa	-	<b>72</b>

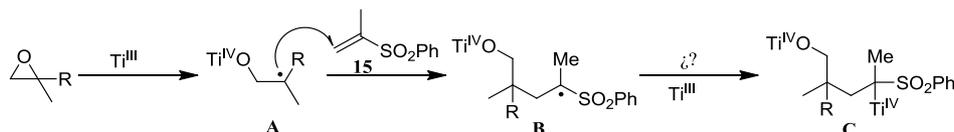
**Tabla 2**

De los resultados mostrados en la tabla se pueden deducir las siguientes conclusiones:

Primero: el grado de sustitución del epóxido influye en el rendimiento y la diastereoselectividad. En cada serie, cíclica o acíclica, los epóxidos trisustituidos **5** y **13** dan mejor rendimiento en productos de adición que los disustituidos **1** y **11**. Además, la diastereoselectividad es más alta para los óxidos de ciclohexeno trisustituidos.

Segundo: el tamaño de anillo también influye en la diastereoselectividad. Es más alta para los ciclopentanos que para los ciclohexanos.

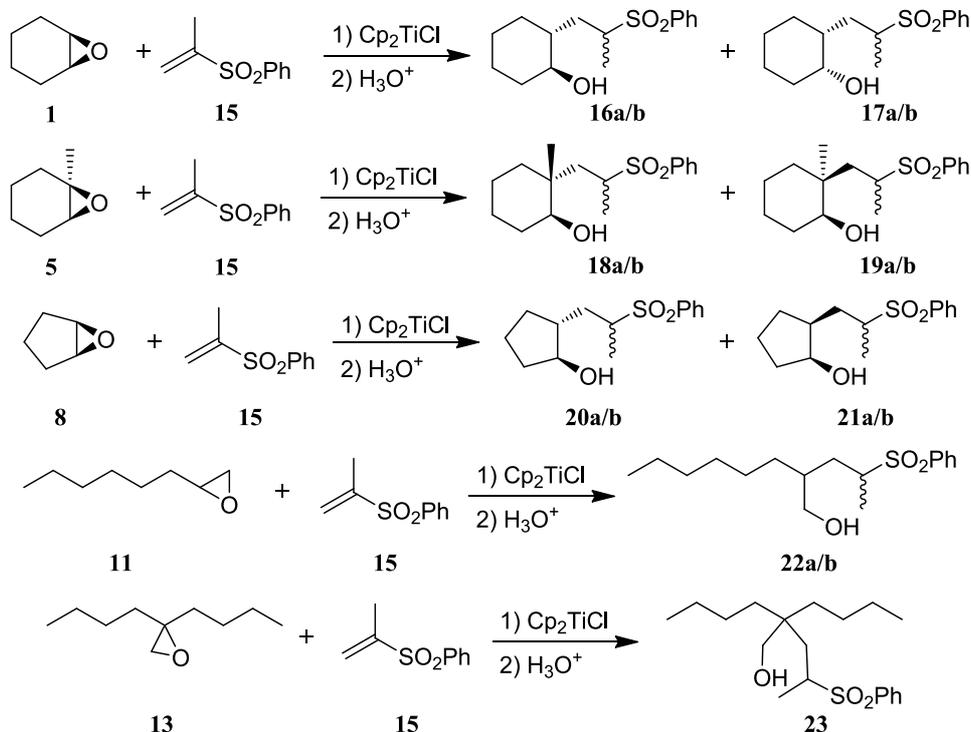
Para continuar con el estudio del alcance de esta adición radicalaria decidimos ensayar la reacción de los distintos epóxidos anteriores con una sulfona  $\alpha$ -sustituída: la isopropenilfenilsulfona **15**. Los resultados obtenidos nos permitirán saber si el radical **B** puede reducirse con Ti(III) a pesar de ser terciario, o evoluciona de otra manera.



Esquema 70

Las reacciones de acoplamiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente, añadiendo sobre una mezcla de sulfona y epóxido en tetrahidrofurano una disolución de cloruro de titanoceno en tetrahidrofurano o a la inversa. Posteriormente el producto bruto de la reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

Los acoplamientos efectuados se recogen en el **Esquema 71**:



Esquema 71

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados obtenidos en estas reacciones, así como de las condiciones exactas de reacción:

	Epóxido	Sulfona	Proporción sulfona:epóxido	Adición	Proporción <i>cis:trans</i>	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	2	Directa	27:73	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	5	Inversa	33:67	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	2	Inversa	15:85	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	2	Directa	10:90	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	2	Inversa	-	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	2	Directa	-	<b>31</b>

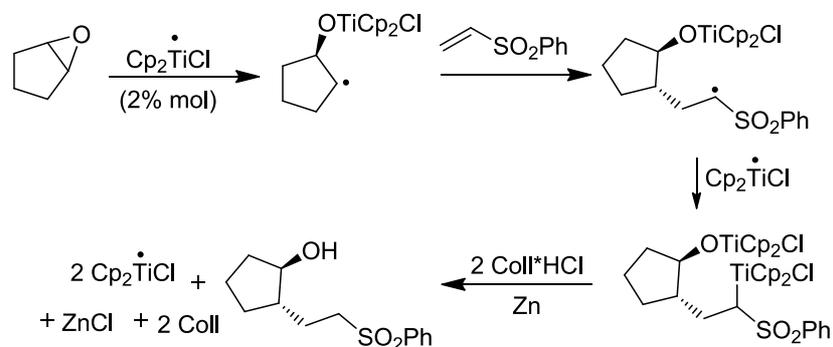
**Tabla 3**

Si comparamos la reactividad de las sulfonas **2** y **15** frente a los distintos epóxidos observamos en general mejores rendimientos con la sulfona **2**, sobre todo con los epóxidos acíclicos. Este resultado es atribuible al mayor impedimento estérico de la sulfona **15**.

Sin embargo, los datos de la tabla muestran que, al igual que ocurría con la fenilvinilsulfona, el rendimiento de las reacciones con la sulfona **15** es más alto con los epóxidos cíclicos y trisustituídos y la diastereoselectividad también es más alta para el óxido de ciclopenteno que para el resto de epóxidos utilizados.

Además de todas estas reacciones, en las que la proporción de cloruro de titanoceno es doble que la de epóxido, se investigaron versiones catalíticas de la reacción, con proporciones subestequiométricas de cloruro de titanoceno.

El mecanismo de reacción para la reacción de acoplamiento catalítica entre, por ejemplo, el óxido de ciclopenteno (**8**) y la fenilvinilsulfona sería el siguiente:



Esquema 72

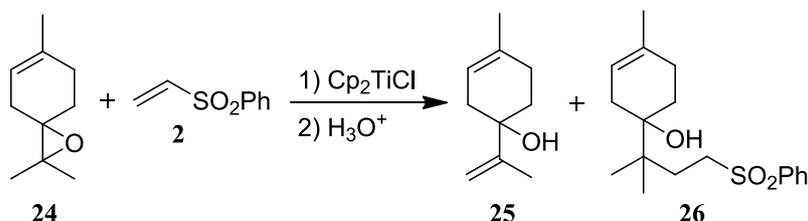
La **Tabla 4** resume los resultados obtenidos al realizar las reacciones catalíticas de acoplamiento entre los epóxidos habituales y las dos vinilsulfonas hasta ahora utilizadas, **2** y **15**:

	Epóxido	Sulfona	Proporción sulfona:epóxido	Producto/s	Proporción <i>cis:trans</i>	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	2	<b>3</b> <b>4</b>	45:55	<b>43</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	2	<b>16a/b</b> <b>17a/b</b>	30:70	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	2	<b>6</b> <b>7</b>	25:75	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	2	<b>18a/b</b> <b>19a/b</b>	22:78	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	2	<b>9</b> <b>10</b>	15:85	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	2	<b>20a/b</b> <b>21a/b</b>	5:95	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	2	<b>12</b>	-	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	2	<b>22a/b</b>	-	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	2	<b>14</b>	-	<b>49</b>
<b>10</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	2	<b>23</b>	-	<b>54</b>

Tabla 4

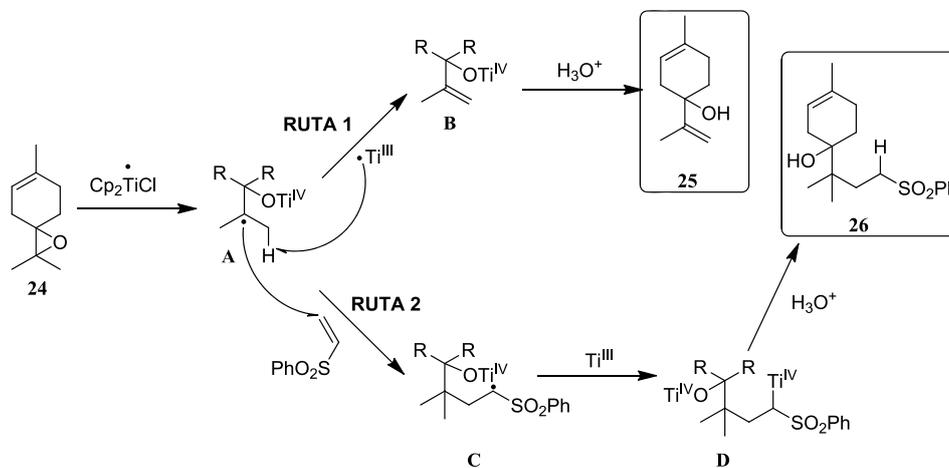
Se observa que los epóxidos cíclicos (**1**, **5** y **8**) dan mejor rendimiento en productos de adición con la vinilsulfona **2** que con la **15**. Sin embargo, los epóxidos acíclicos (**11** y **13**) dan mejores rendimientos con la vinilsulfona **15** que con la **2**. Para ambas sulfonas, el epóxido trisustituido cíclico **5** da rendimientos más altos que los disustituidos cíclicos (**1** y **8**), y con los epóxidos acíclicos (**11** y **13**) ocurre lo mismo. Por su parte, la diastereoselectividad más alta se obtiene con el óxido de ciclopenteno **8** para ambas vinilsulfonas, tal como ocurría con las reacciones estequiométricas.

A continuación, para comprobar la influencia del impedimento estérico se examinó el caso de un epóxido tetrasustituido: el óxido de terpinoleno **24**. La reacción de **24** con 5 equivalentes de la vinilsulfona **2** y Ti(III) en condiciones estequiométricas dio una mezcla del producto de deshidrogenación **25** y la hidroxisulfona **26**, en proporción 19:30 para la reacción directa y 42:23 para la inversa.



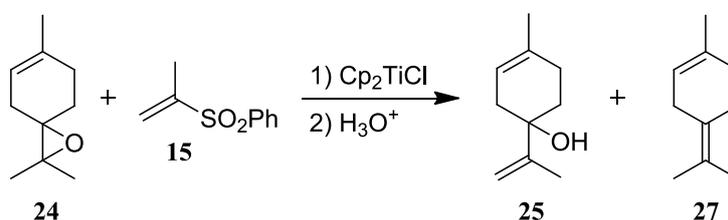
Esquema 73

Este resultado se puede interpretar como una desaceleración en la reacción de acoplamiento entre el epóxido y la vinilsulfona debida a factores estéricos. La eliminación de un átomo de hidrógeno por el radical titanoceno es más rápida que el acoplamiento epóxido-vinilsulfona en la adición inversa, debido al exceso de Ti(III).



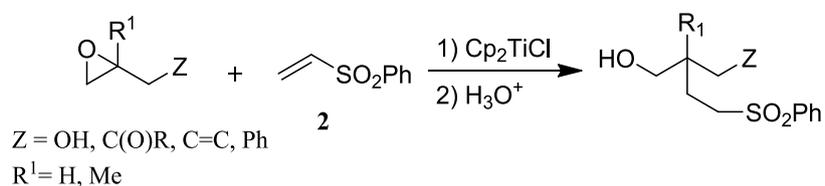
Esquema 74

Sin embargo, cuando se empleó isopropenilsulfona **15** con este mismo epóxido no se obtuvo producto de adición, sino solamente los productos de deshidrogenación **25** y desoxigenación **27**. En este caso el doble impedimento estérico (por parte del epóxido y de la sulfona), inhibe el acoplamiento totalmente.



Esquema 75

A continuación, decidimos estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción de acoplamiento con una serie de epóxidos funcionalizados, en los que la función vecina al oxirano puede perturbar la reacción de éste con la vinilsulfona. En el **Esquema 76** podemos observar la idea general de los epóxidos utilizados:



Esquema 76

La reactividad de estos epóxidos se resume en la **Tabla 5**:

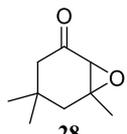
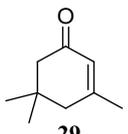
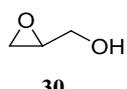
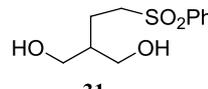
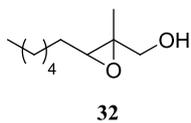
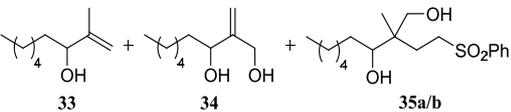
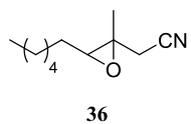
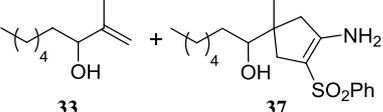
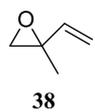
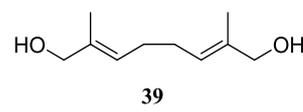
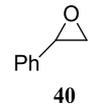
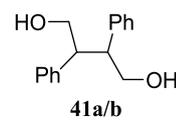
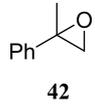
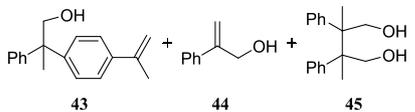
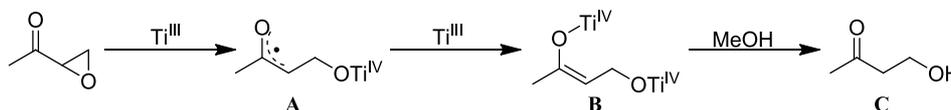
	Epóxido	Sulfona	Productos	Rto (%)
1		2		82
2		2		6
3		2	 15:22:63 5:10:85	67 62
4		2	 60:40 55:45	56 54
5		2		99
6		2		27
7		2	 17:20:63	54
8		2	22:78	80

Tabla 5

Para una mejor racionalización de los resultados recogidos en la tabla vamos a comentarlos por orden, clasificándolos según el tipo de epóxido de partida.

a) Reacción de epoxicarbonilos.

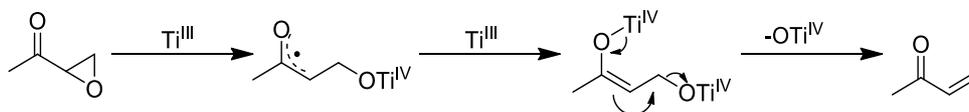
Los precedentes con que contamos en la reacción de epoxicarbonilos con cloruro de titanoceno<sup>82</sup> nos indican que la reacción de  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en THF/MeOH produce  $\beta$ -hidroxicetonas con buenos rendimientos. En el mecanismo propuesto para esta reacción, el Ti(III) transfiere un electrón al oxirano, el cual lo traspassa al carbonilo para generar un radical **A** que interacciona rápidamente con una nueva molécula de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  para dar un enolato de titanoceno **B**, que por intercambio de hidrógeno con el metanol produce la  $\beta$ -hidroxicetona **C** (**Esquema 77**).



**Esquema 77**

En nuestro caso, la reacción del óxido de isoforona **28** con vinilsulfona y Ti(III) dio solamente el producto de desoxigenación **29** (**Tabla 5**, entrada 1). La reacción se llevó a cabo de diferentes maneras: añadiendo el sustrato sobre el reactivo y viceversa, y con distintas proporciones de vinilsulfona. Anteriormente a este trabajo, también se había intentado atrapar el radical inicial con otros aceptores  $\alpha,\beta$ -insaturados tales como acrilato de metilo y acrilonitrilo, así como con acetonitrilo, pero en todos los casos solamente se obtuvo la isoforona (**29**) con buen rendimiento.<sup>83</sup>

Este resultado nos indica que el radical inicial es atrapado más rápidamente por Ti(III) que por cualquier otro aceptor, y en ausencia de un donador de protones como el MeOH el único producto obtenido es el de desoxigenación.



**Esquema 78**

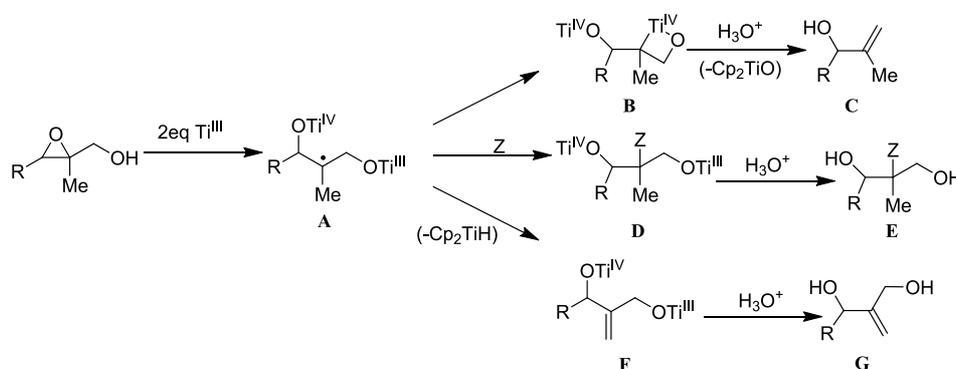
<sup>82</sup> C Hardouin, F Chevallier, B Rousseau, E Doris *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046-1048.

<sup>83</sup> P Herrero Teijón *Tesis Doctoral* **2010**.

b) Reacción de epoxialcoholes.

Según lo publicado por varios autores,<sup>84</sup> en ausencia de dadores de hidrógeno los 2,3-epoxialcoholes reaccionan con Ti(III) para dar alcoholes alílicos regioselectivamente. Esta deshidroxilación se ha explicado a través del mecanismo mostrado en el **Esquema 79**: comienza con la reacción inicial de una cantidad estequiométrica de Cp<sub>2</sub>TiCl con el hidroxilo para formar el alcóxido de Ti(III) correspondiente, y a continuación se produce la apertura radicalaria habitual del oxirano, formándose el intermedio radicalario de reacción **A**. Este intermedio, en ausencia de otras especies, evoluciona reaccionando intramolecularmente con los orbitales d vacíos del Ti(III) dando lugar al intermedio **B**,<sup>85</sup> que finalmente evoluciona dando el producto de deshidroxilación **C**.

Sin embargo, según podemos ver también en el mismo esquema, el intermedio radicalario inicial **A** puede ser atrapado con diferentes clases de aceptores tales como hidrógeno de 1,4-CHD,<sup>20,86</sup> acrilatos o acrilonitrilo<sup>74</sup>, obteniéndose en estos casos el producto de adición **E**. En el caso de que el sustituyente geminal con el grupo hidroximetilo sea un grupo metilo, también se puede producir la eliminación de hidrógeno a través de **F** para dar **G**.<sup>87</sup> Es evidente que para que se produzca la captura del radical inicial por parte del aceptor **Z** esta tiene que ser más rápida que la deshidroxilación y la deshidrogenación.



**Esquema 79**

<sup>84</sup> a) WA Nugent, TV RajanBabu, MS Beattie *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409;

b) JS Yadav, T Shekharam, VR Gadgil *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *11*, 843-845.

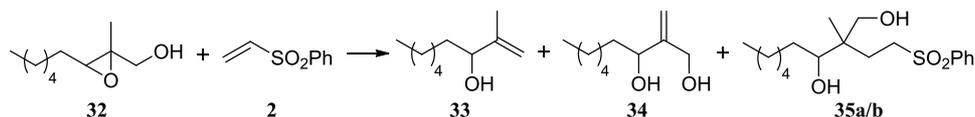
<sup>85</sup> M Berry, SG Davies, MLH Green *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 99-100.

<sup>86</sup> a) TK Chakraborty, S Das *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2313-2315; b) TK Chakraborty, S Dutta *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1257-1259.

<sup>87</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rubio González *Eur J Org Chem.* **2010**, *5*, 856-861.

La reacción del epoxialcohol **30** con la vinilsulfona **2** promovida por Ti(III) dio el producto de adición **31** con un rendimiento muy bajo. Para explicar este resultado hemos supuesto que el radical secundario derivado de **30** es atrapado por la vinilsulfona y por el Ti(III) dando lugar a **31** y propanodiol, ambos muy hidrófilos y difíciles de extraer de disoluciones acuosas.

La reacción del epoxialcohol **32** con la vinilsulfona **2** es más compleja que la anterior. En primer lugar se forma un radical terciario, no reducible con Ti(III),<sup>29a,35b</sup> que puede seguir las tres vías del **Esquema 79**: a) eliminación de hidroxilo, b) adición a la vinilsulfona  $Z=CH_2-CH_2-SO_2Ph$  y c) eliminación de hidrógeno. En este tipo de reacciones en las que compiten la eliminación de átomos con la adición intermolecular hay que tener en cuenta un factor importante: la concentración del aceptor. En base a ello, decidimos efectuar dos experimentos empleando 2 y 5 equivalentes de la vinilsulfona **2**.



	Eq. epóxido	Eq. sulfona	Rendimiento (%)		
			<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35a/b</b>
<b>1</b>	1	2	10	15	42
<b>2</b>	1	5	3	6	53

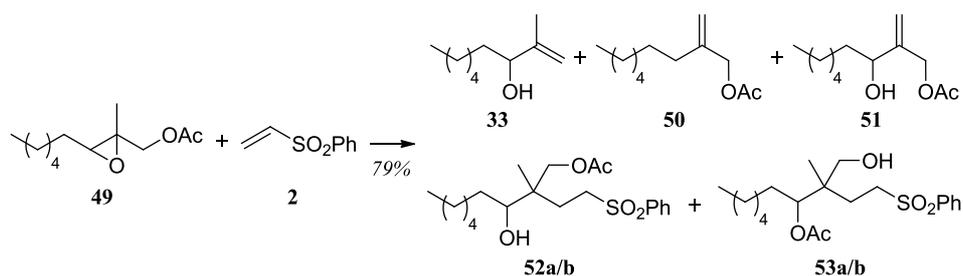
**Tabla 6**

En la entrada 1 de la tabla (2 eq. de vinilsulfona) se observa que la proporción del producto de adición **35a/b** (42%) es aproximadamente el doble que la suma de los productos de eliminación **33** (15%) y **34** (10%). En el segundo caso la proporción **35a/b**:(**33**+**34**) es 6:1. Para estas concentraciones de aceptor podemos decir que la velocidad de adición de un radical terciario a la vinilsulfona es doble, o seis veces mayor que la eliminación de hidrógeno e hidroxilo juntos.

En línea con los experimentos anteriores realizamos otro con una cantidad subestequiométrica de cloruro de titanoceno (0.2 eq.), 1 eq. de epóxido y 2 eq. de vinilsulfona. En esta reacción no se obtuvo ninguno de los productos obtenidos en las reacciones anteriores, hecho que muestra el papel primordial que juega el titanoceno.

En este punto de la investigación nos pareció adecuado realizar un estudio comparativo de la eliminación radicalaria de los grupos hidroxilo y acetoxilo, empleando sustratos análogos.

La reacción promovida por Ti(III) del epoxiacetato **49** con 5 eq. de vinilsulfona produjo una mezcla compleja de compuestos, que hemos clasificado en dos grupos: los resultantes de la adición a la vinilsulfona (los dos isómeros de **52** y **53**) y los productos de eliminación de hidrógeno o acetoxilo (**33**, **50** y **51**).



Esquema 80

La proporción entre ambos grupos es aproximadamente 6:4, a favor de los productos de adición. Puesto que la proporción en el caso del epoxialcohol fue de 6:1, se puede concluir que en estos sustratos la velocidad de eliminación del grupo acetoxilo es mayor que la del hidroxilo.

Este resultado contrasta con el encontrado por nuestro grupo de investigación empleando otros sustratos.<sup>88</sup>

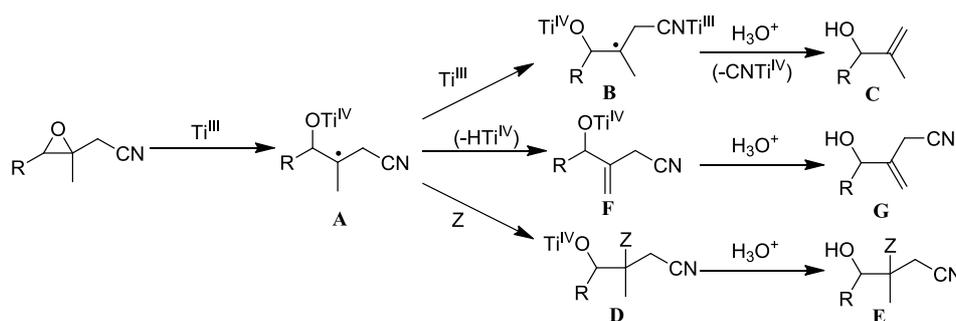
c) Reacción de epoxinitrilos.

La reacción de β,γ-epoxinitrilos con Cp<sub>2</sub>TiCl es similar a la de los 2,3-epoxialcoholes de la sección anterior. El grupo nitrilo, CN, se comporta en este tipo de reacciones promovidas por Ti(III) como un buen grupo saliente, de modo análogo a los grupos hidroxilo o acetoxilo.

La eliminación del grupo nitrilo a través de un mecanismo radicalario fue descubierta por nuestro grupo de investigación<sup>35b</sup> y no tiene precedentes en la bibliografía. En investigaciones posteriores<sup>88</sup> determinamos también la constante de velocidad de eliminación mediante un reloj radicalario relacionado con el óxido de α-pineno, siendo el resultado obtenido  $k = 4.7 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ .

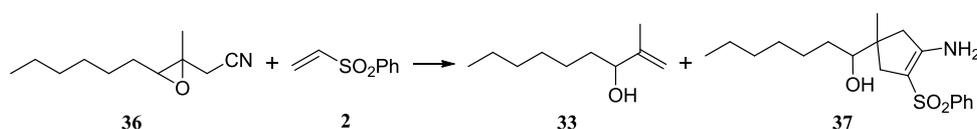
<sup>88</sup> A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, R Rabanado Clemente, R Rubio González *Synlett* **2008**, 20, 3208-3212.

La reacción del epoxinitrilo **36** con la vinilsulfona **2** promovida por Ti(III) a través del radical terciario **A**, no reducible con Ti(III), puede seguir tres vías como se indica en el **Esquema 81**: a) eliminación de nitrilo, b) eliminación de hidrógeno y c) adición a la vinilsulfona  $Z=CH_2-CH_2-SO_2Ph$ .



**Esquema 81**

La reacción del epoxinitrilo **36** con la vinilsulfona **2** se llevó a cabo con distintas concentraciones del aceptor, para observar su influencia en el resultado de la reacción. Se efectuaron dos experimentos empleando 5 y 10 equivalentes de la vinilsulfona **2**.



Eq. epóxido	Eq. sulfona	Rendimiento (%)	
		33	37
1	5	34	22
2	10	30	24

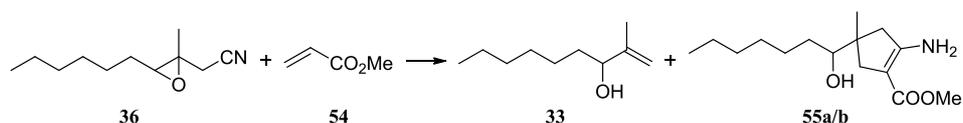
**Tabla 7**

En el primer experimento (5 eq. de vinilsulfona) se obtuvieron dos productos en proporción 40:60: la aminosulfona **37** (producto de adición) y el alcohol alílico **33** (producto de eliminación). La formación de la aminosulfona cíclica **37** se explica por adición radicalaria del epoxinitrilo a la vinilsulfona, seguida de condensación con el grupo nitrilo para dar la imina, e isomerización de esta a la enamina.

En el segundo experimento (10 eq. de vinilsulfona) se obtuvieron de nuevo los mismos productos, **37** y **33**, en proporción 45:55.

Si comparamos ambos experimentos se observa un ligero incremento del producto de adición al pasar de 5 a 10 equivalentes de aceptor.

Aunque los resultados obtenidos parecen claros, decidimos compararlos con los de un aceptor usado más frecuentemente en este tipo de reacciones, el acrilato de metilo (**54**). Para ello repetimos los experimentos anteriores empleando 5 y 10 equivalentes de acrilato por uno de epoxinitrilo y 3.3 de cloruro de titanoceno.



	Eq. epóxido	Eq. acrilato	Rendimiento (%)	
			<b>33</b>	<b>55a/b</b>
<b>1</b>	1	5	36	22
<b>2</b>	1	10	33	24

**Tabla 8**

En el primer experimento (5 eq. de acrilato) se obtuvieron dos productos, el aminoéster cíclico **55a/b** (producto de adición) y el alcohol alílico **33** (producto de eliminación), en proporción 38:62 y con un rendimiento global del 58%. La formación del aminoéster cíclico **55a/b** se explica de la misma manera que en el caso anterior: adición radicalaria al acrilato seguida de condensación con el grupo nitrilo para dar la imina e isomerización de esta a la enamina. Ni en estos experimentos ni en los correspondientes a las sulfonas se obtuvieron productos de deshidrogenación.

En el segundo experimento (10 eq. de acrilato) se obtuvo una mezcla de los mismos productos **55a/b** y **33** en proporción 43:57 y con un rendimiento global del 57%.

También con este aceptor se produce un ligero incremento del producto de adición al aumentar la proporción de aceptor.

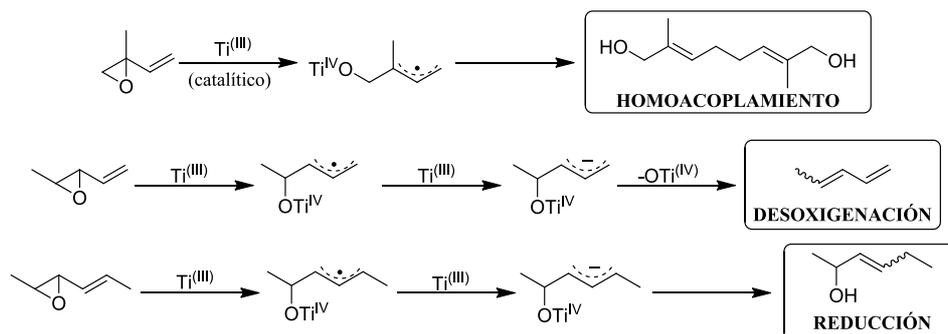
En este punto del estudio resulta interesante comparar el comportamiento de epoxinitrilos y epoxialcoholes al reaccionar con vinilsulfona en presencia de Ti(III). Tomando como referencia las reacciones realizadas con 5 equivalentes de

aceptor observamos que, mientras que la proporción del producto de eliminación respecto del de adición es aproximadamente de 3:2 a favor del primero para los epoxinitrilos, esa proporción es de 1:6 a favor del segundo para los epoxialcoholes, lo cual significa que el nitrilo es mucho mejor grupo saliente que el hidroxilo en este tipo de reacción. Este resultado contrasta con el dato cinético obtenido con el reloj radicalario basado en el óxido de  $\alpha$ -pineno que mostraba mayor velocidad de eliminación para el grupo hidroxilo.

d) Reacción de epoxialquenos.

Los radicales derivados de la reacción de vinilepóxidos con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  experimentan, según se ha descrito, homoacoplamiento,<sup>89</sup> desoxigenación o reducción.<sup>84b,90</sup>

El homoacoplamiento se ha observado, con carácter general, cuando el Ti(III) se emplea en cantidades subestequiométricas. La desoxigenación tiene lugar con dos equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  y ha sido observada para alquenos terminales, y la reducción, en las mismas condiciones, para los alquenos disustituidos o trisustituidos (**Esquema 82**).



**Esquema 82**

En nuestro caso, la reacción del vinilepóxido **38** y la vinilsulfona **2** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  dio cuantitativamente el producto de homoacoplamiento **39**, no se produjo la adición sobre la sulfona. También fueron infructuosos los intentos realizados anteriormente para atrapar el radical alílico con acrilato de metilo y con acrilonitrilo.<sup>89</sup>

Estos resultados ponen de manifiesto que el homoacoplamiento de radicales alílicos es una reacción muy rápida, y que su constante de velocidad  $k$  debe ser mayor de  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , pues la correspondiente a la adición intermolecular de

<sup>89</sup> AF Barrero, JF Quílez del Moral, EM Sánchez, JF Arteaga *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669-672.

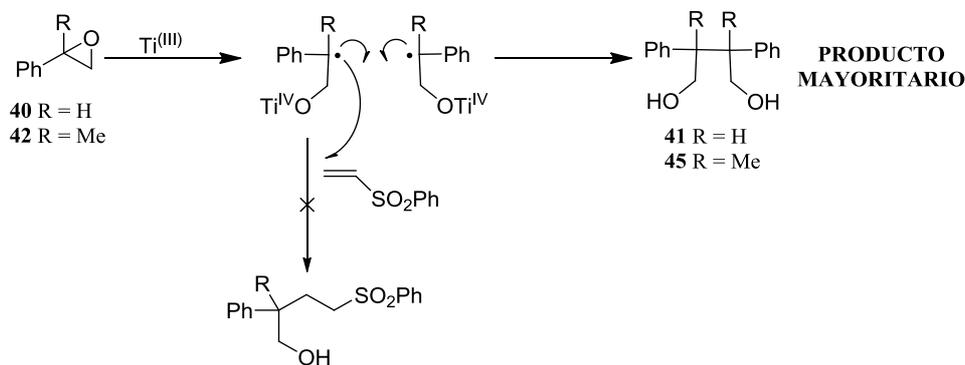
<sup>90</sup> JS Yadav, T Shekharam, D Srinivas *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7973-7976.

radicales a acrilatos es  $k = 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,<sup>91</sup> y para que, puestos dos caminos de reacción en competencia, la reacción no produzca absolutamente nada de uno de ellos, la diferencia entre las constantes de velocidad ha de ser de, al menos, un orden de magnitud.

e) Reacción de epoxiarenos.

El óxido de estireno **40** en realidad es un caso particular de los epoxialquenos, y su reacción con Ti(III) y vinilsulfona fue análoga a la de los mismos. El radical bencilo inicial, más estabilizado que el alílico, reacciona con mayor lentitud que éste. No obstante, y a pesar de realizar la reacción en condiciones estequiométricas, el producto mayoritario es el de homoacoplamiento **41a/b**.

El epoxiarena **42** mostró un comportamiento parecido al de su homólogo **40**: no dio productos de adición a la vinilsulfona. El producto mayoritario fue el de homoacoplamiento, **45**, y el minoritario el correspondiente a la deshidrogenación, **44**. Además se obtuvo el producto **43**, resultante del acoplamiento del radical bencilo inicial consigo mismo de forma no simétrica (probablemente debido a factores estéricos), seguido de desoxigenación.



Esquema 83

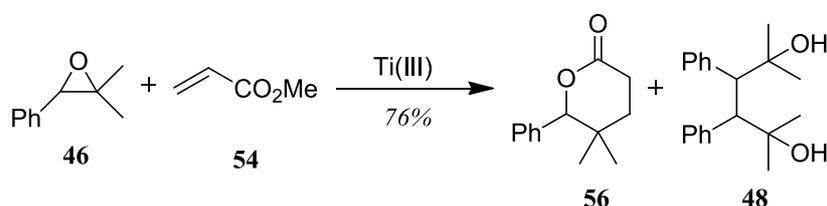
Finalmente, para examinar la regioselectividad en la apertura del oxirano, se estudió el comportamiento del óxido de dimetil estireno **46** con cloruro de titanoceno en presencia de la vinilsulfona **2**. La reacción del epóxido con Ti(III) puede producir dos radicales muy diferentes, uno bencilico y otro terciario, cuya evolución puede ser determinada en función de los productos obtenidos. En nuestro caso el producto mayoritario fue el diol **48** (62%), resultante del homoacoplamiento del radical bencilo, y el minoritario fue la hidroxisulfona **47** (18%), resultante de la adición del radical terciario a la vinilsulfona. La

<sup>91</sup> H Fischer, L Radom *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340-1371.

proporción, favorable al producto de homoacoplamiento **48**, indica que la apertura hacia el radical bencilo es más rápida que la que conduce al radical terciario.

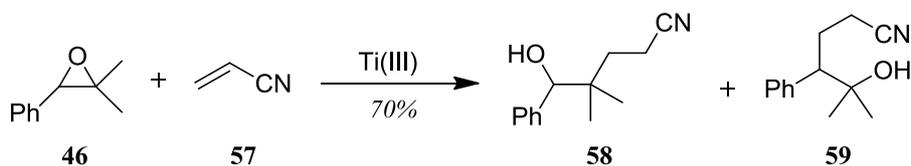
Este resultado fue corroborado con otros aceptores de radicales similares a la vinilsulfona, tales como el acrilato de metilo y el acrilonitrilo.

La reacción del epoxiarena **46** con cloruro de titanoceno y diez equivalentes de acrilato de metilo (**54**) nos proporcionó una mezcla del diol **48** (40%), producto de homoacoplamiento del radical bencilo, y la lactona **56** (36%), resultante de la adición del radical terciario al doble enlace del acrilato de metilo.



Esquema 84

Así mismo, la reacción de **46** con diez equivalentes de acrilonitrilo (**57**) dio una mezcla de los hidroxinitrilos **58** (26%) y **59** (44%), productos resultantes de la adición del radical terciario y del radical bencilo sobre el acrilonitrilo, respectivamente.



Esquema 85

Estos resultados indican que la regioselectividad en la apertura del oxirano se inclina a favor del radical bencilo derivado de **46** y que el homoacoplamiento de este es más rápido que su reacción con acrilato de metilo y fenilvinilsulfona, y más lento que su reacción con acrilonitrilo.

**2.A.2.2- Estudio estereoquímico del acoplamiento epóxido-vinilsulfona con derivados de ciclohexano rígidos.**

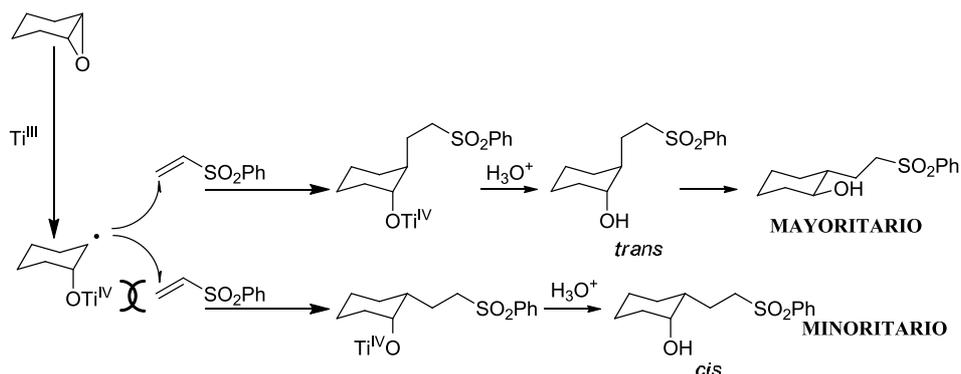
Anteriormente en este capítulo hemos descrito distintas reacciones de acoplamiento promovidas por titanoceno entre dos óxidos de ciclohexeno, **1** y **5**, y las sulfonas **2** y **15**. En la siguiente tabla presentamos un pequeño resumen de los resultados obtenidos:

	Epóxido	Sulfona	Proporción sulfona:epóxido	Adición	Proporción <i>cis:trans</i>	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	1	Directa	40:60	<b>51</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	2	Inversa	38:62	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	5	Directa	33:67	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	5	Inversa	44:56	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	10	Inversa	42:58	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	2	Catalítica	45:55	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	5	Directa	28:72	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	2	Catalítica	25:75	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	2	Directa	27:73	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	5	Indirecta	33:67	<b>40</b>
<b>11</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	2	Catalítica	30:70	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	2	Indirecta	15:85	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	2	Catalítica	22:78	<b>48</b>

**Tabla 9**

Como podemos observar, sean cuales sean las condiciones de reacción, los productos obtenidos siempre son una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* siendo el isómero *trans* mayoritario. Esta diastereoselectividad está en consonancia con la

de adiciones intermoleculares precedentes de radicales ciclohexilo a alquenos activados<sup>81</sup> o nitrilos<sup>92</sup>, en las que la reacción tiene lugar preferentemente por el lado menos impedido para dar el producto *trans*. Podemos ver representado como ejemplo en el **Esquema 86** el mecanismo de la reacción del óxido de ciclohexeno (1) con la fenilvinilsulfona (2):



**Esquema 86**

Las diferencias más significativas, que han permitido la asignación, se dan en las señales de los hidrógenos geminales con los hidroxilos para los productos de reacción del óxido de ciclohexeno (1), y en las del metilo para los productos de reacción del óxido de metilciclohexeno 5. En general, en las hidroxisulfonas *trans* derivadas de 1 la señal del hidrógeno geminal con el hidroxilo aparece en los espectros de RMN de  $^1H$  a campo más alto que en las hidroxisulfonas *cis*, mientras que ocurre lo contrario para la señal del carbono unido al hidroxilo en RMN  $^{13}C$ . Por su parte, en las hidroxisulfonas derivadas de 5, las señales en alfa al hidroxilo no varían, mientras que la señal del metilo del isómero *cis* aparece en RMN de  $^1H$  más apantallado que la del isómero *trans*, y lo contrario ocurre en RMN de  $^{13}C$ . Podemos ver un resumen de los datos espectroscópicos más importantes de las hidroxisulfonas 3, 4, 6, 7, 16a/b, 17a/b, 18a/b y 19a/b en la **Figura 2**:

<sup>92</sup> a) T Shono, N Kise, T Fujimoto, N Tominaga, H Morita J. Org. Chem. 1992, 57, 7175-7187.

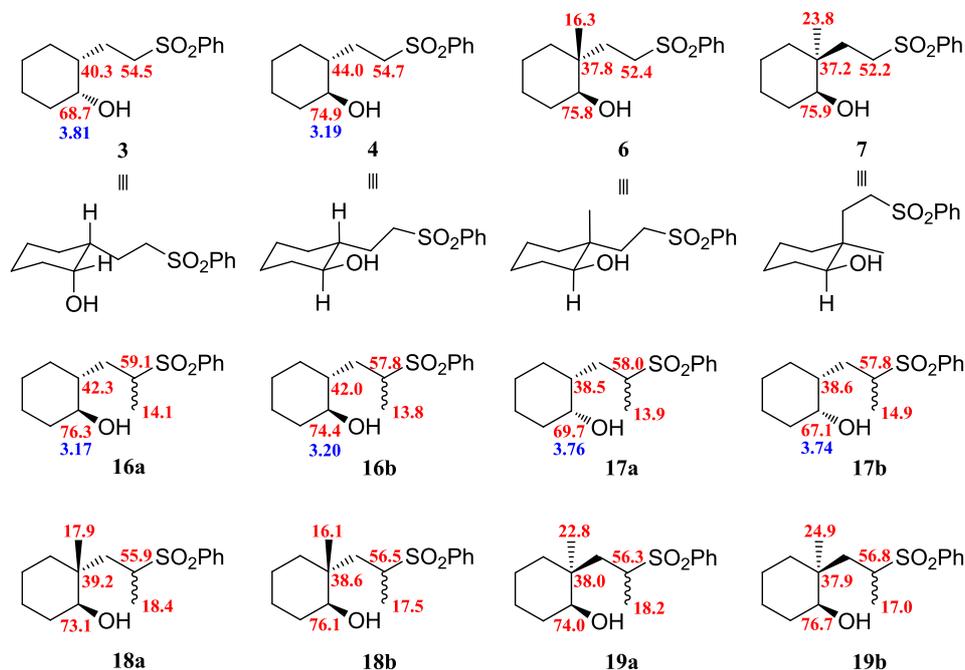


Figura 2

Esta diastereoselectividad, que racionalizamos por el impedimento estérico, es más evidente aún en ciclohexanos de conformación rígida tales como el radical norbornilo o el 4-*tert*-butilciclohexilo, cuya estereoselectividad ha sido estudiada con detalle por otros autores con anterioridad.<sup>93</sup>

Por tanto, decidimos realizar un estudio estereoquímico del acoplamiento de epóxido a vinilsulfonas promovido por titanoceno utilizando en el mismo los epóxidos de ciclohexanos de conformación rígida representados en la **Figura 3** y las vinilsulfonas **2** y **15**.

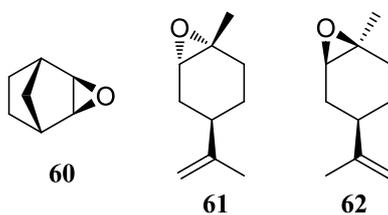
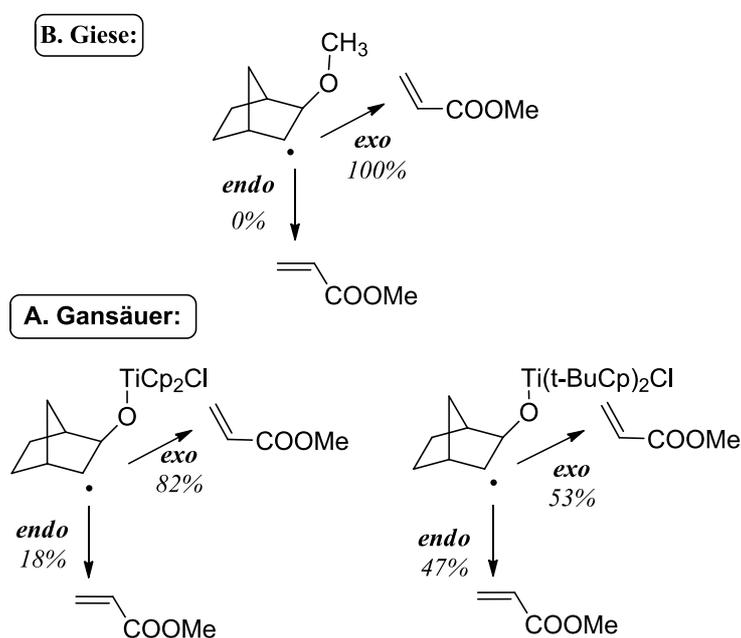


Figura 3

<sup>93</sup> W Damm, B Giese, J Hartung, T Hasskerl, KN Houk, O Hüter, H Zipse *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067-4079.

Comenzamos el estudio con el 2,3-*exo*-epoxinorborneno, **60**.

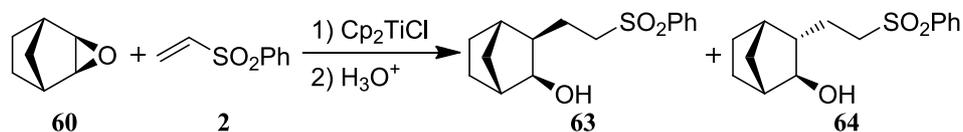
Los estudios realizados por B. Giese<sup>94</sup> atribuyen al radical norbornilo una selectividad *exo* intrínseca. En la misma línea de resultados, A. Gansäuer encontró para la reacción de óxido de norborneno con acrilato de metilo una proporción *exo:endo* de 82:18 cuando el reactivo promotor es el cloruro de titanoceno. Sin embargo la proporción *exo:endo* cambia a 53:47 empleando un catalizador más voluminoso tal como el *tert*-butil derivado del cloruro de titanoceno, (*t*-BuCp)<sub>2</sub>TiCl.<sup>81</sup>



Esquema 87

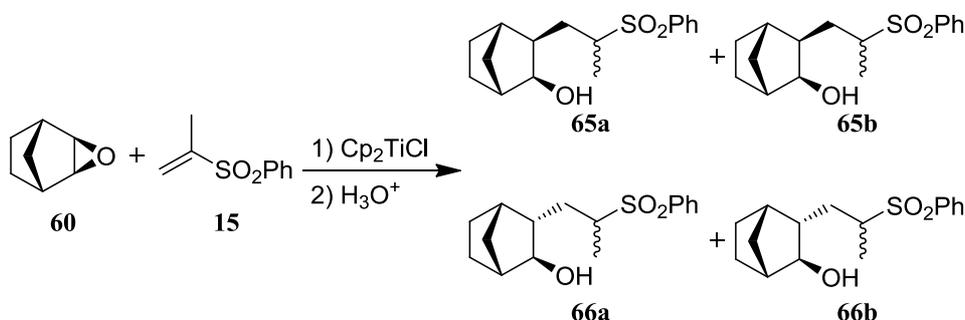
Por nuestra parte, el acoplamiento del óxido de norborneno **60** con la fenilvinilsulfona (**2**) promovido por cloruro de titanoceno en THF produjo con un rendimiento del 75% una mezcla de las hidroxisulfonas **63** y **64** (*cis* y *trans*) en proporción 83:17, es decir, muy favorable al ataque *exo*, pero no totalmente selectiva al mismo.

<sup>94</sup> a) DP Curran, NA Porter, B Giese Stereochemistry of Radical Reactions VCH: Weinheim, 1996; 128-135; b) B Giese, K Heuck, H Lenhardt, U Lüning Chem. Ber. 1984, 117, 2132-2137.



Esquema 88

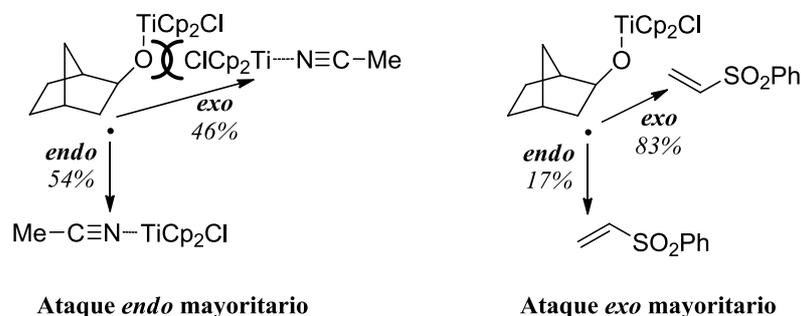
A continuación realizamos el acoplamiento del óxido de norborneno **60** con la vinilsulfona **15** obteniendo los cuatro diastereoisómeros **65a/b** y **66a/b** con un 35% de rendimiento en una proporción *cis:trans* de 83:17. Se observa que el aumento del volumen del aceptor no modifica la diastereoselectividad.



Esquema 89

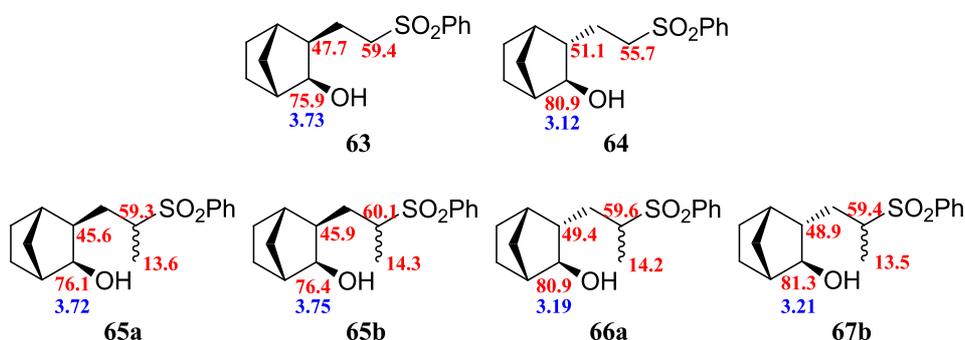
En ambos casos, pues, la reacción del radical norbornilo muestra una *exo* diastereoselectividad. Este resultado es consecuente parcialmente con la tesis de B. Giese, ya que cumple con la esperada estereoselectividad *exo*, si bien ésta no es del 100%. Sin embargo, concuerda totalmente con los resultados de A. Gansäuer, pues observamos un descenso moderado de la selectividad *exo* al aumentar las repulsiones en esta zona.

Anteriormente en nuestro grupo realizamos el estudio de la diastereoselectividad mostrada por radical norbornilo en su acoplamiento mediado por titanoceno con acetonitrilo.<sup>83</sup> En aquel caso los resultados mostraban una ligera preferencia por el ataque *endocíclico* que se explicó por la repulsión que se producía entre el alcóxido de titanoceno, formado en la apertura del epóxido, y el complejo titanoceno-nitrilo. Los resultados favorables a la aproximación *exo* obtenidos ahora con las vinilsulfonas, que no pueden formar el complejo con el titanoceno, concuerdan totalmente con la hipótesis propuesta entonces.



**Esquema 90**

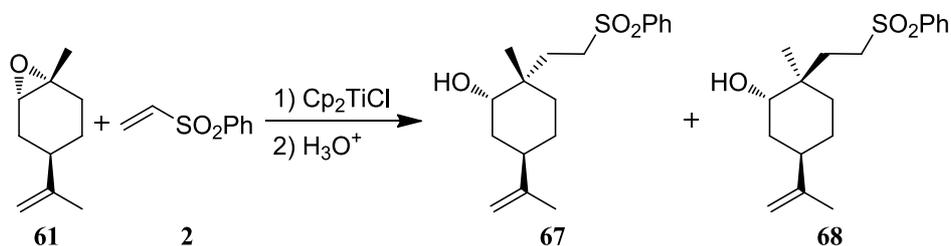
La asignación de diastereoisómeros se realizó por comparación de las señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con compuestos similares descritos en bibliografía.<sup>34,81</sup> Las señales más características a la hora de realizar la asignación son las del metino en alfa al hidroxilo: en general, para los isómeros *trans* o *endo* dicha señal aparece más desapantallada en RMN de  $^{13}\text{C}$  y más apantallada en RMN de  $^1\text{H}$ , mientras que ocurre lo contrario en el caso de los isómeros *cis* o *exo*. En la **Figura 4** podemos observar los datos más característicos de cada una de las hidroxisulfonas obtenidas.



**Figura 4**

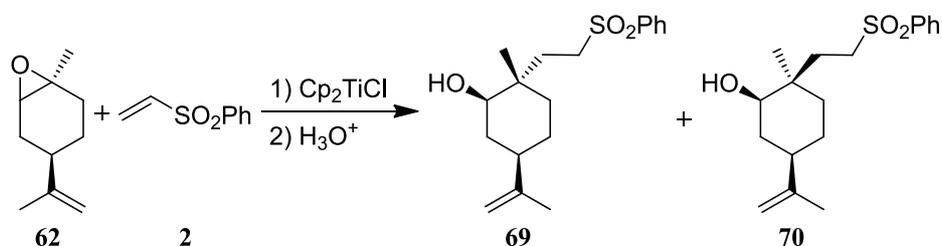
Completamos este estudio de diastereoselectividad con la reacción de acoplamiento promovida por Titanoceno entre la vinilsulfona **2** y los isómeros *cis* y *trans* del óxido de limoneno, **61** y **62**, que dan lugar a radicales terciarios. La elección de estos epóxidos se hizo para poder comparar los resultados con los obtenidos anteriormente en nuestro grupo en el acoplamiento de dicho epóxidos con acetonitrilo.<sup>83</sup>

Así, el acoplamiento de óxido de limoneno **61** (*cis*) con fenilvinilsulfona (**2**) promovido por cloruro de titanoceno dio lugar a las hidroxisulfonas isómeras **67** y **68** con un rendimiento del 80%, en proporción 25:75.



Esquema 91

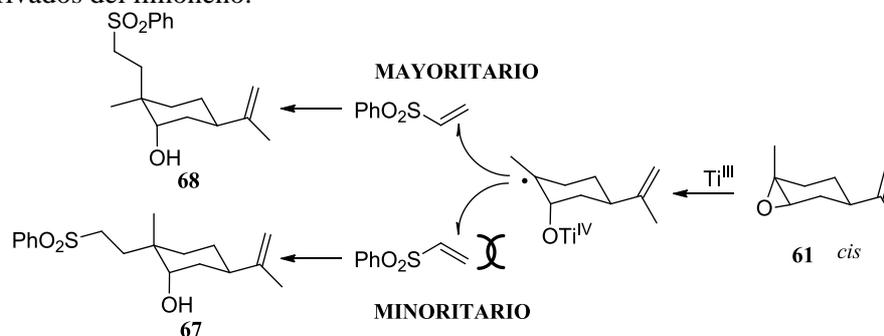
De manera análoga, el acoplamiento de óxido de limoneno **62** (*trans*) con la vinilsulfona **2** promovido por titanoceno dio lugar a las hidroxisulfonas isómeras **69** y **70** en una proporción de 64:36 con un rendimiento global del 81%.

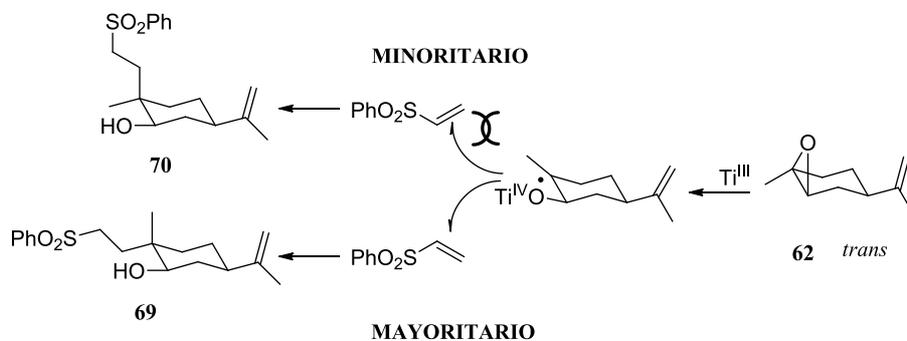


Esquema 92

Los resultados muestran, por tanto, que la adición de la vinilsulfona al radical ciclohexilo terciario resultante de la apertura de los óxidos de limoneno con Ti(III) ocurre por la cara opuesta al grupo OTiCp<sub>2</sub>Cl, pues el isómero mayoritario en ambos casos es el que presenta la cadena en *trans* respecto del grupo hidroxilo.

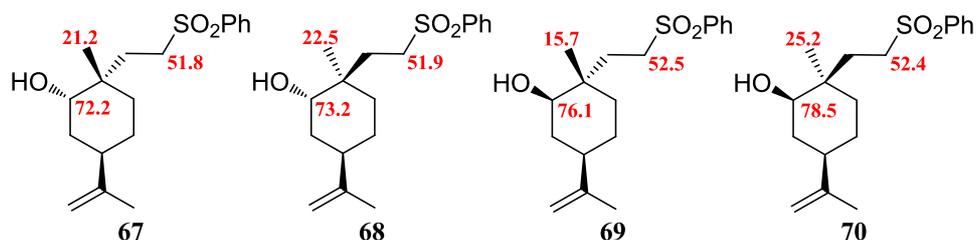
Si recordamos los datos recopilados al principio de esta sección, vemos que el acoplamiento de la sulfona **2** con el epóxido de conformación flexible equivalente, el óxido de metilciclohexeno **5**, presentó esta misma diastereoselectividad. Así mismo, también se obtuvieron estos mismos resultados cuando se estudió el acoplamiento del acetonitrilo con los mismos epóxidos derivados del limoneno.<sup>83</sup>





**Esquema 93**

La estructura de las hidroxisulfonas **67** a **70** se determinó por comparación de las señales espectroscópicas de cada isómero con las de los correspondientes aldoles obtenidos por acoplamiento de los mismos epóxidos con acetonitrilo.<sup>83</sup> De manera general, la señal del metilo en RMN de <sup>13</sup>C aparece más apantallada en los isómeros en los que éste presenta disposición axial y más desapantallada para aquellos en los que tiene disposición ecuatorial.



**Figura 5**

### 2.A.2.3- Estudios cinéticos

A la vista de los resultados mostrados en este capítulo parece indudable el carácter radicalario de las reacciones de acoplamiento de epóxidos y vinilsulfonas promovidas por cloruro de titanoceno. Prueba de ello son la estereoquímica de la reacción y la competencia de la reacción de acoplamiento con otros procesos radicalarios (reloj radicalario). No obstante, a pesar de estas evidencias creímos que sería conveniente ratificar la naturaleza radicalaria del acoplamiento epóxido-sulfona por métodos alternativos.

Tanto desde el punto de vista mecanístico como del correspondiente a las aplicaciones sintéticas, un aspecto muy importante en la química de radicales es la

cinética de sus reacciones.<sup>97,95</sup> En los últimos años se han desarrollado varios procedimientos para medir las constantes de velocidad de estas reacciones de forma muy precisa, por ejemplo la resonancia de espín electrónico, la fotólisis con láser y la radiólisis de pulsos.<sup>48,73,95</sup>

Estos métodos directos son necesarios para fijar cualquier escala cinética, pero requieren equipos muy especializados. Es por eso que se ha desarrollado de manera paralela un método indirecto denominado reloj radicalario, que se pueden emplear en cualquier laboratorio sin necesidad de tener instrumentación sofisticada. El término “reloj radicalario” se usa para describir una reacción radicalaria unimolecular calibrada cinéticamente, es decir, una reacción cuya constante de velocidad ha sido medida o calculada. El reloj radicalario sirve para “medir el tiempo” de una reacción cuya “velocidad” no es conocida, mediante estudios de competición.

Por lo tanto podemos afirmar que los relojes radicalarios son una alternativa sencilla y útil para realizar estudios cinéticos mediante la determinación de las proporciones entre los productos de reacción de una reacción competitiva, siendo el único requisito requerido el conocimiento previo de la constante de velocidad de formación de uno de dichos productos.

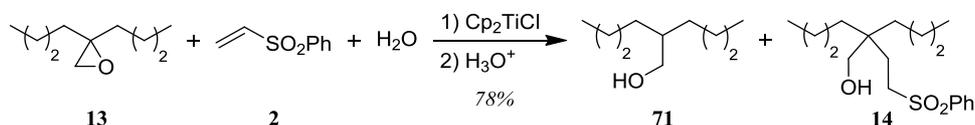
Por ejemplo, la transferencia de hidrógeno desde el complejo  $\text{ClCp}_2\text{Ti-H}_2\text{O}$  a un radical es una reacción radicalaria perfectamente conocida, y cuya constante de velocidad ha sido determinada por M. Newcomb usando métodos cinéticos indirectos.<sup>96</sup> Además, es una reacción que, en las condiciones de reacción en las que realizamos los acoplamientos, puede darse si hay agua en el medio de reacción. Por tanto, puede servir para comparar la cinética de nuestros acoplamientos, es decir, puede ser utilizada como reloj radicalario.

Basándonos en este reloj se hizo reaccionar el epóxido **13** (1 mmol) con cloruro de titanoceno (2.5 mmol) y una mezcla de fenilvinilsulfona (5 mmol) y agua (10 mmol). Se obtuvo una mezcla del alcohol **71** y la hidroxisulfona **14** en proporción 19:81 (**Esquema 94**). Esto en principio indica que la adición del radical a la vinilsulfona es aproximadamente 4 veces más rápida que la transferencia de hidrógeno desde el complejo  $\text{Ti}^{\text{III}}\text{-H}_2\text{O}$ , cuya constante de velocidad es  $k = 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .<sup>96</sup>

---

<sup>95</sup> a) D Griller, *KU Ingold Acc Chem. Res.* **1980**, *13*, 317-323. b) M Newcomb en *Radical in Organic Synthesis* (Eds.: P Renaud, MP Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, 317-336.

<sup>96</sup> J Jin, M Newcomb *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905.



**Esquema 94**

M. Newcomb ha propuesto una ecuación para este tipo de reacciones radicalarias competitivas, que relaciona las constantes de velocidad con la proporción de los reactivos y la de los productos de reacción<sup>97</sup> (**Ecuación 1**).

$$k_A = k_H \frac{[A] [H_2O]}{[H] [FVS]}$$

**Ecuación 1**

En esta ecuación  $k_A$  es la constante de la velocidad de adición a la vinilsulfona **2** del radical generado por reacción del epóxido **13** con cloruro de titanoceno, que queremos determinar,  $k_H$  es la constante de la velocidad de adición del mismo radical al hidrógeno del complejo Ti<sup>III</sup>-H<sub>2</sub>O, el término [A]/[H] es la proporción de los productos de adición del radical inicial a la fenilvinilsulfona e hidrógeno, respectivamente, y el término [H<sub>2</sub>O]/[FVS] es la proporción de agua y fenilvinilsulfona. Sustituyendo los valores numéricos en la ecuación, obtenemos:

$$k_A = 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \frac{81}{19} \frac{10}{5}$$

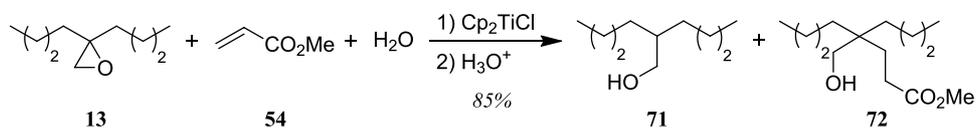
$$k_{As} = 8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

**Ecuación 2**

Este resultado demuestra que el acoplamiento epóxido-vinilsulfona es una reacción radicalaria, con una constante de velocidad  $k = 8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

Para contrastar este resultado, realizamos un experimento análogo sustituyendo la sulfona **2** por acrilato de metilo **54**, un aceptor de radicales muy empleado en estudios cinéticos.

<sup>97</sup> M Newcomb *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.



**Esquema 95**

En este caso, se obtuvieron el alcohol **71** y el hidroxiéster **72** en proporción 21:79. Introduciendo estos valores en la **Ecuación 1** podemos determinar el valor de la constante de velocidad para la adición de radicales a acrilato de metilo:

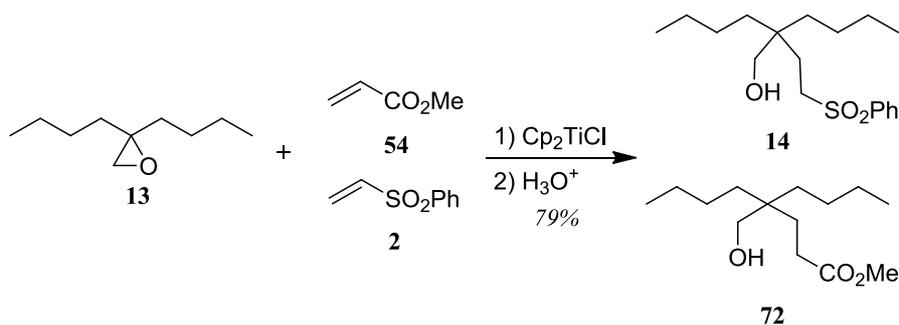
$$k_A = 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \frac{79}{21} \frac{10}{5}$$

$$k_{Aa} = 7.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

**Ecuación 3**

El valor calculado por este método es muy próximo al descrito por Fischer y Radom en una revisión de la cinética de adición radicalaria<sup>91</sup> ( $k_A = 1.1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) en la que los radicales se obtuvieron por procedimientos diferentes al empleado en esta tesis.

Para confirmar el valor de las constantes determinadas, decidimos realizar una reacción de competencia entre la vinilsulfona **2** y el acrilato de metilo **54** frente al radical procedente del epóxido **13** en un experimento similar a los anteriores, empleando cantidades equimoleculares de los dos aceptores:



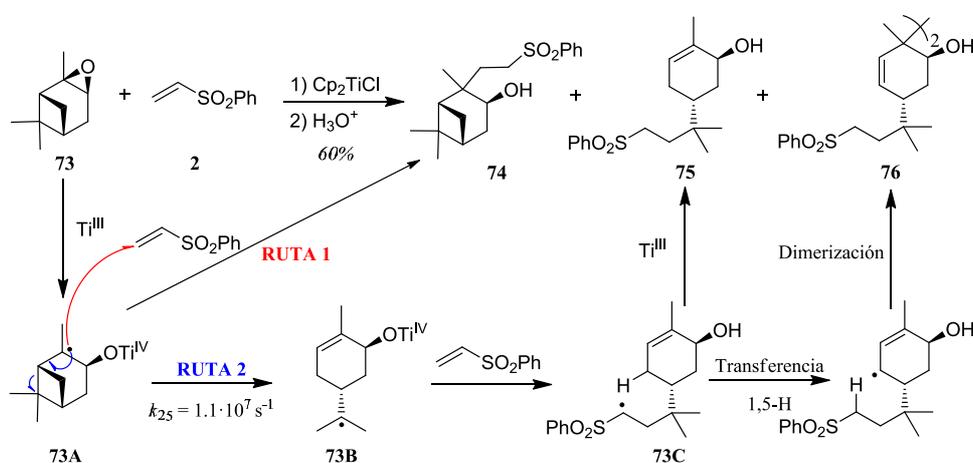
**Esquema 96**

El resultado de la reacción fue una mezcla de los productos de adición **14** y **72** en proporción 53:47. Este dato confirma totalmente la validez de las constantes determinadas, ya que la relación de las constantes de velocidad  $k_{As}/k_{Aa}$  es igual a la proporción de los productos de adición radicalaria **14:72**:

$$\frac{k_{As}}{k_{Aa}} = \frac{8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}}{7.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}} = 1.13 = \frac{53}{47} = \frac{[14]}{[72]}$$

#### Ecuación 4

Otro experimento que confirma el carácter radicalario de la adición es la reacción promovida por cloruro de titanoceno del óxido de  $\alpha$ -pineno **73** con la vinilsulfona **2**, de la que se obtienen las hidroxisulfonas **74**, **75** y **76** en proporción 2:52:6 (Esquema 97).



#### Esquema 97

La génesis de los productos obtenidos se puede explicar por mecanismos de carácter radicalario. De esta manera, la hidroxisulfona **74** se produce por adición a la vinilsulfona **2** del radical inicial **73A**, resultante de la apertura homolítica del oxirano (ruta 1). Por su parte, la hidroxisulfona **75** surge de la adición del radical **73B** a la vinilsulfona **2** después de la ruptura regioselectiva del ciclobutano del radical inicial **73A** (ruta 2). Finalmente, el dímero **76** se forma en la misma ruta a partir del radical **73C** por transferencia de hidrógeno 1→5 (1,5-H), seguida de dimerización del radical alílico resultante. La proporción de los productos obtenidos muestra que la adición del radical inicial **73A** sobre la vinilsulfona (ruta 1) es mucho más lenta que la ruptura del ciclobutano (ruta 2).

En experimentos anteriores de nuestro grupo de investigación<sup>88</sup>, se determinó que la constante de ruptura del ciclobutano es de  $k_{25} = 1.1 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ . Si tomamos como referencia esta constante y empleamos la ecuación propuesta por M. Newcomb para este tipo de reacciones<sup>97</sup> podemos determinar el valor de la constante de adición a vinilsulfonas:

$$k_{As} = k_R \frac{[A]}{[R]} \frac{1}{[FVS]}$$

**Ecuación 5**

En esta ecuación,  $k_{As}$  es la constante de velocidad de la adición a vinilsulfonas del radical generado por reacción del epóxido **73** con cloruro de titanoceno, que queremos determinar,  $k_R$  es la constante de velocidad de la ruptura del ciclobutano, el término  $[A]/[R]$  es la proporción entre los productos de adición a la fenilvinilsulfona obtenidos por la ruta 1 y los productos obtenidos por la ruta 2, y  $[FVS]$  es la concentración de fenilvinilsulfona en la reacción. Sustituyendo los valores numéricos en la ecuación obtenemos:

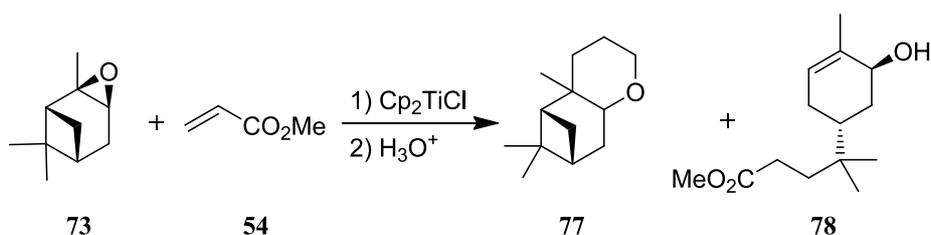
$$k_{As} = 1.1 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \frac{2}{58} \frac{1}{0.45\text{M}}$$

$$k_{As} = 8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

**Ecuación 6**

El valor de la constante determinada por este procedimiento coincide con el encontrado tomando como referencia la constante de transferencia de hidrógeno desde el complejo  $\text{Ti}^{\text{III}}-\text{H}_2\text{O}$ .

Con el fin de completar el estudio, también realizamos un experimento análogo empleando el acrilato de metilo como aceptor radicalario:



**Esquema 98**

En este caso se obtuvieron solamente dos productos de adición, **77** y **78**, en proporción 14:56. El minoritario corresponde a la adición del radical inicial, **73A**, al acrilato, y el mayoritario a la adición del radical **73B**, resultante de la apertura del ciclobutano, al mismo aceptor.

Sustituyendo en la **Ecuación 7** los valores numéricos correspondientes resulta:

$$k_{As} = 1,1 \cdot 10^7 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1} \frac{14}{56} \frac{1}{3,65}$$

$$k_{As} = 7,5 \cdot 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$$

**Ecuación 7**

El valor de la constante determinada por este procedimiento coincide con el encontrado tomando como constante de referencia el de transferencia de hidrógeno desde el complejo  $\text{Ti}^{\text{III}}-\text{H}_2\text{O}$ .

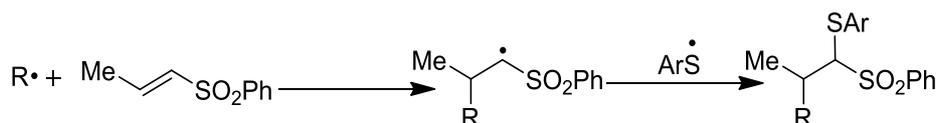
Con todos estos datos queda demostrado el carácter radicalario de la reacciones de adición a vinilsulfonas y acrilatos de alquilo y determinadas sus constantes de velocidad.

## 2.4- Reacciones radicalarias con vinilsulfonas $\beta$ -sustituidas

### Vinilsulfonas $\beta$ -alquil sustituidas

Hasta ahora, solamente hemos trabajado con dos sulfonas vinílicas: la fenilvinilsulfona **2**, sin sustituyentes de ningún tipo, y la isopropenilfenilsulfona **15**, con un sustituyente en el carbono  $\alpha$  respecto a la sulfona.

En antecedentes hemos visto también solamente un ejemplo de adición de radicales centrados en carbono a vinilsulfonas con un sustituyente *alquilo* en la posición beta.<sup>56</sup>

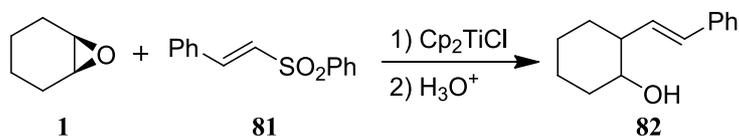


**Esquema 99**

Según puede verse en el trabajo, el rendimiento de esta reacción fue del 27%, aun empleando un gran exceso de vinilsulfona. La adición del radical alquilo fue *regioselectiva* y se produjo en el carbono beta respecto del grupo sulfonilo.

Nuestra aproximación al tema consistió en una serie de ensayos de adición, empleando como aceptores fenil(-1-octenil)sulfona (**79**), y fenil(-1-propenil)sulfona, (**80**), y como precursores radicalarios óxido de ciclohexeno (**1**), 1,2-epoxiocteno (**11**), y dibutiloxirano (**13**). Los radicales se generaron “in situ” por reacción de los epóxidos con cloruro de titanoceno.



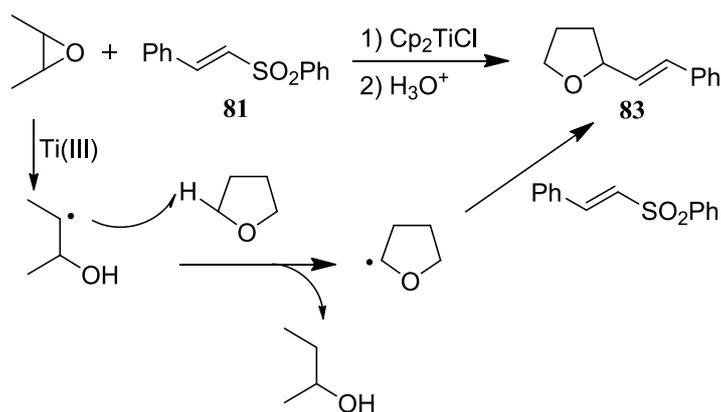


Esquema 101

Ensayamos numerosas variantes de las condiciones de reacción, tales como adición directa e inversa, cambio de temperatura, de disolventes o adición de diferentes excesos de estirilsulfona. La gran mayoría resultó infructuosa. Solamente resultó satisfactoria la reacción del epóxido con cinco equivalentes de estirilsulfona y dos de cloruro de titanoceno, empleando una mezcla de tetrahidrofurano-benceno como disolvente, que produjo, en el mejor de los casos, el producto de adición **82** con un rendimiento del 16%.

Tampoco fueron positivos los resultados con óxido de metilciclohexeno (**5**), óxido de ciclopenteno (**8**), 1,2-epoxiocteno (**11**) o dibutiloxirano (**13**).

En los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los productos brutos de reacción de estirenilsulfona con estos epóxidos se observan señales que podrían corresponder a productos de adición-eliminación radicalaria en una proporción tan baja que fue imposible aislarlos para caracterizarlos (excepto en la reacción con el epóxido **11**, en que se aislaron 3 mg del producto de adición, **85**). Sin embargo, sí se pudo aislar en muchos casos **83**, el producto resultante de la sustitución del grupo fenilsulfonilo por tetrahidrofurano. Este compuesto debe formarse por reacción de la estirenilsulfona con el radical tetrahidrofuranilo, generado por abstracción de hidrógeno del tetrahidrofurano por el radical inicial resultante de la ruptura del epóxido correspondiente.



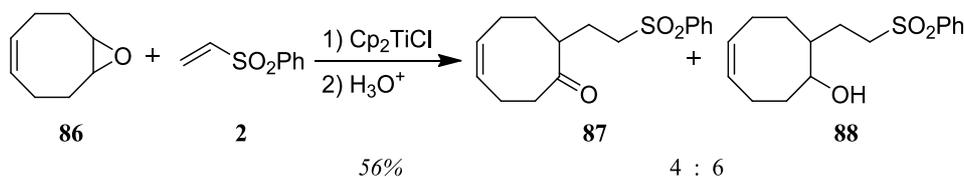
Esquema 102

Puesto que la constante de velocidad de abstracción de hidrógeno del tetrahidrofurano por un radical secundario es  $k = 6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,<sup>98</sup> podemos deducir que la velocidad de adición a estirilsulfonas de radicales procedentes de epóxidos es muy baja y sin posibilidades reales de carácter práctico para aplicaciones sintéticas.

#### 2.A.2.5- Reacciones de óxido de cicloocteno con vinilsulfonas

En el estudio general del acoplamiento intermolecular entre epóxidos y vinilsulfonas promovido por titanoceno no se ha incluido el óxido de ciclooctadieno por su reactividad singular.

La reacción del monoepóxido de ciclooctadieno **86** con 5 eq. de fenilvinilsulfona y 2 eq. de cloruro de titanoceno en tetrahidrofurano, en modo de adición directo, produjo una mezcla de dos compuestos resultantes del acoplamiento, que se han identificado con la cetosulfona **87** y la hidroxisulfona **88** en proporción 4:6 aproximadamente, con un rendimiento del 56%.

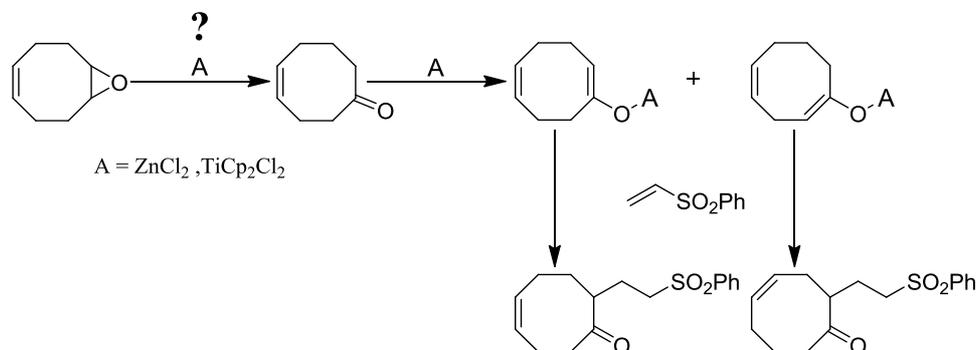


Esquema 103

La obtención de la cetosulfona **87** resultó sorprendente, dadas las condiciones reductoras de la reacción.

Para intentar explicar la obtención de este producto se puede especular con la posibilidad de que el dicloruro de titanoceno y/o el cloruro de cinc generado en la reacción se comporten como ácidos de Lewis, promoviendo la apertura del epóxido y su posterior reordenamiento a la cetona correspondiente, produciéndose a continuación la adición conjugada a la vinilsulfona. Sin embargo, esta explicación teórica no es totalmente satisfactoria, ya que prevé la obtención de dos cetosulfonas, y experimentalmente sólo obtuvimos una.

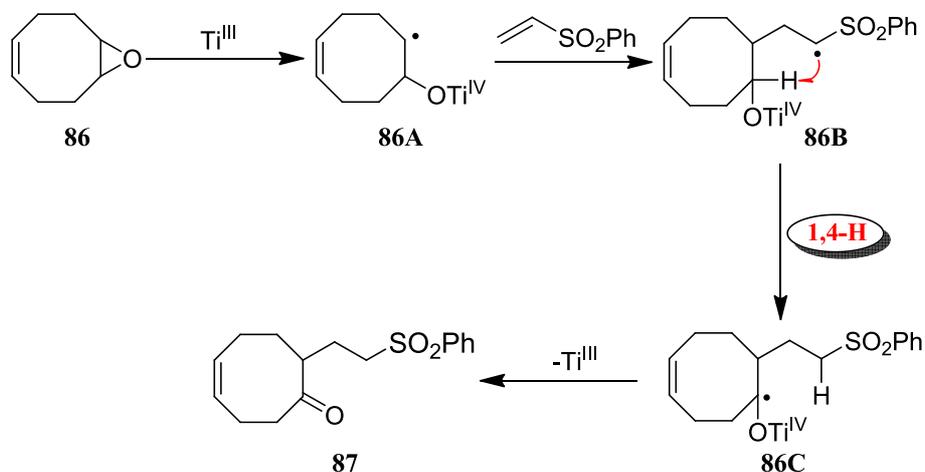
<sup>98</sup> M. Newcomb, DP Curran *Acc. Chem. Rev.* **1988**, *21*, 206-214.



Esquema 104

Para comprobar esta hipótesis realizamos dos experimentos: el primero consistió en añadir cloruro de cinc a una disolución del epóxido en THF desoxigenado, y el segundo fue igual pero añadiendo dicloruro de titanoceno. En ninguno de los casos hubo reacción: se recuperó inalterado el epóxido de partida.

Estos resultados nos llevaron a interpretar la reacción de formación de la cetosulfona mediante un mecanismo radicalario de transferencia de hidrógeno, 1,4-H, como se muestra en el siguiente esquema:

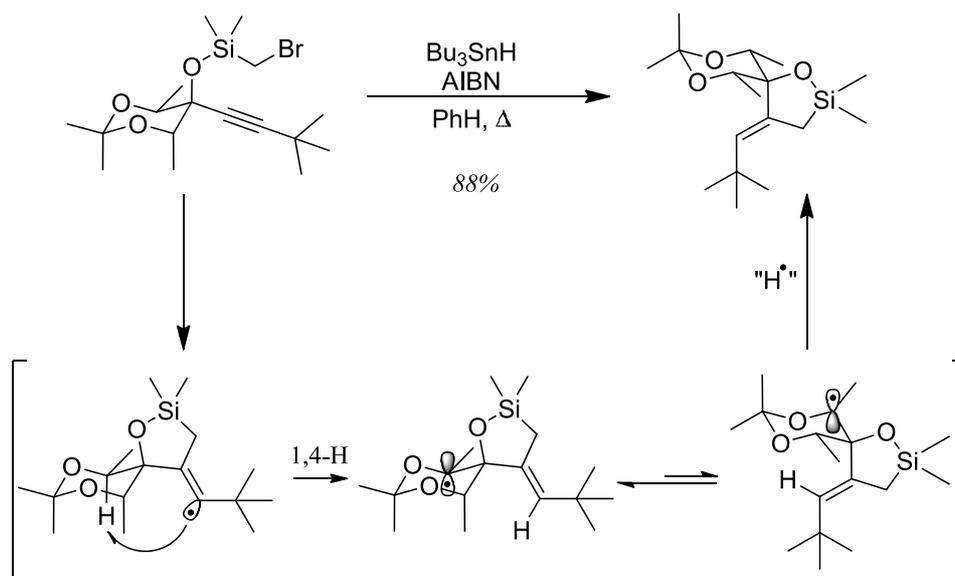


Esquema 105

Las reacciones de transferencia radicalaria de hidrógeno son bien conocidas en la actualidad, aunque su racionalización es difícil porque entran en juego muchos factores (termodinámicos, polares, estereoelectrónicos y geométricos,

entre otros)<sup>99</sup>. Estas reacciones resultan atractivas para funcionalizar posiciones no reactivas, como ocurre con la reacción de Barton empleada en la síntesis de aldosterona.<sup>100</sup>

El factor energético es quizás el más importante en la abstracción de hidrógeno, razón por la que los radicales más reactivos, como los alcoxi, aminilo, vinilo y arilo, son los más eficaces. En abstracciones de H intramoleculares, la transferencia 1→5 es, con mucha diferencia sobre las otras, la más frecuente, debido, según parece, a que es la que presenta más favorable la entropía de activación del estado de transición.<sup>101</sup> Por el contrario, la menos observada es la 1,4-H, que es considerada por algunos autores como una curiosidad teórica y de la que tan sólo es conocido un ejemplo de aplicación en síntesis publicado por M. Malacria y col.<sup>102</sup>, en el que juegan a favor el factor geométrico (existe gran proximidad entre el radical y el hidrógeno) y el carácter altamente reactivo del radical vinilo.



Esquema 106

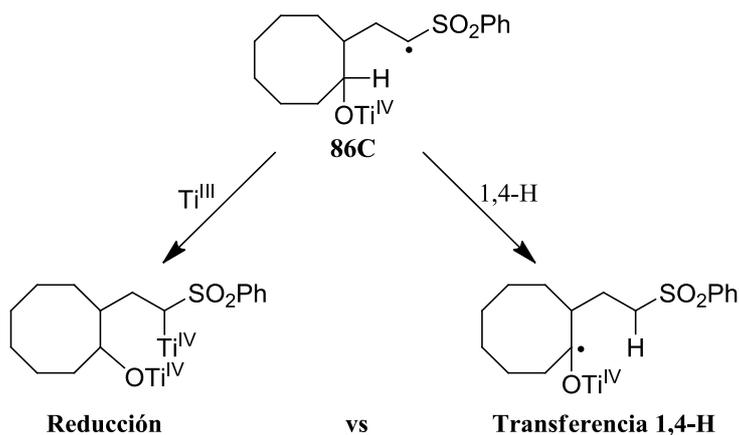
<sup>99</sup> L Feray, N Kuznetsov, P Renaud en *Radicals in Organic Synthesis* (Eds. P Renaud, MP Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 2, 246-278.

<sup>100</sup> DHR Barton, JM Beaton *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4083-4089.

<sup>101</sup> a) AE Dorigo, KN Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2195-2197; b) XL Huang, JJ Dannenberg *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5421-5424.

<sup>102</sup> M Gulea, JM Lopez-Romero, L Fensterbank, M Malacria *Org. Lett.* **2000**, 2, 2591-2594.

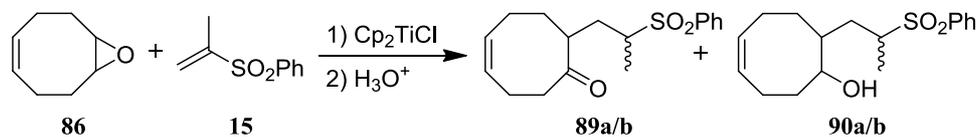
En nuestro caso, el radical generado tras la adición a la vinilsulfona es menos reactivo que el vinílico utilizado por Malacria, y en las condiciones de reacción (es decir, en presencia de exceso de Ti(III)) debería ser atrapado por éste con rapidez, ya que la velocidad a la que se produce este proceso es muy elevada. Por ello resulta sorprendente la competencia entre la transferencia 1,4-H y la reducción con Ti(III).



**Esquema 107**

En base al mecanismo propuesto, una manera de desviar la reacción hacia la ruta de la transferencia de hidrógeno sería disminuir la cantidad de Ti(III) presente en el proceso. Con este fin, decidimos realizar la reacción con una cantidad subestequiométrica de titanoceno (0.2eq.). En estas condiciones, la proporción **87:88** obtenida fue de 85/15, con un rendimiento global del 58%. Este resultado parece confirmar que el mecanismo radicalario es el operativo en esta reacción.

Para corroborar el mecanismo repetimos los dos experimentos anteriores, empleando esta vez como aceptor isoprenilfenilsulfona **15**.

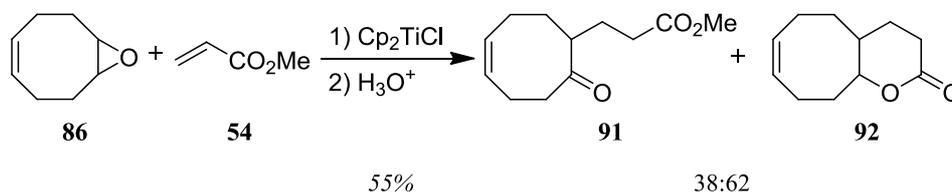


	Eq. epóxido	Eq. sulfona	Eq. Cp <sub>2</sub> TiCl	Rendimiento (%)	
1	1	2	2	19	35
2	1	2	0.2	42	23

**Tabla 10**

Los resultados de la sulfona **15** muestran un comportamiento similar a los observados con la sulfona **2**. Para la reacción catalítica esperábamos mayor proporción de las cetosulfonas **89a/b** respecto de las hidroxisulfonas **90a/b** que la que obtuvimos de **87** respecto a **88**, puesto que el radical resultante de la adición es terciario y más lento en la reducción con Ti(III). Sin embargo, observamos que no es así: la abstracción de hidrógeno con la vinilsulfona **15** es más lenta que con la vinilsulfona **2**, probablemente debido al impedimento estérico.

Como ya hemos comentado anteriormente, el acrilato de metilo es un buen aceptor de radicales generados a partir de epóxidos. Sin embargo, hasta ahora nunca se ha observado que los radicales resultantes de la adición hayan evolucionado captando hidrógeno. Este comportamiento se ha explicado por la alta velocidad de reducción por Ti(III) al estar estabilizados por el grupo carbonilo. Para comparar su comportamiento con el de las vinilsulfonas, decidimos efectuar un experimento similar al llevado a cabo con estas, haciendo reaccionar el óxido de cicloocteno **86** con 5eq. del acrilato **54** en condiciones catalíticas (0.2eq. de Cp<sub>2</sub>TiCl).



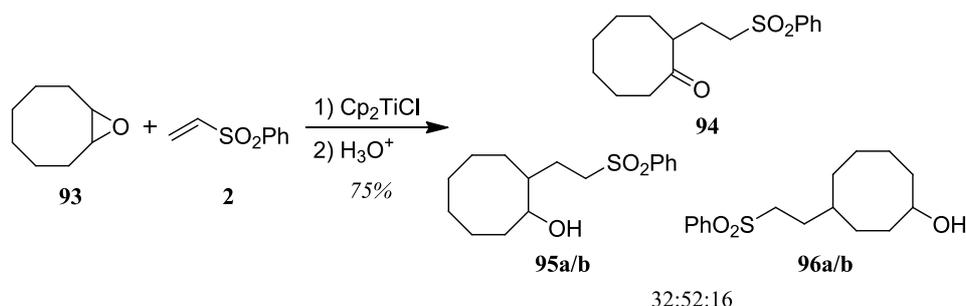
**Esquema 108**

El resultado muestra que con el acrilato **54** también se produce la abstracción de hidrógeno 1→4, aunque en menor extensión que con la vinilsulfona **2**. Si comparamos los datos de ambas reacciones observamos que la velocidad de

abstracción de hidrógeno por el radical  $\alpha$ -sulfonilo es algo más de tres veces mayor que la del radical  $\alpha$ -carbonilo o, dicho de otra manera, el radical  $\alpha$ -carbonilo se reduce tres veces más rápido por el Ti(III) que el  $\alpha$ -sulfonilo.

El hecho de haber realizado esta reacción con óxidos de ciclohexeno y ciclopenteno sin encontrar en ningún momento producto de abstracción de H, nos hizo pensar que esta reacción debe estar facilitada por la geometría característica del sistema, y, más específicamente, por la estructura que le proporciona el doble enlace. Para comprobar esta teoría, decidimos llevar a cabo un nuevo experimento utilizando como epóxido el óxido de cicloocteno (**93**), análogo saturado del óxido de ciclooctadieno **86**.

La reacción se llevó a cabo en tetrahidrofurano, con 2eq. de vinilsulfona y 0.2eq. de Ti(III).



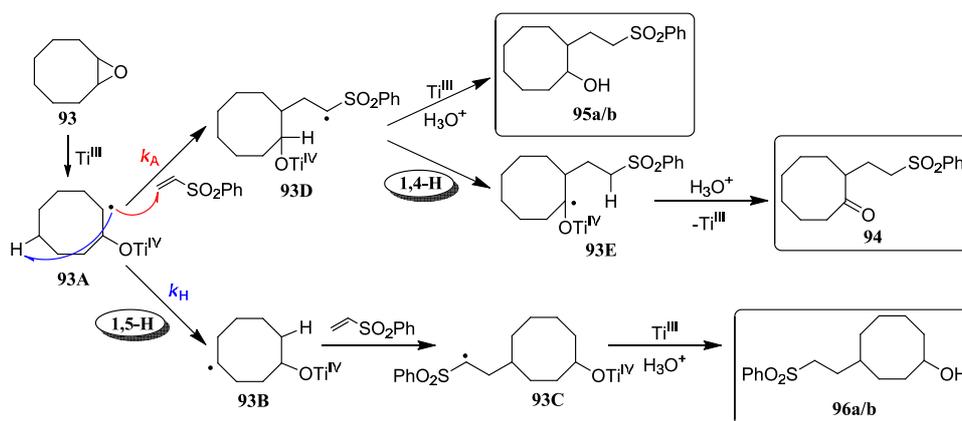
Esquema 109

Como puede verse en el **Esquema 109**, al cromatografiar la reacción se aislaron tres productos de adición en proporción 32:52:16: una cetona (**94**, con un rendimiento del 24%) y cuatro hidroxisulfonas, dos menos polares (**95a/b**, 39% de rendimiento) y otras dos más polares (**96a/b**, 12% de rendimiento). La proporción de cetosulfona en este caso es mucho menor que la observada en los experimentos realizados anteriormente con óxido de ciclooctadieno, lo cual confirma la influencia del doble enlace cíclico en la evolución del proceso.

El hecho de obtener dos fracciones cromatográficas con dos isómeros de hidroxisulfonas cada una, nos resultó chocante al principio. Al comparar los espectros de RMN de las mezclas de isómeros menos polar (**95a/b**) y más polar (**96a/b**) observamos que ni los de  $^1\text{H}$  ni los de  $^{13}\text{C}$  mostraban diferencias significativas. En lo que respecta al espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la única diferencia es que en la mezcla menos polar, **95a/b**, la señal del hidrógeno unido a hidroxilo es diferente para los dos isómeros (3.1 ppm y 3.4 ppm) mientras que en la mezcla más polar, **96a/b**, la señal de dicho hidrógeno es igual para ambos isómeros (3.4 ppm). Por su parte, en el RMN de  $^{13}\text{C}$  de la mezcla menos polar, los CH de los dos isómeros aparecen a 42.6 y 39.6 ppm, más desapantallados que los de la

mezcla más polar, que aparecen a 37.0 y 36.8 ppm. Los correspondientes espectros bidimensionales (HMQC, HMBC y COSY) tampoco aportaron ninguna información relevante.

Así pues, pasamos a pensar qué otro proceso de adición podía haberse dado en la reacción. En vista de los antecedentes, no resultaba descabellado proponer el siguiente mecanismo:



Esquema 110

Según podemos ver en el **Esquema 110**, la formación de uno de los pares de hidroxisulfonas, **95a/b**, se explicaría por adición normal de la vinilsulfona **2** al radical **93A**, la formación de la cetona **94** se explicaría por una transferencia 1,4-H en el radical **93D** y la formación del otro par de hidroxisulfonas, **96a/b**, se explicaría por una transferencia 1→5 de hidrógeno, 1,5-H, en el radical inicial **93A**, seguida de adición a la vinilsulfona por el radical resultante, **93B**, y seguida de la reducción final del radical **93C** con Ti(III).

Para confirmar esta teoría decidimos oxidar con PCC los dos pares de hidroxisulfonas por separado. El conjunto de sulfonas menos polares, **95a/b**, dio lugar a una cetona cuyas propiedades espectroscópicas coincidían con la cetona **94**, obtenida previamente por transferencia 1,4-H, mientras que el conjunto de sulfonas más polares, **96a/b**, dio lugar a una nueva cetona, **97**, cuyas propiedades espectroscópicas confirman la estructura de **96a/b**. En la **Figura 7** podemos ver un resumen de los desplazamientos más importantes observados en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de todos estos compuestos.

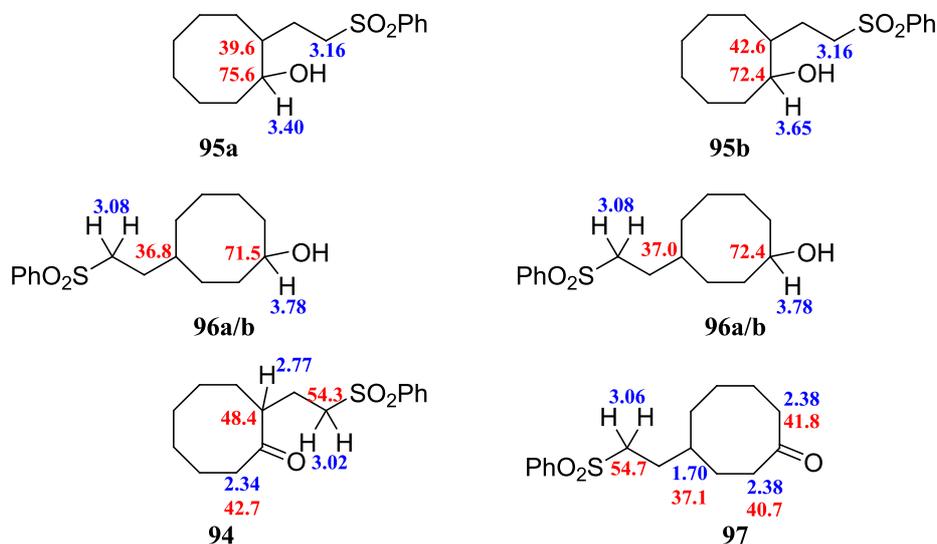
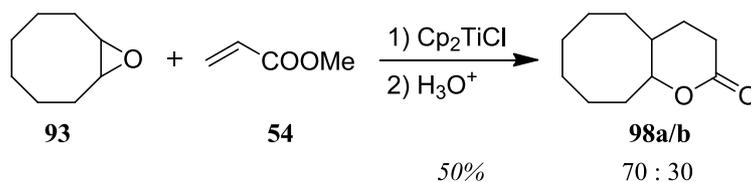


Figura 7

Queda pues, confirmado el mecanismo y las estructuras propuestas para cada sulfona.

A continuación, al igual que hicimos con el epóxido insaturado, decidimos llevar a cabo un experimento similar al que acabamos de describir sustituyendo la sulfona por acrilato de metilo. Se emplearon 5 eq. del acrilato **54** y 0.2 eq. de cloruro de titanoceno.



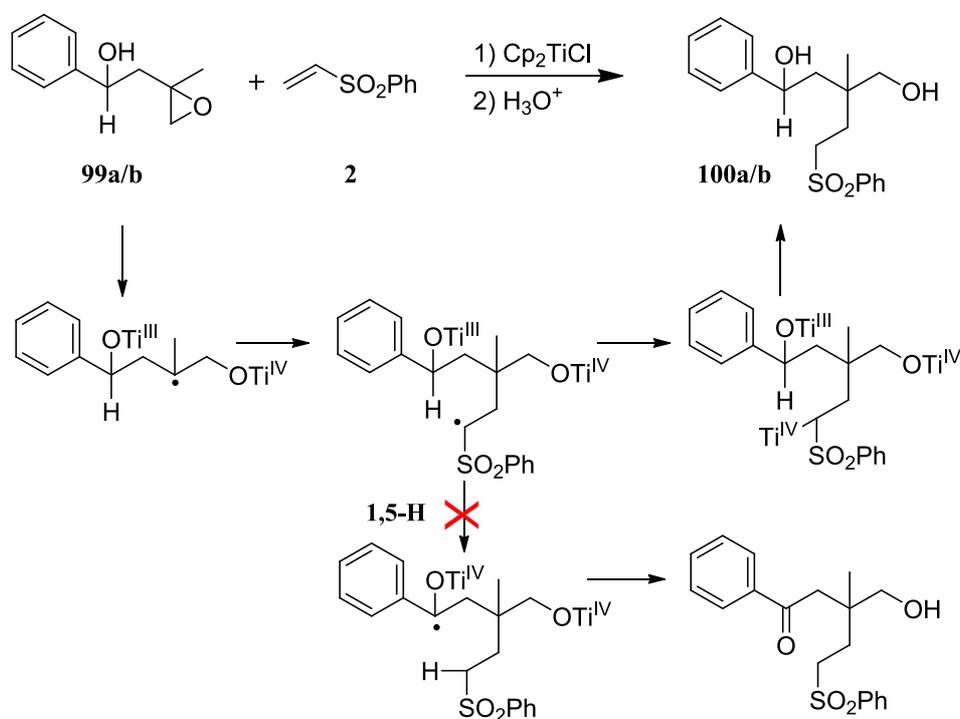
Esquema 111

De la reacción se obtuvo una mezcla de dos lactonas isómeras en la proporción 70:30 con un rendimiento del 50%.

El hecho de que en este experimento no se produzcan compuestos resultantes de las transferencias de hidrógeno 1,4-H ni 1,5-H, como si ocurría con la vinilsulfona **2**, corrobora la diferencia entre las velocidades de reducción por el Ti(III) de los radicales  $\alpha$ -sulfonilo y  $\alpha$ -carbonilo: la del segundo es mucho mayor que la del primero.

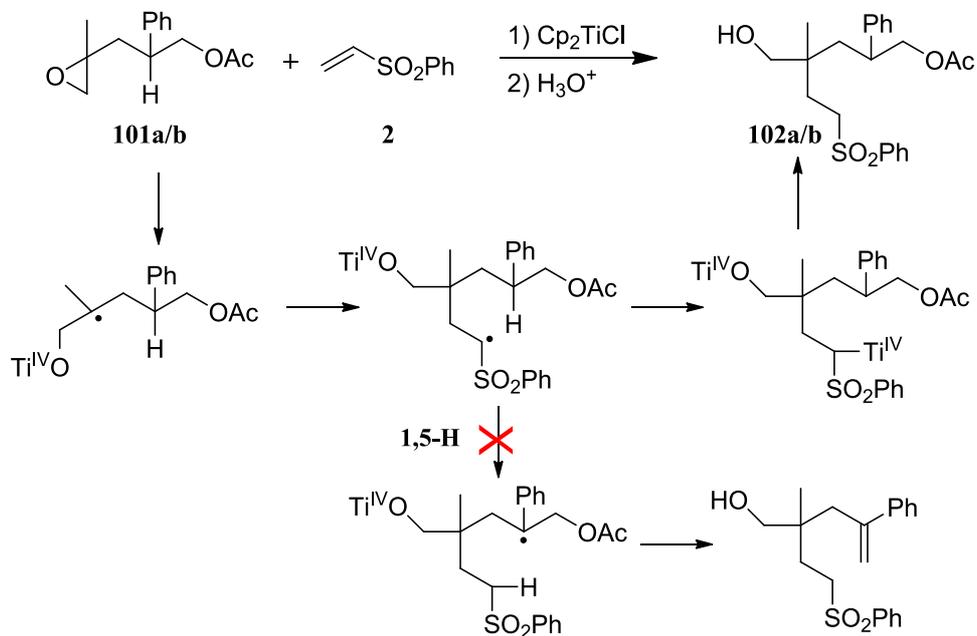
Finalmente, decidimos terminar el estudio intentando promover la transferencia 1,5-H de radicales  $\alpha$ -sulfonilo. Para ello diseñamos dos sustratos en los que la energía de disociación del enlace C-H situado a la distancia adecuada del correspondiente radical sulfonilo es especialmente baja, lo que debería favorecer la abstracción de hidrógeno.

El primer sustrato diseñado fue el epoxialcohol **99a/b**, que hicimos reaccionar con 2eq. de la vinilsulfona **2** en condiciones catalíticas de reactivo, obteniéndose exclusivamente una mezcla de las dihidroxisulfonas isómeras **100a/b** con un rendimiento del 35%. Desgraciadamente no se obtuvo nada de la hidroxicetosulfona buscada, producto de la transferencia 1,5-H (**Esquema 112**).



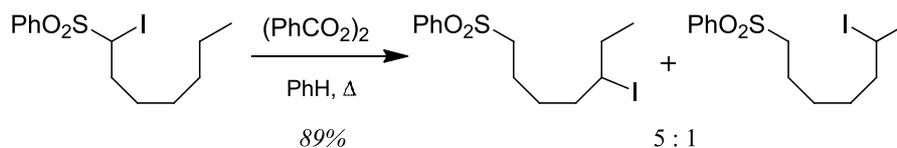
**Esquema 112**

El segundo experimento se realizó con el sustrato **101a/b**, con la intención de que se produjera la transferencia 1,5-H seguida de eliminación de OAc (**Esquema 113**). Para ello se hizo reaccionar el epoxiacetato **101a/b** con 2eq. de la vinilsulfona **2** y 0.2 eq. de cloruro de titanoceno. Sin embargo, solamente se obtuvo una mezcla de las hidroxiacetatosulfonas isómeras **102a/b**, no se hallaron ni tan siquiera trazas de la hidroxisulfona insaturada buscada.



Esquema 113

La causa del fallo en la abstracción de hidrógeno en los dos experimentos anteriores debe ser atribuida a la mayor velocidad de reducción del radical  $\alpha$ -sulfonilo por el Ti(III), comparada con la de transferencia 1,5-H. Este tipo de reacción sí se ha observado<sup>103</sup> en otros sustratos similares en los que la energía del enlace C-H era más alta que en el nuestro, pero no estaba presente un reductor tan fuerte como el Ti(III).



Esquema 114

### Estudio cinético de las reacciones de abstracción de hidrógeno

A pesar de que las reacciones de transferencia radicalaria 1→5 de hidrógeno son las más comunes y también las más empleadas en síntesis, su cinética apenas ha sido estudiada con anterioridad. La evolución del radical **93A** por dos vías distintas (1,5-H *versus* adición a vinilsulfona, **Esquema 110**) nos da la

<sup>103</sup> M Masnyk *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 879-882.

oportunidad de aplicar un reloj radicalario y dar un paso adelante en el conocimiento de este tipo de reacciones.

Como hemos visto en la sección **2.A.2.3**, en un proceso radicalario competitivo la aplicación de las ecuaciones cinéticas adecuadas nos permite la determinación de una de las constantes de velocidad conociendo la otra. En este caso conocemos la constante de velocidad de adición a la fenilvinilsulfona (pues la hemos hallado anteriormente), y esto nos permitirá calcular la constante de velocidad del proceso de abstracción radicalaria 1,5-H.

Si recordamos la **Ecuación 5** de la página 71 y la aplicamos al proceso competitivo que nos ocupa, obtenemos:

$$k_H = k_A \frac{[H]}{[A]} [FVS]$$

#### Ecuación 8

donde  $k_H$  sería la constante de abstracción 1,5-H que queremos calcular,  $k_A$  sería la constante de adición a **2**,  $8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,  $[H]/[A]$  sería la proporción entre los productos obtenidos por abstracción de hidrógeno y los obtenidos por adición a sulfona y  $[FVS]$  sería la concentración de fenilvinilsulfona **2** en la reacción.

Entonces, sustituyendo los valores obtenidos en el experimento representado en el **Esquema 110**:

$$k_H = 8.5 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1} \frac{16}{32+52} 0.34\text{M}$$

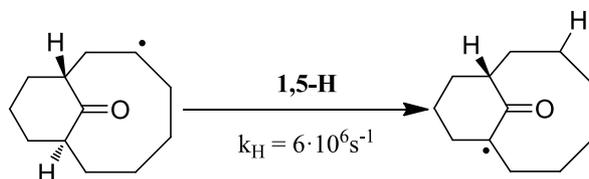
$$k_H = 5.5 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$$

#### Ecuación 9

Solamente hemos encontrado un referente en la bibliografía<sup>104</sup> del cálculo de la constante de velocidad para el proceso de transferencia 1,5-H en el compuesto modelo representado en el **Esquema 115**:

---

<sup>104</sup> JD Winkler, B-C Hong *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 683-386.



**Esquema 115**

El valor de la constante de velocidad que obtuvo Winkler para este compuesto modelo,  $6 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ , es mayor que el obtenido por nosotros. No obstante, hay que tener en cuenta que el modelo empleado por Winkler difiere del nuestro en varios elementos estructurales: 1) el radical inicial no está estabilizado; 2) el hidrógeno transferido es terciario; 3) el hidrógeno transferido está en la posición alfa respecto de un carbonilo, y 4) el compuesto es bicíclico con ciclos de nueve y seis átomos; el nuestro es un compuesto monocíclico de ocho átomos de arquitectura muy diferente. En resumen ambos procesos de abstracción 1,5-H son diferentes y sus cinéticas también.

#### 2.A.2.6- Reacciones de tres componentes

Las reacciones químicas multicomponente (MCRs) son aquellas en las que interaccionan tres o más reactivos (compuestos) de manera para dar selectivamente productos que contienen la mayor parte de los átomos de los compuestos de partida. Son reacciones de gran utilidad sintética, conocidas desde hace al menos 150 años. Entre las más antiguas destacan las reacciones de Strecker (1850), Hantzsch (1881) o Mannich (1912).<sup>105</sup>

Las MCRs han adquirido relevancia en los últimos años a raíz de los trabajos de Ugi,<sup>106</sup> sobre todo desde su aplicación a la síntesis de productos de alto valor añadido en la industria farmacéutica y agroquímica.

Entre las diversas clases de reacciones multicomponente<sup>107</sup> se encuentran las MCRs radicalarias, en las que procesos convergentes permiten la obtención de compuestos de estructura compleja a partir de otros sencillos y asequibles. Esto representa una enorme ventaja frente a reacciones radicalarias en cascada, ya que

<sup>105</sup> *Multicomponent Reactions* (Eds.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

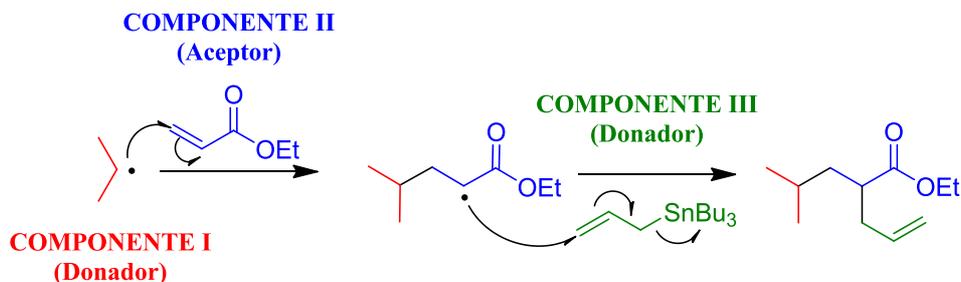
<sup>106</sup> a) I. Ugi, C. Steinbrückner *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742; b) A. Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

<sup>107</sup> E. Godineau, Y. Landais *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.

en la mayoría de estas reacciones se necesitan precursores muy elaborados obtenidos mediante largos procesos sintéticos.

La dificultad fundamental que presenta el diseño de este tipo de reacciones es el control de la quimioselectividad: el alto potencial de combinaciones posibles hace inviable desde el punto de vista sintético-práctico su utilización si no existe un control total de la reactividad entre los diferentes componentes. Por tanto, es fundamental para el dominio de estas reacciones radicalarias el conocimiento de su cinética.<sup>107</sup>

Un modelo de MCRs radicalarias sería el que podemos ver en el **Esquema 116**, y responde al patrón secuencial de adición de radicales a alquenos conjugados con grupos atractores seguida de adición de los radicales electrófilos intermedios a otros alquenos no conjugados.<sup>62,108</sup>



**Esquema 116**

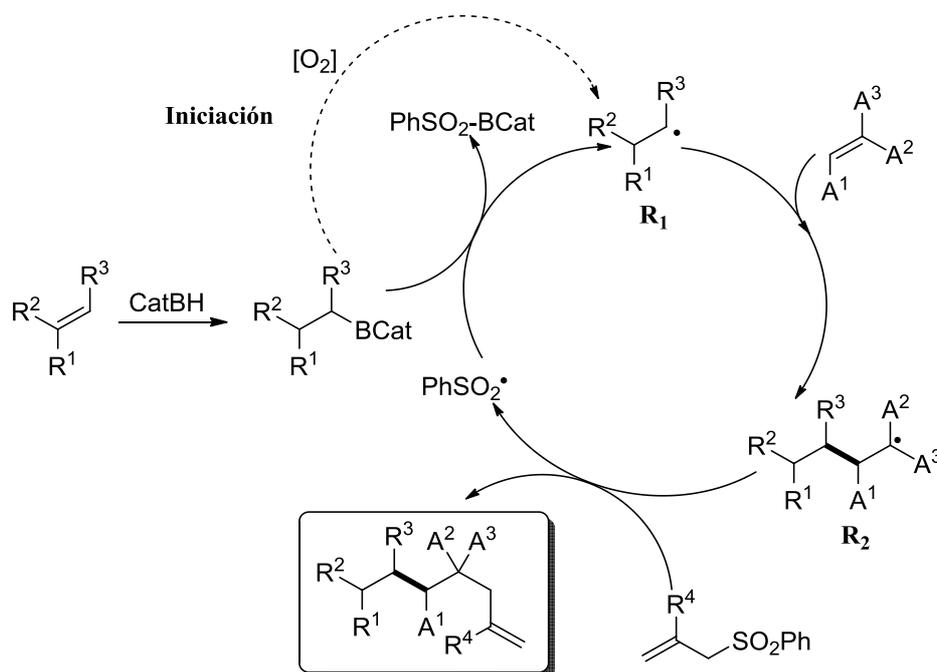
El control quimioselectivo de este proceso se basa en la cinética de la adición de radicales a alquenos. Los datos experimentales<sup>97</sup> indican que la adición de radicales-nucleófilos a alquenos conjugados es mucho más rápida que a los alquenos no conjugados. De manera inversa, la adición de radicales electrófilos a alquenos conjugados es mucho más lenta que a los alquenos no conjugados. Así, de las múltiples posibilidades de reacción entre todos los radicales existentes experimentalmente sólo se dan aquellas que dan lugar al producto deseado.

Un ejemplo muy interesante de una reacción multicomponente radicalaria que podemos encontrar en bibliografía es un trabajo reciente del grupo de P. Renaud<sup>109</sup> en el que se describe un acoplamiento multicomponente radicalario aplicando el método de los B-alquilboranos. Según podemos ver en el **Esquema 117**, la reacción se inicia con la obtención “in situ” del B-alquilborano, que en el

<sup>108</sup> a) K Mizuno, M Ikeda, S Toda, Y Otsuji *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290; b) DP Curran, W Shen, JC Zhang, TA Heffner *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738-6740; c) B Quiclet-Sire, S Seguin, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864-2866.

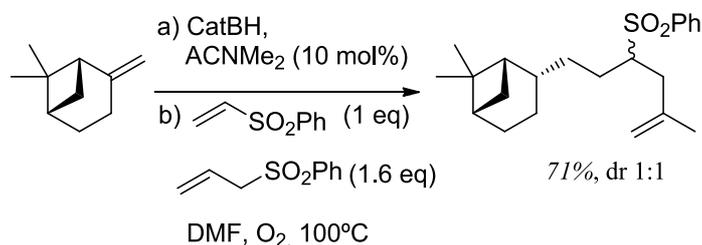
<sup>109</sup> AP Schaffner, K Sarkunam, P Renaud *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2450-2461.

inicio de la reacción reacciona con oxígeno para dar lugar al radical  $R_1$ . A continuación se produce la adición de este a un alqueno activado por un grupo atractor, generándose un nuevo radical  $R_2$  que finalmente se adiciona a una sulfona alílica, liberándose un radical sulfonilo  $PhSO_2\cdot$ . Éste radical liberado en la última reacción actúa de propagador para completar el ciclo. Con este método se consigue el acoplamiento regioselectivo de tres alquenos distintos, en un proceso que no requiere aislar los productos intermedios.



Esquema 117

Una de las reacciones descritas en el trabajo sería la siguiente:

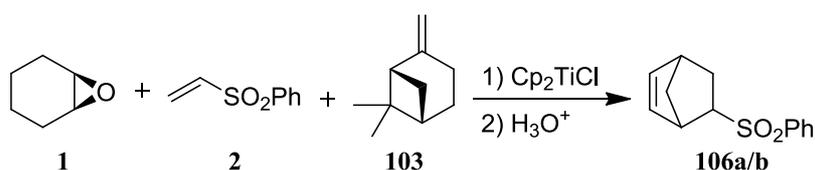


Esquema 118

Nuestra aproximación al tema consistió en una serie de ensayos de adición empleando como aceptor primario fenilvinilsulfona **2**, y como precursor

radicalario óxido de ciclohexeno **1** y tres tipos de aceptores secundarios:  $\beta$ -pineno (**103**), 1,7-octadieno (**104**), y alcohol alílico (**105**). Los radicales se generaron “in situ” por reacción de los epóxidos con cloruro de titanoceno.

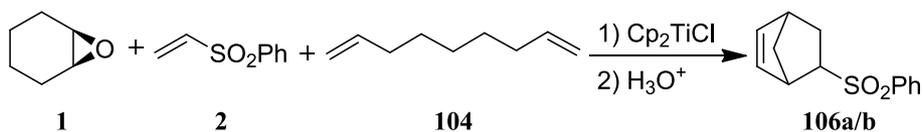
La reacción de un equivalente de óxido de ciclohexeno **1** con cinco equivalentes de fenilvinilsulfona **2**, cinco equivalentes de  $\beta$ -pineno **103** y dos de cloruro de titanoceno dio lugar a una mezcla compleja de productos entre los cuales sólo se pudo aislar la mezcla de isómeros **106a/b**, que se corresponden con los aductos de Diels-Alder resultantes de la reacción de vinilsulfona con ciclopentadieno, uno de los ligandos del complejo cloruro de titanoceno.



Esquema 119

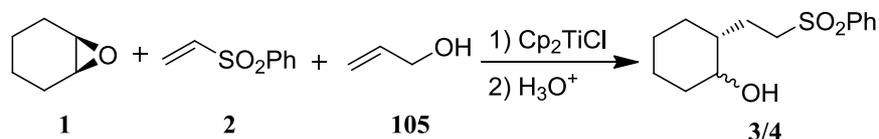
El aducto **106** no se obtuvo en reacciones similares con acrilatos o acrilonitrilos. Es exclusivo de las reacciones con fenilvinilsulfona. No sabemos el mecanismo de descomplejación, ni por qué se inhibe la reacción esperada del epóxido y la sulfona.

Lo mismo ocurrió cuando se substituyó el pineno por 1,7-octadieno en la reacción anterior.



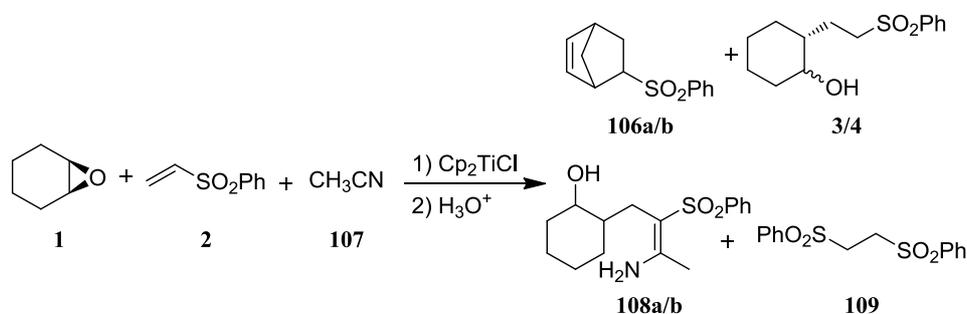
Esquema 120

Sin embargo, se obtuvo un resultado distinto cuando se empleó como segundo aceptor el alcohol alílico, **105**. En este caso el producto mayoritario sí fue el resultante de la adición del epóxido a la sulfona. No se encontró, sin embargo, el producto de la segunda adición. Esta no se produce probablemente por ser una reacción más lenta que la reducción del radical intermedio por el titanoceno.



Esquema 121

Por estudios anteriores de nuestro grupo de investigación sabemos que los nitrilos son excelentes aceptores de radicales en reacciones promovidas por titanoceno.<sup>33,34</sup> La velocidad de adición de los radicales generados a partir de epóxidos con Ti(III) es mayor para nitrilos que para carbonilos o alquenos.<sup>88</sup> Esto nos indujo a ensayar como aceptor secundario un nitrilo (**Esquema 122**):



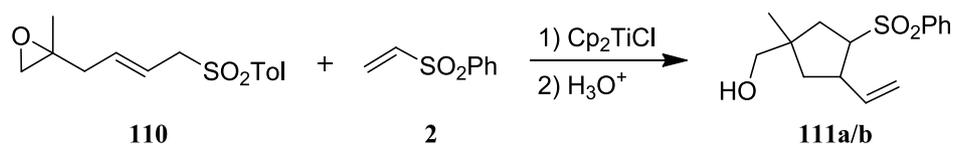
Esquema 122

La reacción de un equivalente de óxido de ciclohexeno **1** con cinco equivalentes de fenilvinilsulfona **2**, cinco de acetonitrilo (**107**) y dos de cloruro de titanoceno dio una mezcla de productos de los cuales pudimos aislar e identificar: la disulfona **109**, los aductos de Diels-Alder **106a/b**, las hidroxisulfonas **3** y **4** (48%), y el producto resultante del acoplamiento de los tres componentes **108a/b** (8%) como una mezcla tautomérica enamina-imina en la que predomina la primera.

La misma reacción empleando una proporción subestequiométrica de titanoceno (0.2 eq.) no produjo el acoplamiento de los tres componentes, de lo que se deduce que la proporción de titanoceno es fundamental.

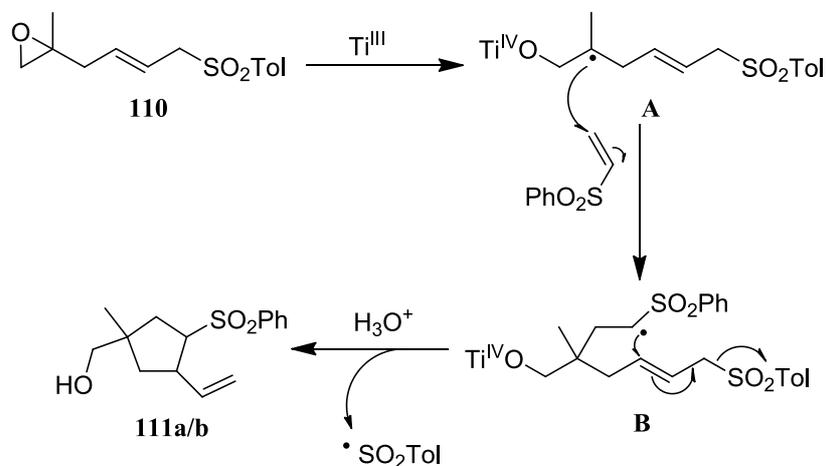
En la misma línea de investigación llevamos a cabo otro experimento multicomponente para el que empleamos solamente dos sustratos: uno que incorpora el precursor radicalario y el segundo aceptor y otro que funciona como aceptor primario. El primer sustrato, que contiene el epóxido precursor del radical inicial y un doble enlace C=C aislado, es la epoxisulfona insaturada **110**. El aceptor primario es, como en los casos precedentes, la fenilvinilsulfona **2**.

La reacción de 1 eq. de **110** con 2 eq. de fenilvinilsulfona **2**, empleando como promotor 0.2 eq. de titanoceno, produjo exclusivamente una mezcla de diastereoisómeros de la hidroxisulfona insaturada cíclica **111** con un rendimiento del 51%.



Esquema 123

El mecanismo por el que se produce la formación de los ciclopentanos isómeros **111a/b** sería el representado en el **Esquema 124**. La reacción comienza con la apertura regioselectiva del oxirano para dar el radical terciario **A**. A continuación, éste se adiciona a la vinilsulfona **2**, dando lugar al correspondiente radical  $\alpha$ -sulfonilo **B**, que se adiciona sobre el doble enlace alílico de la cadena cerrando el ciclo de cinco y expulsando el radical tosilo,  $SO_2Tol\cdot$ , dando lugar a **111** como mezcla de isómeros.



Esquema 124

Sin duda el elevado rendimiento de la reacción se debe a la coordinación de dos procesos con la cinética adecuada: rápida adición radicalaria a la vinil sulfona **2**, y ciclación 5-*exo* trig.

### 2.A.3- Conclusiones:

Del estudio de las reacciones de acoplamiento entre diferentes epóxidos y vinil sulfonas con cloruro de titanoceno descrito en este capítulo podemos extraer las siguientes conclusiones:

- a) El acoplamiento entre epóxidos y vinilsulfonas promovido por cloruro de titanoceno constituye un nuevo método de síntesis de hidroxisulfonas.
- b) El rendimiento de estas reacciones, es bueno tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas de Ti(III). Aumenta con la proporción de vinilsulfona y disminuye con el impedimento estérico.
- c) La reacción de acoplamiento no se produce con epóxidos funcionalizados tales como  $\alpha,\beta$ -epoxicarbonilos y vinil-epóxidos. Sí se produce con epoxialcoholes, epoxiacetatos y epoxinitrilos, aunque en competencia con la eliminación de hidrógeno, hidroxilo, acetato o nitrilo.
- d) La ruptura homolítica con Ti(III) del óxido de dimetilestireno es regioselectiva a favor del radical bencílico.
- e) El acoplamiento entre óxidos de ciclohexeno o ciclopenteno y vinilsulfonas se produce con alta estereoselectividad *trans*.
- f) Se ha determinado la constante de velocidad ( $k = 8.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) de adición del radical, generado a partir de un epóxido y Ti(III), a la fenilvinilsulfona, empleando dos relojes radicalarios diferentes. El mismo método se ha empleado para determinar la constante de velocidad de adición al acrilato de metilo ( $k = 7.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ).
- g) La reacción de acoplamiento no se produce con sulfonas  $\beta$ -alquil sustituidas, y es muy lenta ( $k < 6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) para estirilsulfonas.
- h) En la reacción de acoplamiento de la fenilvinilsulfona con los óxidos de cicloocteno o ciclooctadieno se produce una reacción de transferencia de hidrógeno 1 $\rightarrow$ 4, (1,4-H), a través del radical  $\alpha$ -sulfonilo, sin precedentes en bibliografía. La reacción no se ha observado con otros epóxidos cíclicos o acíclicos.
- i) La constante de velocidad de la reacción 1,4-H ( $k = 5.5 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$ ) se ha determinado empleando como reloj radicalario la transferencia 1,5-H que ocurre en la reacción del óxido de cicloocteno con Ti(III).
- j) La transferencia 1,4-H también se produce en el acoplamiento entre el óxido de ciclooctadieno y acrilato de metilo, pero falla con el óxido de

cicloocteno. De este resultado se infiere que la velocidad de reducción del radical  $\alpha$ -carbonilo por Ti(III) es mucho mayor que la del  $\alpha$ -sulfonilo.

- k)* La reacción de cloruro de titanoceno con una mezcla compuesta por un epóxido, fenilvinilsulfona y un alqueno produce la adición de los dos primeros. El tercer componente no reacciona porque la velocidad de adición del radical  $\alpha$ -sulfonilo intermedio a alquenos es más baja que la de reducción por el titanoceno.
- l)* La reacción de adición de tres componentes (epóxido, vinilsulfona, alqueno) promovida por titanoceno, se produce con buen rendimiento, cuando dos de ellos, epóxido y alqueno, forman parte del mismo compuesto.
- m)* La reacción de un epóxido, fenilvinilsulfona y un nitrilo, promovida por titanoceno, produce la adición de los tres componentes. En este caso el nitrilo, tercer componente, es activado por coordinación con el titanoceno.



***PARTE B:***

***Acoplamiento intermoleculares de  
epóxidos y alilsulfonas***



## 2.B.1- Antecedentes

### **2.B.1.1- Antecedentes de reacciones radicalarias con alilsulfonas como aceptores**

Los antecedentes de reacciones radicalarias con alilsulfonas no son tan abundantes como los de vinilsulfonas.

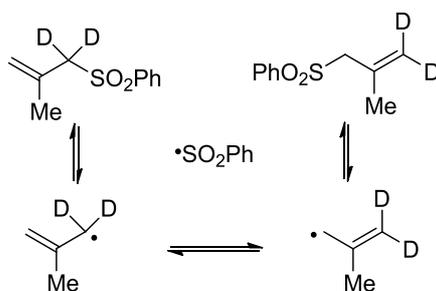
El primer ejemplo que encontramos en bibliografía es un reordenamiento térmico de sulfonas alílicas descubierto por A. C. Cope en el año 1950,<sup>110</sup> si bien el mecanismo propuesto para el reordenamiento no fue de tipo radicalario.



**Esquema 125**

Bastantes años más tarde, en un artículo de revisión, D. A. Evans<sup>111</sup> incluyó este reordenamiento entre los del tipo sigmatrópico. Posteriormente el reordenamiento ha sido realizado en condiciones iónicas por varios autores.<sup>112</sup>

R. D. Baechler realizó en 1982 un experimento similar al de A. C. Cope con sulfonas alílicas deuteradas, y encontró pruebas que evidenciaban un mecanismo de tipo radicalario.<sup>113</sup>



**Esquema 126**

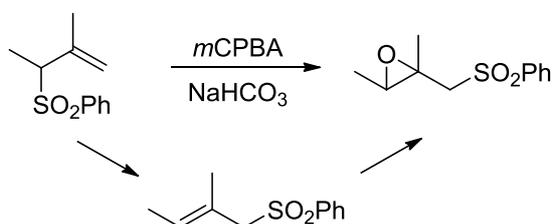
<sup>110</sup> AC Cope, DE Morrison, L Field, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 59-67.

<sup>111</sup> DA Evans, GC Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147-155.

<sup>112</sup> a) P Bickart, FW Carson, J Jacobus, EG Miller, K Mislow *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869-4876; b) FG. Bordwell, GA Pagani *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 118-123; c) PS Manchand, M Rosenberger, G Saucy, PA Wehrli, H Wong, L Chambers, MP Ferro, W Jackson *Helv. Chim. Acta.* **1976**, 59, 387-396.

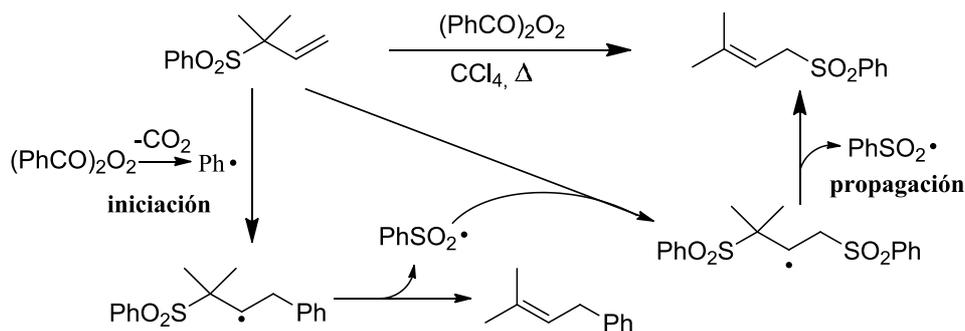
<sup>113</sup> RD Baechler, P Bentley, L Deuring, S Fisk *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2269-2272.

Un año después, en un intento de epoxidación de sulfonas alílicas con ácido *m*-cloroperbenzoico en presencia de bicarbonato sódico, P. Kocienski<sup>114</sup> observó que no se formaba el epóxido esperado, sino el epóxido resultante del reordenamiento alílico. Sin embargo, en ausencia de bicarbonato sódico sí obtuvo el epóxido esperado. Además, el reordenamiento no ocurre en presencia de inhibidores de radicales, por lo que para explicar los resultados el autor propone un mecanismo radicalario, sin precisar detalles. El papel que juega el perácido en este caso es insólito.



Esquema 127

En el mismo mes y año de la publicación del trabajo anterior, G. H. Whitham y col. publicaron el avance de un estudio sobre el reordenamiento de sulfonas alílicas,<sup>115</sup> que completan con la parte experimental en un artículo publicado en 1987.<sup>116</sup> En estos artículos describen tres tipos de reacción, ninguno de los cuales tiene carácter general. Dos de ellos transcurren por un mecanismo iónico y el otro a través de radicales. El radicalario, que podemos ver en el **Esquema 128**, se inicia con peróxido de benzoilo, emplea como disolvente  $\text{CCl}_4$  y funciona con sulfonas alílicas acíclicas. El radical sulfonilo,  $\text{PhSO}_2\cdot$ , actúa como propagador de la cadena de reacciones.



Esquema 128

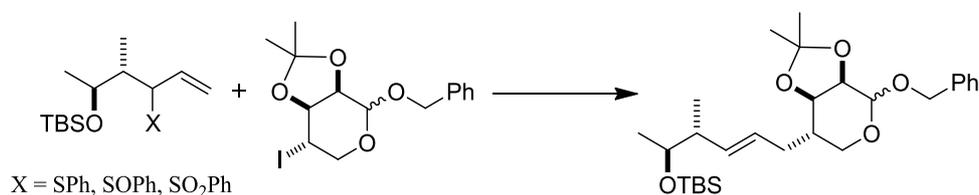
<sup>114</sup> P Kocienski *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 945-984.

<sup>115</sup> P Lin, GH Whitham *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1102-1103

<sup>116</sup> DJ Knight, P Lin, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2707-2713.

En línea con los trabajos anteriores, a mediados de los ochenta otros investigadores realizaron estudios de reordenamiento, térmico o con luz ultravioleta, de sulfonas alílicas,<sup>117</sup> y se procedió a su aplicación en síntesis.<sup>118</sup>

En 1989, G. E. Keck y col.,<sup>119</sup> basándose en un trabajo previo de adición-eliminación radicalaria con alil estannanos,<sup>115</sup> emplearon alil sulfonas como alternativa a los estannanos en la síntesis del ácido (+)-pseudomónico C. La etapa clave consiste en la adición de un radical (obtenido por irradiación de un yoduro) a una sulfona alílica, seguido de eliminación del radical sulfonilo, el cual no funciona como propagador de la cadena, por lo que es necesaria la acción de un iniciador. El proceso no resultó eficaz utilizando estannanos alílicos en vez de sulfonas alílicas.



### Esquema 129

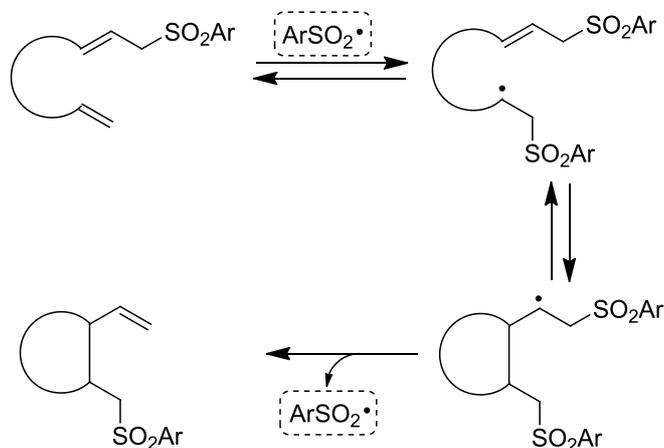
Un ejemplo brillante de la adición de radicales a sulfonas alílicas es el trabajo de G. H. Whitham y col.,<sup>120</sup> que consiguieron, mediante un proceso en cascada, generar el radical, ciclar sobre la sulfona alílica y eliminar el radical sulfonilo, que propaga la cadena de reacciones.

<sup>117</sup> a) SO Myong, LW Linder, Jr., SC Seike, RD Little *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2244-2251; b) A Padwa, WH Bullock, AD Dyszlewski *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3193-3196.

<sup>118</sup> V Barre, D Uguen *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6045-6048.

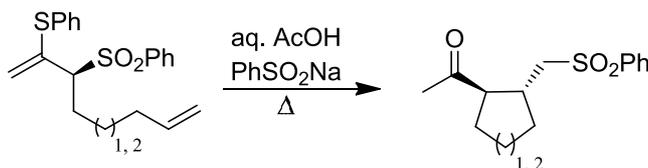
<sup>119</sup> GE Keck, AM Tafesh *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5845-5846.

<sup>120</sup> a) TAK Smith, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 313-317; b) TAK Smith, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 319-325.



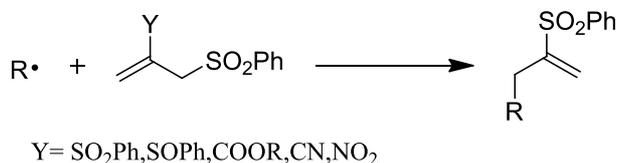
Esquema 130

Un proceso análogo fue llevado a cabo por el grupo de A. Padwa<sup>121</sup> un poco después, pero utilizando diversas sulfonas alílicas sustituidas.



Esquema 131

En un paso adelante en sus trabajos sobre sulfonas alílicas, los grupos de G. H. Whitham<sup>122</sup> y A. Padwa<sup>123</sup> demostraron a principios de los 90 que las sulfonas alílicas simples no son buenos aceptores de radicales. Según puede verse en estos trabajos en los que estudian distintas reacciones intermoleculares de adición, es necesario un sustituyente atractor conjugado con la sulfona para que se produzca la reacción.



Esquema 132

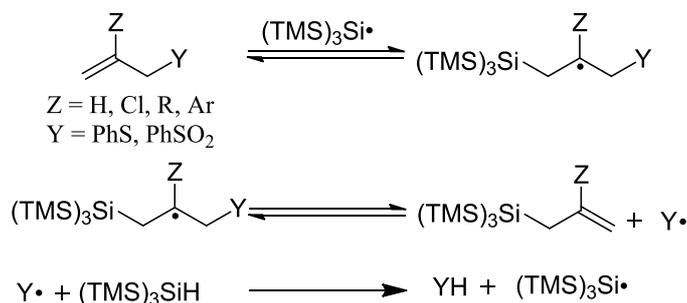
<sup>121</sup> A Padwa, WH Bullock, AD Dyszlewski *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 955-964.

<sup>122</sup> W Harvey, ED Phillips, GH Whitham *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 481-482.

<sup>123</sup> A Padwa, DN Kline, SS Murphree, PE Yeske *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 298-306.

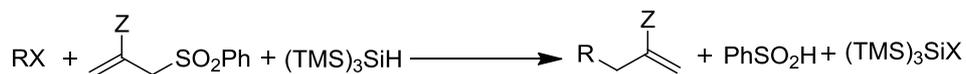
Sin embargo, como mostraron C. Chatgililoglu y col.<sup>124</sup> en otros trabajos en los que presentan una interesante alternativa al uso de los reactivos de estaño en reacciones de alilación, no todos los radicales se comportan del mismo modo.

Este grupo consiguió primero, con rendimientos altos, la adición del radical tris(trimetilsilil)sililo a sulfonas y sulfuros alílicos sin necesidad de grupos atractores.<sup>124a</sup> En estas reacciones los radicales sulfonilo o sulfurilo,  $\text{PhSO}_2\cdot$  o  $\text{PhS}\cdot$ , actúan de propagadores de las reacciones en cadena (**Esquema 133**).



**Esquema 133**

A continuación, en otro trabajo comprobaron que los radicales alquilo no son tan reactivos como los radicales sililo frente a sulfonas alílicas no activadas.<sup>124b</sup> Los rendimientos que obtuvieron en la adición de estos radicales fueron bajos cuando el grupo Z no era atractor.

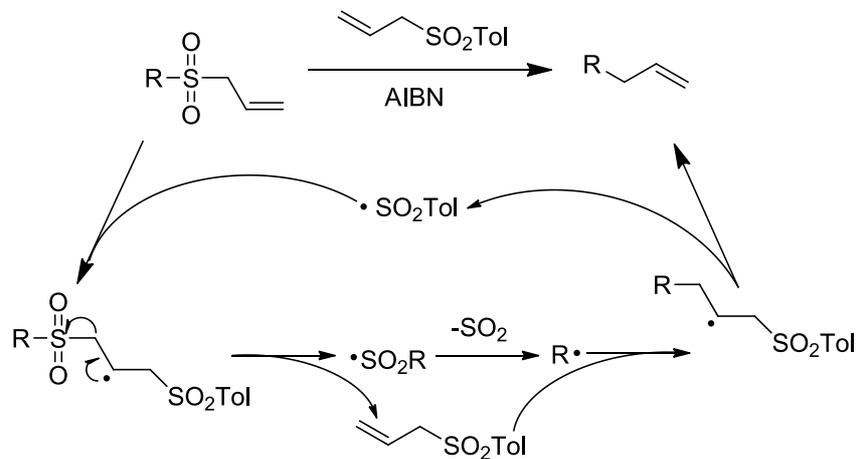


**Esquema 134**

Otro grupo muy implicado en el estudio de las reacciones de alilación radicalaria con sulfonas alílicas es el de S. Z. Zard. Entre los años 1996 y 2008 hizo varias aportaciones al tema, realizando la adición bajo diferentes condiciones:

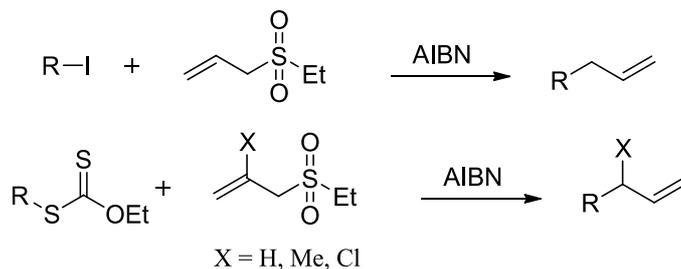
a) Por tratamiento térmico de alil alquil sulfonas, empleando AIBN como iniciador y alil toliil sulfona como propagador.<sup>62</sup>

<sup>124</sup> a) C Chatgililoglu, M Ballestri, D Vecchi *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6383-6386. b) C Chatgililoglu, A Alberti, M Ballestri, D Macciantelli, D Curran *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6391-6394.



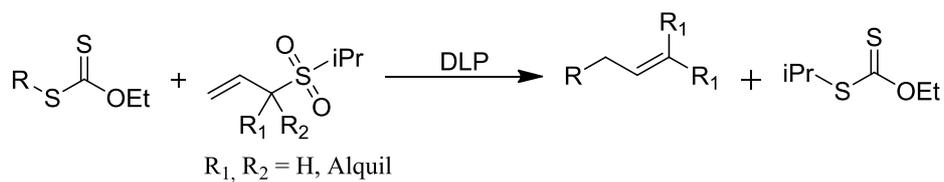
Esquema 135

b) Por reacción de yoduros de alquilo y ditiocarbonatos (xantatos) con alililsulfonas, utilizando AIBN como iniciador:<sup>108c,125</sup>



Esquema 136

c) Por reacción de ditiocarbonatos con alilpropilsulfonas  $\alpha$ -sustituidas, utilizando peróxido de laurilo (DLP) como iniciador:<sup>126</sup>

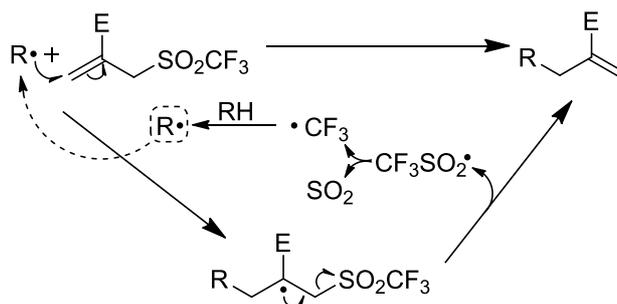


Esquema 137

<sup>125</sup> a) F Le Guyader, B Quiclet-Sire, S Seguin, SZ Zard *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410-7411.

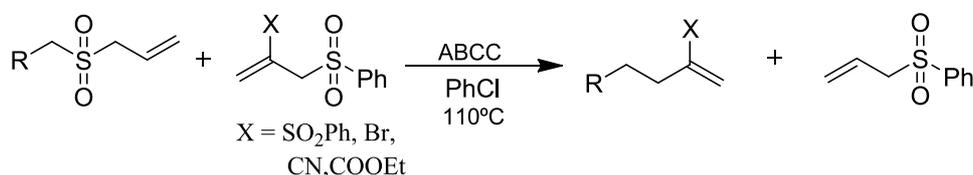
<sup>126</sup> N Charrier, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9443-9446.

Un estudio análogo fue llevado a cabo por el grupo de P. L. Fuchs con la colaboración de D. P. Curran<sup>127</sup> empleando trifluorometilalilsulfonas en lugar de etilalilsulfonas. Como precursor de los radicales usaron los diferentes disolventes en los que realizaron la reacción (tetrahydrofurano, ciclohexano, dioxano...) y como propagador el radical trifluorometilo.



Esquema 138

Con el fin de solventar alguno de los problemas que presentan las metodologías anteriormente citadas, el grupo de S. Kim<sup>128</sup> desarrolló un trabajo similar cuya novedad reside en el empleo de 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo) (ABCC) como iniciador y el radical  $RCH_2SO_2\cdot$ , proveniente de alquilalilsulfonas primarias, como propagador.



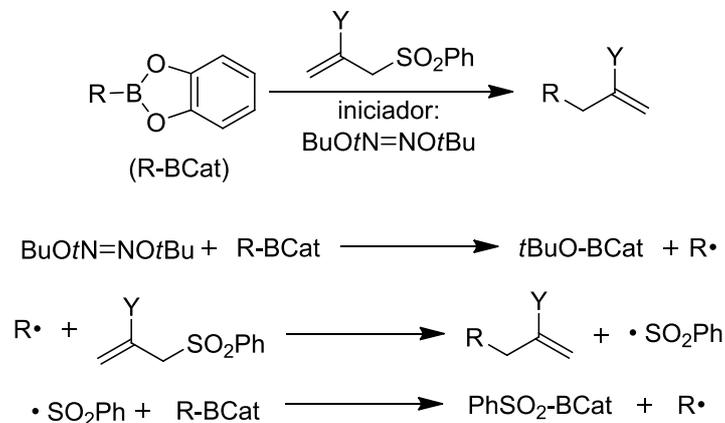
Esquema 139

El principal aporte del grupo dirigido por P. Renaud al tema de la adición radicalaria a alilsulfonas consiste en la introducción de B-alquilboranos como precursores de radicales alquilo.<sup>129</sup> Como puede verse en el **Esquema 140**, emplea un iniciador para generar el primer radical alquilo por ruptura del alquilborano, y luego es el radical sulfonilo  $PhSO_2\cdot$  el encargado de propagar las reacciones en cadena.

<sup>127</sup> J Xiang, J Evarts, A Rivkin, DP Curran, PL Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4163-4166.

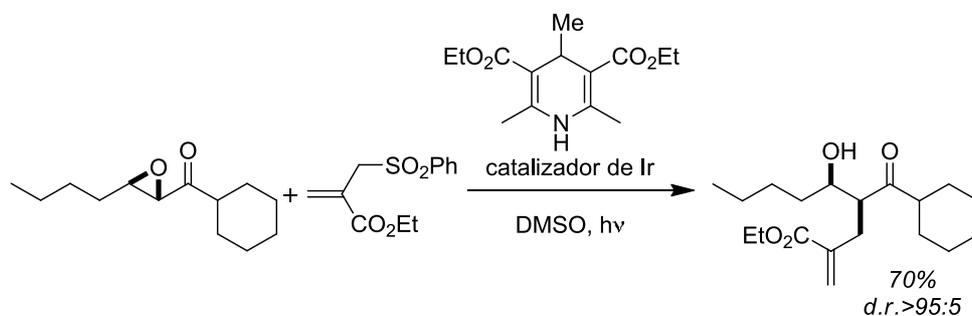
<sup>128</sup> S Kim, CJ Lim *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3265-3267.

<sup>129</sup> AP Schaffner, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2658-2660.



**Esquema 140**

En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos para la generación de radicales basados en procesos redox de transferencia de un electrón, (single-electron transfer, SET), empleando cantidades catalíticas de complejos de metales de transición y una fuente de luz. Aplicando esta metodología, el grupo dirigido por M. Malacria ha descrito la obtención de radicales a partir de  $\alpha,\beta$ -cetoepóxidos y los complejos  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]^+$  o  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ . La adición de estos radicales a sulfonas alílicas les permite la obtención de los productos de adición.<sup>130</sup>



**Esquema 141**

<sup>130</sup> MH Larraufie, R Pellet, L Fensterbank, JP Goddard, E Lacote, M Malacria, C Ollivier *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463–4466.

## 2.B.2- Resultados y Discusión

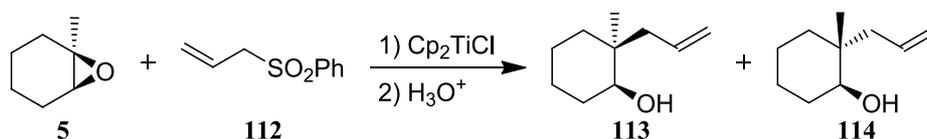
### *2.B.2.1- Estudio con fenilalilsulfona*

Según hemos visto en los antecedentes, la diferencia más significativa en los trabajos de adición de radicales a sulfonas alílicas está en los métodos de generación de los mismos. Nuestra aportación al tema incide también en un nuevo método de generación de radicales, que consiste en la ruptura homolítica de epóxidos con cloruro de titanoceno.

Comenzamos el estudio experimental con óxido de metilciclohexeno **5** y la alilsulfona más sencilla, **112**. De manera general, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperatura ambiente, añadiendo sobre una mezcla de sulfona y epóxido en tetrahidrofurano una disolución de cloruro de titanoceno en tetrahidrofurano, o a la inversa. Posteriormente, el producto bruto de la reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

El primer experimento se llevó a cabo con 1 eq. de epóxido y 2 eq. de sulfona en condiciones estequiométricas de reacción. De la reacción se obtuvo la mezcla diastereoisomérica de **113** y **114**, los hidroxialquenos resultantes del acoplamiento seguido de eliminación del radical fenilsulfonilo, con un 20% de rendimiento.

En otro experimento similar empleando una cantidad subestequiométrica de titanoceno (0.2 eq.) se obtuvo un rendimiento un poco superior, del 29%.



**Esquema 142**

Para ampliar el estudio se experimentó con los epóxidos cíclicos **1** (disustituido), y **8** (disustituido, anillo de 5 miembros) y los acíclicos, **11** (disustituido) y **13** (trisustituido), empleando como aceptor la misma alilsulfona **112**. En base a los resultados anteriores, decidimos realizar las reacciones con cantidades subestequiométricas de titanoceno.

Los resultados obtenidos en estas reacciones se muestran en la siguiente tabla:

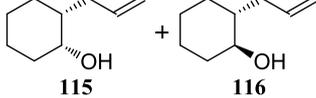
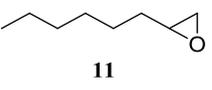
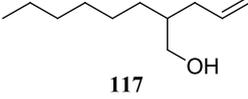
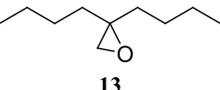
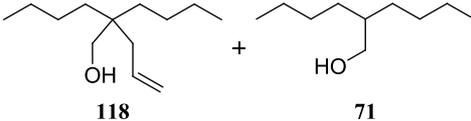
	Epóxido	Sulfona	Productos	Rto (%)
1		112		24
2		112	-	-
3		112		26
4		112		70

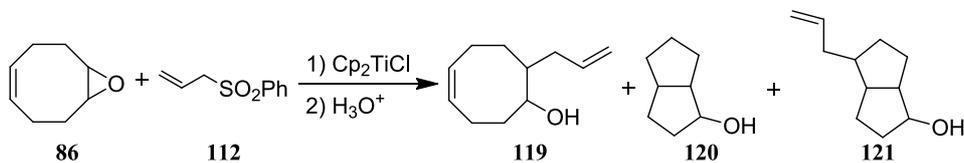
Tabla 11

Según podemos observar en la tabla, los rendimientos son similares según la sustitución del epóxido: alrededor del 25% para los epóxidos disustituídos **1** y **11** y un poco superiores, alrededor del 30% para los trisustituídos **5** y **13**. La excepción fue el epóxido más pequeño **8**, que no dio lugar a ningún producto de acoplamiento.

En el caso del epóxido **13**, además del producto de acoplamiento **118** obtuvimos, prácticamente en la misma proporción, el producto de reducción **71**. Es posible que este producto se obtuviera también en los epóxidos cíclicos, pero que no fuera posible detectarlo por su volatilidad.

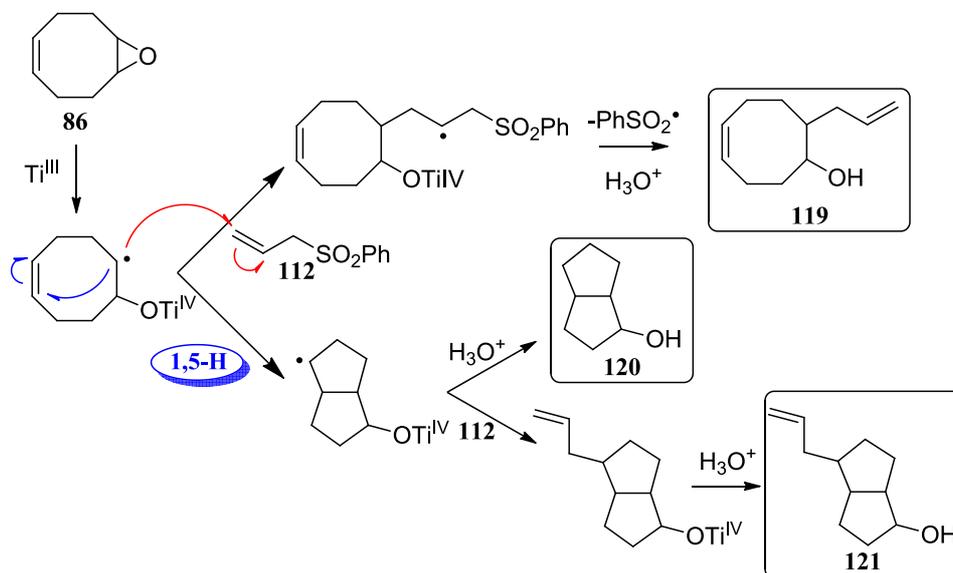
Todos estos resultados nos permiten concluir que la reacción de adición a alilsulfonas es de cinética lenta.

Finalmente, el estudio de las reacciones de acoplamiento entre la alilsulfona **112** y distintos epóxidos promovidas por Ti(III) se completó con el óxido de cicloocteno, **86**. De este experimento se obtuvo una mezcla de tres compuestos **119**, **120**, y **121** en proporción 28:17:55 respectivamente, con un rendimiento total del 18%.



Esquema 143

Este resultado es muy instructivo para comprender el bajo rendimiento obtenido en los experimentos anteriores. Si nos fijamos en el mecanismo de formación de los distintos productos:

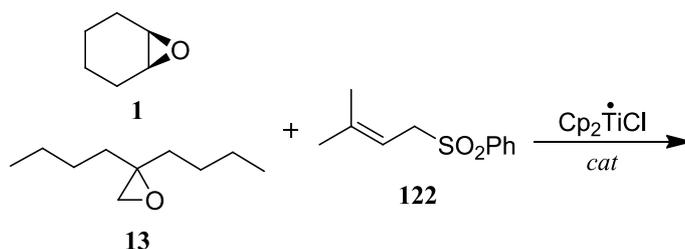


Esquema 144

Vemos de nuevo una competencia en la formación de dos tipos de producto, lo cual nos permite estimar un factor muy importante de la reacción: la velocidad de adición del radical inicial a la alilsulfona. El resultado experimental muestra que la proporción de productos bicíclicos es 2.5 veces la del monocíclico. Esto significa que la adición del radical inicial a la alilsulfona es 2.5 veces menor que la ciclación intramolecular. Puesto que la constante de velocidad descrita en bibliografía para esta ciclación es  $k_{25} = 3 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$ ,<sup>83,97</sup> la correspondiente a la reacción de la alilsulfona debe estar en torno a  $k_{25} = 1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Este valor es muy bajo para una aplicación del método que resulte eficaz en síntesis, y explica con claridad los malos resultados descritos en los antecedentes bibliográficos.<sup>62,122,123,124,125</sup>

### 2.B.2.2- Reacciones con alilsulfonas sustituidas

A pesar de los resultados obtenidos con la alilsulfona **112**, decidimos hacer alguna prueba con una alilsulfona con sustituyentes metilo en la posición gamma. Para ello diseñamos la sulfona **122** con la que ensayamos el acoplamiento en condiciones de reacción catalíticas con los epóxidos di y tri sustituidos **1** y **13**.



Esquema 145

Como podía esperarse, ninguna de las dos reacciones produjo ningún producto de adición.

En vista de la baja velocidad de adición de los radicales generados a partir de epóxidos a las alilsulfonas simples, decidimos incorporar a éstas grupos atractores con objeto de acelerar el proceso.

Así pues, se diseñaron y sintetizaron tres alilsulfonas dotadas con un grupo atractor conjugado con el doble enlace alílico: **123** (éster), **124** (cianuro) y **125** (sulfonilo); y decidimos realizar el estudio con cuatro epóxidos precursores: **1**, **5**, **11** y **13** (dos cíclicos y dos acíclicos)

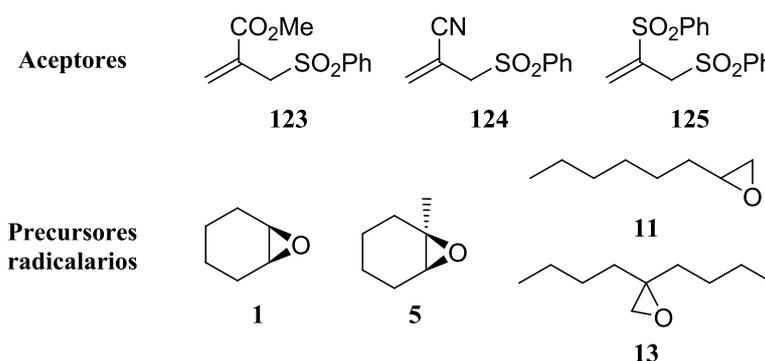
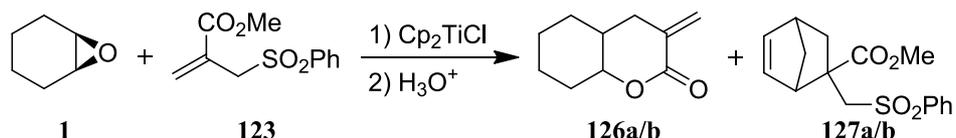


Figura 8

El primer ensayo se llevó a cabo con el epóxido **1** (1eq.) y el alilsulfonilester **123** (2eq.). La reacción se realizó en presencia de exceso de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.2eq.)

empleando el modo de adición inverso. Se obtuvo una mezcla de dos diastereoisómeros de la lactona bicíclica insaturada **126**, con un rendimiento del 39%, y una cantidad considerable de la mezcla de los aductos de Diels-Alder **127a/b**.



Esquema 146

Las lactonas **126a/b** son el resultado de la adición radicalaria del epóxido a la sulfona **123**, seguida de eliminación del radical fenilsulfonilo y lactonización. El sulfonilester bicíclico se forma por reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno, ligando del cloruro de titanoceno, y el alilsulfonilester.

En vista del moderado rendimiento del producto de adición radicalaria, afrontamos la mejora del proceso. Para ello, decidimos realizar una batería de reacciones con los epóxidos **1** y **11**, en la que modificamos la relación epóxido:sulfona y/o la cantidad de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  empleada. En la **Tabla 12** podemos ver un resumen de los resultados obtenidos:

	Epóxido	Eq. de 123	Eq. de $\text{Cp}_2\text{TiCl}$	Productos y rendimiento	
1		2	2.2	 <b>126a/b</b> <b>39%</b>	 <b>127a/b</b> <b>82 mg</b>
2		3	2.2	 <b>128</b> <b>16%</b>	 <b>127a/b</b> <b>174 mg</b>
3		1	0.2	 <b>126a/b</b> <b>8%</b>	 <b>127a/b</b> <b>7 mg</b>
4		2	0.2	<b>48%</b>	<b>14 mg</b>

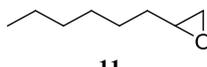
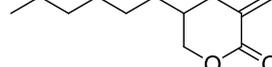
	Epóxido	Eq. de 123	Eq. de Cp <sub>2</sub> TiCl	Productos y rendimiento
5	 11	3	0.2	 178 76%  177a/h trazas

Tabla 12

Según podemos observar en la tabla, el rendimiento que se obtiene del producto de adición está determinado por las proporciones de sulfona y de Cp<sub>2</sub>TiCl.

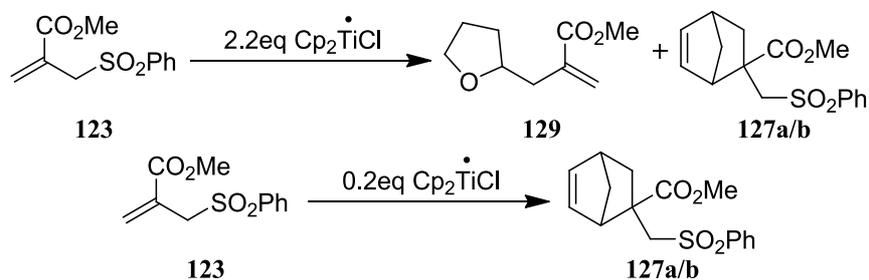
El aumento de la proporción sulfona produce un aumento importante en el rendimiento global de la reacción.

El aumento de la proporción de titanoceno, produce un aumento importante de aducto de Diels-Alder y una disminución del producto de adición radicalaria.

Se observa que el segundo factor es más importante que el primero. Si se aumenta la cantidad de sulfona y se mantiene la cantidad de titanoceno, (entrada 2 de la tabla) la cantidad de aducto aumenta considerablemente mientras que el rendimiento del producto de adición disminuye. Si se mantiene la cantidad de sulfona y se disminuye la de titanoceno (entrada 4 de la tabla) la cantidad de aducto baja y el rendimiento del producto de adición radicalaria aumenta notablemente.

Como era de esperar en vista de estos resultados, la combinación de las mejores condiciones de cada uno de los factores (exceso moderado de sulfona y cantidades catalíticas de titanoceno, entrada 5 de la tabla) dio lugar al producto de adición con un rendimiento elevado mientras que la cantidad de aducto de Diels-Alder obtenida fue mínima.

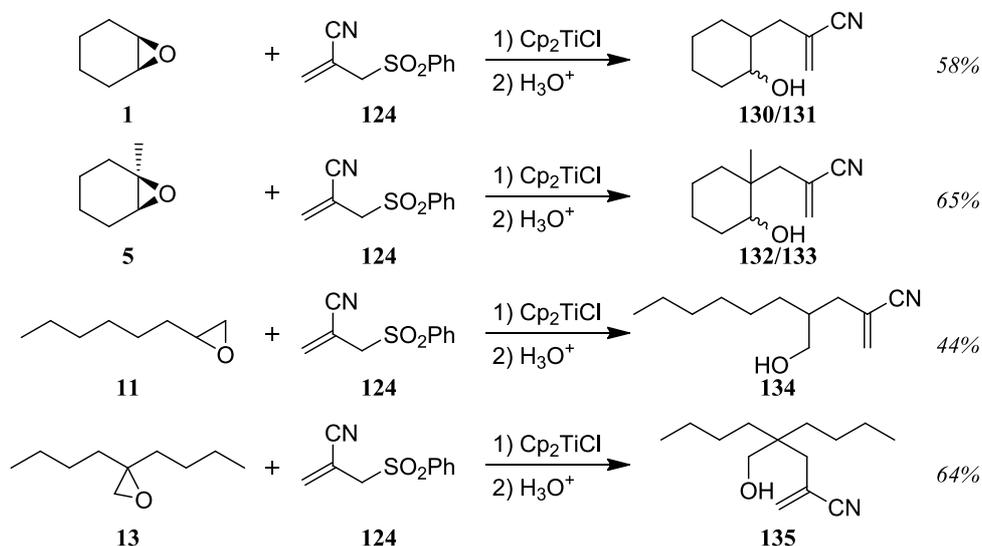
Como curiosidad, decidimos realizar dos reacciones *en blanco*: poniendo solamente la alilsulfona 123 y titanoceno en THF, en condiciones catalíticas y estequiométricas, para observar si se obtenía aducto de Diels-Alder y en qué proporción.



Esquema 147

Según esperábamos, en la reacción con 2.2 equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se obtiene un 20% de los aductos **127a/b**, además de un 14% de **129**, producto de formado por la adición del radical tetrahidrofurano a la sulfona **123**, seguido de la eliminación del grupo sulfonilo. Sin embargo, al realizar la reacción con 0.2 eq. de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  solamente se obtuvieron trazas del aducto (1.5%), y nada de **129**.

Continuamos el estudio de adición radicalaria con la alilsulfona **124** que incorpora un grupo nitrilo como acelerador de la reacción. En base a los resultados obtenidos con la sulfona anterior, decidimos efectuar cuatro experimentos catalíticos en titanoceno y una proporción epóxido:alilsulfona 1:2. Los resultados se muestran en el siguiente esquema:



Esquema 148

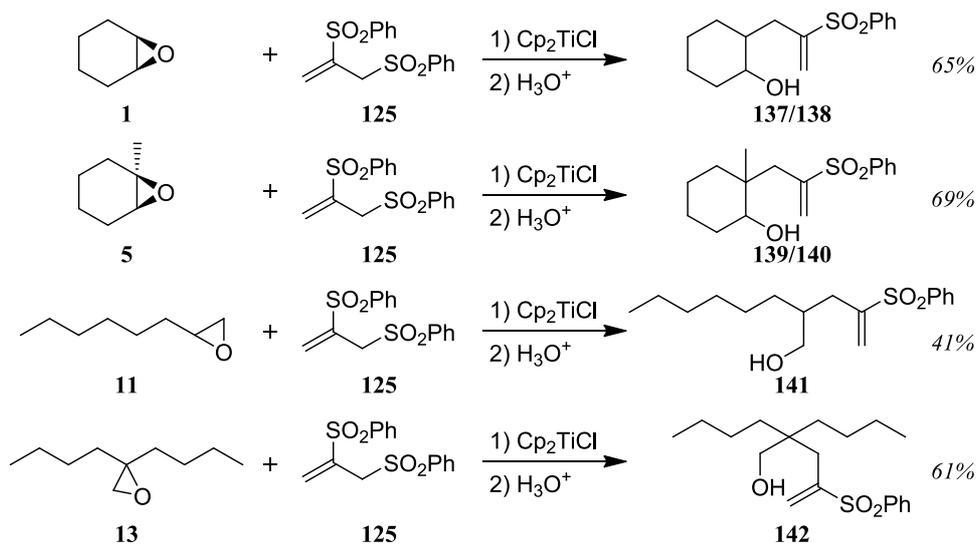
Como podemos observar, en estas condiciones, al igual que ocurría con la sulfona **123**, se obtienen los productos esperados con rendimientos aceptables.

Solamente se detectaron unos miligramos del correspondiente aducto de Diels-Alder, **136a/b** (Figura 9), en la reacción del epóxido **13**, probablemente por ser la reacción más lenta de la serie. En general se observa que los epóxidos trisustituídos dan mejor rendimiento de nitrilo que los disustituídos y los cíclicos mejor que los acíclicos.



**Figura 9**

Con el siguiente aceptor, la alilvinildisulfona **125**, realizamos otras cuatro reacciones con las mismas condiciones de reacción que en la serie anterior:

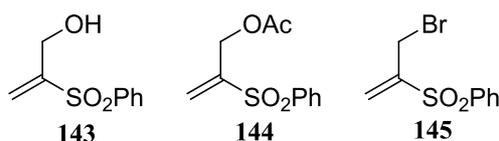


**Esquema 149**

Podemos observar que los resultados obtenidos son análogos a los del aceptor alilsulfonilnitrilo, **124**. Se puede resaltar que se observan rendimientos ligeramente superiores con los radicales cíclicos.

### 2.B.2.3- Reacciones con otras sulfonas activadas

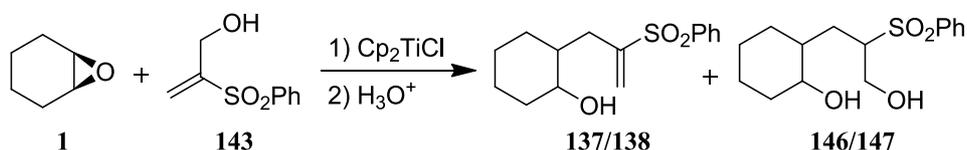
En este apartado describiremos los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones promovidas por titanoceno entre los epóxidos habituales y los aceptores radicalarios mostrados en la siguiente figura:



**Figura 10**

Aunque ni **143**, ni **144** ni **145** son alilsulfonas, hemos decidido incluir el estudio en esta sección de la tesis porque presentaron reactividad análoga a las alilsulfonas recién descritas.

La reacción de la vinilsulfona **143** con el epóxido **1**, promovida de manera catalítica por cloruro de titanoceno, produjo una mezcla de las hidroxisulfonas diastereoisoméricas insaturadas **137/138** y las dihidroxisulfonas **146/147**, también como mezclas diastereoisómeras, en distintas proporciones en función de la proporción sulfona:epóxido.

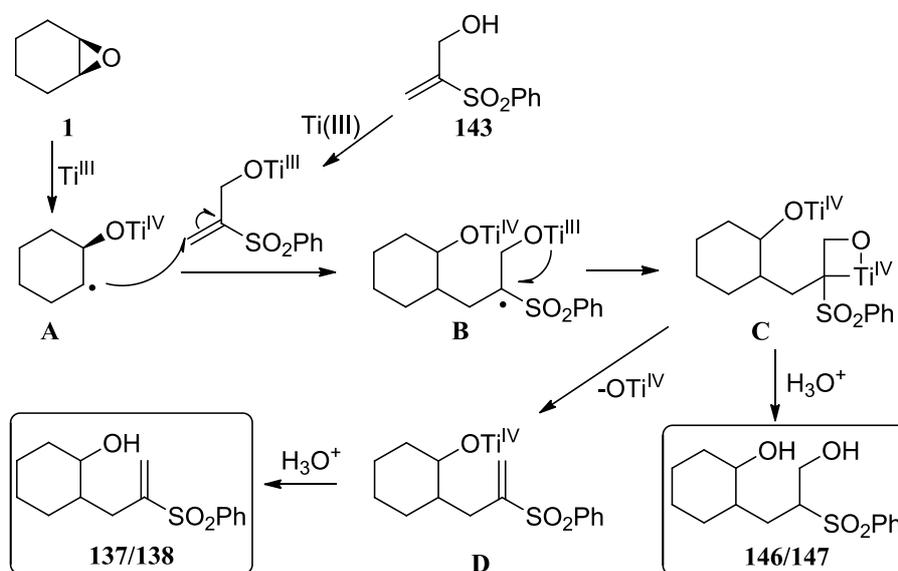


	Eq. epóxido	Eq. sulfona	Rendimiento (%)	Proporción	
				137/138	146/147
<b>1</b>	1	1	<b>33</b>	66	34
<b>2</b>	1	2	<b>52</b>	67	33
<b>3</b>	1	5	<b>56</b>	46	54

**Tabla 13**

Como podemos observar en la tabla, el rendimiento global de la reacción aumenta a medida que lo hace la cantidad inicial de sulfona **143**.

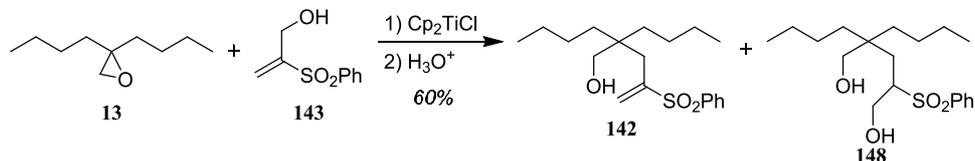
El mecanismo de formación de ambas sulfonas sería el siguiente: en primer lugar se produce la apertura del epóxido con el titanoceno, dando lugar al radical inicial **A**, que se adiciona a la hidroxisulfona dando un nuevo radical **B**. Es en este radical donde se dirime la formación de los dos productos, pues se dan dos caminos de reacción posibles. Por una parte **B** puede reducirse con Ti(III) dando lugar a **C**, que por hidrólisis da lugar a las dihidroxisulfonas **146** y **147**. Si, por el contrario, **B** en vez de reducirse elimina un grupo hidroxilo, se forma **D**, que por hidrólisis da lugar a las hidroxisulfonas insaturadas **137** y **138**.



Esquema 150

La obtención de las dihidroxisulfonas **146** y **147** muestra que el grupo hidroxilo es peor grupo saliente (con  $\text{Ti(III)}$  subestequiométrico), que el fenilsulfonilo, puesto que en ninguna de las reacciones de la disulfona **125** descritas en la sección anterior se produjo una disulfona como resultado de la adición: sólo se obtuvieron productos de adición-eliminación.

El experimento llevado a cabo con el epóxido trisustituido **13** y la vinilsulfona **143**, empleando de nuevo  $\text{Ti(III)}$  en cantidad catalítica, produjo un resultado similar a los obtenidos con el epóxido **1**: una mezcla de los productos de adición-eliminación **142** y adición-reducción **148** en proporción 56:44, es decir, un poco favorable al primero, y con un rendimiento global moderado, del 60%.



Esquema 151

El siguiente estudio lo realizamos utilizando como sulfona aceptora **144**, es decir, el derivado acetilado de la sulfona anterior. Los experimentos realizados se encuentran resumidos en la **Tabla 14**:

	Epóxido	Eq. Sulfona	Eq. $\text{Cp}_2\text{TiCl}$	Productos	Rto (%)
1	 <b>1</b>	2	0.2	 <b>137/138</b>	<b>37</b>
2	 <b>1</b>	2	2.2	 <b>137/138</b>	<b>52</b>
3	 <b>11</b>	2	2.2	 <b>141</b>	<b>53</b>

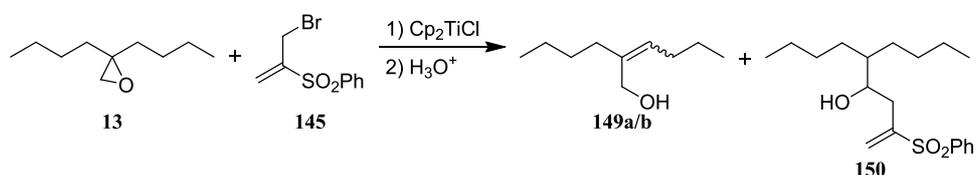
Tabla 14

El primer experimento lo hicimos, a semejanza de las reacciones realizadas con la sulfona **143**, en condiciones catalíticas. Como podemos observar, la reacción solamente dio lugar los productos diastereoisoméricos de adición-eliminación, **137** y **138**, no se detectó ningún producto acetilado. Sin embargo, el rendimiento obtenido no fue muy elevado, así que el resto de reacciones se decidieron realizar en condiciones estequiométricas. En estas condiciones conseguimos con los dos epóxidos los correspondientes productos de adición-eliminación con rendimientos mejores, y de nuevo no se detectó en ningún caso producto acetilado: en este caso el grupo acetato es mejor grupo saliente que el hidroxilo.

Finalmente, estudiamos la reactividad de la bromovinilsulfona **145**.

La primera reacción la llevamos a cabo con el epóxido disustituído **1**, empleando 2 eq. de sulfona y cantidad catalítica de Ti(III). Sorprendentemente, no conseguimos detectar ningún producto de reacción, ni recuperar la sulfona de partida. Solamente obtuvimos la isopropenilsulfona **15**.

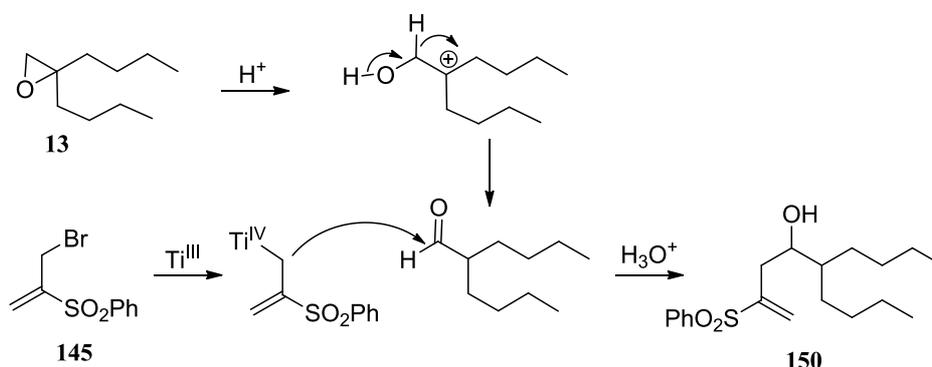
El segundo ensayo se efectuó con el epóxido trisustituído **13**, haciéndolo reaccionar con 2 eq. de sulfona **145** y cantidad catalítica de Ti(III). En este caso, se obtuvo una mezcla de la hidroxivinilsulfona **150** (31%), el alcohol insaturado **149a/b** (14%) y la vinilsulfona **15**. Este resultado es completamente distinto a los obtenidos con las sulfonas anteriores.



Esquema 152

La formación de los alcoholes insaturados **149a/b**, como ya sabemos, puede explicarse por ruptura homolítica del oxirano seguida de eliminación de hidruro por el Ti(III) (ver **Esquema 79** pág. 51 y ref. 87).

El mecanismo que conduce a la hidroxivinilsulfona **150** es algo más complejo. Requiere, por una parte, la transformación del epóxido en aldehído, que puede ocurrir por apertura heterolítica del epóxido inducida por un ácido presente en la reacción, como el cloruro de zinc o la sal amónica de la colidina, seguida de migración de hidrógeno. El aldehído puede reaccionar a continuación con el radical alílico producido por interacción de la bromovinilsulfona con Ti(III), o con el organometálico producido en esa reacción. En cualquiera de los dos casos el producto sería el mismo: el hidroxialqueno **150**. Podemos ver el mecanismo en el **Esquema 153**:



Esquema 153

### **2.B.3- Conclusiones**

Del estudio de las reacciones de acoplamiento entre diferentes epóxidos y vinilsulfonas con cloruro de titanoceno descrito en este capítulo podemos extraer las siguientes conclusiones:

- a) La reacción de epóxidos con alilfenilsulfona promovida por titanoceno produce alcoholes insaturados, a través de un mecanismo radicalario de adición-eliminación. Son reacciones lentas ( $k \approx 1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) que tiene lugar con rendimientos bajos. No se producen con alilsulfonas  $\gamma$ -sustituídas.
- b) La incorporación de grupos atractores (éster, cianuro y sulfonilo) en la posición beta de la alilsulfona acelera notablemente su reacción de acoplamiento con radicales procedentes de epóxidos, y mejora el rendimiento de los productos de reacción.
- c) Los rendimientos más elevados en el acoplamiento de epóxidos y alilsulfonas se obtienen combinando un exceso de sulfona y cantidades catalíticas de titanoceno.
- d) Las sulfonas alílicas activadas con un grupo éster o nitrilo, en presencia de cloruro de titanoceno, producen un aducto de Diels-Alder al reaccionar con ciclopentadieno procedente del complejo de titanoceno.
- e) La reacción de acoplamiento entre diferentes epóxidos y la  $\alpha$ -hidroximetilvinilsulfona promovida por titanoceno produce con rendimientos moderados una mezcla de dihidroxi e hidroxisulfonas, resultado de las reacciones de adición-reducción y adición-eliminación, respectivamente.
- f) La reacción de acoplamiento entre diferentes epóxidos y la  $\alpha$ -acetoximetilvinilsulfona promovida por titanoceno produce, con rendimientos moderados, solamente la correspondiente hidroxisulfona resultado de una secuencia de adición-eliminación.
- g) La reacción de cloruro de titanoceno con una mezcla de un epóxido y  $\alpha$ -bromometilvinilsulfona no promueve la adición radicalaria sobre la posición beta de la vinilsulfona, sino la adición de un complejo de alil-Ti(IV) al aldehído resultante de la apertura iónica del epóxido.



***PARTE C:***

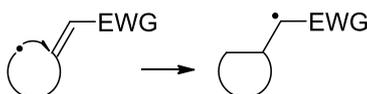
***Acoplamiento intramoleculares de  
epóxidos y sulfonas insaturadas***



### 2.C.1- Antecedentes

#### **2.C.1.2- Antecedentes de reacciones radicalarias intramoleculares con vinilsulfonas como aceptores.**

Las reacciones intramoleculares de adición de radicales a alquenos son muy importantes en síntesis orgánica. La eficacia de estas ciclaciones depende de su velocidad, la cual es función de los sustituyentes del radical y de los del alqueno. En general, aceleran la ciclación los sustituyentes dadores en el radical y los atractores en el alqueno. Por ejemplo, las ciclaciones radicalarias más eficaces son las de tipo Michael, en las que un radical nucleófilo se adiciona a un alqueno unido a un grupo atractor.



**Esquema 154**

La eficacia de esta reacción puede explicarse mediante la Teoría de los Orbitales Frontera (FMO). Según esta teoría, en este tipo de reacciones el orbital singularmente ocupado del radical, SOMO, interacciona con un orbital LUMO u HOMO del alqueno. En el caso de la adición tipo Michael la reacción está doblemente favorecida por la presencia del grupo atractor conjugado con el alqueno, pues por un lado disminuye la energía del orbital LUMO del alqueno produciendo una reducción de la diferencia energética LUMO-SOMO que favorece la reacción, y por otro produce la estabilización del radical ciclado.<sup>131</sup>

Si buscamos en bibliografía ejemplos de grupos activadores de alquenos usados en este tipo de ciclaciones radicalarias de tipo Michael, vemos que el grupo sulfonilo ha sido escasamente utilizado.

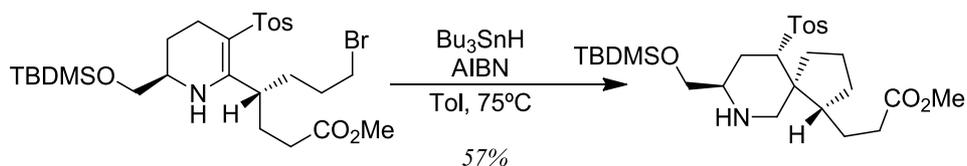
De los pocos antecedentes de ciclaciones radicalarias sobre vinilsulfonas que podemos encontrar, el primero corresponde a un artículo publicado por D. L. J. Clive y col. en el año 1990.<sup>132</sup> En él se describe un método de síntesis de compuestos espiro-policíclicos consistente en una ciclación intramolecular de un radical generado con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sobre una vinilsulfona. Posteriormente, el mismo

---

<sup>131</sup> W Zhang *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.

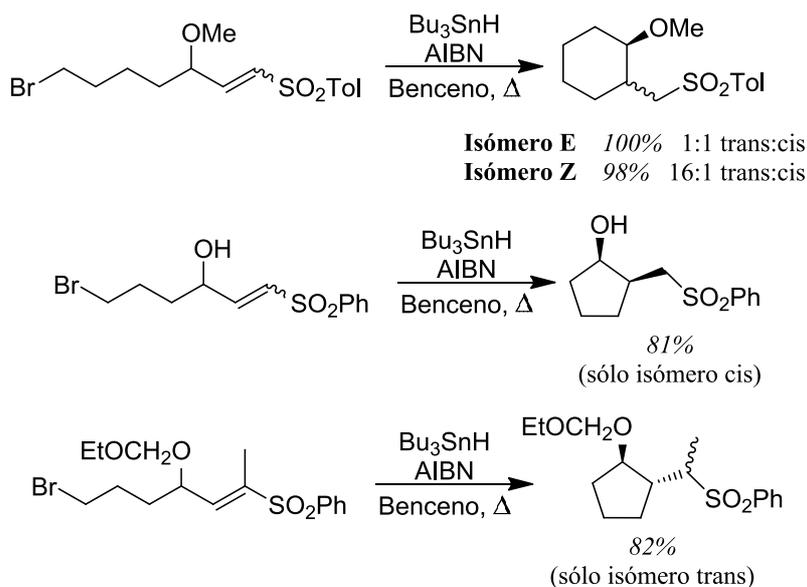
<sup>132</sup> DLJ Clive, RJ Bergstra *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1786-1792.

autor utiliza esta metodología en una aproximación a la síntesis de ácidos pinnaicos.<sup>133</sup>



Esquema 155

También en los años 90, primero K. Ogura<sup>134</sup> y posteriormente J. C. Carretero<sup>135</sup> describieron ciclaciones radicalarias del tipo 6-*exo-trig* y 5-*exo-trig* respectivamente, utilizando vinilsulfonas como aceptores (**Esquema 156**). Como puede verse, en algunos casos consiguieron una alta diastereoselectividad.



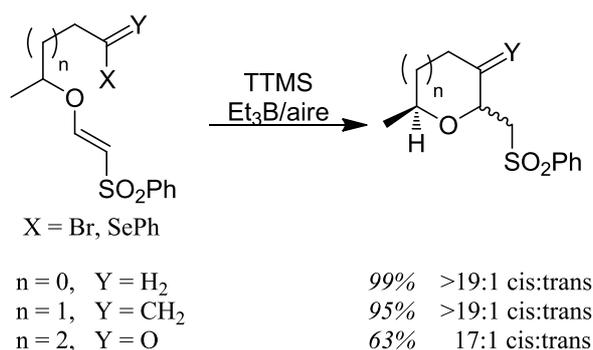
Esquema 156

<sup>133</sup> DLJ Clive, VSC Yeh *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8503-8507.

<sup>134</sup> K Ogura, A Kayano, T Fujino, N Sumitani, M Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8313-8316.

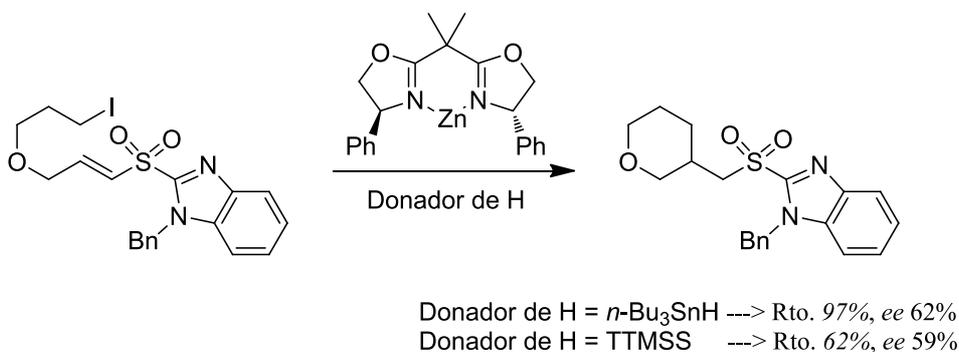
<sup>135</sup> a) J Adrio, JC Carretero, R Gómez Arrayás *Synlett* **1996**, 640-642; b) J Adrio, JC Carretero *Tetrahedron* **1998**, 54, 1601-1614.

El siguiente trabajo que encontramos en bibliografía es el publicado por P. A. Evans y col., que obtuvieron éteres cíclicos de cinco, seis y siete miembros mediante reacciones radicalarias intramoleculares de vinilsulfonas con precursores alquilo, acilo o vinilo. En lo que a diastereoselectividad respecta, los *cis*-eteres fueron en todos los casos los productos mayoritarios.<sup>136</sup>



### Esquema 157

T. Toru y col. han estudiado durante mucho tiempo la inducción de enantioselectividad con ácidos de Lewis quirales en este tipo de reacciones. Uno de sus últimos trabajos es el que se muestra en el **Esquema 158**, si bien sólo consiguieron excesos enantioméricos moderados.<sup>137</sup>



### Esquema 158

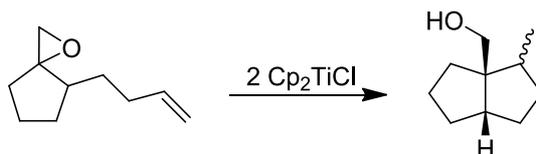
<sup>136</sup> a) PA Evans, T Manangan *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8165-8168; b) PA Evans, T Manangan *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4523-4528.

<sup>137</sup> H Sugimoto, M Kobayashi, S Nakamura, T Toru *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4213-4216.

Otros ejemplos de este tipo de reacción radicalaria intramolecular de vinilsulfonas aplicado a la síntesis de productos naturales han sido recogidos en una revisión publicada por G. S. C. Srikanth y S. L. Castle en el año 2005.<sup>138</sup>

### 2.C.1.2- Antecedentes de reacciones intramoleculares de radicales producidos a partir de epóxidos con $Cp_2TiCl$

Los radicales generados por ruptura homolítica de epóxidos con  $Cp_2TiCl$  se han empleado eficazmente en la obtención de productos cíclicos desde su introducción en síntesis orgánica por Nugent y RajanBabu. De hecho, el primer artículo referente al tema que publicaron estos autores describía diversas ciclaciones sobre alquenos:<sup>20</sup>



Esquema 159

Posteriormente varios autores han descrito ciclaciones radicalarias empleando este método con aceptores muy diversos (alquinos, carbonilos, nitrilos...), y su importancia queda patente en cualquiera de las revisiones bibliográficas sobre el uso del titanoceno en reacciones de apertura homolítica de epóxidos.<sup>10b,43a,e,23</sup>

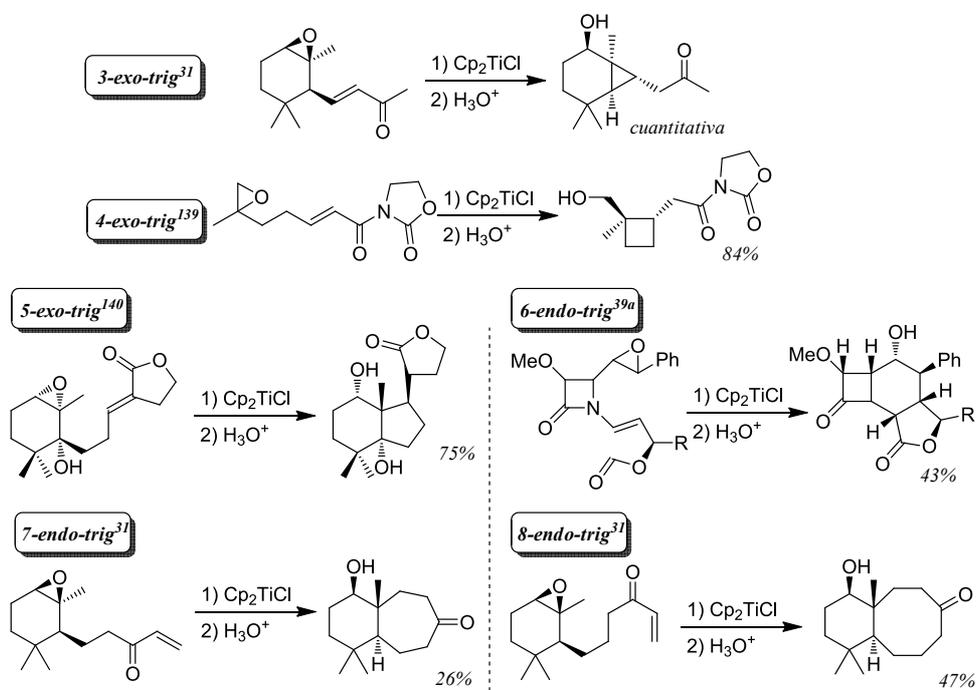
Las ciclaciones radicalarias de tipo Michael que usan el método de Nugent-RajanBabu se extienden desde la formación de ciclopropanos hasta ciclooctanos. En el **Esquema 160** se muestran ejemplos seleccionados de este tipo de ciclación.<sup>31,39a,139,140</sup>

---

<sup>138</sup> GSC Srikanth, SL Castle *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377-10441.

<sup>139</sup> A Gansauer, A Greb, I Huth, D Worgull, K Knebel *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10791-10796.

<sup>140</sup> A Fernández-Mateos, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5620-5628.

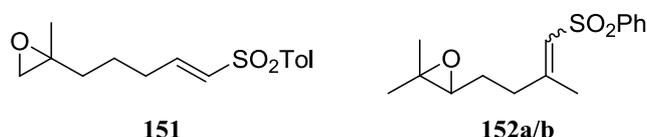


Esquema 160

Como podemos observar, los grupos activadores de los alquenos utilizados en estas reacciones son siempre carbonilos de cetonas, ésteres o amidas. De hecho, no hemos encontrado precedentes en bibliografía de ninguna reacción radicalaria intramolecular tipo Michael que emplee epóxidos como precursores de radicales para producir una adición a vinilsulfonas, por lo que nos pareció interesante realizar este estudio.

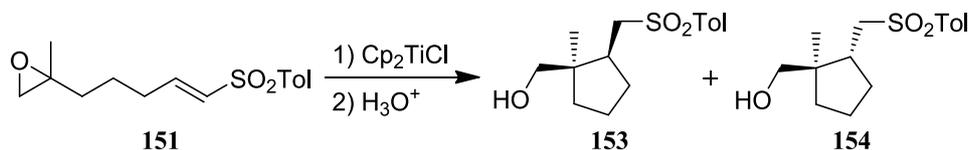
### 2.C.2- Resultados y discusión:

Comenzamos el estudio con las ciclaciones del tipo 5-*exo-trig* inducidas por Ti(III), para lo cual empleamos dos sustratos **151** y **152a/b**, con características estructurales semejantes (**Figura 11**). La principal diferencia entre los dos está en el carbono beta respecto del grupo sulfonilo que en **151** es monosustituído y por lo tanto más accesible que el de **152a/b**, que es disustituído. En los dos sustratos la apertura homolítica del oxirano generará principalmente un radical terciario.



**Figura 11**

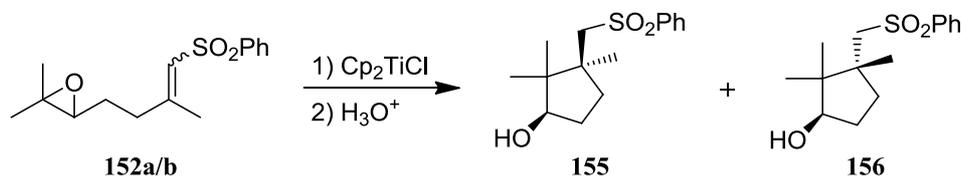
Las reacciones de los dos sustratos se llevaron a cabo en THF empleando como promotor cloruro de titanoceno. Con cada sustrato se efectuaron dos experimentos uno con Ti(III) catalítico (0.2 eq.) y otro con Ti(III) en exceso (2.2 eq.). En el último caso el modo de adición fue el inverso (sustrato sobre titanoceno). Podemos ver los resultados obtenidos en las **Tablas 15** y **16**. La asignación de los diastereoisómeros se efectuó por comparación con compuestos similares descritos en la bibliografía.<sup>42,141</sup>



	Equivalentes de Ti(III)	Rendimiento	Proporción cis:trans
<b>1</b>	2.2	<b>100%</b>	53:47
<b>2</b>	0.2	<b>72%</b>	53:47

**Tabla 15**

<sup>141</sup> M Yoshitake, M Yamamoto, S Kohmotob, K Yamadab *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2161-2167.

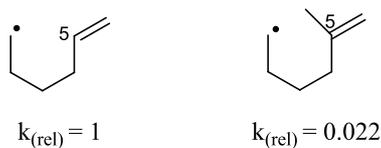


	Equivalentes de Ti(III)	Rendimiento	Proporción cis:trans
<b>1</b>	2.2	<b>78%</b>	53:47
<b>2</b>	0.2	<b>62%</b>	50:50

**Tabla 16**

Podemos ver que en cualquiera de las ciclaciones realizadas el rendimiento obtenido es entre muy bueno y excelente, y que con los dos sustratos se observa mejor rendimiento en los experimentos con exceso de titanoceno. Esto significa que la velocidad de ciclación es alta y mayor que la de reducción del radical inicial con Ti(III).

Los datos experimentales muestran que la constante de velocidad de los procesos de ciclación de radicales 5-hexenilo con sustituyentes alquilo en la posición 5 es mucho más baja que la de los que no lo tienen. En las ciclaciones en las que están involucrados los radicales 5-hexenilo con sustituyentes alquilo la ciclación 6-*endo-trig* predomina sobre la 5-*exo-trig*, siendo la proporción entre los productos de ambas ciclaciones de 65:35. Sin embargo, en los procesos de ciclación de radicales 5-hexenilo sin sustituyente alquilo, prácticamente sólo se da la ciclación 5-*exo-trig*.<sup>142</sup>



**Figura 12**

De acuerdo con este modelo experimental esperábamos un resultado más bajo para la ciclación 5-*exo-trig* del sustrato **152a/b**, con un sustituyente metilo en el carbono aceptor. Sin embargo, no sólo hemos obtenido el producto 5-*exo-trig*

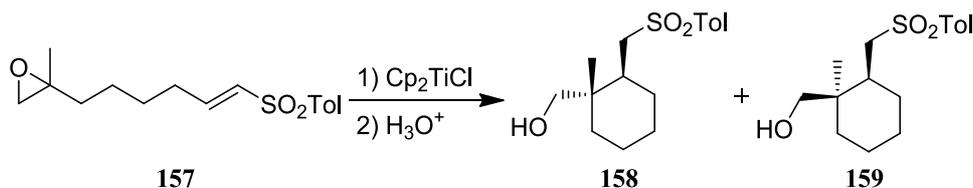
<sup>142</sup> a) ALJ Beckwith, IA Blair, G Phillipou *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2251-2254; b) ALJ Beckwith *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073-3100; c) B Giese, B Kopping, T Göbel, J Dickhaut, G Thoma, KJ Kulicke, F Trach *Org. React.* **1996**, *48*, 307.

con buen rendimiento, sino que además no hemos detectado nada del producto de ciclación 6-*endo-trig*. Este hecho debe atribuirse a la activación ejercida por el grupo sulfonilo.

Podemos observar también en la tabla que en todos los experimentos se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros prácticamente al 50% en todos los casos.

Continuamos el estudio de ciclaciones radicalarias con procesos de tipo 6-*exo-trig* y 6-*endo-trig*.

Para el primero empleamos como sustrato la epoxivinilsulfona **157**. Las condiciones de reacción que probamos fueron iguales a las de los casos anteriores: se efectuaron dos experimentos, uno con Ti(III) catalítico (0.2 eq.) y otro con Ti(III) en exceso (2.2 eq.) y en el último caso el modo de adición fue el inverso (sustrato sobre titanoceno).

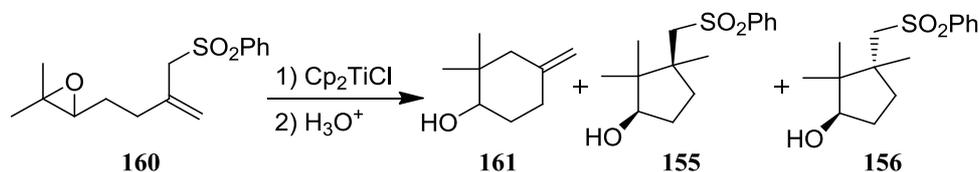


	Equivalentes de Ti(III)	Rendimiento	Proporción <i>cis:trans</i>
1	2.2	73%	33:67
2	0.2	68%	33:67

Tabla 17

Los rendimientos obtenidos en las dos condiciones de reacción fueron buenos y muestran de nuevo la alta activación ejercida por el grupo sulfonilo. Al igual que con las sulfonas anteriores, en los dos experimentos se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros, aunque en este caso predominó el isómero *trans*.

El experimento de ciclación del tipo 6-*endo trig* se llevó a cabo con la epoxialilsulfona **160** únicamente en condiciones estequiométricas de reacción (2.2 eq. de Ti).



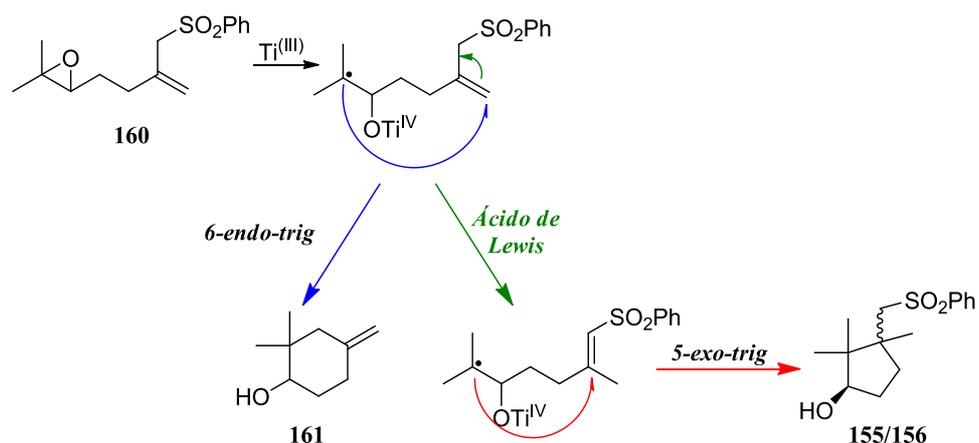
### Esquema 161

De la reacción se obtuvieron tres productos: el alcohol insaturado **161** y las hidroxisulfonas diastereoisómeras **155** y **156** en la proporción ciclohexano:ciclopentanos de 35:65, con un rendimiento global del 52%.

El alcohol insaturado **161** es el resultado de una ciclación radicalaria 6-*endo-trig* seguida de eliminación del radical fenilsulfonilo. La formación de las hidroxisulfonas **155** y **156** podría atribuirse a una ciclación radicalaria del tipo 5-*exo-trig*, aunque los precedentes en la ciclación de radicales 5-hexenilo sustituidos en la posición 5 indican, según hemos visto antes,<sup>142</sup> la preferencia por la ciclación 6-*endo-trig*. Corroboran esta regioselectividad numerosos ejemplos de la química radicalaria inducida por cloruro de titanoceno.<sup>43a</sup>

Una explicación más satisfactoria del resultado es considerar la conjugación del doble enlace C=C con el grupo sulfonilo como etapa previa a la ciclación. La conjugación puede producirse por el cloruro de titanoceno o el cloruro de cinc, presentes en la reacción.

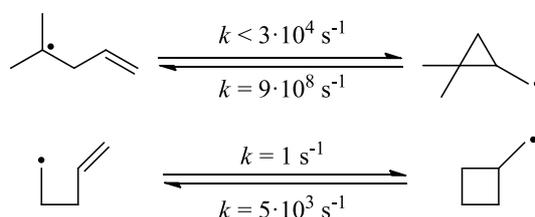
El mecanismo de reacción propuesto se encuentra desarrollado en el **Esquema 162**:



### Esquema 162

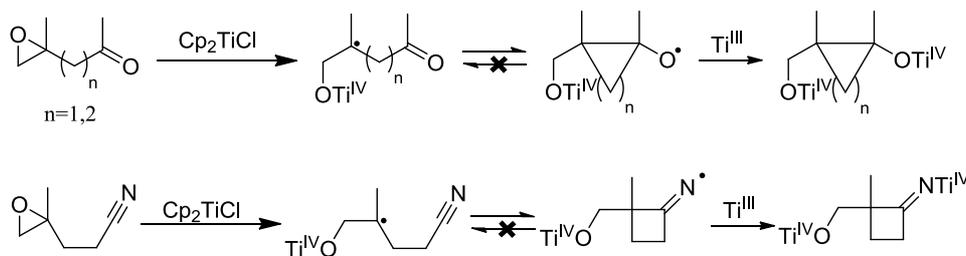
A la vista de los buenos resultados obtenidos, el siguiente objetivo que nos propusimos fue la síntesis de anillos de tamaño reducido.

La síntesis de anillos pequeños, ciclopropanos o ciclobutanos, siempre ha sido una tarea difícil. La preparación de estos compuestos por ciclación radicalaria presenta el problema de la reversibilidad, ya que en ambos casos la ruptura de los radicales intermedios ciclopropilcarbinilo y ciclobutilcarbinilo es más rápida que la ciclación de los radicales iniciales 3-butenilo y 4-pentenilo.<sup>143,144</sup>



Esquema 163

Un modo de evitar la reversibilidad de la reacción es atrapar el radical intermedio transformándolo en un compuesto estable. Nuestro grupo de investigación ha descubierto que empleando complejos de Ti(III) como captadores radicalarios, se pueden obtener por ciclación radicalaria sobre carbonilos<sup>30</sup> o nitrilos<sup>33</sup> anillos de tres y cuatro miembros con buen rendimiento.

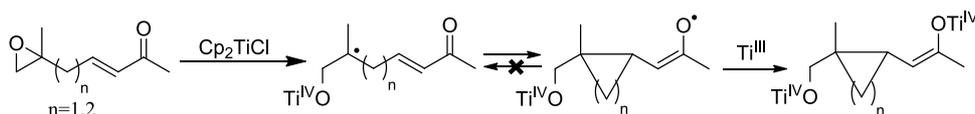


Esquema 164

<sup>143</sup> a) M Newcomb, SY Choi, JH Horner *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1225-1231; b) VW Bowry, J Luszyk, KU Ingold *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5687-5698; c) M Newcomb, AG Glenn, WG Williams *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2675-2681.

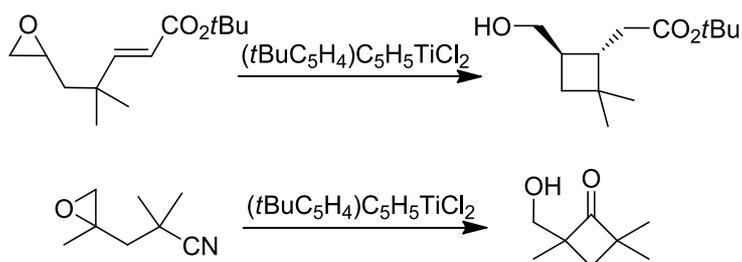
<sup>144</sup> a) JC Walton *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 173-177; b) S-U Park, TR Varick, M Newcomb *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975-2978.

De la misma manera, en la ciclaciones radicalarias de tipo Michael con compuestos carbonílicos conjugados la reversibilidad se evita atrapando el radical enólico intermedio con complejos de Ti(III).<sup>31,145</sup>



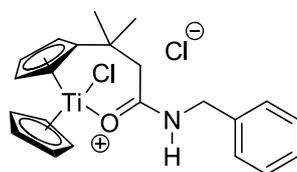
### Esquema 165

Sin embargo, mientras que la obtención de ciclopropanos empleando  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  como promotor y captor radicalario es general, la de ciclobutanos requiere estímulos complementarios como sustituyentes gem-dimetilo o gem-dialcoxilo que aceleren la ciclación.<sup>146</sup>



### Esquema 166

Recientemente, A. Gansäuer y col. han descubierto que el complejo de Ti(III) representado en la **figura 13**, preparado por el propio grupo, es capaz de conseguir la ciclación 4-*exo-trig* sin estímulos estructurales con buen rendimiento.<sup>147</sup>



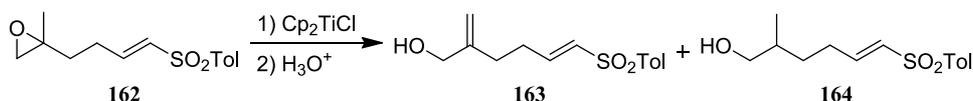
<sup>145</sup> A Gansauer, T Lauterbach, D Geich-Gimbel *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983-4990.

<sup>146</sup> J Friedrich, K Walczak, M Dolg, F Piestert, T Lauterbach, D Worgull, A Gansauer *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1788-1796.

<sup>147</sup> A Gansauer, D Worgull, K Knebel, I Huth, G Schnakenburg *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882-8885.

Figura 13

Nuestra aproximación al estudio de la ciclación 4-*exo-trig* comenzó con la epoxivinilsulfona **162** como sustrato. Al igual que se había hecho con las otras sulfonas, se efectuaron dos experimentos: uno con Ti(III) catalítico (0.2 eq.) y otro con Ti(III) en exceso (2.2 eq.), y en el último caso el modo de adición fue el inverso (sustrato sobre titanoceno).



Esquema 167

Sin embargo, en lugar del ciclobutano buscado obtuvimos solamente una mezcla de los hidroxilos saturado e insaturado **163** y **164** con rendimiento del 53% para reacción estequiométrica (2.2 eq. de Ti(III)) y del 37% para la catalítica (0.2 eq. de Ti(III)).

En ninguno de los dos ensayos se obtuvo producto ciclado, lo cual indica que el grupo sulfonilo no es un activador suficiente, ni mejor que el grupo carbonilo. Los productos obtenidos son el resultado de la eliminación de hidrógeno e hidrogenación posterior. La deshidrogenación, como hemos visto antes en esta memoria, es una reacción lenta cuya constante de velocidad es inferior a 10<sup>5</sup> s<sup>-1</sup>. De este resultado podemos deducir que la velocidad de ciclación 4-*exo-trig* en este caso es menor que la de deshidrogenación.

En lugar de recurrir al estímulo habitual acelerador de ciclaciones radicalarias, el sustituyente gem-dimetilo, especulamos con la posibilidad de conseguir la aceleración adecuada por doble activación, es decir, mediante la inclusión de dos grupos atractores conjugados con el doble enlace aceptor. Para ello preparamos la epoxivinilsulfona **165a/b** como nuevo sustrato de la ciclación 4-*exo-trig*.

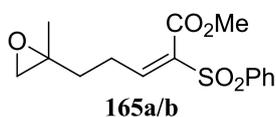
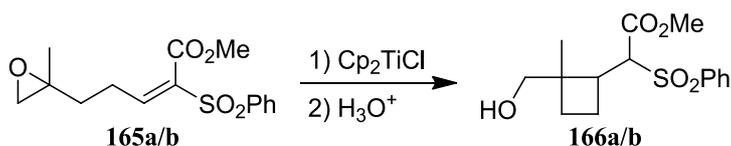


Figura 14

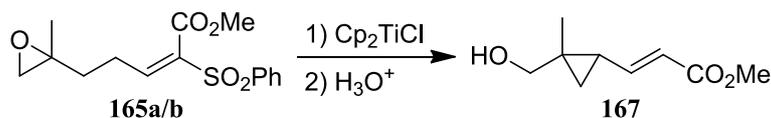
De manera análoga al estudio realizado con otras sulfonas, se efectuaron dos experimentos, uno con Cp<sub>2</sub>TiCl catalítico (0.2 eq.) y otro con Cp<sub>2</sub>TiCl en exceso (2.2 eq.), siendo el modo de adición inverso en este último. Para nuestra sorpresa, el resultado fue distinto y dependiente de la cantidad de Cp<sub>2</sub>TiCl empleada.

En el experimento con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en exceso se obtuvo el producto esperado de la ciclación 4-*exo-trig* **166** como una mezcla de diastereoisómeros en igual proporción con un rendimiento del 66%, junto con una impureza que no conseguimos identificar por estar en muy pequeña cantidad mezclada con el ciclobutanoderivado.



Esquema 168

Por su parte, del experimento realizado con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en proporción subestequiométrica solamente se obtuvo el compuesto que impurificaba ligeramente los ciclobutanos anteriores, y que resultó ser el ciclopropano **167**, con un rendimiento del 36%.



Esquema 169

La reacción es sensible al volumen del catalizador, puesto que si se emplea un análogo de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  más voluminoso, tal como el *t*-butilderivado **168**, representado en la **Figura 15**,<sup>146</sup> se obtienen sólo los ciclobutanoderivados **166a/b** con un rendimiento del 27%.

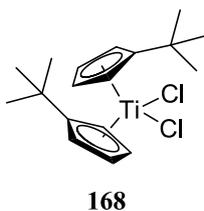
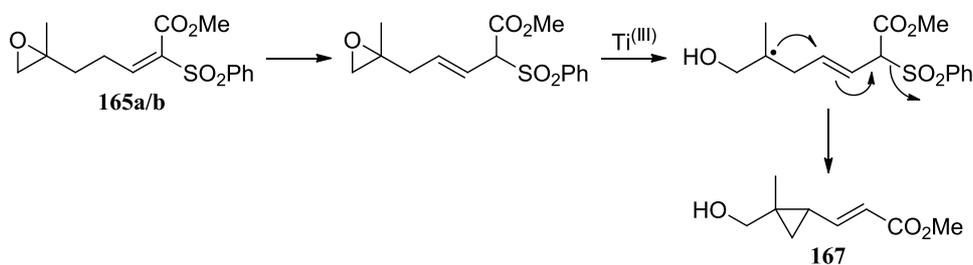


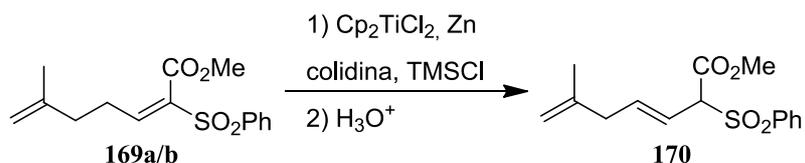
Figura 15

La formación del ciclopropano **167** podría explicarse mediante una isomerización del doble enlace seguida de ciclación 3-*exo-trig* y posterior eliminación del radical sulfonilo.



Esquema 170

Puesto que en la reacción catalítica no se obtiene el ciclobutano esperado **166** sino el ciclopropano **167**, y el mecanismo más plausible parece pasar por el isómero con el doble enlace desconjugado, especulamos con la posibilidad de que las condiciones empleadas en esta reacción fueran las causantes de la isomerización. Para comprobarlo, decidimos aplicar las condiciones catalíticas de reacción a la sulfonaester diinsaturada **169a/b**.



Esquema 171

Como puede verse en el **Esquema 171**, en esas condiciones obtuvimos la isomerización total del doble enlace. Para saber exactamente cuál de todos los reactivos empleados en la reacción catalítica era el causante de la isomerización, decidimos realizar a continuación pruebas con cada uno de ellos de manera individual. Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la **Tabla 18**: no desconjugaron el doble enlace ni el Cp<sub>2</sub>TiCl, ni el ZnCl<sub>2</sub>, ni el TMSCl, pero sí lo consiguió totalmente la colidina y parcialmente el CpTiCl.

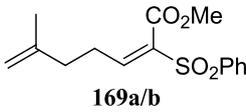
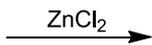
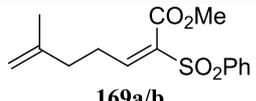
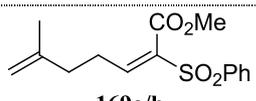
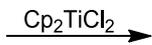
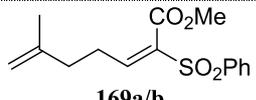
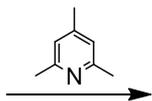
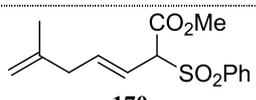
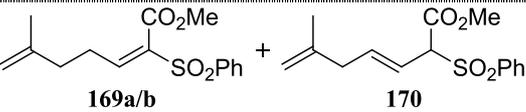
	Reactivos	Productos
 <p><b>169a/b</b></p>		 <p><b>169a/b</b></p>
		 <p><b>169a/b</b></p>
		 <p><b>169a/b</b></p>
		 <p><b>170</b></p>
		 <p><b>169a/b</b> + <b>170</b></p>

Tabla 18

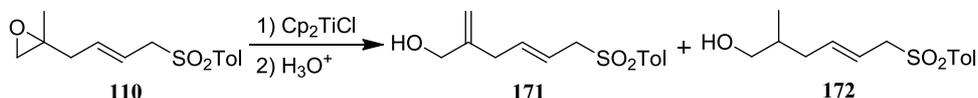
Se ha descrito en la bibliografía que las alilsulfonas son termodinámicamente más estables que las vinilsulfonas, razón por la cual se pueden obtener aquellas por isomerización de éstas.<sup>148</sup> El reactivo empleado para este fin es el diazabicycloundeceno (DBU), que también resulto efectivo con nuestra sulfona.

La eliminación rápida de un átomo o grupo situados en la posición beta del radical ciclopropilcarbinilo es un método de obtención de ciclopropanos del que apenas hay referencias en la bibliografía. En los únicos casos descritos los grupos saliente fueron bromo o tiofenilo.<sup>149</sup> Por tanto, nuestro caso, con un radical sulfonilo como grupo saliente, presenta una ciclación sin precedentes.

Con objeto de comprobar la hipótesis propuesta para la obtención del ciclopropano **167**, procedimos a intentar la ciclación en las condiciones habituales con la alilsulfona **110**.

<sup>148</sup> a) J Hine, MJ Skoglund *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766-4770; b) K Inomata, T Hirata, H Suhara, H Kinoshita, H Kotate, H Senda *Chem. Lett.* **1988**, 2009-2012.

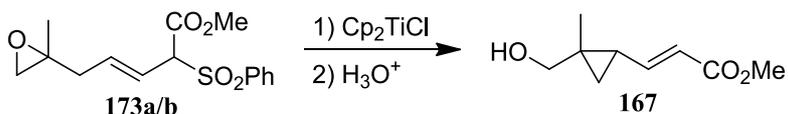
<sup>149</sup> A Srikrishna en *Radicals in Organic Synthesis* (Eds. P Renaud, MP Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, Vol. 2, 151-158.



### Esquema 172

Desgraciadamente, la reacción con Ti(III), catalítico o en exceso, no produjo el ciclopropano esperado, sino una mezcla de los productos resultantes de la eliminación de hidrógeno e hidrogenación posterior.

Sin embargo la inclusión de un grupo éster geminal con el grupo sulfonilo en la epoxisulfona anterior, fue el factor estructural decisivo para producir la ciclación 3-*exo*-trig esperada. Así, la reacción del epoxisulfoniléster **173a/b** con Ti(III) produjo exclusivamente el ciclopropanoderivado **167** con un rendimiento del 42% en la versión estequiométrica de la reacción, y con un excelente rendimiento del 97% en la catalítica.



### Esquema 173

#### 2.C.3- Conclusiones

Del estudio de las reacciones intramoleculares de epoxisulfonas con cloruro de titanoceno descrito en este capítulo podemos extraer las siguientes conclusiones:

- La reacción de 6,7-epoxivinilsulfonas con titanoceno produce ciclohexanohidroxisulfonas a través de un proceso de ciclación radicalario 5-*exo*. Los rendimientos son excelentes, tanto con cantidades catalíticas como estequiométricas del promotor titanoceno. No se ha observado diastereoselectividad.
- La reacción de 7,8-epoxivinilsulfonas con titanoceno produce ciclohexanohidroxisulfonas a través de un proceso de ciclación radicalario 6-*exo*. Los rendimientos son buenos, tanto con cantidades catalíticas como estequiométricas de titanoceno. Hay diastereoselectividad favorable al isómero *trans*.

- c) La reacción de 5,6-epoxivinilsulfonas con titanoceno no produce ciclobutanohidroxisulfonas, sino compuestos acíclicos resultantes de la reducción del oxirano. El grupo sulfonilo no es un activador suficiente para promover la ciclación 4-*exo* sobre el doble enlace C=C.
- d) La reacción de 5,6-epoxivinilsulfonilésteres con exceso de titanoceno produce ciclobutanohidroxisulfonilésteres a través de un proceso de ciclación radicalario 4-*exo*. Con cantidad subestequiométrica de titanoceno se obtienen ciclopropanohidroxilésteres a través de un proceso de isomerización de doble enlace C=C, seguido de ciclación radicalaria 3-*exo* y eliminación de radical sulfonilo.
- e) La reacción de 5,6-epoxialilsulfonas con titanoceno no produce ciclopropanohidroxisulfonas, sino compuestos acíclicos resultantes de la reducción del oxirano.
- f) La reacción de 5,6-epoxialilsulfonilésteres con titanoceno produce ciclopropanohidroxilésteres a través de un proceso de ciclación radicalaria 3-*exo* seguido de eliminación de radical sulfonilo. Las reacciones tienen lugar con rendimientos excelentes tanto con cantidad estequiométrica como catalítica de titanoceno.



***PARTE D:***

***Síntesis del fragmento BCDE de  
Azadiradiona***



### 2.D.1-Introducción

Desde hace miles de años, en algunas partes del planeta se utilizan para la protección de cosechas diversos extractos de plantas autóctonas que no resultaban afectadas por las plagas de insectos. Gracias a estudios recientes se sabe que esas plantas han desarrollado métodos de defensa basados en metabolitos secundarios de diversa naturaleza, como son los alcaloides, los glicósidos, los aminoácidos no proteicos, los fenoles, los terpenoides, los limonoides, etc.<sup>150</sup> Algunos de estos compuestos funcionan como insecticidas reales, como sucede con las piretrinas, y otros controlan las plagas indirectamente, como las feromonas o las sustancias con actividad fagorrepelente.

Se denomina antiapetentes o fagorrepelentes a sustancias que inhiben la alimentación de los insectos y producen su muerte por inanición, por intoxicación, o por sinergia de ambos efectos<sup>151</sup>. Las ventajas de éstos respecto de los insecticidas clásicos son la especificidad y la biodegradabilidad.<sup>152</sup> Un factor importante que merece destacarse es la baja concentración de producto necesaria para conseguir el efecto de control si se compara con la de los insecticidas empleados habitualmente.

Una de las plantas cuyos extractos se han usado tradicionalmente en el sudeste asiático en la protección de cultivos y cosechas por sus propiedades fagorrepelentes ha sido el árbol del Neem, planta de hoja perenne que pertenece a la familia de las Meliaceae. Los principios activos de estos extractos son los limonoides, que son triterpenos modificados con esqueleto de 4,4,8-trimetil-17-furilandrostando.<sup>153</sup>

Además de en la protección de cosechas, los limonoides han sido usados desde hace siglos en medicina popular a base de extractos del Neem para el tratamiento de problemas sanguíneos, hepatitis, malaria, reumatismo, cáncer, sífilis, enfermedades de la piel, etc.<sup>154</sup> En los últimos años han aparecido varias revisiones sobre la actividad biológica de los limonoides de las que queremos

---

<sup>150</sup> MSJ Simmonds *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1183-1190.

<sup>151</sup> K Munaka *Pure Appl. Chem.* **1975**, *42*, 57-66.

<sup>152</sup> RA Kulkarni *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 917-924.

<sup>153</sup> a) DAH Taylor *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, *45*, 1-102; b) DE Champagne, O Koul, MB Isman, GGE Scudder, GHN Towers *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377-394; c) A Akhila, K Rani *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1999**, *78*, 48-131.

<sup>154</sup> a) SK Das *Medicinal, Economic & Useful Plants of India*, **1975**, Prachi Gobeson, Calcuta; b) JA Duke, KK Wayne *Medicinal Plants of the World* **1981**, Vol. 3; c) PS Kumar, D Mishra, G Ghosh, CS Panda *Annals of Biological Research* **2010**, *1*, 24-34.

resaltar, por su amplitud, las publicadas por G. Brahmachari,<sup>155</sup> A. Roy<sup>156</sup> y X-D Lou.<sup>157</sup>

Desgraciadamente, los limonoides con alta actividad antiapetente se encuentran en pequeña cantidad en las especies que las producen. En la actualidad se comercializan varios productos conteniendo como principio activo extractos de frutos del Neem, tales como el Neem-Azal<sup>®</sup> o el Margosan-O<sup>®</sup>, pero contienen solamente un 0.1% de *Azadirachtin*, junto con otros limonoides. Este hecho limita su efectividad y por tanto dificulta su aplicación en explotaciones agrícolas extensivas: la gran cantidad de producto necesaria aumenta excesivamente los costes de la protección.

Además, los limonoides son moléculas de gran complejidad estructural, por lo que su síntesis total, de conseguirse, sería larga y complicada: la obtención de limonoides fagorrepelentes por esta vía con fines industriales resultaría aún más cara que aislarlos de fuentes naturales.

Por todas estas razones, a pesar de la interesante actividad biológica que presentan no existen muchos estudios dedicados a su preparación<sup>158</sup>. Merece la pena mencionar los estudios al respecto realizados por E. J. Corey<sup>159</sup> y S. V. Ley, quien ha dedicado veintidós años de esfuerzos a la síntesis de uno de los limonoides más complejos, el *Azadirachtin*<sup>160</sup>

Las pocas posibilidades de trasladar estas síntesis totales a la obtención industrial de limonoides han obligado a la comunidad investigadora recurrir al estudio de la relación entre la estructura y la actividad de estos compuestos orgánicos, de manera que la síntesis de modelos o "fragmentos moleculares" con potencial actividad biológica es actualmente una de las líneas de investigación más seguidas en relación a este tema en química orgánica.

No muchos grupos han dedicado su actividad a la síntesis de fragmentos de limonoides.<sup>161</sup> Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una amplia serie de

---

<sup>155</sup> G Brahmachari *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 408-421.

<sup>156</sup> A Roy, S Saraf *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 191.

<sup>157</sup> Q-G Tan, X-D Lou *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437-7522.

<sup>158</sup> a) R Freire, R Hernández, MS Rodríguez, E Suárez *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 981-984; b) H Watanabe, T Watanabe, K Mori, T Kitahara *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4429-4432; c) T Tokoroyama *J. Synth. Org. Chem. Japan* **1998**, *56*, 1014-1025.

<sup>159</sup> a) EJ Corey, RW Hahl *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3023-3026; b) EJ Corey, DC Behenna *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6720-6721.

<sup>160</sup> SV Ley et al., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10683-10704.

<sup>161</sup> a) MD Bentley, MS Rajab, MJ Mendel, AR Alford *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1400-1403; b) T Money, RS Richardson, MKC Wong *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 667-668; c) B Heasley *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 19-46.

procedimientos de síntesis de análogos de limonoides y “fragmentos estructurales” constituidos por los anillos CDE o BCDE,<sup>162</sup> algunos de los cuales han mostrado una actividad antiapoptótica bastante elevada en algunas especies.

### 2.D.2- Resultados y discusión<sup>163</sup>

Al iniciar el planteamiento del capítulo sintético de esta tesis, nos pareció interesante aunar en un solo trabajo los dos puntales de la vida investigadora del grupo: el estudio metodológico de reacciones radicalarias promovidas por titanoceno con la síntesis de fragmentos de limonoides.

De todos los fragmentos BCDE de limonoides sintetizados por nuestro grupo, ninguno está funcionalizado en el carbono C<sub>7</sub>, y sin embargo esta funcionalización siempre está presente en esta familia de compuestos. De ahí que decidiéramos intentar la síntesis del fragmento BCDE de *Azadiradiona* (**Figura 16**), con toda su funcionalización, aplicando para ello la metodología desarrollada

---

<sup>162</sup> a) EM Martín de la Nava *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. **2001**; b) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Synlett* **2001**, 1399-1402; c) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7632-7638; d) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Synthesis* **2002**, 1728-1734; e) JA de la Fuente Blanco *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. **1991**; f) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González, C Tapia Hernández *Synlett* **1996**, 1134-1136; g) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González, MSJ Simmonds, WM Blaney *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14989-14998; h) A Fernández-Mateos, AJ López-Barba *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585; i) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González *Tetrahedron* **1999**, *55*, 847-860; j) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, R Rubio González, C Tapia Hernández *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9097-9102; k) G Pascual Coca *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Noviembre **1999**; l) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds, WM Blaney *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9440-9447; m) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, R Rubio González *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8699-8704; n) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, MSJ Simmonds *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12264-12274; o) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, G Pascual Coca, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Synlett* **1998**, 1372-1374; p) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1049-1057; q) A Fernández Mateos, JA de la Fuente Blanco *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1349-1354.

<sup>163</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9571-9578.

anteriormente por nuestro grupo sobre las ciclaciones radicalarias en cascada de epoxinitrilos poliinsaturados promovidas por titanoceno.<sup>164</sup>

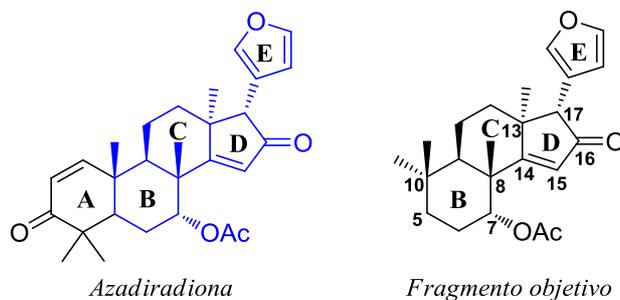
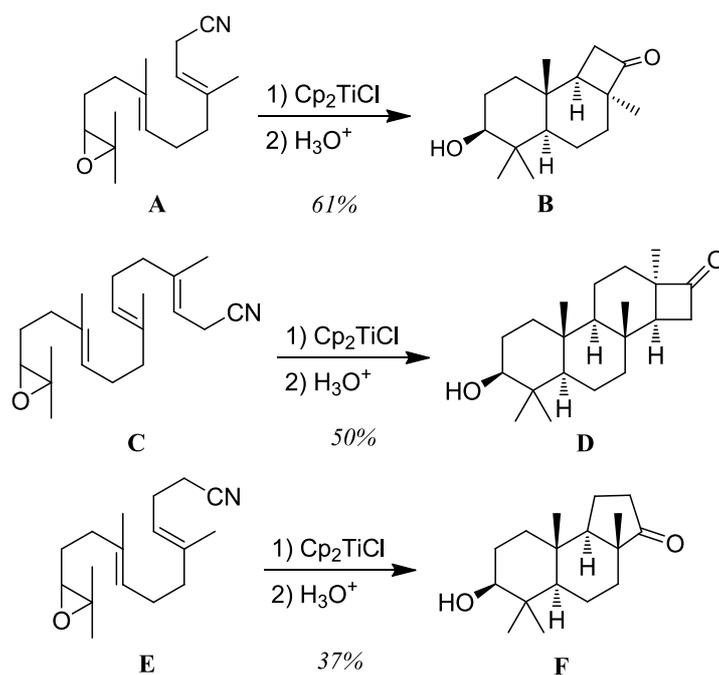


Figura 16

A modo de resumen, se presentan en el **Esquema 174** los principales resultados obtenidos anteriormente por el grupo en la ciclación de epoxinitrilos poliinsaturados:

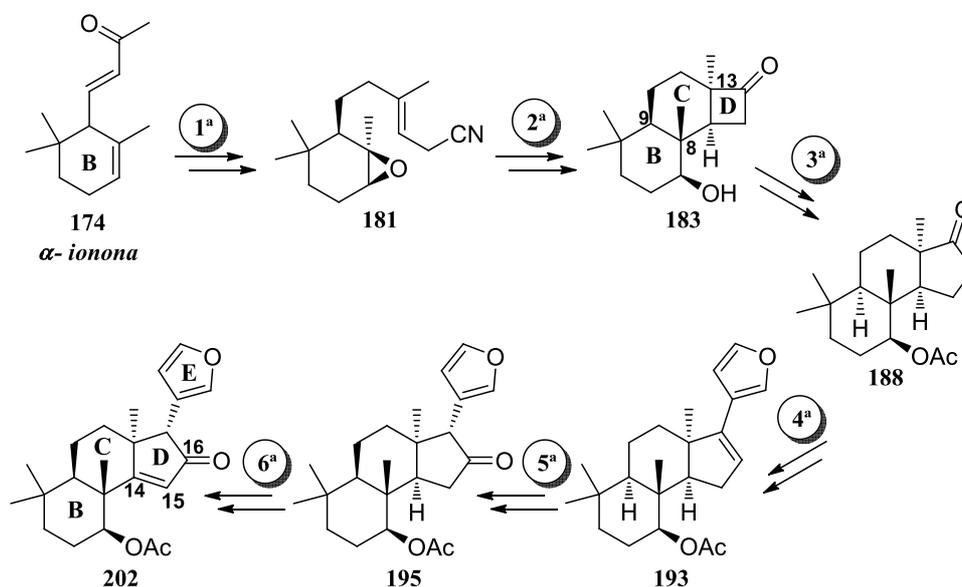


Esquema 174

<sup>164</sup> a) A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *Synlett* **2008**, 17, 2718-2722; b) R Rabanedo Clemente *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca, Mayo **2008**.

Comparando los ejemplos anteriores con la molécula objetivo (**Figura 16**), vemos que solamente con el modelo **E** se obtiene un compuesto policíclico con un ciclopentano, parte de nuestro objetivo. Sin embargo, la estereoselectividad *trans-anti-trans* y el bajo rendimiento que presenta la transformación de **E** en **F**, así como la incapacidad para ciclar que presentó el homólogo superior de **C** nos llevó a elegir como modelo para la síntesis el sistema pre-radicalario representado por los compuestos **A** y **C**, que proporcionaron compuestos policíclicos con la estereoselectividad adecuada y con un rendimiento aceptable.

Considerando lo anterior, se procedió al planteamiento de la síntesis del fragmento de *Azadiradiona* según el siguiente esquema:



Esquema 175

Como podemos observar, se puede parcelar el plan de síntesis en seis etapas principales: **1)** Obtención del epoxinitrilo insaturado precursor del fragmento estructural BCD; **2)** Ciclación radicalaria en cascada del epoxinitrilo insaturado; **3)** Expansión del anillo D; **4)** Acoplamiento del anillo E; **5)** Funcionalización del carbono C<sub>16</sub>; **6)** Creación del doble enlace C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub>.

Como producto de partida se eligió la  $\alpha$ -ionona comercial **174**. Este asequible compuesto reúne las características estructurales y la funcionalización adecuada para ser el punto de partida de la síntesis: el ciclohexano de la ionona será el constituyente del anillo B en el fragmento estructural, el grupo carbonilo de la cadena permite una elongación y funcionalización adecuada y el doble enlace cíclico está situado en la posición idónea para introducir el átomo de oxígeno del

oxirano, que será el punto de inicio de la ciclación radicalaria en cascada y establecerá el grupo hidroxilo en el carbono C<sub>7</sub>.

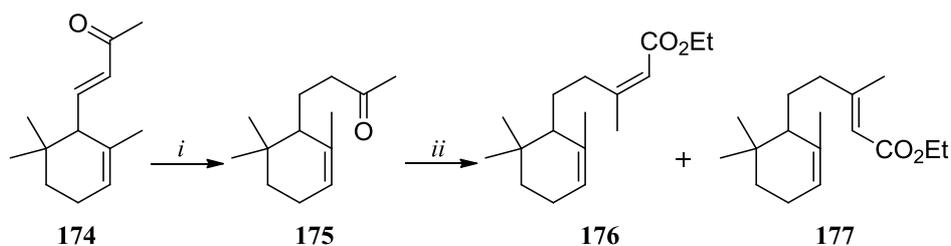
La etapa más importante, en la que aplicamos la metodología radicalaria propia puesta a punto con anterioridad, es la ciclación del epoxinitrilo **181**. Si, como esperamos, esta ciclación ocurre acorde con el patrón estereoquímico 6-*endo*/4-*exo* de los modelos **A** ó **C** anteriores, debemos esperar la primera fusión de anillos *trans* y la segunda *cis*, por lo que la configuración relativa de los estéreocentros C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>13</sub> será idéntica a la del fragmento objetivo.

### 2.D.2.1- Obtención del epoxinitrilo insaturado **181**

Esta etapa se compone de una secuencia de seis reacciones.

La primera se basa en la hidrogenación quimioselectiva del doble enlace de la cadena lateral de la  $\alpha$ -ionona de partida. Se consiguió con hidrógeno y paladio sobre carbono al 10%, en presencia de dietilamina, con rendimiento cuantitativo.<sup>165</sup>

La segunda reacción de la secuencia consiste en la elongación de la cadena de la dihidroionona **175** obtenida en la hidrogenación. Se efectuó por el procedimiento de Wadsworth-Emmons:<sup>166</sup> la condensación de **175** con el correspondiente fosfonoacetato de sodio en tolueno produjo una mezcla de los ésteres insaturados **176** y **177**, en proporción 9:91 con un rendimiento del 91%.



i) H<sub>2</sub>, Pd/C, Et<sub>2</sub>NH, AcOEt, 25°C; ii) EtOOC-CH<sub>2</sub>-P(O)-(OEt)<sub>2</sub>, NaH, tolueno, 0°→25°C

Esquema 176

<sup>165</sup> LA Paquette, RE Maleczka *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7118-7122.

<sup>166</sup> WS Wadsworth, WD Emmons *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, p. 547 (**1973**); *Vol. 45*, p. 44 (**1965**).

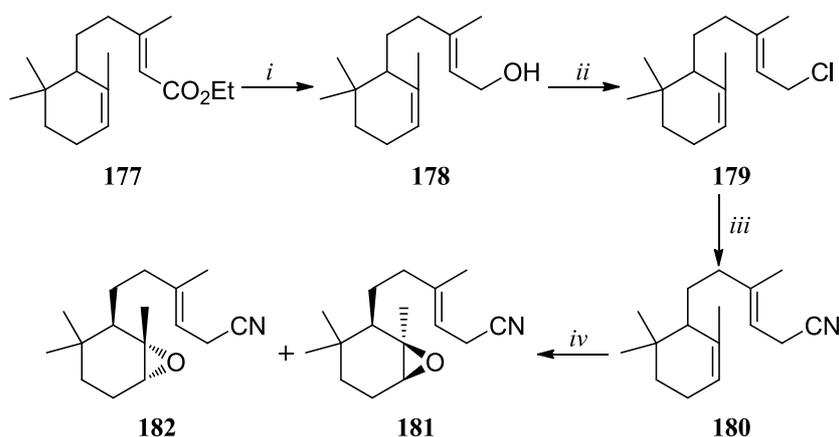
Las estructuras de ambos ésteres se determinaron por los datos espectroscópicos de IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y MS.

La diferencia más significativa en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos compuestos se observa en la señal correspondiente al grupo metilo del doble enlace de la cadena lateral, que aparece en el isómero mayoritario **177** a 2.15 ppm, mientras en el minoritario, **176**, se observa a 1.85 ppm. La diferencia se debe a que en el isómero mayoritario **177** el carbonilo del éster ejerce un efecto de desapantallamiento sobre el metilo *cis*.

Sin embargo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  el grupo éster produce el efecto contrario. En el caso del isómero **177**, en el que el éster y el metilo de la cadena lateral están en *cis*, la señal correspondiente se observa a 18.8 ppm, más apantallada que la del isómero **176**, que aparece a 25.1 ppm. Además también se observa el efecto que ejerce el grupo carbonilo sobre el metileno de la cadena: en el isómero **176**, en el que están en *cis*, apantalla la señal hasta 33.8 ppm, mientras que en el isómero **177**, este la señal correspondiente a este metileno se desplaza hasta 41.5 ppm.

Continuamos nuestra secuencia sintética trabajando con el isómero mayoritario *trans*: **177**.

Según podemos ver en el **Esquema 177**, para llegar hasta el epoxinitrilo objetivo necesitamos transformar el grupo éster en cloruro previa reducción hasta el alcohol. A continuación, se lleva a cabo la elongación del cloroderivado **179** hasta el nitrilo **180** por desplazamiento con cianuro sódico y finalmente se obtiene el epóxido por oxidación selectiva a baja temperatura.



i) DIBAH, Tol,  $-20^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ;  
iv) *mCPBA*,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ .

**Esquema 177**

La reducción del éster insaturado **177** se llevó a cabo con DIBAH en tolueno a  $-20^{\circ}\text{C}$  en treinta minutos, obteniéndose el alcohol insaturado **178** con rendimiento prácticamente cuantitativo. La sustitución del grupo hidroxilo de **178** por cloro se realizó con tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, a  $80^{\circ}\text{C}$ , con un rendimiento del 92%. El desplazamiento nucleofílico del cloroderivado **179** se efectuó con cianuro sódico en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, con un rendimiento del 81%. Finalmente, la epoxidación quimio y estereoselectiva del doble enlace endocíclico de **180** se realizó con ácido *m*-cloroperbenzoico en presencia de bicarbonato sódico a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con un rendimiento del 75%. De esta reacción se obtienen dos epóxidos, **181** y **182**, en proporción 93:7.

La asignación de la estereoquímica en los dos epóxidos se realizó por comparación de los datos espectroscópicos con los de un epóxido similar obtenido por Mori y col.<sup>167</sup>, cuya determinación estructural fue efectuada por análisis de difracción de rayos X.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **181** se observan cuatro singletes correspondientes a los hidrógenos de los metilos. Las señales a 0.80 y 0.88 ppm corresponden al *gem*-dimetilo y las señales a 1.31 y 1.69 ppm a los metilos del anillo oxiránico y doble enlace, respectivamente. También se observa un singlete ancho del hidrógeno del oxirano a 2.93 ppm, y un doblete a 3.02 ppm, correspondiente al metileno unido al nitrilo. La señal del hidrógeno vinílico aparece a 5.20 ppm como un multiplete.

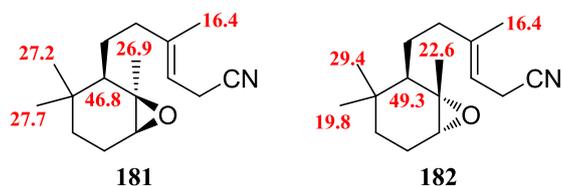
Por su parte, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **182** se observan también cuatro singletes correspondientes a los hidrógenos de los metilos: dos a 0.71 y 0.83 que corresponden al *gem*-dimetilo, uno a 1.32 asignado al metilo del anillo oxiránico y otro a 1.67 correspondiente al metilo sobre doble enlace. Por su parte, el singlete ancho correspondiente al hidrógeno del epóxido sale a 2.86 ppm, y el metileno en alfa al nitrilo aparece como un doblete a 3.01 ppm, mientras que el hidrógeno vinílico aparece a 5.19 como un singlete ancho.

Vemos, pues, que las señales de RMN de  $^1\text{H}$  solo se diferencian en los dos isómeros en el desplazamiento de los *gem*-dimetilo. Las diferencias más significativas entre los datos espectroscópicos de los dos isómeros se observan en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en los desplazamiento de los grupos metilos y del metino unido a la cadena lateral. En el epóxido **182** las señales de los grupos metilo aparecen a 16.4, 19.8, 22.6 y 29.4 ppm, mientras que en el isómero **181** se observan a 16.4, 26.9, 27.2 y 27.7 ppm. Además, el desplazamiento del metino en **182** aparece a 49.3 ppm, es decir, a campo más bajo que el correspondiente al isómero **181**, que aparece a 46.84 ppm.

---

<sup>167</sup> K Mori, S Aki, M Kido *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 83-90.

En la **Figura 17** aparecen representados los datos espectroscópicos más significativos de cada epóxido, que permiten corroborar sus estructuras.



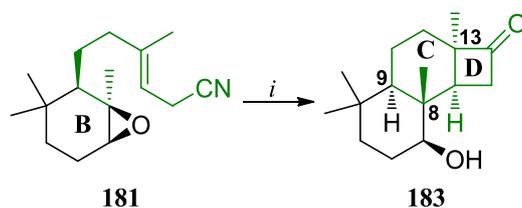
**Figura 17**

### 2.D.2.2- Ciclación radicalaria en cascada

Una vez conseguido el epoxinitrilo, pasamos a la etapa clave: la construcción del esqueleto básico. Como ya hemos comentado, es el paso más innovador de la síntesis, pues nos permitirá el acceso al esqueleto limonoide BCD mediante una ciclación radicalaria en cascada inducida por cloruro de titanoceno.

Si la ciclación se produce según la ciclación modelo del epoxinitrilo poliinsaturado **C**, partiendo de un compuesto monocíclico **181** se espera conseguir uno tricíclico en el que la fusión de los ciclohexanos sea *trans* y la de uno de éstos con el ciclobutano sea *cis*, de tal manera que la configuración relativa de los carbonos C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>13</sub> sea idéntica a la de la *Azadiradiona* y a otros limonoides análogos.

Y efectivamente, según lo esperado, la reacción del epoxinitrilo **181** con el complejo de Ti(III) produjo, exclusivamente, la hidroxicetona tricíclica **183** con un rendimiento del 82%.

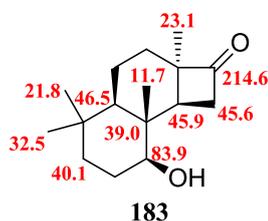


i) 3.3  $Cp_2TiCl_2$ , 6.6 Zn, THF, 25°C.

**Esquema 178**

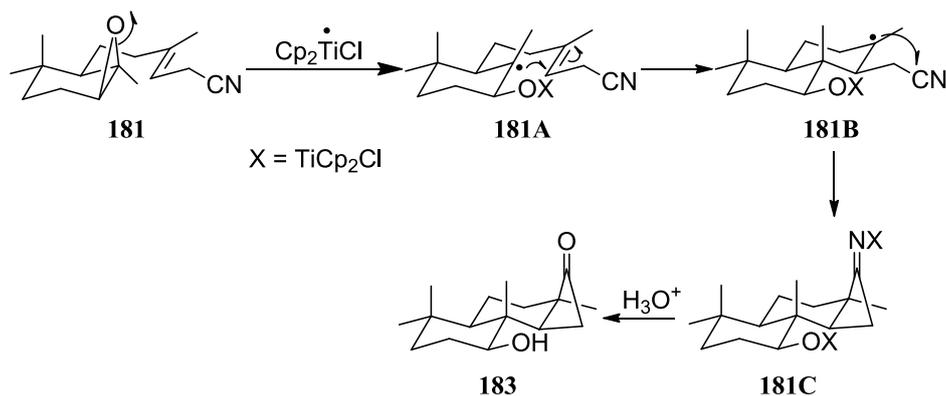
La estructura de la hidroxicetona **183** se determinó por espectroscopía IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y MS, así como por experimentos bidimensionales HMBC y HMQC. El grupo carbonilo de la ciclobutanona se confirma por la presencia en el

espectro de IR de una banda a  $1768\text{ cm}^{-1}$  y por la señal a  $214.6\text{ ppm}$  en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  hay cuatro señales singlete a  $0.86$ ,  $0.92$ ,  $0.95$  y  $1.20\text{ ppm}$ , asignables a los metilos, una señal a  $3.09\text{ ppm}$  del metileno en alfa al carbonilo y una señal doble doblete a  $3.33\text{ ppm}$ , con constantes de acoplamiento de  $4.1$  y  $11.3\text{ Hz}$ , del hidrógeno geminal con un grupo hidroxilo ecuatorial. Por otra parte, el desapantallamiento que se observa en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en la señal del metilo  $\text{C}_{18}$ , que aparece a  $23.1\text{ ppm}$ , confirma la disposición ecuatorial de dicho metilo, por lo que queda corroborada la fusión *cis* de los anillos CD. El resto de la estructura queda confirmada por las asignaciones de RMN  $^{13}\text{C}$  que pueden observarse en la **Figura 18**.



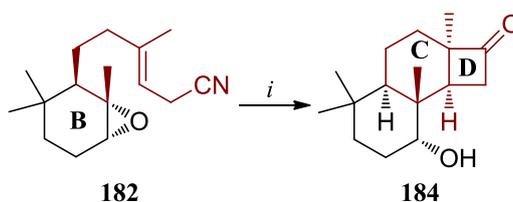
**Figura 18**

La reacción radicalaria en cascada desde **181** hasta **183** se puede explicar a través de varios pasos (**Esquema 179**). Como es habitual, se inicia con la apertura homolítica del oxirano para dar el radical inicial **181A**. Éste evoluciona a través de un intermedio en conformación de silla por un proceso de ciclación 6-*endo* hasta el radical **181B**, en el que la fusión de anillos BC es *trans*, que reacciona mediante una ciclación 4-*exo cis* sobre el grupo nitrilo para dar el intermedio **181C**, que por hidrólisis ácida proporciona la hidroxicetona **183**.



**Esquema 179**

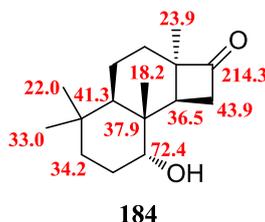
De manera análoga, la ciclación del epoxinitrilo minoritario **182** promovida por cloruro de titanoceno produjo la hidroxicetona tricíclica **184** por un mecanismo análogo al que acabamos de mostrar.



*i) 3.3 Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, 6.6 Zn, THF, 25°C*

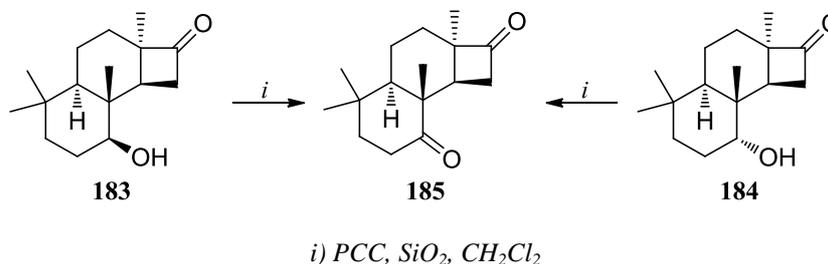
### Esquema 180

La estructura de la hidroxicetona **184** se determinó por espectroscopía IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y MS, así como por experimentos bidimensionales HMBC y HMQC. El grupo carbonilo de la ciclobutanona se confirma por la presencia en el espectro de IR de una banda a 1768 cm<sup>-1</sup> y por la señal a 214.3 ppm en el espectro de RMN <sup>13</sup>C. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H hay cuatro señales singlete a 0.90, 0.94, 0.94 y 1.23 ppm, asignables a los metilos, una señal doble doblete a 3.41 ppm del metileno unido al carbonilo y una señal doble doblete a 2.97 ppm con constantes de acoplamiento de 9.7 y 17.5 Hz, del hidrógeno geminal con un grupo hidroxilo ecuatorial. Los datos y asignaciones en el espectro de RMN <sup>13</sup>C también confirman la estructura propuesta (**Figura 19**).



**Figura 19**

Para confirmar por vía química que las hidroxicetonas **183** y **184** son epímeras, -esto es, que sólo se diferencian en la configuración del carbono unido al grupo hidroxilo y mantienen la misma fusión de anillos-, las oxidamos de forma independiente con clorocromato de piridinio. Las dos reacciones de oxidación condujeron a la misma dicetona **185**, quedando por tanto confirmada la fusión de anillos.

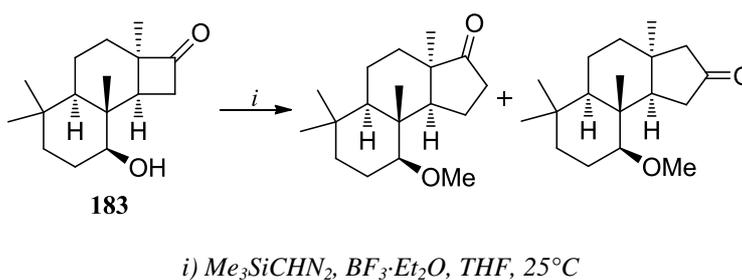


**Esquema 181**

### 2.D.2.3- Expansión del anillo D

El anillo D del fragmento de *Azadiradiona* objetivo de esta síntesis es un ciclopentano. Sin embargo, en el compuesto tricíclico obtenido en la etapa anterior el anillo D es un ciclobutano, por lo que para conseguir el esqueleto BCD del fragmento de *Azadiradiona* necesitamos realizar una expansión de anillo. Uno de los métodos más empleados para llevar a cabo esta transformación es la reacción con un diazoderivado.<sup>168</sup>

El primer intento para conseguir el anillo D de ciclopentano de forma directa se efectuó con trimetilsilildiazometano y trifluoruro de boro en tetrahidrofurano según el método descrito por Hashimoto y col.<sup>169</sup> De la reacción obtuvimos una mezcla compleja de productos difícil de separar. Del análisis espectroscópico de la mezcla se dedujo la presencia de los dos oxoéteres isómeros descritos gráficamente en el siguiente esquema.

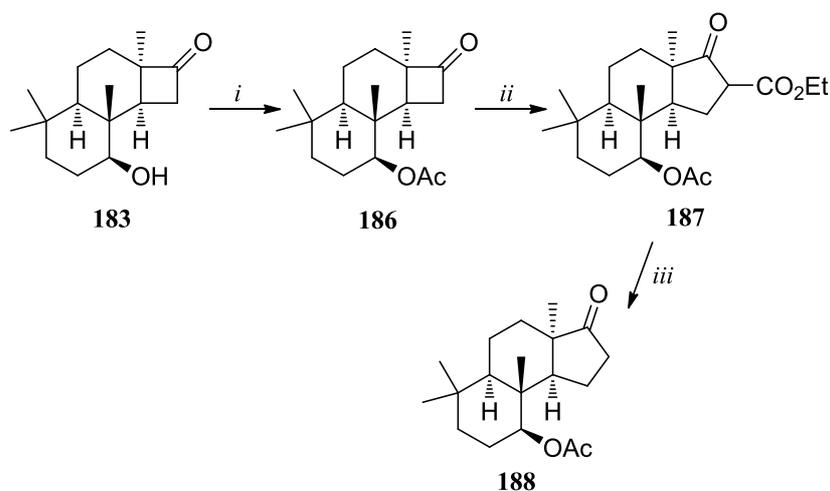


**Esquema 182**

<sup>168</sup> HJ Liu, T Ogino *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4937-4940.

<sup>169</sup> N Hashimoto, T Aoyama, T Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4619-4622.

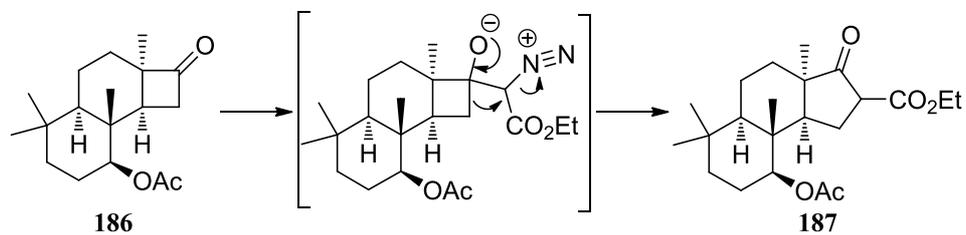
En vista de la baja selectividad y rendimiento de la reacción con trimetilsilildiazometano, intentamos la expansión del anillo de ciclobutano en dos etapas: reacción del ciclobutano con diazoacetato de etilo para conseguir un cetoéster seguida de desetoxicarboxilación del mismo. Previamente, para evitar posibles reacciones laterales del grupo hidroxilo del carbono C<sub>7</sub> de **183** con el diazocompuesto, se protege el mismo en forma de acetato. Puede observarse la secuencia de reacciones y los reactivos y condiciones utilizados en el **Esquema 183**:



i) Ac<sub>2</sub>O, pyr, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii) N<sub>2</sub>=CH-CO<sub>2</sub>Et, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, THF; iii) H<sub>2</sub>O, DMSO, 180°C

### Esquema 183

La expansión del anillo se realizó finalmente con diazoacetato de etilo en presencia de trifluoruro de boro. En general, la regioselectividad de la expansión de anillo es muy alta en el caso de las ciclobutanonas: se obtiene exclusivamente el producto derivado de la migración del enlace menos sustituido. No ocurre lo mismo en el caso de las ciclopentanonas o ciclohexanonas, con las que se obtienen mezclas de productos. En nuestro caso, una ciclobutanona, la reacción del compuesto acetilado **186** con el diazoderivado produjo el cetoéster **187**, con anillo D ciclopentano, con un rendimiento del 85%, según el mecanismo que se muestra a continuación.



Esquema 184

Con la desetoxicarbonilación del  $\beta$ -cetoéster **187**, que se realizó según el método de Krapcho<sup>170</sup> con una mezcla de agua y dimetilsulfóxido a 180°C, concluye la tercera etapa de la síntesis, obteniéndose la ciclopentanona **188** con un rendimiento del 90%.

La ciclopentanona **188** se consiguió cristalizar, y el análisis de difracción de rayos X (**Figura 20**) nos permitió confirmar inequívocamente las fusiones *trans* y *cis* asignadas a los anillos BC y CD, respectivamente.

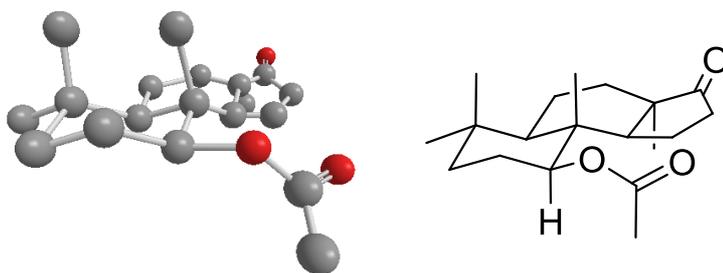


Figura 20

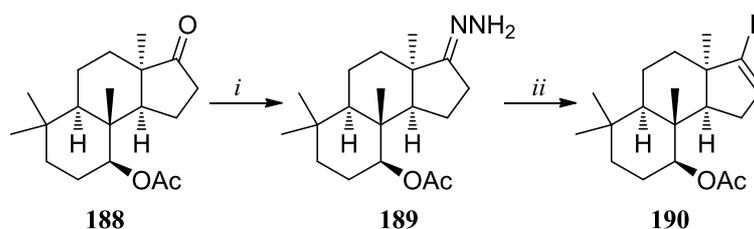
<sup>170</sup> AP Krapcho *Synthesis* **1982**, 805-822.

#### 2.D.2.4- Introducción del anillo E

La introducción del furano, cuarta etapa de la síntesis, requiere al menos tres pasos. El más importante es un acoplamiento de Stille.<sup>171</sup> Para llevarlo a cabo se eligió metodología puesta a punto por nuestro grupo para casos similares.<sup>162j</sup>

Los componentes esenciales de la reacción de Stille son el vinilestannano - con el que introducimos el anillo de furano-, y un yoduro de vinilo.

El yoduro de vinilo **190** se preparó a partir de la cetona **188** a través de la hidrazona **189**. Ésta, a su vez, se obtuvo por reacción de **188** con hidrato de hidrazina en etanol a reflujo con rendimiento cuantitativo. La transformación de la hidrazona **189** en el yoduro **190** se realizó con yodo en tetrahidrofurano empleando como base trietilamina, con rendimiento cuantitativo.



i)  $\text{NH}_2\text{-NH}_2\text{-H}_2\text{O}$ , EtOH, reflujo; ii)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 25°C

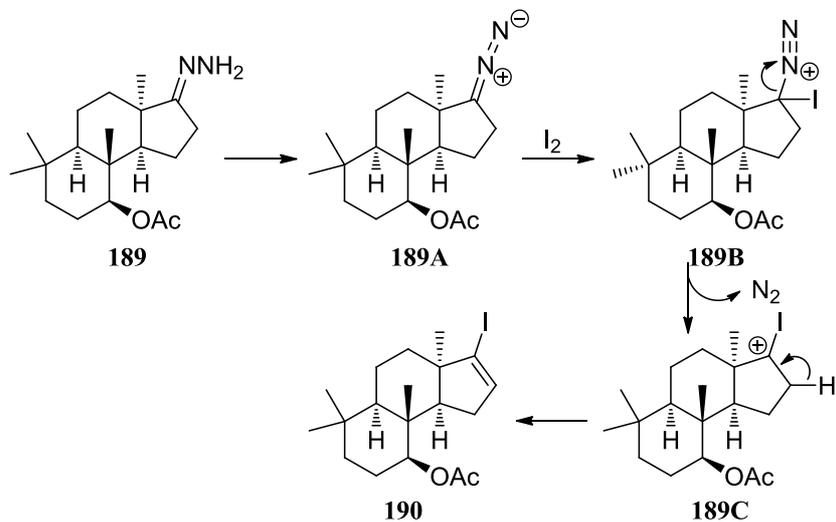
#### Esquema 185

La estructura del yoduro de vinilo **190** se determinó por métodos espectroscópicos. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa una señal a 5.93 ppm, asignable al hidrógeno vinílico. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  las señales a 111.0 y 136.7 ppm confirman la presencia del doble enlace.

En el transcurso de esta reacción, según el mecanismo propuesto por D. H. R. Barton y col.<sup>172</sup> (Esquema 186), la hidrazona **189** se oxida al diazoderivado **189A**, que reacciona con yodo para dar el intermedio **189B**. Éste elimina nitrógeno para dar el catión **189C**, el cual elimina hidrógeno para producir el yoduro **190**.

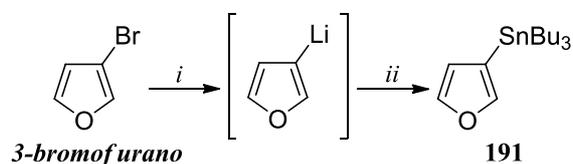
<sup>171</sup> a) JK Stille *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508; b) JK Stille, WJ Scott *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033.

<sup>172</sup> DHR Barton, G Bashiardes, JL Fourrey *Tetrahedron* **1988**, 44, 147-162.



Esquema 186

Por su parte, el tributil(3-furil)estannano **191** se preparó por reacción de 3-bromofurano con butil litio a baja temperatura, seguido de adición de cloruro de tributilestaño, con un rendimiento del 85%.<sup>173</sup>

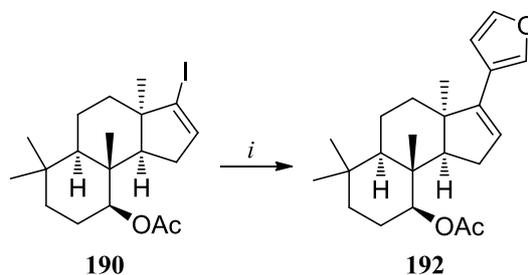


i) BuLi 1.5M, Et<sub>2</sub>O, -78°C; ii) Bu<sub>3</sub>SnCl

Esquema 187

La reacción de acoplamiento entre **190** y **191** se llevó a cabo a 60°C durante 24 horas. El tiempo de reacción es, en este caso, superior a otros estudiados por nuestro grupo. Probablemente esta dificultad para reaccionar sea debida al impedimento estérico.

<sup>173</sup> JT Pinhey, EG Roche *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2415-2421.



*i) (3-fur)SnBu<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, LiCl, DMSO, 60°C*

### Esquema 188

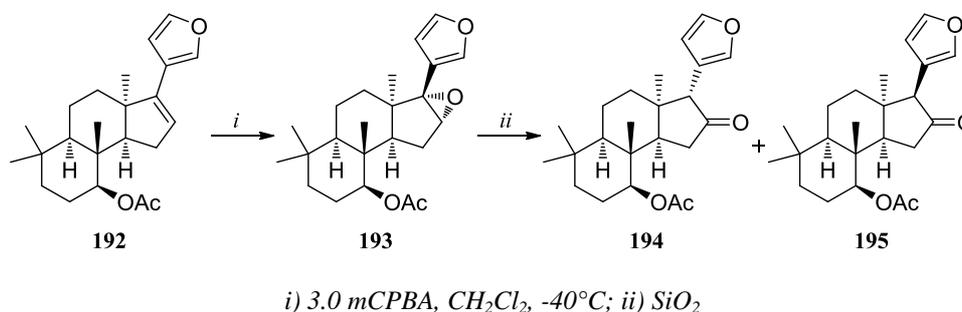
La estructura del compuesto **192** se determinó por métodos espectroscópicos. Las señales características del espectro de RMN de <sup>1</sup>H son los cuatro singletes correspondientes a los metilos a 0.87, 0.92, 0.97 y 1.23 ppm, el singlete del metilo del acetato a 2.05 ppm, el singlete del hidrógeno vinílico a 5.64 ppm y los singletes de los hidrógenos furánicos a 6.54, 7.34 y 7.38 ppm. Los datos y asignaciones de RMN <sup>13</sup>C confirman la estructura.

#### 2.D.2.5- Funcionalización del carbono C<sub>16</sub>

La quinta etapa de la síntesis se puede efectuar de muy diversas maneras. Para llevarla a cabo elegimos metodología propia basada en el reordenamiento estereoselectivo de epóxidos.

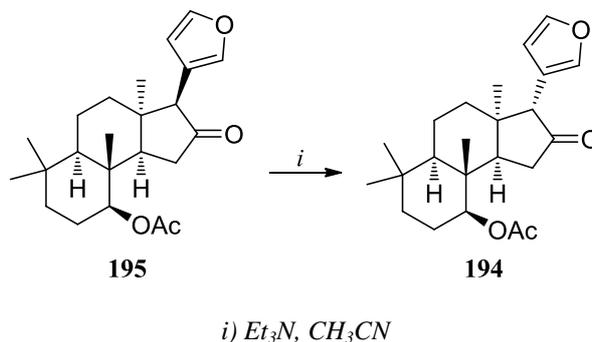
La epoxidación de furil derivados es complicada, ya que las condiciones normales de epoxidación generalmente llevan a la degradación del furano. Sin embargo, en nuestro grupo ha sido empleada con éxito anteriormente una combinación de exceso de oxidante y baja temperatura que permite la formación del epóxido sin que se produzca la degradación del furano.<sup>162q</sup>

En nuestro caso, el epóxido **193**, sustrato del reordenamiento, se obtuvo con éxito por epoxidación del ciclopenteno de **192** con tres equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico a -40°C durante 6 horas. La aproximación *exo* al doble enlace de **192** es la más favorable para el ataque del perácido; el ataque *endo* está muy desfavorecido por la presencia del grupo metilo en C<sub>8</sub>. Inesperadamente, la cromatografía de columna sobre silicagel del epoxiacetato **193** produjo una mezcla de las cetonas epímeras resultantes del reordenamiento directo del epóxido, **194** y **195**, en una proporción aproximada de 6:4, respectivamente.



### Esquema 189

La cetona minoritaria **195** posee la configuración contraria a la de los limonoides naturales en el carbono unido al anillo de furano. Para aumentar el rendimiento en la obtención del sustrato **194**, que posee la relación adecuada (*cis*) entre el metilo C<sub>18</sub> y el anillo de furano, se intentó la epimerización de **195** en medio básico.<sup>156</sup> Así, por tratamiento de **195** con trietilamina en acetonitrilo se produjo su isomerización a través de la forma enólica de la cetona, obteniéndose exclusivamente el isómero *cis*, la cetona **194**.



### Esquema 190

Las estructuras de ambas cetonas se determinaron por espectroscopía IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y MS, así como por experimentos de HMQC y HMBC. La asignación estructural de las furilcetonas se basa en los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H. La orientación relativa entre el metilo angular C<sub>18</sub> y el furano induce distinto desplazamiento en los hidrógenos del grupo metilo según estén del mismo lado o de lados opuestos: cuando la disposición es *cis*, el metilo angular C<sub>18</sub> está apantallado y resuena a campos más altos. Las asignaciones los carbonos, así como los desplazamientos de los hidrógenos de los metilos de ambas cetonas en RMN de <sup>1</sup>H (entre paréntesis) y en RMN <sup>13</sup>C aparecen reflejados en la **Figura 21** y confirman las estructuras propuestas.

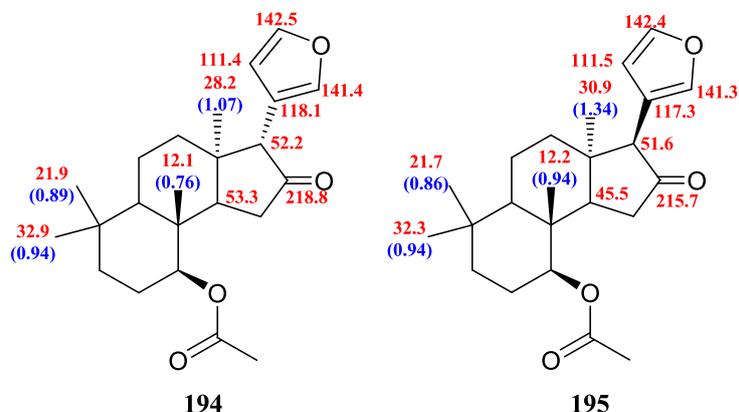


Figura 21

Además, la estructura de la ciclopentanona **194** se confirmó inequívocamente por análisis de difracción de rayos X (Figura 22).

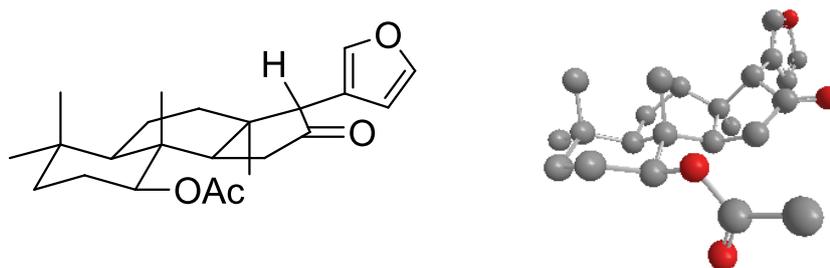


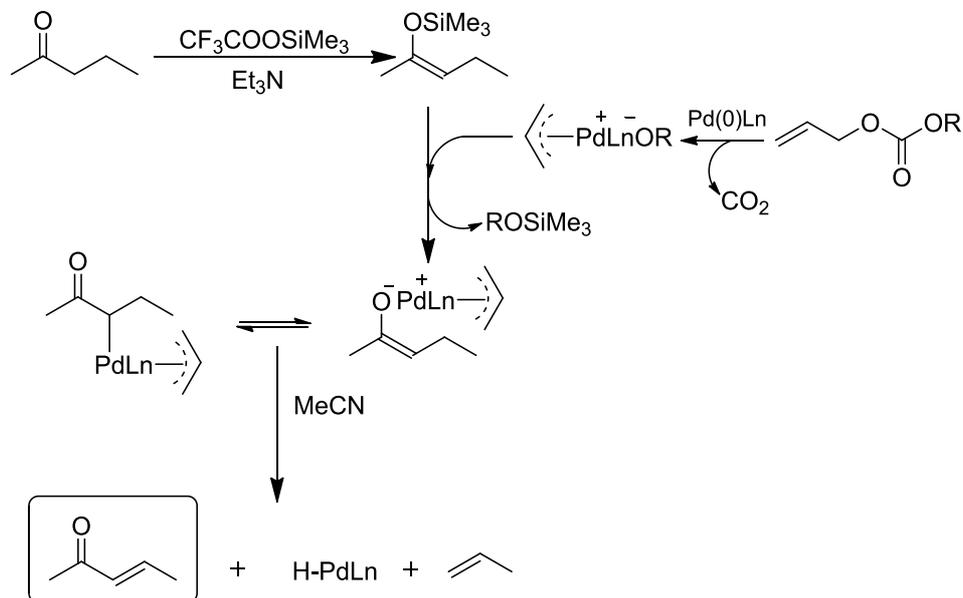
Figura 22

#### 2.D.2.6- Creación del doble enlace C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub>

Para la transformación de la cetona saturada en la correspondiente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada ensayamos en primer lugar el procedimiento introducido por J. Tsuji y col.,<sup>174</sup> y empleado posteriormente por E. J. Corey y col.<sup>175</sup> Según puede observarse en el **Esquema 191**, la reacción consiste en la conversión de la cetona en un enolato de  $\pi$ -alil paladio que evoluciona eliminando un hidruro complejo de paladio para dar la enona correspondiente. La reacción se lleva a cabo con el trimetilsililenoéter de la cetona, acetato de paladio y carbonato de alilo.

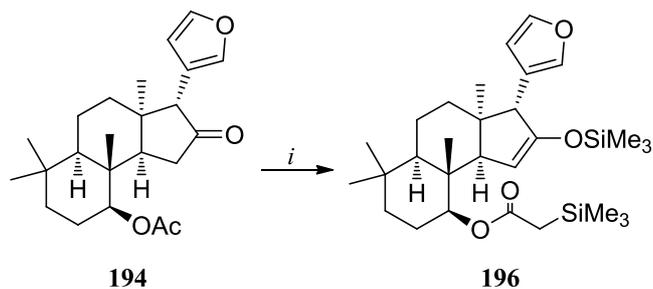
<sup>174</sup> I Minami, K Takahashi, I Shimuzu, T Kimura, J Tsuji *Tetrahedron* **1986**, 42, 2971-2977.

<sup>175</sup> EJ Corey, HB Wood Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11982-11983.



Esquema 191

El sililenoléter de la cetona **194** se preparó de manera regioselectiva por reacción con triflato de trimetilsililo (5 eq.) y trietilamina (5 eq.) en cloruro de metileno a  $-30^\circ\text{C}$ . Inesperadamente se produjo, de manera simultánea a la formación del sililenoléter, la sililación en la posición alfa del carbonilo del grupo acetato. El control de la reacción por cromatografía de capa fina confirmó que ambos grupos sililo se adicionan a la misma velocidad.



*i) 5.0eq TMSOTf, 5.0eq Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C*

Esquema 192

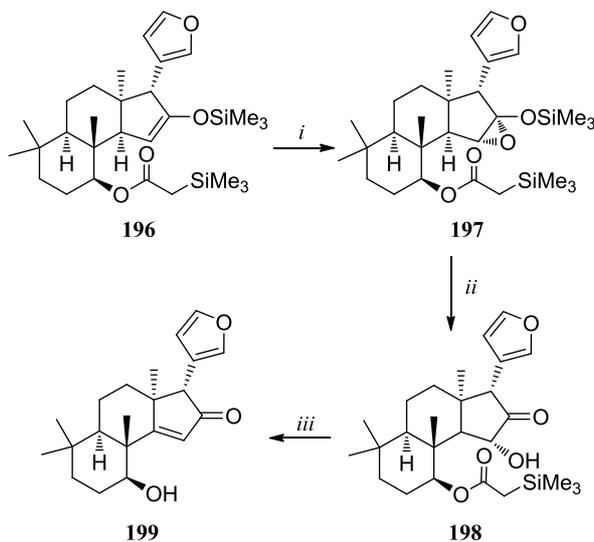
La presencia de los dos grupos trimetilsilil de la molécula queda patente en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que confirman, además, la formación del sililenoléter cinético en el anillo de ciclopentano. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan dos señales singlete que corresponden a nueve hidrógenos a 0.13 y 0.18

ppm, dos dobletes a 1.84 y 1.94 ppm de los hidrógenos del metileno del acetato, y un singlete ancho a 4.72 ppm del hidrógeno vinílico. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observamos tres metilos a -1.06 ppm y otros tres a 0.46 ppm, una señal de metileno a 27.8 ppm, correspondiente al metileno unido al trimetilsilil del acetato y dos señales de metino a 50.0 y 121.8 ppm, correspondientes al carbono unido al furano y al carbono vinílico del doble enlace, respectivamente.

Desgraciadamente la reacción del sililenoléter **196** con acetato de paladio no produjo la enona esperada. En su lugar se obtuvo una mezcla compleja de productos que no se consiguió resolver por cromatografía sobre gel de sílice.

Tuvimos, por tanto, que cambiar de estrategia. En un trabajo anterior de nuestro grupo<sup>162m</sup> se consiguió transformar un sililenoléter similar a **196** en la enona correspondiente por un método propio que consta de tres etapas: epoxidación, reordenamiento y deshidratación.

Siguiendo este procedimiento, se efectuó la epoxidación del sililenoléter **196** con 3 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a  $-40^\circ\text{C}$ . Paramos la reacción al cabo de 6 horas, sin que todo el producto de partida hubiera llegado a transformarse, para evitar la producción de compuestos más oxidados. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice se aisló el producto de partida **196** (28%) y la hidroxicetona **198** (68%), resultante del reordenamiento del epóxido en el medio ácido de sílicagel. Por último, el tratamiento de la hidroxicetona **198** con ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a  $100^\circ\text{C}$ , permitió obtener cuantitativamente la hidroxienona **199**.



*i*) *m*CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ ; *ii*)  $\text{SiO}_2$ ; *iii*) *p*TsOH, Tol,  $100^\circ\text{C}$

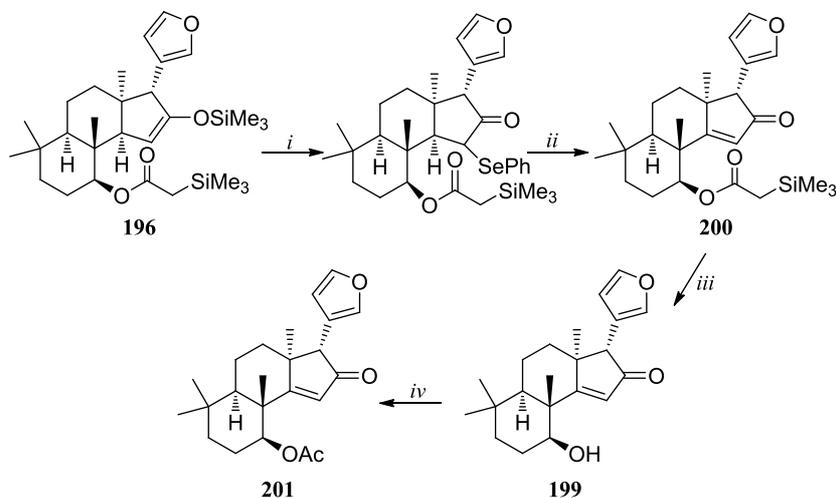
Esquema 193

Este segundo intento de obtención de la enona resultó eficaz, pero el rendimiento global de ésta última etapa de la síntesis no fue muy satisfactorio, debido a la incompleta conversión de **196** en **197**.

Decidimos entonces aplicar un nuevo método para la obtención de la enona **199** a partir del sililenoléter **196**, consistente en una secuencia de tres etapas: selenización, oxidación y eliminación. Este método ya ha sido experimentado con éxito en otros sustratos por A. Abad y col.<sup>176</sup>

En nuestro caso, la reacción del sililenoléter **196** con cloruro de fenilselenilo en piridina y cloruro de metileno a  $-78^{\circ}\text{C}$  produjo cuantitativamente el selenoderivado, que por tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a  $-78^{\circ}\text{C}$  dio lugar a la enona **200** por *syn*-eliminación del fenilselenóxido correspondiente.

Aunque intentamos la eliminación del grupo trimetilsililo del acetato de **200** con fluoruro de tetrabutilamonio en distintas condiciones, no logramos su eliminación de forma selectiva. Finalmente el fragmento BCDE de *Azadiradiona* **201**, objetivo final de este trabajo, se obtuvo desde el sililacetato **200**, con un rendimiento del 90%, por hidrólisis del mismo con hidróxido potásico en una mezcla metanol/agua, seguida de acetilación de la hidroxienona **199** con anhídrido acético en piridina.



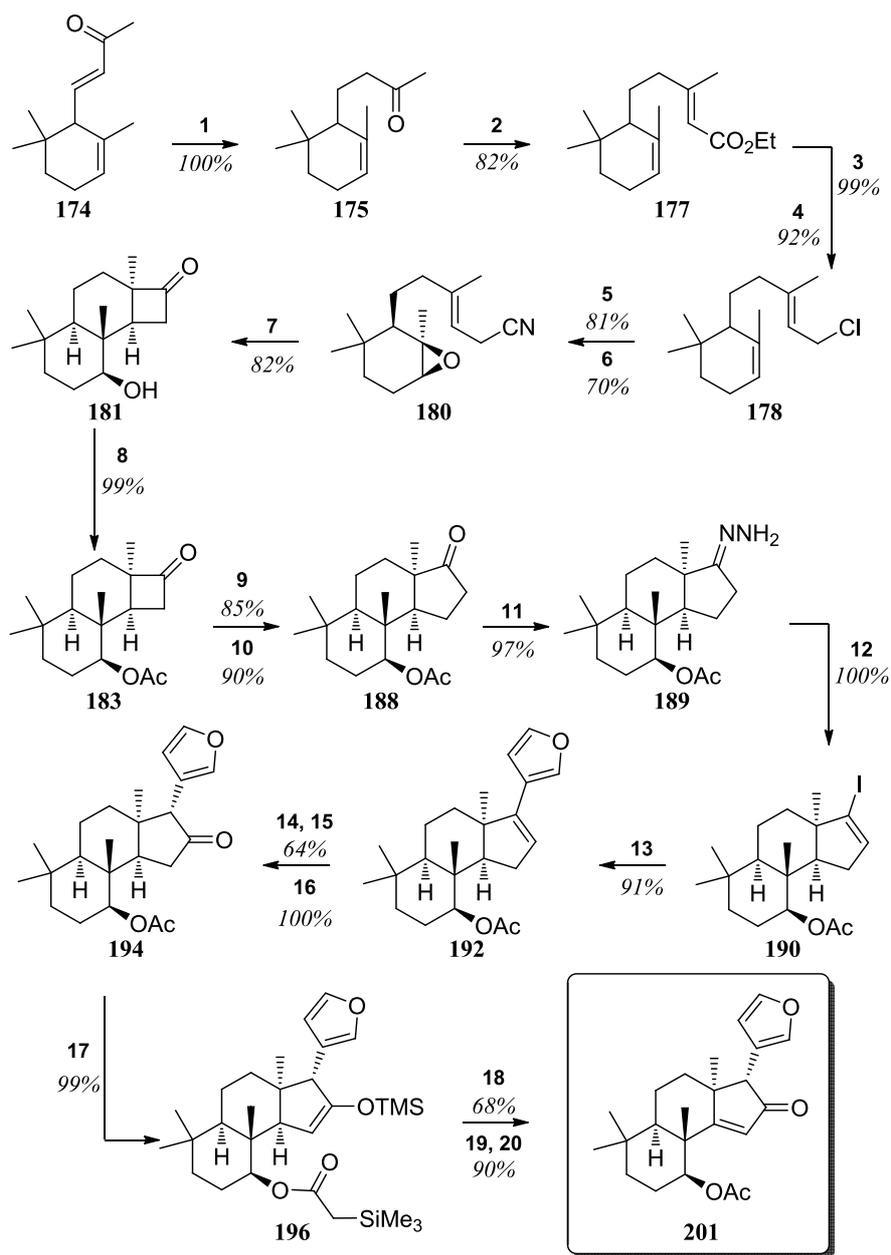
i)  $\text{PhSeCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; ii)  $m\text{CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; iii)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ;  
iv)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{pyr}$ ,  $\text{DMAP}$

**Esquema 194**

<sup>176</sup> A Abad, C Agulló, M Arnó, AC Cuñat, MT García, RJ Zaragoza *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5916-5919.

**2.D.2.7- Resumen**

En las siguientes dos páginas se expone un resumen de la síntesis realizada.



Esquema 195

- 1)  $H_2$ , Pd/C,  $Et_2NH$ , AcOEt, 25 °C;
- 2) EtOOC-CH<sub>2</sub>-P(O)-(OEt)<sub>2</sub>, NaH, tolueno, 0° → 25°;
- 3) DIBAH, Tol, -20°C;
- 4) CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, 80°C;
- 5) NaCN, DMSO, 25°C;
- 6) mCPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C;
- 7) 3.3 Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, 6.6 Zn, THF, 25°C;
- 8) Ac<sub>2</sub>O, pyr, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;
- 9) N<sub>2</sub>=CH-CO<sub>2</sub>Et, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, THF ;
- 10) H<sub>2</sub>O, DMSO, 180°C;
- 11) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, reflujo;
- 12) I<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, 25°C;
- 13) (3-fur)SnBu<sub>3</sub>, Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, LiCl, DMSO, 60°C;
- 14) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C;
- 15) SiO<sub>2</sub>;
- 16) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN;
- 17) TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C;
- 18) a) PhSeCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; b) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C;
- 19) KOH, MeOH;
- 20) Ac<sub>2</sub>O, pyr, DMAP.

La síntesis se ha llevado a cabo en 20 etapas con un rendimiento global del 9%.

### 2.D.3- Conclusiones

Del trabajo sintético de un fragmento molecular de *Azadiradiona* aplicando la metodología radicalaria de reacciones promovidas por titanoceno descrito en este capítulo podemos extraer las siguientes conclusiones:

- a) Se ha conseguido sintetizar el fragmento estructural BCDE de *Azadiradiona* a partir de  $\alpha$ -ionona mediante una secuencia de 20 etapas con un rendimiento global del 9%.
- b) La etapa clave de la síntesis es la ciclación radicalaria en cascada del epoxinitrilo monocíclico insaturado **181**, inducida por cloruro de titanoceno, que produce la hidroxicetona tricíclica **183**. En esta reacción se crean cuatro estereocentros de manera totalmente estereoselectiva, con un rendimiento del 82%.
- c) La fusión *trans* para los anillos B y C y *cis* para los anillos C y D obtenida en esta ciclación queda confirmada inequívocamente por la determinación de la estructura de los cetoésteres **188** y **194** mediante análisis de difracción de rayos X.
- d) También se confirma mediante análisis de difracción de rayos X que en el cetoéster **194** la relación entre el metilo angular C<sub>18</sub> con el anillo E (furano) es *cis*.



### ***3. Parte experimental***



### **Instrumentación**

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro NICOLET IR-100 en película capilar sobre cristales de NaCl.

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro VARIAN MERCURY VX 200 (200 MHz  $^1\text{H}$ , 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ), en un espectrómetro BRUKER ADVANCE 400 MHz DRX (400 MHz  $^1\text{H}$ , 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  y en un espectrómetro BRUKER WP-200-SY (200 MHz  $^1\text{H}$ , 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ). Los experimentos bidimensionales se realizaron en su totalidad en el espectrómetro de mayor resolución.

Como disolvente se empleó  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos DEPT. La secuencia distingue los carbonos protonados  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a  $90^\circ$  y  $135^\circ$ .

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace, HMQC, se realizaron utilizando la secuencia *inv4gs*, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso gradiente es 1.5 ms, y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de dos transientes cada una. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para  $^1J_{\text{h/c}} = 145$  Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, desacoplando con una secuencia *garp* en  $^{13}\text{C}$  en el momento de adquisición. La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 ( $^1\text{H}$ ) y una función sinusoidal en F1 ( $^{13}\text{C}$ ). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces, HMBC, se realizaron utilizando la secuencia *inv4gslplrnd*, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{\text{h/c}} = 145$  Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un

nuevo intervalo de evolución (función  $^1J_{H/c}$  cuyos valores pueden ser 50 ms (10.0 Hz), 83 ms (6.0 Hz) y 110 ms (4.5 Hz) antes de la selección de la coherencia, y no se desacopla durante la adquisición.

Una admisión típica es de 256 series de 4 transientes cada uno. La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en HMQC y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

La masa exacta de los compuestos, HRMS-MS, se determinó en un espectrómetro híbrido cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied biosystem QSTARXL, utilizando electrospray para la ionización. Las muestras se disolvieron en metanol.

La masa nominal se determinó en un espectrómetro de cuadrupolo Waters ZQ4000.

Todas las fragmentaciones descritas, MS (EI), así como la proporción de las mezclas de algunos compuestos fueron elucidadas utilizando un espectrómetro SHIMAZDU QP-5000 (IE, 70eV) acoplado a un cromatógrafo de gases SHIMAZDU17A.

Las mezclas irresolubles por cromatografía de gases se resolvieron con un cromatógrafo de líquidos Alliance 2795 acoplado a un espectrómetro de cuadrupolo Waters ZQ400.

### **Técnicas cromatográficas**

#### ***Cromatografía en capa fina (CCF)***

La Cromatografía en capa fina se realizó sobre placas Merk de 0.2 mm de espesor con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> en soporte de aluminio. Como revelador se empleó alguno de los siguientes reactivos:

- Una disolución de molibdato amónico (21.0 g) y sulfato de cerio (1.6 g) en ácido sulfúrico (31.0 mL) y agua (500 mL).
- Una disolución de anisaldehído (5,0mL), ácido acético (1,0mL) y ácido sulfúrico (1,0mL) en etanol (90mL).
- Una disolución de vainillina (2,00 g), en etanol (100,0 mL) y ácido sulfúrico (2,0 mL).
- Una disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.

Las sustancias con fluorescencia se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm), antes de revelar las placas.

#### ***Cromatografía en columna (CC)***

Las cromatografías en columna se realizaron en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice flash Merk-60 (0.063-0.040 mm) y empaquetándola con el eluyente inicial. La elución se llevó a cabo a presión con mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente hexano/éter o hexano/AcOEt). La composición de las fracciones eluidas se determinó por CCF.

### **Reactivos y disolventes**

#### ***Preparación de reactivos***

##### **PCC**

Se preparó por el procedimiento descrito en la colección Fieser & Fieser, Vol. 6, 498: Sobre una disolución de  $\text{CrO}_3$  (100g, 1mol) en  $\text{HCl}$  6M (183mL, 1,1mol), se añade piridina (75mL, 1mol). La mezcla se agita durante 1 h y a continuación el sólido formado se recoge en una placa filtrante y se seca.

#### ***Purificación de reactivos y disolventes***

- ✓ Hexano, pentano y tolueno se destilaron sobre Na, bajo atmósfera de argón y se almacenaron con Na.
- ✓ Éter y THF se utilizaron recién destilados sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón, sin dar lugar a almacenamiento.
- ✓ DMF, DMSO y piridina se destilaron sobre  $\text{CaH}_2$  a presión reducida, almacenándose a continuación con tamiz molecular (4Å).
- ✓  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{Ac}_2\text{O}$  se destilaron directamente a presión reducida.
- ✓  $(\text{COCl})_2$  se destiló directamente, y se almacenó entre 0 y 7°C
- ✓ NBS se recrystalizó en agua y se almacenó en recipiente tapado alejada de fuentes de luz y calor.
- ✓  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  se utilizaron recién destilados sobre  $\text{CaH}_2$  en atmósfera de argón, sin dar lugar a almacenamiento.
- ✓ *m*-CPBA: el reactivo comercial, del 75-85%, se disolvió en benceno y se lavó con disolución tampón (pH = 7,5) de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . La disolución de *m*-CPBA en benceno se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentar. El sólido obtenido, de gran pureza, se almacenó a -18°C.

**Procedimientos generales:**

Todas las reacciones de acoplamiento promovidas por Titanoceno descritas en este capítulo se han realizado siguiendo alguno de los procedimientos generales descritos a continuación:

***Procedimiento General 1 (PG1):***

En un matraz de reacción se prepara una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y Zn en THF estrictamente desoxigenado. La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón hasta que toma color verde (aprox. 15 min). En otro matraz se disuelven el epóxido y la sulfona de nuevo en THF estrictamente desoxigenado. A continuación se añade vía cánula por corriente de argón la disolución verde de  $\text{Ti}^{\text{III}}$  sobre la disolución de epóxido y sulfona. Después de 30 min. se para la reacción añadiendo una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  en exceso, y la nueva mezcla se agita vigorosamente durante al menos 2 h, se filtra para retirar las sales insolubles de Ti y la fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

***Procedimiento General 2 (PG2):***

En un matraz de reacción se disuelven el epóxido y la sulfona en THF estrictamente desoxigenado. En otro matraz se prepara una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y Zn en THF de nuevo estrictamente desoxigenado. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón hasta que toma color verde (aprox. 15 min). A continuación se añade vía cánula por corriente de argón la disolución de epóxido y sulfona sobre la disolución verde de  $\text{Ti}^{\text{III}}$ . Después de 2 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , y la nueva mezcla se agita vigorosamente durante al menos 2 h, se filtra para retirar las sales insolubles de Ti y la fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

***Procedimiento General 3 (PG3):***

En un matraz de reacción se prepara una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y Zn en THF estrictamente desoxigenado. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón hasta que toma color verde (aprox. 15 min). En otro matraz se mezclan el epóxido, la sulfona, y 2,4,6-colidina, y se añade THF estrictamente desoxigenado, agitando hasta su completa disolución. A continuación se añaden simultáneamente sobre la disolución verde de  $\text{Ti}^{\text{III}}$ , vía cánula por corriente de argón la disolución de epóxido, sulfona y colidina, y vía jeringa el  $\text{TMSCl}$  correspondiente. La reacción se agita durante 24 h y pasado este tiempo se para

*Parte experimental*

---

añadiendo en exceso una disolución acuosa de HCl 2M. La nueva mezcla se agita vigorosamente durante 30 min y se extrae tres veces con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

A lo largo de toda la parte experimental, algunos compuestos se describen como mezclas binarias. En la enumeración de datos de la mezcla, se marcarán con \* los datos específicos de uno de los compuestos y con † los del otro, y en el texto quedará especificado cuál es cuál. Los datos que no lleven ninguno de estos dos símbolos son aquellos que, bien coinciden para ambos isómeros o bien son difíciles de asignar a uno o a otro. Excepto en aquellos casos en los que se especifique explícitamente lo contrario, la marca \* corresponderá al compuesto que esté en mayor proporción en la mezcla, y la marca † al que esté en menor proporción.



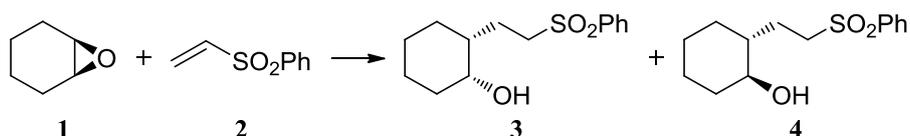
***PARTE A:***

***Acoplamiento epóxido-vinilsulfonas***



### A- Acoplamiento epóxido-vinilsulfonas

#### Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **2** (86 mg, 0.51 mmol) en 5.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **3** (29 mg, 20%) y **4** (44 mg, 31%).

La aplicación del **PG1** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **2** (428 mg, 2.55 mmol) en 5.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **3** (27 mg, 19%) y **4** (54 mg, 39%).

*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **2** (171 mg, 1.02 mmol) en 5.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **3** (27 mg, 20%) y **4** (45 mg, 33%).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **2** (428 mg, 2.55 mmol) en 5.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **3** (36 mg, 26%) y **4** (46 mg, 34%).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **2** (856 mg, 5.10 mmol) en 5.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **3** (54 mg, 20%) y **4** (64 mg, 23%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **2** (342 mg, 2.04 mmol) y colidina (993 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **3** (21 mg, 15%) y **4** (35 mg, 26%).

*Datos espectroscópicos de 3:*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3496, 2929, 2350, 1609, 1449, 1304, 1147 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.2\text{-}1.9$  (m, 12 H), 3.16 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 3.82 (s ancho 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.91 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 20.4$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $2\text{CH}_2$ ), 40.3 (CH), 54.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.8 (CH), 128.2 ( $2\text{CH}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}$ ), 133.8 (CH), 139.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 268 (1) [ $\text{M}^+$ ], 240 (1), 225 (2), 169 (10), 158 (4), 143 (50), 127 (37), 108 (91), 93 (30), 77 (71), 67 (95), 55 (100).

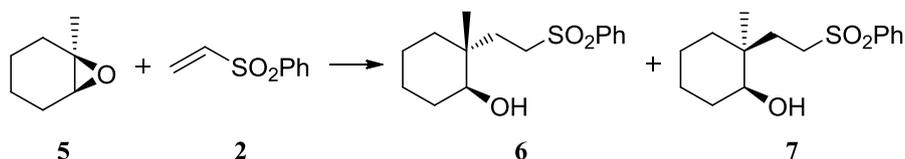
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$  291.1025; encontrado: 291.1009.

*Datos espectroscópicos de 4:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.8\text{-}2.1$  (m, 12 H), 3.19 (m, 3 H), 7.60 (m, 3 H), 7.91 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 (CH), 54.7 ( $\text{CH}_2$ ), 74.9 (CH), 128.3 ( $2\text{CH}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}$ ), 133.8 (CH), 139.4 (C) ppm.

**Reacción del epóxido 5 y fenilvinilsulfona (2) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **5** (50 mg, 0.44 mmol) y **2** (374 mg, 2.23 mmol) en 4.4 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (245 mg, 0.98 mmol) y Zn (188 mg, 2.94 mmol) en 5.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **6** y **7** (97 mg, 77%). La relación entre ambos isómeros en la mezcla se determinó por HPLC-UV, y resultó ser de 72:28 a favor de **6**.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **5** (100 mg, 0.89 mmol), **2** (300 mg, 1.78 mmol) y colidina (870 mg, 7.14 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (453 µL, 3.17 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (45 mg, 0.18 mmol) y Zn (464 mg, 7.14 mmol) en 7.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se obtuvo una mezcla de los isómeros **6** y **7** (154 mg, 61%). La relación entre ambos isómeros en la mezcla se determinó por HPLC-UV, y resultó ser de 75:25 a favor de **6**.

*Datos espectroscópicos de la mezcla 6<sup>†</sup>/7\*:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3519, 3065, 2929, 2851, 1450, 1294, 1151, 1093 cm<sup>-1</sup>.

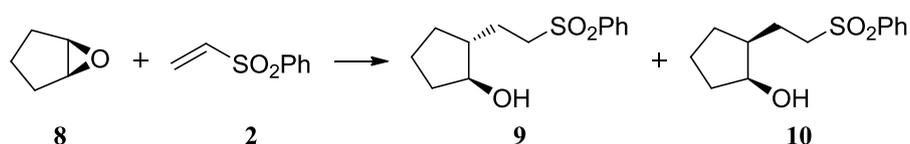
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.80<sup>†</sup> (s, 3 H), 0.85\* (s, 3 H), 1.2-2.0 (m, 20 H), 2.48 (s ancho, 2H), 3.0-3.3 (m, 6H), 7.55 (m, 6 H), 7.89 (m, 4 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 16.4<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 21.1\* (CH<sub>2</sub>), 21.2<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 23.1\* (CH<sub>2</sub>), 23.8\* (CH<sub>3</sub>), 24.5<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 29.9\* (CH<sub>2</sub>), 30.0\* (CH<sub>2</sub>), 31.1<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 33.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 35.0\* (CH<sub>2</sub>), 36.1<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 37.2\* (C), 37.9<sup>†</sup> (C), 52.9\* (CH<sub>2</sub>), 52.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 75.8<sup>†</sup> (CH), 75.9\* (CH), 128.2 (4CH), 129.5 (4CH), 133.8 (2CH), 139.4 (2C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 282 (1) [M<sup>+</sup>], 239 (1), 169 (10), 156 (2), 143 (50), 122 (49), 107 (25), 96 (54), 77 (57), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 305.1182; encontrado: 305.1191.

**Reacción de óxido de ciclopenteno (8) y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **8** (50 mg, 0.59 mmol) y **2** (500 mg, 2.97 mmol) en 5.9 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (327 mg, 1.31 mmol) y Zn (251 mg, 3.93 mmol) en 6.4 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **9** (91 mg, 60%) y **10** (12 mg, 8%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 1.20 mmol), **2** (399 mg, 2.40 mmol) y colidina (1.16 g, 9.50 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (603 μL, 4.75 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (59 mg, 0.24 mmol) y Zn (618 mg, 9.50 mmol) en 9.5 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **9** (105 mg, 35%) y **10** (19 mg, 6%).

*Datos espectroscópicos de 9:*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3519, 3059, 2955, 2870, 1735, 1450, 1307, 1151, 1093 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.0\text{-}2.2$  (m, 9 H), 2.2 (br s, 1 H), 3.19 (m, 2 H), 3.73 (dd,  $J_1 = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.4 \text{ Hz}$ ), 7.58 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.7$  (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 78.9 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.3 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 226 (2) [M<sup>+</sup>-28], 169 (6), 156 (6), 143 (41), 125 (14), 113 (31), 95 (100), 79 (43), 77 (63), 55 (63).

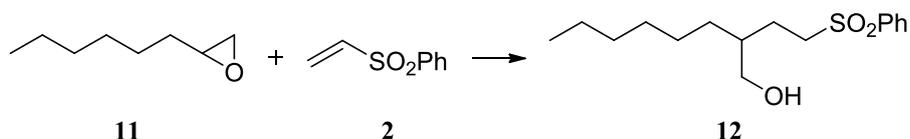
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NaS: 277.0869; encontrado: 277.0886.

*Datos espectroscópicos de 10:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.2\text{-}2.0$  (m, 10 H), 3.18 (m, 2 H), 4.12 (sa, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.91 (m, 2 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 74.1 (CH), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 139.4 (C) ppm.

**Reacción de 1,2-epoxioctano (11) y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (50 mg, 0.39 mmol) y **2** (327 mg, 1.94 mmol) en 3.9 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (214 mg, 0.86 mmol) y Zn (165 mg, 2.57 mmol) en 4.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **12** (80 mg, 69%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 0.78 mmol), **2** (262 mg, 1.56 mmol) y colidina (760 mg, 6.23 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (396  $\mu$ L, 3.11 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (39 mg, 0.15 mmol) y Zn (405 mg, 6.24 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **12** (74 mg, 32%).

*Datos espectroscópicos de 12:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3487, 2929, 2851, 1729, 1450, 1307, 1145 cm<sup>-1</sup>.

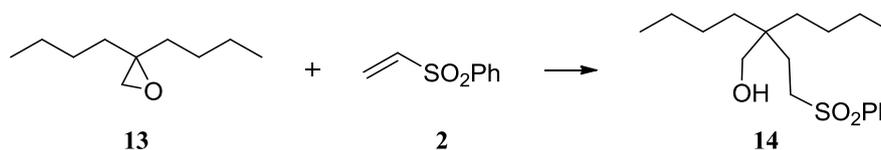
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.21 (br s, 10 H), 1.2-1.8 (m, 4 H), 3.17 (m, 2 H), 3.43 (dd,  $J_1$  = 6.2 Hz,  $J_2$  = 10.6 Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 11.0 Hz, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.90 (m, 2 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.3 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 251 (4) [M<sup>+</sup>-47], 213 (6), 202 (3), 175 (3), 157 (6), 143 (38), 125 (6), 109 (6), 97 (14), 83 (33), 69 (38), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NaS: 321.1495; encontrado: 321.1486.

**Reacción del epóxido **13** y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **13** (50 mg, 0.32 mmol) y **2** (269 mg, 1.60 mmol) en 3.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (176 mg, 0.70 mmol) y Zn (135 mg, 2.11 mmol) en 3.5 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **14** (75 mg, 72%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 0.64 mmol), **2** (215 mg, 1.28 mmol) y colidina (625 mg, 5.13 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (325  $\mu\text{L}$ , 2.56 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (333 mg, 5.13 mmol) en 5.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **14** (102 mg, 49%).

*Datos espectroscópicos de **14**:*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3526, 3065, 2935, 2870, 1735, 1456, 1307, 1151, 1093 \text{ cm}^{-1}$ .

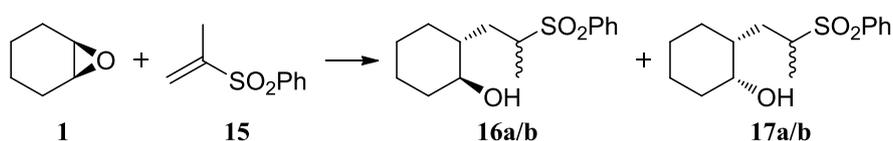
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.84$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 6 H), 1.0-1.2 (m, 12 H), 1.63 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 3.29 (br s, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.90 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.2$  ( $2\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $2\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $2\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $2\text{CH}_2$ ), 39.6 (C), 51.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 128.3 ( $2\text{CH}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}$ ), 133.9 (CH), 139.2 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 295 (2) [ $\text{M}^+ - 31$ ], 185 (3), 166 (3), 154 (36), 143 (28), 125 (8), 112 (13), 97 (36), 83 (30), 69 (47), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaS}$ : 349.1808; encontrado: 349.1811.

**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la vinilsulfona 15 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **1** (100 mg, 1.02 mmol) y **15** (371 mg, 2.04 mmol) en 10.2 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (437 mg, 6.72 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **16 a/b** y **17 a/b** (107 mg, 37%). La relación entre isómeros en la mezcla no pudo determinarse por HPLC ni GC, por lo que se determinó por el RMN de <sup>13</sup>C, y resultó ser de 73:27 a favor de **16a/b**.

*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.02 mmol) y **15** (927 mg, 5.09 mmol) en 10.2 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **16 a/b** y **17 a/b** (116 mg, 40%). La relación entre isómeros en la mezcla se determinó por el RMN de <sup>13</sup>C, y resultó ser de 67:33 a favor de **16a/b**.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **15** (927 mg, 5.09 mmol) y colidina (993 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517 μL, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. La cromatografía flash sobre gel de sílice del producto resultante usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **16 a/b** y **17 a/b** (86 mg, 30%). La relación entre isómeros en la mezcla se determinó por el RMN de <sup>13</sup>C, y resultó ser de 70:30 a favor de **16a/b**.

Al recromatografiar cuidadosamente algunas de las mezclas anteriores conseguimos aislar algunos miligramos del isómero más polar (**16b**), y esto,

unido a los experimentos de correlación de RMN de las mezclas nos permitió asignar los datos espectroscópicos a cada uno de los cuatro isómeros.

*Datos espectroscópicos del isómero 16a:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3439, 3067, 2929, 1720, 1644, 1455, 1298, 1147, 1071  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.25 (d, 3 H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.1-2.3 (m, 12H), 3.17 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (CH), 59.1 (CH), 76.3 (CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 133.7 (CH), 137.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 200 (1) [ $\text{M}^+$ -82], 183 (2), 170 (2), 158 (2), 141 (30), 123 (69), 107 (5), 97 (22), 81 (100), 67 (57), 55 (90).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ : 305.1182; encontrado: 305.1188.

*Datos espectroscópicos del isómero 16b:*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.23 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz), 0.8-2.0 (m, 12H), 3.20 (m, 2 H), 7.59 (m, 3 H), 7.87 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (CH), 57.8 (CH), 74.4 (CH), 129.0 (2CH), 129.1 (2CH), 133.5 (CH), 137.1 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos del isómero 17a:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.25 (d, 3 H), 1.1-2.0 (m, 12 H), 3.17 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H) ppm.

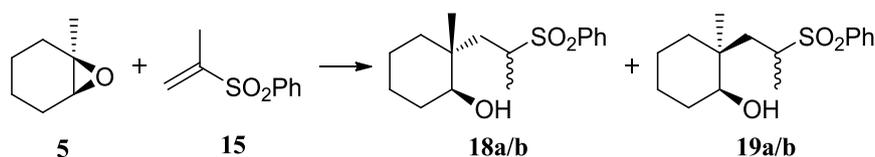
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 (CH), 58.0 (CH), 69.9 (CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 133.7 (CH), 137.4 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos del isómero 17b:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.25 (d, 3 H), 1.1-2.0 (m, 12 H), 3.17 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 (CH), 57.8 (CH), 67.1 (CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 133.7 (CH), 137.4 (C) ppm.

**Reacción del epóxido **5** y la vinilsulfona **15** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **5** (100 mg, 0.89 mmol) y **15** (324 mg, 1.78 mmol) en 4.4 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (245 mg, 0.98 mmol) y Zn (188 mg, 2.94 mmol) en 5.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a dos fracciones de una mezcla de los isómeros **18a/b** y **19 a/b** (161 mg, 63%) en distintas proporciones. La relación entre isómeros en la mezcla total se determinó por el RMN de  $^{13}\text{C}$ , y resultó ser de 85:15 a favor de **18a/b**.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **5** (100 mg, 0.89 mmol), **15** (324 mg, 1.78 mmol) y colidina (870 mg, 7.14 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (453  $\mu\text{L}$ , 3.17 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (45 mg, 0.18 mmol) y Zn (464 mg, 7.14 mmol) en 7.1 mL de THF. La cromatografía flash sobre gel de sílice del producto resultante usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **18 a/b** y **19 a/b** (126 mg, 48 %). La relación entre isómeros en la mezcla se determinó por el RMN de  $^{13}\text{C}$ , y resultó ser de 78:22 a favor de **16 a/b**.

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros **18a/b** y **19a/b**:*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3508, 3061, 2935, 1632, 1462, 1298, 1153, 1071 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.79$  (s, 6 H), 0.86 (s, 6 H), 1.26 (m, 12 H), 1.1-1.7 (m, 32 H), 2.1-2.6 (m, 8 H), 2.99 (s ancho 4 H), 3.0 - 3.5 (m, 8 H), 7.56 (m, 12 H), 7.85 (m, 8 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del isómero **18a**<sup>a</sup>:**  $\delta$  = 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 (C), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 (CH), 73.1 (CH), 129.2 (2CH), 129.4 (2CH), 133.9 (CH), 137.1 (C) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del isómero **18b**<sup>a</sup>:**  $\delta$  = 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 (C), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.5 (CH), 76.1 (CH), 128.5 (2CH), 130.2 (2CH), 134.0 (CH), 137.6 (C) ppm.

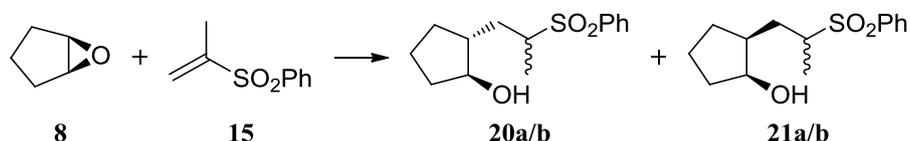
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del isómero **19a**<sup>a</sup>:**  $\delta$  = 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 (C), 56.3 (CH), 74.0 (CH), 128.3 (2CH), 130.2 (2CH), 133.3 (CH), 137.6 (C) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del isómero **19b**<sup>a</sup>:**  $\delta$  = 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 (C), 56.8 (CH), 76.7 (CH), 129.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 137.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 183 (4) [ $\text{M}^+ - 113$ ], 170 (5), 154 (28), 137 (42), 121 (17), 110 (35), 95 (100), 81 (57), 69 (79), 55 (99).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaS}$ : 319.1338; encontrado: 319.1348.

### **Reacción de óxido de ciclopenteno (**8**) y la vinilsulfona **15** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **8** (100 mg, 1.19 mmol) y **15** (433 mg, 2.38 mmol) en 12.0 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (655 mg, 2.62 mmol) y Zn (510 mg, 7.84 mmol) en 13.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una fracción en la que se identifica el isómero **21a** (7 mg, 2%), seguida de otra fracción mezcla de isómeros **21b** y **20a** (67 mg, 21%), seguida de otra fracción mezcla de isómeros **20a** y **20b** (82 mg, 26%) y seguida de otra fracción formada solamente por el isómero **20b** (16 mg, 5%). La relación de isómeros en la fracción de mezcla se determinó haciendo las

<sup>a</sup> El estudio cuidadoso de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de las mezclas obtenidas en cada reacción nos permitió asignar los datos a cada uno de los isómeros por separado.

integrales de las señales en el RMN de  $^1\text{H}$ . Teniendo en cuenta todas las fracciones, la relación de isómeros cis/trans es 10:90.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 1.20 mmol), **15** (433 mg, 2.38 mmol) y colidina (1.16 g, 9.50 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (603  $\mu\text{L}$ , 4.75 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (59 mg, 0.24 mmol) y Zn (618 mg, 9.50 mmol) en 9.5 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se obtiene una mezcla de isómeros **20 a/b** y **21 a/b** (127mg, 40%). La relación de isómeros en la mezcla se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de  $^1\text{H}$ , y resultó ser de 95:5 a favor de **20 a/b**.

*Datos espectroscópicos del isómero 21a (isómero cis menos polar):*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3487, 3059, 2942, 2877, 1722, 1450, 1300, 1151, 1086 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.29$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.4-1.9 (m, 7 H), 2.21 (m, 1H), 3.19 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.89 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 (CH), 59.1 (CH), 73.2 (CH), 129.1 (4CH), 133.5 (CH), 137.1 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 240 (2) [ $\text{M}^+ - 28$ ], 208 (2), 183 (1), 170 (4), 143 (30), 127 (31), 109 (80), 97 (10), 84 (28), 67 (100), 55 (77).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ : 291.1025; encontrado: 291.1016.

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 21b\* y 20a $^\dagger$ :*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.24^*$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H),  $1.25^\dagger$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.1-2.2 (m, 20H),  $3.10^*$  (m, 1H),  $3.33^\dagger$  (m, 1H),  $3.73^\dagger$  (dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 12.2$  Hz, 1H),  $4.09^*$  (m, 1H), 7.58 (m, 6H), 7.85 (m, 4H) ppm.

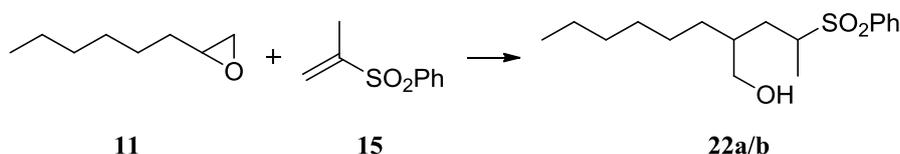
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.3^\dagger$  ( $\text{CH}_3$ ),  $14.6^*$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.8^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $22.0^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.3^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.2^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.5^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $34.0^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $35.1^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $35.3^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $42.6^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $44.7^\dagger$  (CH),  $59.1^\dagger$  (CH),  $59.5^*$  (CH),  $75.0^*$  (CH),  $79.2^\dagger$  (CH), 129.2 (4CH), 129.3 (4CH),  $133.8^\dagger$  (CH),  $133.9^*$  (CH), 137.3 (2C) ppm.

*Datos espectroscópicos del isómero 20b (isómero trans más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.25$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.0-1.9 (m, 9 H), 3.13 (m, 1 H), 3.79 (dd,  $J_1 = 5.7$  Hz,  $J_2 = 11.8$  Hz, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 13.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.78 ( $\text{CH}$ ), 58.8 ( $\text{CH}$ ), 79.1 ( $\text{CH}$ ), 129.0 (4 $\text{CH}$ ), 133.6 ( $\text{CH}$ ), 137.1 (C) ppm.

**Reacción de 1,2-epoxioctano (11) y la vinilsulfona 15 con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (50 mg, 0.39 mmol) y **15** (142 mg, 0.78 mmol) en 3.9 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (214 mg, 0.86 mmol) y Zn (165 mg, 2.57 mmol) en 4.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **22a/b** (35 mg, 29%). La composición de la mezcla se determina por RMN de  $^{13}\text{C}$ , y resulta ser de 45:55.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 0.78 mmol), **15** (289 mg, 1.56 mmol) y colidina (760 mg, 6.23 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (396  $\mu\text{L}$ , 3.11 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (39 mg, 0.15 mmol) y Zn (405 mg, 6.24 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se obtiene una mezcla de isómeros **22 a/b** (99 mg, 41%). La relación de isómeros en la mezcla se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de  $^1\text{H}$ , y resultó ser de 95:5 a favor de **20 a/b**. La composición de la mezcla se determina por RMN de  $^{13}\text{C}$ , y resulta ser de 45:55.

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 22 a\*/b $^\ddagger$ :*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.87$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.24 (m, 26H), 1.64 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 7.60 (m, 6H), 7.88 (m, 4H) ppm.

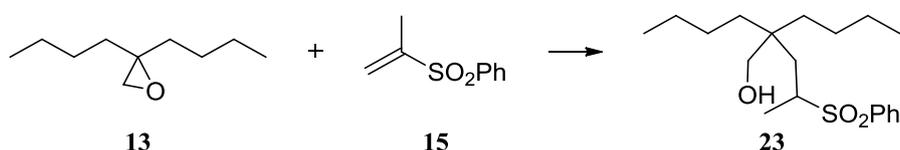
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.3$  (2 $\text{CH}_3$ ), 14.4 $^\ddagger$  ( $\text{CH}_3$ ), 14.5\* ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 (2 $\text{CH}_2$ ), 26.5\* ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 $^\ddagger$  ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 $^\ddagger$  ( $\text{CH}_2$ ), 29.8\* ( $\text{CH}_2$ ), 30.3\* ( $\text{CH}_2$ ), 31.6\*

(CH<sub>2</sub>), 31.7\* (CH<sub>2</sub>), 31.9 (2CH<sub>2</sub>), 32.3<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 38.0 (2CH), 58.2\* (CH), 58.6<sup>†</sup> (CH), 65.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 65.8\* (CH<sub>2</sub>), 129.3 (8CH), 133.8 (2CH), 137.4 (2C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 214 (6) [M<sup>+</sup>-98], 213 (33), 153 (8), 111 (49), 97 (100), 83 (49), 77 (24), 69 (41), 55 (64).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>NaS: 335.1651; encontrado: 335.1657.

### Reacción de 1,2-epoxioctano (23) y la vinilsulfona 15 con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **13** (100 mg, 0.64 mmol) y **15** (233 mg, 1.28 mmol) en 6.4 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (352 mg, 1.41 mmol) y Zn (180 mg, 2.82 mmol) en 7.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **23** (68 mg, 31%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 0.64 mmol), **15** (233 mg, 1.28 mmol) y colidina (624 mg, 5.13 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (325 μL, 2.56 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (328 mg, 5.12 mmol) en 5.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se obtiene una mezcla de isómeros **23** (126 mg, 54%).

*Datos espectroscópicos de 23:*

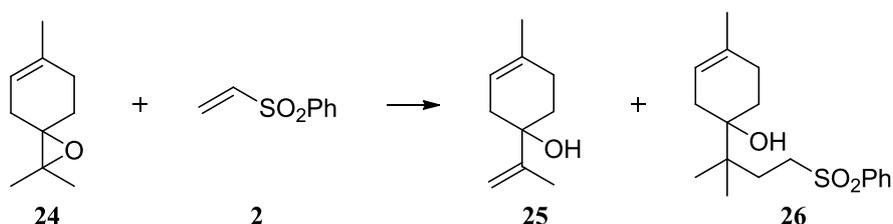
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3496, 3160, 2925, 2850, 1729, 1449, 1305, 1149 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.88 (m, 6H), 1.0-1.4 (m, 16H), 2.22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.6 Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (2CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (2CH<sub>2</sub>), 25.1 (2CH<sub>2</sub>), 34.0 (2CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (C), 56.2 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 129.4 (2CH), 134.0 (CH), 138.7 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>NaS: 363.1964; encontrado: 363.1948.

**Reacción del epóxido 24 y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **24** (100 mg, 0.67 mmol) y **15** (560 mg, 3.33 mmol) en 6.7 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (367 mg, 1.50 mmol) y Zn (191 mg, 2.93 mmol) en 7.3 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **25** (20 mg, 19%), seguido de **26** (65mg, 30%).

*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **24** (100 mg, 0.67 mmol) y **15** (560 mg, 3.33 mmol) en 6.7 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (367 mg, 1.50 mmol) y Zn (191 mg, 2.93 mmol) en 7.3 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **25** (43 mg, 42%) y **26** (50 mg, 23%).

*Datos espectroscópicos de 25:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.8-2.2 (m, 7H), 1.69 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.84 (s ancho 1H), 5.03 (s ancho 1H), 5.32 (s ancho 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 18.9 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (C), 109.9 (CH<sub>2</sub>), 118.5 (CH), 133.9 (C), 150.5 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na: 191.1042; encontrado: 191.1034.

*Datos espectroscópicos de 26:*

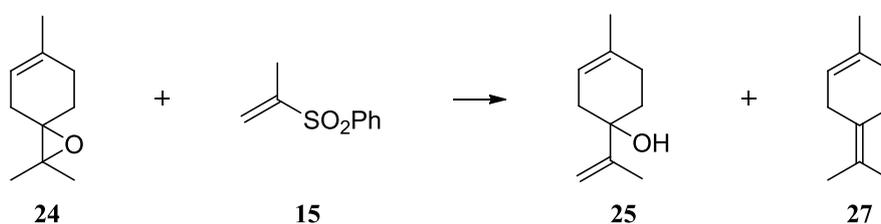
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.84 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.1-2.2 (m, 9H), 3.25 (m, 2H), 5.24 (s ancho 1H), 7.58 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 (C), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 74.2 (C), 118.4 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 134.3 (C), 139.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 322 (2) [ $\text{M}^+$ ], 239 (6), 211 (7), 143 (100), 125 (8), 111 (45), 91 (14), 70 (47), 55 (45).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$ : 345.1495; encontrado: 345.1490.

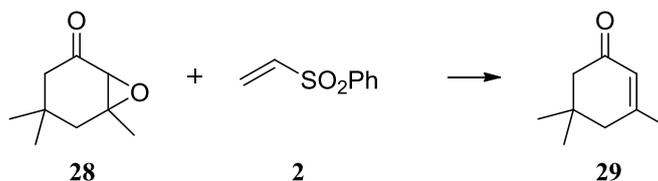
### Reacción del epóxido **24** y la vinilsulfona **15** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **24** (100 mg, 0.67 mmol), **15** (243 mg, 1.33 mmol) y colidina (646 mg, 5.33 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (338  $\mu\text{L}$ , 2.66 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (33 mg, 0.13 mmol) y  $\text{Zn}$  (347 mg, 5.33 mmol) en 5.3 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 se obtiene **27** (24 mg, 26%), cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las del terpinoleno comercial, seguido de **25** (18 mg, 17%).

### Reacción de óxido de isoforona (**28**) y fenilvinilsulfona (**2**) con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

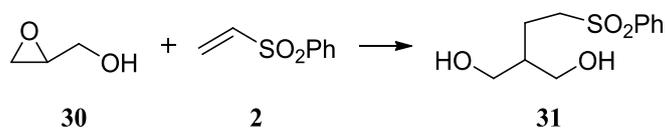
La aplicación del **PG1** para la reacción de **28** (100 mg, 0.65 mmol) y **2** (1.09 g, 6.50 mmol) en 6.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (357 mg, 1.43 mmol) y Zn (278 mg, 4.28 mmol) en 7.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  9:1 dio lugar a un producto identificado como **29** (60 mg, 67%), pues sus propiedades espectroscópicas coincidían con las de la isoforona comercial.

*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **28** (100 mg, 0.65 mmol) y **2** (1.09 g, 6.50 mmol) en 6.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (357 mg, 1.43 mmol) y Zn (278 mg, 4.28 mmol) en 7.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  9:1 dio lugar a un producto identificado como **29** (74 mg, 82%), pues sus propiedades espectroscópicas coincidían con las de la isoforona comercial.

La aplicación del **PG2** para la reacción de **28** (100 mg, 0.65 mmol) y **2** (545 mg, 3.24 mmol) en 6.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (357 mg, 1.43 mmol) y Zn (278 mg, 4.28 mmol) en 7.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  9:1 dio lugar a un producto identificado como **29** (70 mg, 78%), pues sus propiedades espectroscópicas coincidían con las de la isoforona comercial.

**Reacción de glicidol (30) y fenilvinilsulfona (2) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **30** (50 mg, 0.67 mmol) y **2** (567 mg, 3.37 mmol) en 6.7 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (371 mg, 1.48 mmol) y Zn (285 mg, 4.45 mmol) en 7.3 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano: $\text{AcOEt}$  3:7 dio lugar a **31** (10 mg, 6%).

Datos espectroscópicos de **31**:

**IR:**  $\nu = 3408, 2923, 1720, 1650, 1449, 1298, 1147 \text{ cm}^{-1}$ .

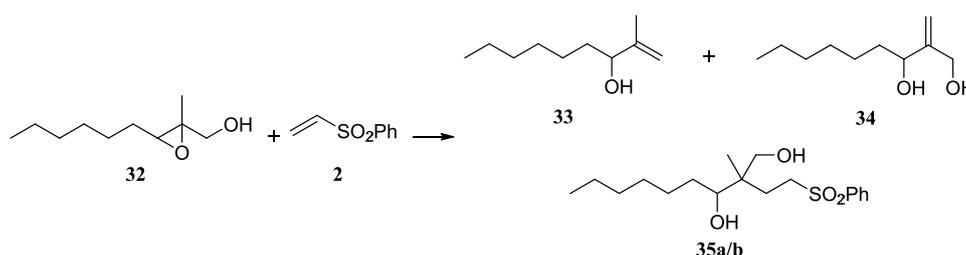
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.8\text{-}2.1$  (m, 5H), 3.21 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 3.71 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.2$  ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 (CH), 54.4 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.2 ( $2\text{CH}$ ), 129.6 ( $2\text{CH}$ ), 134.0 ( $2\text{CH}$ ), 139.2 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 285 (40) [ $\text{M}^+ + \text{Na} + \text{H}_2\text{O}$ ], 208 (7), 191 (15), 168 (13), 158 (29), 137 (72), 131 (45), 114 (32), 99 (29), 75 (100), 51 (46).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NaS}$ : 267.0661; encontrado: 267.0651.

**Reacción del epóxido **32** y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



Reacción estequiométrica. Adición inversa:

La aplicación del **PG2** para la reacción de **32** (100 mg, 0.58 mmol) y **2** (195 mg, 1.16 mmol) en 5.8 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (320 mg, 1.27 mmol) y Zn (249 mg, 3.84 mmol) en 6.4 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **33** (9 mg, 10%) seguido de **34** (15 mg, 15%) y de los isómeros **35a** (10 mg, 5%) y **35b** (74 mg, 37%).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **32** (80 mg, 0.46 mmol) y **2** (391 mg, 2.32 mmol) en 4.6 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (256 mg, 1.02 mmol) y Zn (199 mg, 3.07 mmol) en 5.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **33** (2 mg, 3%) seguido de **34** (5 mg, 6%) y los isómeros **35a** (31 mg, 19%) y **35b** (54 mg, 34%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **32** (100 mg, 0.58 mmol), **2** (195 mg, 1.16 mmol) y colidina (566 mg, 4.65 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (295  $\mu$ L, 2.32 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (29 mg, 0.12 mmol) y Zn (302 mg, 4.65 mmol) en 4.6 mL de THF. El trabajo de reacción proporcionó una mezcla compleja en la que fue imposible identificar ningún producto de acoplamiento.

*Datos espectroscópicos de 33:*

**IR:**  $\nu$ : 3432, 2957, 2926, 2859, 1468, 1381, 1074, 1040  $\text{cm}^{-1}$

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0.85 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H), 1.1-1.6 (m, 10 H), 1.22 (s, 3 H), 2.98 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H), 3.66 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13.7 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH), 60.9 (C), 65.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>H: 173.1536; encontrado: 173.1544.

*Datos espectroscópicos de 34:*

**IR:**  $\nu$ : 3353, 2932, 1449, 1034  $\text{cm}^{-1}$

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.2-1.6 (m, 10H), 4.16 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.23 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.12 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 74.7 (CH), 112.4 (CH<sub>2</sub>), 149.9 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na: 195.1355; encontrado: 195.1355.

*Datos espectroscópicos de 35a (isómero menos polar):*

**IR:**  $\nu$  = 3461, 2929, 2851, 1443, 1307, 1158, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.74 (s, 3H), 0.88 (m, 3H), 1.27 (m, 10H), 1.4-2.2 (m, 4H), 3.0-3.6 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.90 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (C), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 80.1 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.3 (C) ppm.

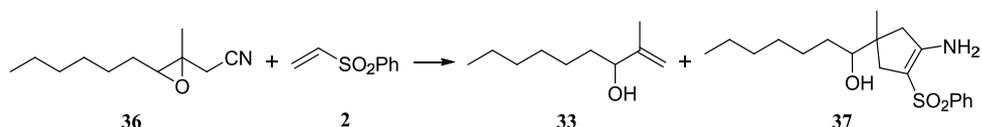
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>NaS: 365.1757; encontrado: 365.1754.

Datos espectroscópicos de **35b** (isómero más polar):

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.67 (s, 3H), 0.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (m, 10H), 1.91 (m, 2H), 2.94 (s ancho, 2H), 3.0-3.4 (m, 4H), 3.67 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (C), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.2 (C) ppm.

### Reacción del epóxido **36** y fenilvinilsulfona (**2**) con Cp<sub>2</sub>TiCl



Reacción estequiométrica. Adición inversa:

La aplicación del **PG2** para la reacción de **36** (100 mg, 0.55 mmol) y **2** (464 mg, 2.76 mmol) en 5.5 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (446 mg, 1.82 mmol) y Zn (237 mg, 3.65 mmol) en 9.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **33** (29 mg, 34%) seguido de **37** (42 mg, 22%).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **36** (50 mg, 0.28 mmol) y **2** (464 mg, 2.76 mmol) en 2.8 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (228 mg, 0.91 mmol) y Zn (118 mg, 1.82 mmol) en 3.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **33** (13 mg, 30%) seguido de **37** (23 mg, 24%).

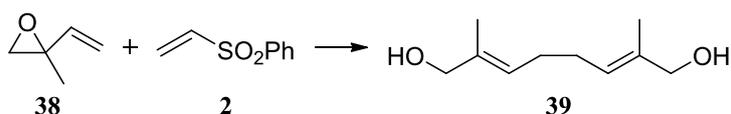
Datos espectroscópicos de **37**:

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.87 (m, 6H), 1.24 (m, 10H), 2.01 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 2.12 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 2.39 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 2.70 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 3.29 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.84 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (C), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 96.4 (C), 126.6 (2CH), 129.1 (2CH), 132.5 (CH), 142.5 (C), 156.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{19}H_{28}O_4NaS$ : 375.1600; encontrado: 375.1603.

**Reacción de 2-metil-2-viniloxirano (38) y fenilvinilsulfona (2) con  $Cp_2TiCl$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **38** (100 mg, 1.19 mmol) y **2** (399 mg, 2.38 mmol) en 11.0 mL de THF con el  $Cp_2TiCl$  resultante de la mezcla de  $Cp_2TiCl_2$  (654 mg, 2.61 mmol) y Zn (510 mg, 7.84 mmol) en 13.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 2:8 dio lugar a **39** (99 mg, 99%).

*Datos espectroscópicos de 39:*

**IR:**  $\nu$  3351, 2923, 1449, 1021  $cm^{-1}$

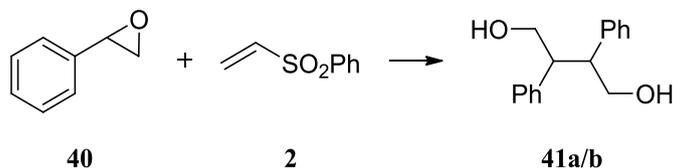
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.65 (s, 6H), 2.0-2.2 (m, 4H), 4.00 (m, 4H) 5.40 (s ancho 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13.7 (2CH<sub>3</sub>), 27.4 (2CH<sub>2</sub>), 68.9 (2CH<sub>2</sub>), 125.7 (2CH), 134.9 (2C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 134 (4) [ $M^+ - 36$ ], 119 (4), 94 (7), 84 (54), 68 (100), 55 (41).

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{10}H_{18}O_2Na$ : 193.1199; encontrado: 193.1202.

**Reacción de óxido de estireno (40) y fenilvinilsulfona (2) con  $Cp_2TiCl$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **40** (100 mg, 0.80 mmol) y **2** (280 mg, 1.66 mmol) en 8.0 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (458 mg, 1.83 mmol) y Zn (357 mg, 5.49 mmol) en 9.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 1:1 dio lugar a la mezcla de isómeros **41 a/b** (56 mg, 27%).

Al recromatografiar cuidadosamente la mezcla anterior conseguimos aislar algunos miligramos de cada isómero, lo que nos permite describirlos por separado.

*Datos espectroscópicos del isómero menos polar 41a:*

**IR:**  $\nu$  3348, 2913, 1443, 1064  $\text{cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3.13 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 7.2-7.4 (m, 10H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  50.6 (2CH), 65.5 (2 $\text{CH}_2$ ), 127.1 (2CH), 128.3 (4CH), 128.8 (4CH), 140.7 (2C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 224 (2) [ $\text{M}^+-18$ ], 206 (3), 194 (8), 176 (6), 165 (6), 120 (31), 104 (100), 91 (65), 77 (6), 51 (16).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ : 265.1199; encontrado: 265.1219.

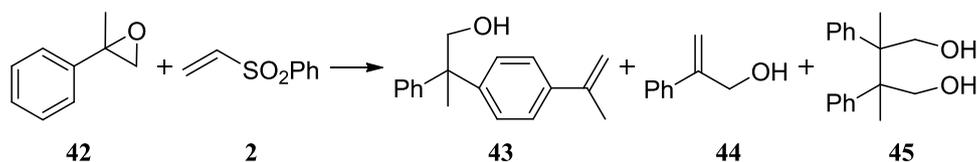
*Datos espectroscópicos del isómero más polar 41b:*

**IR:**  $\nu$  3351, 2910, 1443, 1065  $\text{cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 3.25 (2H, m), 3.96 (4H, m), 6.9-7.3 (10H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 50.9 (2CH), 65.4 (2 $\text{CH}_2$ ), 126.3 (2CH), 127.2 (4CH), 128.3 (4CH), 140.5 (2C) ppm.

**Reacción del epóxido 42 y fenilvinilsulfona (2) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **42** (100 mg, 0.74 mmol) y **2** (251 mg, 1.49 mmol) en 7.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (410 mg, 1.64 mmol) y Zn (320 mg, 4.92 mmol) en 8.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 3:7 dio lugar a **43** (7 mg, 9%), seguido del hidroxilo insaturado **44** (11 mg, 11%) y seguido del diol **45** (34 mg, 34%).

*Datos espectroscópicos de 43:*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3384, 2980, 1445, 1042 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.88$  (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.10 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 9H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 48.5 (C), 70.8 ( $\text{CH}_2$ ), 112.1 ( $\text{CH}_2$ ), 125.3 (2CH), 126.3 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 139.1 (C), 142.7 (C), 145.7 (C), 146.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 221 (100) [ $\text{M}^+ - 31$ ], 203 (12), 179 (8), 145 (15), 131 (13), 115 (38), 105 (29), 91 (26), 77 (68), 51 (37).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ONa}$ : 275.1512; encontrado: 275.1515.

*Datos espectroscópicos de 44:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.11$  (s ancho 1H), 4.54 (s ancho 2H), 5.35 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.29 (m, 5H) ppm.

*Datos espectroscópicos de 45:*

**IR:**  $\nu 3382, 2973, 1449, 1046 \text{ cm}^{-1}$

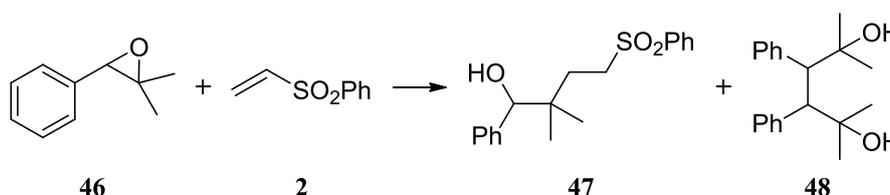
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta 1.40$  (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.70 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.9-7.4 (m, 10H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta 19.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 (C), 49.2 (C), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 67.6 ( $\text{CH}_2$ ), 125.3 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 141.8 (C), 141.9 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 193 (32) [ $\text{M}^+ - 77$ ], 118 (37), 105 (12), 91 (10), 75 (100), 58 (8).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ : 293.1512, encontrado: 293.1498.

**Reacción del epóxido 46 y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



Reacción estequiométrica. Adición directa:

La aplicación del **PG1** para la reacción de **46** (100 mg, 0.67 mmol) y **2** (227 mg, 1.35 mmol) en 6.7 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (372 mg, 1.49 mmol) y Zn (290 mg, 4.46 mmol) en 7.4 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 3:7 dio lugar a **47** (38 mg, 18%) seguido de **48** (63 mg, 62%).

Datos espectroscópicos de **47**:

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3500, 3065, 2929, 2864, 1722, 1450, 1300, 1151, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.82 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 4.37 (s, 1 H), 7.26 (m, 4 H), 7.59 (m), 7.90 (m, 2 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.9 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (C), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 81.2 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (CH), 128.0 (2CH), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 139.3 (C), 141.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 254 (3) [M<sup>+</sup>-64], 211 (6), 195 (2), 143 (100), 125 (8), 107 (28), 105 (9), 79 (36), 70 (51), 55 (42).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 341.1182; encontrado: 341.1172.

Datos espectroscópicos de **48**:

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3316, 2960, 1455, 1380, 1134 cm<sup>-1</sup>.

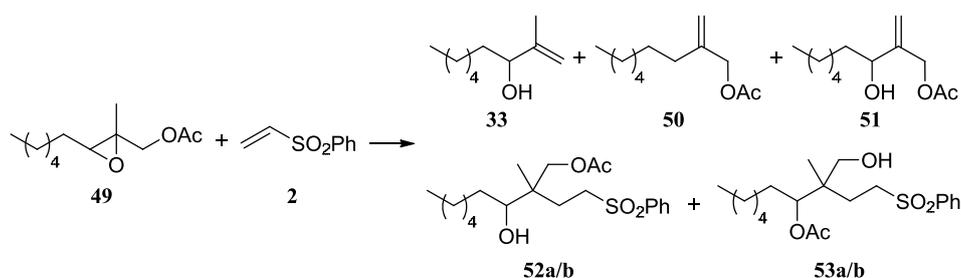
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.79 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 7.1-7.5 (m, 10H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 26.5 (2CH<sub>3</sub>), 30.9 (2CH<sub>3</sub>), 58.1 (2CH), 74.7 (2C), 126.9 (2CH), 127.3 (3CH), 128.1 (2CH), 128.4 (3CH), 141.9 (2C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 262 (1) [M<sup>+</sup>-36], 247 (1), 222 (8), 207 (10), 193 (4), 182 (7), 165 (5), 144 (4), 129 (8), 117 (6), 104 (9), 91 (17), 77 (6), 59 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na: 321.1825, encontrado: 321.1824.

**Reacción del epóxido 49 y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



Reacción estequiométrica. Adición inversa:

La aplicación del **PG2** para la reacción de **49** (214 mg, 1.00 mmol) y **2** (840 mg, 5.00 mmol) en 2.0 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (625 mg, 2.50 mmol) y Mn (440 mg, 8.00 mmol) en 19.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **33** (19 mg, 12%) seguido de **50** (28mg, 14%) y **51** (9 mg, 4%). Posteriormente, una mezcla hexano:AcOEt 1:1 dio lugar al isómero **52a** (51 mg, 13%) seguido de la mezcla de isómeros **53 a/b** (114 mg, 30%) y finalmente del isómero **52b** (23 mg, 6%).

Datos espectroscópicos de **50**:

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.82 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 12H), 2.07 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.12 (s ancho, 1H), 5.18 (s ancho, 1H) ppm.

Datos espectroscópicos de **51**:

**IR:** ν̃ = 3436, 2929, 2857, 1742, 1461, 1373, 1238, 1038, 912 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.87 (m, 3H), 1.1-1.6 (m, 10H), 2.08 (s, 3H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.14 (s ancho, 1H), 5.20 (s ancho, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 73.5 (CH), 113.6 (CH<sub>2</sub>), 146.2 (C), 170.8 (C) ppm.

**MS (EI):** m/z (%) = 196 (1) [M<sup>+</sup>-18], 154 (1), 129 (50), 113 (6), 97 (21), 87 (95), 69 (55), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na: 237.1461, encontrado: 237.1461.

*Datos espectroscópicos de 52a (isómero menos polar):*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.84 (s, 3H), 0.88 (m, 3H), 1.2-2.0 (m, 13H), 2.00 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.90 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 75.4 (CH<sub>2</sub>), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.2 (C), 171.3 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>S: 385.2043; encontrado: 385.2052.

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 53 a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.76<sup>†</sup> (s, 3H), 0.85\* (s, 3H), 0.82 (m, 6H), 1.0-1.9 (m, 24H), 2.01\* (s, 3H), 2.03<sup>†</sup> (s, 3H), 2.59<sup>†</sup> (s ancho, 1H), 2.98\* (s ancho, 1H), 3.0-3.4 (m, 8H), 4.82 (m, 2H), 7.59 (m, 6H), 7.87 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (2CH<sub>3</sub>), 16.9<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 19.4\* (CH<sub>3</sub>), 21.0 (2CH<sub>3</sub>), 22.7\* (CH<sub>2</sub>), 22.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 26.4 (2CH<sub>2</sub>), 27.6\* (CH<sub>2</sub>), 28.6<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 29.1\* (CH<sub>2</sub>), 29.2 (2CH<sub>2</sub>), 29.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 31.9 (2CH<sub>2</sub>), 40.7\* (C), 41.4<sup>†</sup> (C), 51.9\* (CH<sub>2</sub>), 52.0<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 66.3\* (CH<sub>2</sub>), 66.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 76.3<sup>†</sup> (CH), 76.7\* (CH), 128.2 (4CH), 129.5 (4CH), 133.9 (2CH), 139.1\* (C), 139.2<sup>†</sup> (C), 171.9\* (C), 172.4<sup>†</sup> (C) ppm.

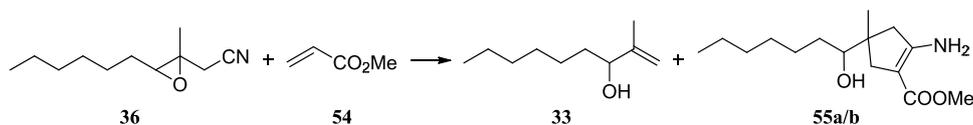
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>S: 385.2043; encontrado: 385.2058.

*Datos espectroscópicos de 52b (isómero más polar):*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.75 (s, 3H), 0.81 (m, 3H), 1.0-2.6 (m, 13H), 1.99 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 3H), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 12.0 Hz), 7.60 (m, 3H), 7.83 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (CH), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 171.3 (C) ppm.

**Reacción del epóxido 36 y acrilato de metilo (54) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **36** (100 mg, 0.55 mmol) y **54** (250  $\mu$ L, 2.76 mmol) en 5.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (456 mg, 1.82 mmol) y Zn (237 mg, 3.65 mmol) en 7.3 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **33** (31 mg, 36%) seguido de la mezcla de isómeros **55 a/b** (33 mg, 22%).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **36** (50 mg, 0.28 mmol) y **54** (250  $\mu$ L, 2.80 mmol) en 2.8 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (228 mg, 0.92 mmol) y Zn (118 mg, 1.85 mmol) en 3.7 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **33** (14 mg, 33%) seguido de la mezcla de isómeros **54 a/b** (18 mg, 24%).

Al recromatografiar cuidadosamente de forma conjunta las mezclas anteriormente descritas conseguimos separar los dos isómeros para poder describirlos adecuadamente.

*Datos espectroscópicos de 55a (isómero menos polar):*

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3451, 3360, 2934, 2855, 1735, 1668, 1552, 1461, 1260 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.2-1.7 (m, 13H), 2.00 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 2.23 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 43.5 (C), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 50.2 ( $\text{CH}_3$ ), 78.4 (CH), 93.4 (C), 159.9 (C), 168.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 269 (7) [ $\text{M}^+$ , 7], 238 (8), 220 (5), 180 (11), 166 (14), 154 (100), 140 (15), 122 (36), 115 (90), 94 (37), 83 (25), 67 (20), 55 (65).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{NaS}$ : 374.1760; encontrado: 374.1746.

*Datos espectroscópicos de 55b (isómero más polar):*

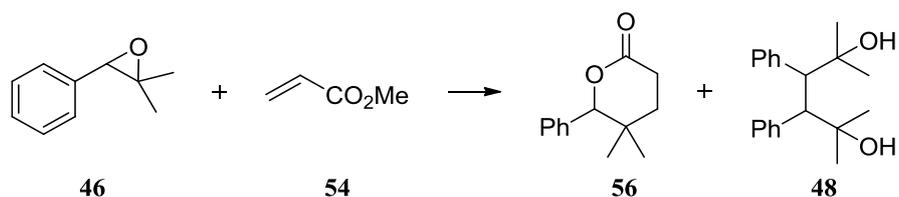
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3458, 3380, 2936, 2860, 1739, 1669, 1632, 1462, 1298 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.2-1.7 (m, 13H), 2.10 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 2.17 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.69 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 (C), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.2 ( $\text{CH}_3$ ), 78.8 (CH), 93.2 (C), 160.1 (C), 168.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 269 (4) [ $M^+$ ], 252 (1), 238 (4), 212 (1), 180 (6), 166 (9), 154 (53), 140 (9), 122 (26), 115 (100), 94 (25), 83 (27), 67 (13), 55 (38).

**Reacción del epóxido 46 y acrilato de metilo (54) con  $Cp_2TiCl$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **46** (100 mg, 0.67 mmol) y **54** (0.60 mL, 6.70 mmol) en 6.7 mL de THF con el  $Cp_2TiCl$  resultante de la mezcla de  $Cp_2TiCl_2$  (372 mg, 1.49 mmol) y Zn (290 mg, 4.46 mmol) en 7.4 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 3:7 dio lugar a **56** (50 mg, 36%) seguido de **48** (40 mg, 40%).

*Datos espectroscópicos de 56:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2948, 1720, 1266, 1033  $cm^{-1}$ .

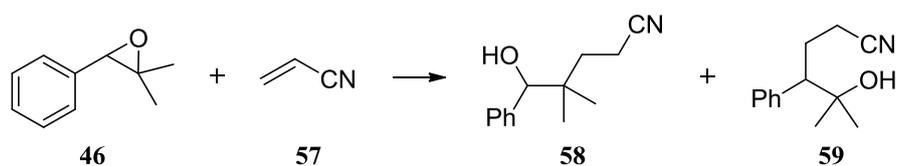
**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.86 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 5.08 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 19.3 ( $CH_3$ ), 26.7 ( $CH_3$ ), 27.5 ( $CH_2$ ), 33.2 (C), 34.2 ( $CH_2$ ), 89.1 (CH), 127.4 (2CH), 127.7 (2CH), 128.1 (CH), 136.2 (C), 171.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 144 (5) [ $M^+-48$ ], 107 (36), 105 (31), 79 (16), 70 (100), 56 (81).

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{13}H_{16}O_2Na$ : 227.1042, encontrado: 227.1047.

**Reacción del epóxido **46** y acetonitrilo (**57**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **46** (100 mg, 0.67 mmol) y acrilato de metilo **57** (0.44 mL, 6.70 mmol) en 6.7 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (372 mg, 1.49 mmol) y Zn (290 mg, 4.46 mmol) en 7.4 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 3:7 dio lugar a **58** (31 mg, 26%) seguido de **59** (53 mg, 44%).

*Datos espectroscópicos de **58**:*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.89 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.6-2.5 (m, 4H), 4.44 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 12.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 (C), 80.9 (CH), 120.7 (C), 127.6 (2CH), 127.8 (CH), 127.9 (2CH), 141.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 226.1208, encontrado: 226.1209.

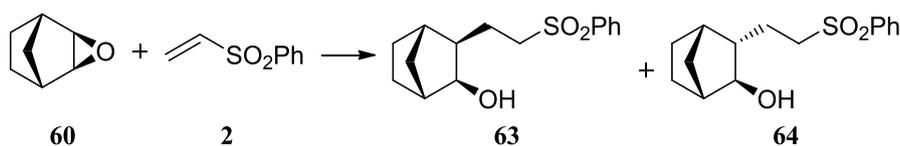
*Datos espectroscópicos de **59**:*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.9-2.8 (m, 5H), 7.2-7.4 (m, 5H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 15.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 (CH), 72.4 (C), 119.6 (C), 127.4 (2CH), 128.6 (3CH), 138.9 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 226.1208; encontrado: 226.1212.

**Reacción de *exo*-2,3-epoxinorborneno (60) y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **60** (50 mg, 0.45 mmol) y **2** (382 mg, 2.27 mmol) en 4.5 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (250 mg, 1.00 mmol) y Zn (192 mg, 3.00 mmol) en 5.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **63** (80 mg, 63%) seguido de **64** (16 mg, 12%).

*Datos espectroscópicos de 63:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3506, 2955, 2877, 1722, 1450, 1307, 1151, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.9-2.0 (m, 12H), 3.10 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH), 45.4 (CH), 47.7 (CH), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 75.9 (CH), 128.2 (2CH), 129.4 (2CH), 133.7 (CH), 139.6 (C) ppm.

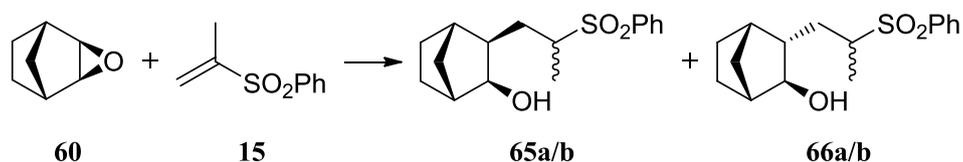
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NaS: 303.1025; encontrado: 303.1018.

*Datos espectroscópicos de 64:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.9-2.1 (m, 11 H), 3.12 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>-S, CH-OH), 7.59 (m, 3 H, Ph), 7.92 (m, 2 H, Ph) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH), 45.3 (CH), 51.1 (CH), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 80.9 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.6 (C) ppm.

**Reacción de *exo*-2,3-epoxinorborneno (**60**) y la sulfona **15** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **60** (100 mg, 0.90 mmol) y **15** (330 mg, 1.81 mmol) en 9.0 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (499 mg, 1.90 mmol) y Zn (390 mg, 6.00 mmol) en 10.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **65a** (21 mg, 8%) seguido de una mezcla equimolecular de los isómeros **65 a/b** (57 mg, 21%), seguido de **66a** (9 mg, 3%) y seguido de **66b** (7 mg, 3%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **60** (100 mg, 0.90 mmol), **15** (330 mg, 1.81 mmol) y colidina (884 mg, 7.26 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (461  $\mu\text{L}$ , 3.63 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (45 mg, 0.18 mmol) y Zn (472 mg, 7.26 mmol) en 3.6 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se obtuvo **65a** (33 mg, 12%) seguido de **65b** (24 mg, 9%), seguido de **66a** (10 mg, 4%).

*Datos espectroscópicos de 65a (isómero *exo* menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.9-2.2 (m, 12H), 1.32 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.88 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 (CH), 45.3 (CH), 45.7 (CH), 59.3 (CH), 76.1 (CH), 129.1 (2CH), 129.2 (2CH), 133.6 (CH), 137.8 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ : 317.1182; encontrado: 317.1180.

*Datos espectroscópicos de 65b (isómero *exo* más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.9-2.1 (m, 12H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.88 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $24.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $32.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $40.5$  ( $\text{CH}$ ),  $45.3$  ( $\text{CH}$ ),  $45.9$  ( $\text{CH}$ ),  $60.1$  ( $\text{CH}$ ),  $76.4$  ( $\text{CH}$ ),  $129.2$  ( $4\text{CH}$ ),  $133.7$  ( $\text{CH}$ ),  $137.7$  (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 66a (isómero endo menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.8$ - $2.2$  (m, 12H),  $1.29$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H),  $3.12$  (s ancho, 1H),  $3.16$  (m, 1H),  $7.59$  (m, 3H),  $7.89$  (m, 2H) ppm.

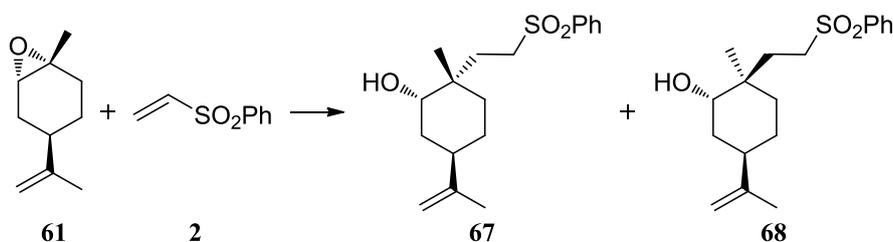
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $25.2$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $36.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $40.7$  ( $\text{CH}$ ),  $45.7$  ( $\text{CH}$ ),  $49.4$  ( $\text{CH}$ ),  $59.7$  ( $\text{CH}$ ),  $80.9$  ( $\text{CH}$ ),  $129.2$  ( $2\text{CH}$ ),  $129.3$  ( $2\text{CH}$ ),  $133.8$  ( $\text{CH}$ ),  $137.5$  (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 66b (isómero endo más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.8$ - $2.2$  (m, 12H),  $1.27$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H),  $3.07$  (m, 1H),  $3.21$  (s ancho, 1H),  $7.70$  (m, 3H),  $7.89$  (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 13.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $25.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $36.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $38.6$  ( $\text{CH}$ ),  $45.3$  ( $\text{CH}$ ),  $48.9$  ( $\text{CH}$ ),  $59.4$  ( $\text{CH}$ ),  $81.3$  ( $\text{CH}$ ),  $129.3$  ( $2\text{CH}$ ),  $129.6$  ( $2\text{CH}$ ),  $133.9$  ( $\text{CH}$ ),  $137.3$  (C) ppm.

### Reacción del epóxido 61 y fenilvinilsulfona (2) con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **61** (100 mg, 0.66 mmol) y **2** (221 mg, 1.31 mmol) en 6.6 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (362 mg, 1.45 mmol) y Zn (278 mg, 4.34 mmol) en 7.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **67** (10 mg, 5%), seguido de una mezcla de **67** y **68** (127 mg, 60%) y seguida de **68** (32 mg, 15%). La relación entre ambos isómeros en la mezcla se determinó por GC-MS, y resultó ser de 74:26 a favor de **68**.

Datos espectroscópicos de **67**:

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3532, 3065, 2929, 2851, 1638, 1450, 1294, 1158, 1093, 891, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.85 (s, 3H), 1.2-2.2 (m, 10H), 1.70 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.52 (s ancho, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 (C), 38.1 (CH), 51.8 ( $\text{CH}_2$ ), 72.2 (CH), 108.9 ( $\text{CH}_2$ ), 128.3 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.4 (C), 149.8 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$ : 345.1495; encontrado: 345.1474.

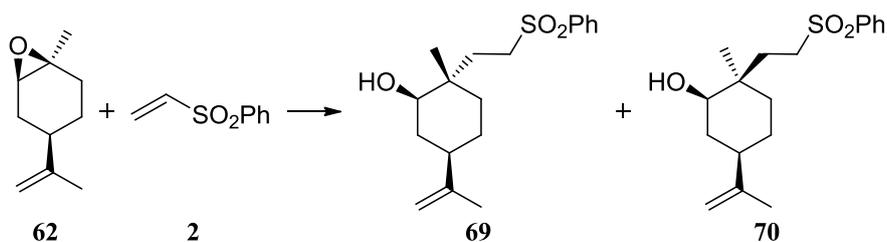
Datos espectroscópicos de **68**:

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3532, 3065, 2929, 2851, 1638, 1450, 1294, 1158, 1093, 891, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.85 (s, 3H), 1.1-2.2 (m, 10H), 1.63 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J_1$  = 8.0 Hz,  $J_2$  = 9.4 Hz, 2H), 3.48 (s ancho, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 37.8 (CH), 51.9 ( $\text{CH}_2$ ), 73.1 (CH), 109.4 ( $\text{CH}_2$ ), 128.3 (2CH), 129.6 (2CH), 134.0 (CH), 139.1 (C), 149.1 (C) ppm.

**Reacción del epóxido **62** y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



Reacción estequiométrica. Adición directa:

La aplicación del **PG1** para la reacción de **61** (100 mg, 0.66 mmol) y **2** (221 mg, 1.31 mmol) en 6.6 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (362 mg, 1.45 mmol) y Zn (278 mg, 4.34 mmol) en 7.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **69** (7 mg, 3%) seguido de una mezcla de **69** y **70** (145 mg, 68%), seguida de **70** (20 mg, 9%). La relación entre ambos

isómeros en la mezcla se determinó por GC-MS, y resultó ser de 72:28 a favor de **69**.

*Datos espectroscópicos de 69:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3532, 3065, 2929, 2851, 1638, 1450, 1294, 1158, 1093, 891, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (s, 3H), 1.1-1.9 (m, 10H), 1.68 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.90 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $2\text{CH}_2$ ), 37.7 (C), 44.1 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 76.1 (CH), 109.1 ( $\text{CH}_2$ ), 128.2 ( $2\text{CH}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}$ ), 133.9 (CH), 139.4 (C), 149.0 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}$ : 323.1675; encontrado: 323.1684.

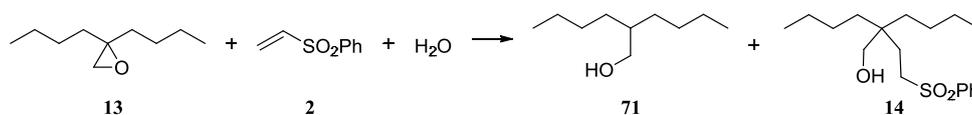
*Datos espectroscópicos del isómero 70:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (s, 3 H), 1.0-1.9 (m, 10H), 1.67 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J_1 = 4.6$  Hz,  $J_2 = 12.7$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 11.6$  Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 (C), 44.3 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 78.5 (CH), 109.3 ( $\text{CH}_2$ ), 128.3 ( $2\text{CH}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}$ ), 133.8 (CH), 139.3 (C), 148.7 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$ : 345.1495; encontrado: 345.1474.

### Reacción del epóxido **13**, fenilvinilsulfona (**2**) y agua con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **13** (156 mg, 1.00 mmol), **2** (840 mg, 5.00 mmol) y agua (180  $\mu\text{L}$ , 10 mmol) en 2.0 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (625 mg, 2.50 mmol) y Mn (440 mg, 8.00 mmol) en 19.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **71** (24 mg, 15%) seguido de **14** (205 mg, 63%).

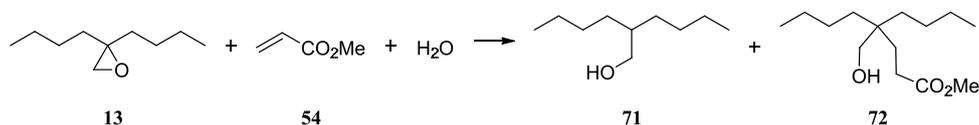
*Datos espectroscópicos de 71:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89 (m, 6H), 1.28 (m, 12H), 1.3-1.5 (m, 2H), 3.54 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 16.4 (2CH<sub>3</sub>), 23.3 (2CH<sub>2</sub>), 29.2 (2CH<sub>2</sub>), 30.8 (2CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH), 65.9 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>ONa: 181.1562; encontrado: 181.1567.

**Reacción del epóxido 13, acrilato de metilo (54) y agua con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

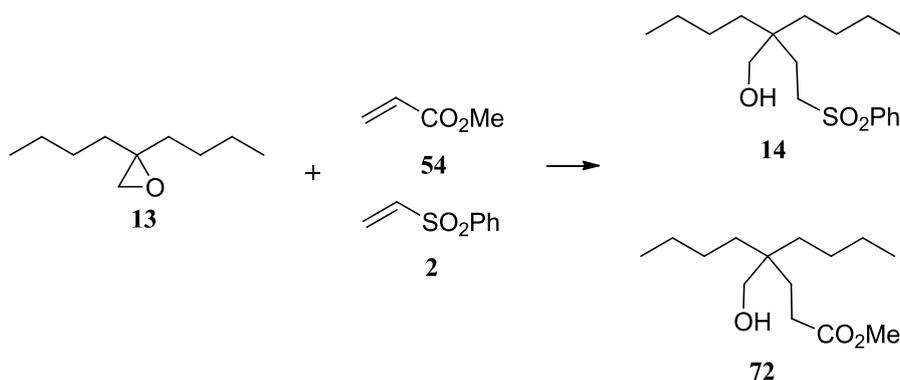
La aplicación del **PG2** para la reacción de **13** (156 mg, 1.00 mmol), **54** (453  $\mu$ L, 5.00 mmol) y agua (180  $\mu$ L, 10 mmol) en 2.0 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (625 mg, 2.50 mmol) y Mn (440 mg, 8.00 mmol) en 19.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **71** (28 mg, 18%) seguido de **72** (163 mg, 67%).

*Datos espectroscópicos de 72:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89 (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 12H), 1.58 (dd,  $J_1$  = 7.4 Hz,  $J_2$  = 9.0 Hz, 2H), 2.87 (s ancho, 1H), 2.27 (dd,  $J_1$  = 8.2 Hz,  $J_2$  = 8.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.67 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (2CH<sub>3</sub>), 23.8 (2CH<sub>2</sub>), 25.3 (2CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (2CH<sub>2</sub>), 39.6 (C), 51.9 (CH), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 175.5 (C) ppm.

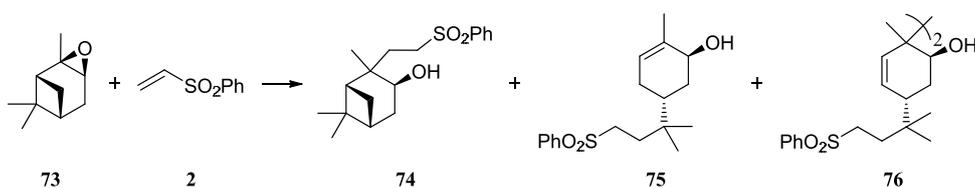
**Reacción del epóxido **13**, acrilato de metilo (**54**) y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **13** (100 mg, 0.64 mmol), **2** (538 mg, 3.20 mmol) y **54** (290  $\mu\text{L}$ , 3.20 mmol) en 6.4 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (352 mg, 1.41 mmol) y Zn (275 mg, 4.23 mmol) en 7.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **72** (58 mg, 37%) seguido de **14** (88 mg, 42%).

**Reacción de óxido de  $\alpha$ -pineno (**73**) y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Operando en una bolsa de argón se añade  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (50 mg, 0.33 mmol) sobre una disolución formada por **73** (152 mg, 1.00 mmol), **2** (1.68 g, 10.00 mmol), colidina-HCl (1.11 g, 7.00 mmol) y Mn (440 mg, 8.00 mmol) en 20.0 mL de THF previamente desoxigenado. La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente

durante 24 h. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa de HCl 2M y se agita de nuevo durante 30 min. A continuación se decanta la mezcla y la fase acuosa se extrae tres veces con Et<sub>2</sub>O. Finalmente, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl<sub>s</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flas usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose **74** (6 mg, 2%), seguido de **75** (167mg, 52%) y **76** (2 mg, 6%).

*Datos espectroscópicos de 74:*

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.98 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.8-2.1 (m, 8H), 1.21 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.7 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (C), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (C), 52.3 (CH), 52.6 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (CH), 127.9 (2CH), 129.3 (2CH), 133.5 (CH), 139.17 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NaS: 345.1494; encontrado: 345.1496.

*Datos espectroscópicos de 75:*

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3506, 3065, 2961, 2877, 1722, 1450, 1307, 1151, 1086, 749 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.81 (s, 6 H), 1.0-2.0 (m, 8 H), 1.74 (s, 3 H), 3.06 (m, 2 H), 3.98 (s ancho 1 H), 5.50 (s ancho 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.89 (m, 2 H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (C), 35.3 (CH), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH), 125.7 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 134.4 (C), 139.4 (C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 305 (10) [M<sup>+</sup>-17], 211 (9), 143 (100), 135 (21), 119 (13), 111 (52), 91 (19), 77 (54), 67 (11), 55 (26).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NaS 345.1495; encontrado: 345.1509.

*Datos espectroscópicos de 76:*

**IR:**  $\nu$  = 3474, 2961, 2870, 1709, 1450, 1307, 1145 cm<sup>-1</sup>.

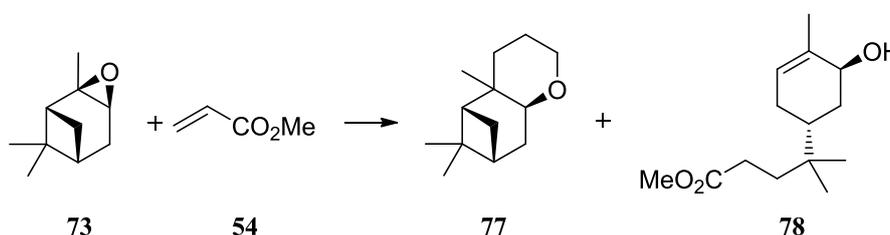
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.86 (s, 15H), 1.06 (s, 3H), 1.82 (m, 8H), 2.03 (m 2H), 3.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 4.06 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.61 (m, 8H), 7.90 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 16.3 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (C), 36.7 (C), 43.4 (CH), 43.6 (CH), 44.9 (C), 45.1 (C), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 66.4

(CH), 69.8 (CH), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.2 (2CH), 129.6 (4CH), 133.9 (2CH), 134.6 (CH), 136.7 (CH), 139.3 (C), 139.4 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{36}H_{50}O_6NaS_2$ : 665.2941; encontrado: 665.2911.

### Reacción de óxido de $\alpha$ -pineno (**73**) y acrilato de metilo (**54**) con $Cp_2TiCl$



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **73** (100 mg, 0.66 mmol) y **54** (2.72 mL, 30.00 mmol) en 3.0 mL de THF con el  $Cp_2TiCl$  resultante de la mezcla de  $Cp_2TiCl_2$  (542 mg, 2.17 mmol) y Zn (256 mg, 3.94 mmol) en 9.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 3:7 dio lugar a **77** (19 mg, 14%) seguido de **78** (88 mg, 56%).

*Datos espectroscópicos de 77:*

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.99 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.3-2.5 (m, 10H), 4.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 24.4 ( $CH_3$ ), 26.4 ( $CH_3$ ), 27.1 ( $CH_2$ ), 27.6 ( $CH_2$ ), 28.2 ( $CH_3$ ), 33.7 ( $CH_2$ ), 34.5 ( $CH_2$ ), 38.9 (C), 39.3 (CH), 39.8 (C), 52.8 (CH), 80.0 (CH), 174.5 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{13}H_{20}O_2Na$ : 231.1355; encontrado: 231.1361.

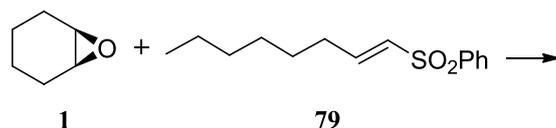
*Datos espectroscópicos de 78:*

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.80 (s, 6H), 1.72 (s, 3H), 0.9-2.2 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (s ancho, 1H), 5.51 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 21.0 ( $CH_3$ ), 24.3 ( $CH_3$ ), 24.4 ( $CH_3$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 32.8 ( $CH_2$ ), 34.0 (C), 35.1 ( $CH_2$ ), 35.4 (CH), 51.8 ( $CH_3$ ), 68.9 (CH), 125.9 (CH), 134.5 (C), 175.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{14}H_{28}O_3Na$ : 267.1930; encontrado: 267.1937.

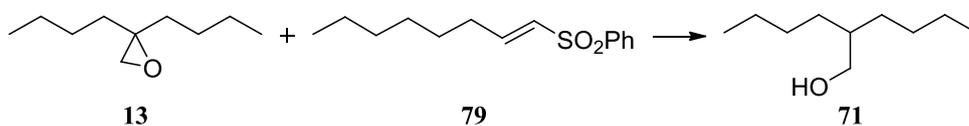
**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 79 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.54 mmol) y **79** (257 mg, 1.02 mmol) en 5.0 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar solamente a la sulfona **79** de partida (245 mg)

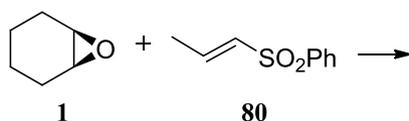
**Reacción del epóxido 13 y la sulfona 79 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **13** (100 mg, 0.64 mmol) y **79** (322 mg, 1.28 mmol) en 6.4 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (352 mg, 1.41 mmol) y Zn (270 mg, 4.22 mmol) en 7.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **71** (60 mg, 59%).

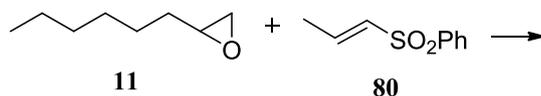
**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 80 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (50 mg, 0.50 mmol), **80** (464 mg, 2.55 mmol) y colidina (495 mg, 4.08 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (259  $\mu$ L, 2.04 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (25 mg, 0.10 mmol) y Zn (265 mg, 4.08 mmol) en 3.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar únicamente a la recuperación de la sulfona de partida (457 mg).

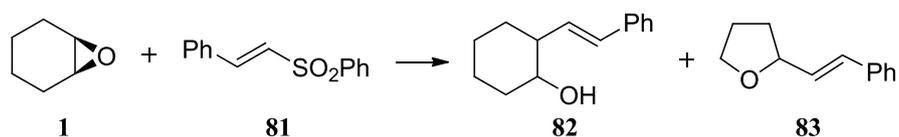
**Reacción de 1,2-epoxioctano (11) y la sulfona 80 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (50 mg, 0.39 mmol) y **80** (355 mg, 1.95 mmol) en 3.9 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (214 mg, 0.86 mmol) y Zn (165 mg, 2.57 mmol) en 4.3 mL de THF proporcionó un bruto de reacción en el que no se observó producto de acoplamiento.

**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 81 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **81** (621 mg, 2.54 mmol) en 5.0 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **83** (3mg) seguido de **82** (9 mg, 9%).

*Reacción estequiométrica. Adición inversa con cambio de disolvente:*

En un matraz de reacción se disuelven **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **81** (621 mg, 2.54 mmol) en 5.0 mL de benceno estrictamente desoxigenado. En otro matraz se prepara una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 1.0 mL de THF y se pasa una corriente de argón hasta que el disolvente se evapora por completo y THF, quedando solamente el residuo verde correspondiente al Cp<sub>2</sub>TiCl. Sobre este residuo se añaden 5.6 mL de benceno desoxigenado y se procede a hacer reaccionar las dos disoluciones según el **PG2**, lo cual, seguido de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **82** (17 mg, 16%).

*Reacción estequiométrica. Adición inversa a elevada temperatura:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (50 mg, 0.51 mmol) y **81** (621 mg, 2.54 mmol) en 5.0 mL de THF con una disolución a 70°C del Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (280 mg, 1.12 mmol) y Zn (215 mg, 3.36 mmol) en 5.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **83** (1mg) seguido de **82** (5 mg, 5%).

*Datos espectroscópicos de 82:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.6-2.2 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 6.20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 15.8, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 26.2 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 79.9 (CH), 126.7 (2CH), 127.7 (CH), 128.7 (2CH), 130.7 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 174 (100) [ $M^+$ ], 146 (14), 131 (72), 115 (40), 104 (74), 91 (43), 77 (48), 51 (56).

*Datos espectroscópicos de 83:*

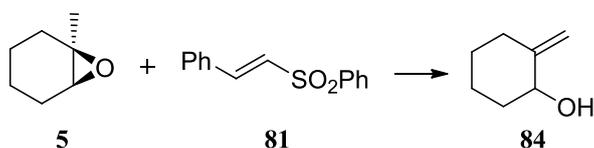
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.2-1.9 (m, 8H), 2.06 (m, 2H), 3.34 (dt,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 9.6$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 15.8$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.32 (m, 5H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 15.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 (CH), 73.4 (CH), 126.4 (2CH), 127.6 (CH), 128.8 (2CH), 132.2 (CH), 123.3 (CH), 137.2 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 202 (24) [ $M^+$ ], 169 (6), 156 (7), 141 (18), 129 (39), 117 (55), 98 (100), 91 (67), 70 (23), 55 (22).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONa}$ : 225.1249; encontrado: 225.1267.

### Reacción del epóxido 5 y la sulfona 81 con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

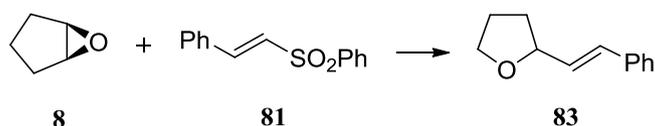
La aplicación del **PG2** para la reacción de **5** (100 mg, 0.89 mmol) y **81** (1.09 g, 4.46 mmol) en 8.9 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (491 mg, 1.96 mmol) y Zn (383 mg, 5.89 mmol) en 9.8 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **84** (41 mg, 41%).

*Datos espectroscópicos de 84:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.5-2.2 (m, 7H), 2.38 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.87 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 72.8 (CH), 102.2 ( $\text{CH}_2$ ), 151.8 (C) ppm.

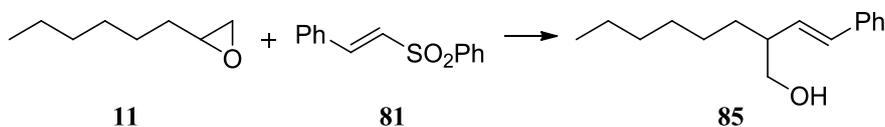
**Reacción de óxido de ciclopenteno (8) y la sulfona 81 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **8** (50 mg, 0.59 mmol) y **81** (726 mg, 2.97 mmol) en 5.9 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (327 mg, 1.30 mmol) y Zn (251 mg, 3.92 mmol) en 6.5 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **83** (8 mg).

**Reacción de 1,2-epoxioctano (11) y la sulfona 81 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



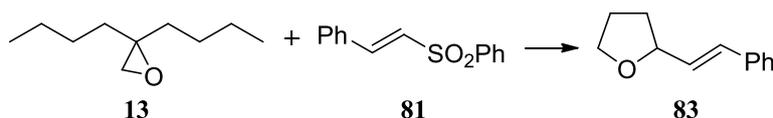
*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (100 mg, 0.79 mmol) y **81** (380 mg, 1.56 mmol) en 7.9 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (479 mg, 1.71 mmol) y Zn (329 mg, 5.15 mmol) en 8.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 95:15 dio lugar a una fracción de 3 mg en la que se identifica **85**.

*Datos espectroscópicos de 85:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.87 (m, 3H), 1.25 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 6.00 (dd, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H) ppm.

**Reacción del epóxido **13** y la sulfona **81** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



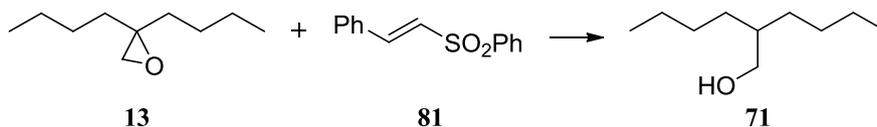
*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **13** (50 mg, 0.32 mmol) y **81** (390 mg, 1.60 mmol) en 3.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (156 mg, 0.70 mmol) y Zn (135 mg, 2.11 mmol) en 3.5 mL de THF, dio lugar a una mezcla compleja de reacción en la que no se pudo aislar ni identificar ningún producto que no fuera la sulfona de partida.

*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

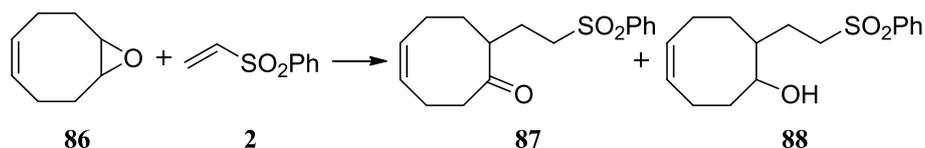
La aplicación del **PG2** para la reacción de **13** (50 mg, 0.32 mmol) y **81** (781 mg, 3.20 mmol) en 3.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (264 mg, 1.06 mmol) y Zn (135 mg, 2.11 mmol) en 5.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **83** (19 mg).

*Reacción estequiométrica. Adición inversa con cambio de disolvente:*



En un matraz de reacción se disuelven **13** (50 mg, 0.32 mmol) y **81** (390 mg, 1.60 mmol) en 3.2 mL de benceno estrictamente desoxigenado. En otro matraz se prepara una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (176 mg, 0.70 mmol) y Zn (135 mg, 2.11 mmol) en 1.0 mL de THF y se pasa una corriente de argón hasta que el disolvente se evapora por completo y THF, quedando solamente el residuo verde correspondiente al  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . Sobre este residuo se añaden 3.5 mL de benceno desoxigenado y se procede a hacer reaccionar las dos disoluciones según el **PG2**, lo cual, seguido de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **71** (24 mg, 47%).

**Reacción del epóxido 86 y fenilvinilsulfona (2) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **86** (100 mg, 0.81 mmol) y **2** (677 mg, 4.03 mmol) en 8.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (443 mg, 1.77 mmol) y Zn (341 mg, 5.32 mmol) en 8.9 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **87** (54 mg, 23%) seguido de **88** (79 mg, 33%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **86** (100 mg, 0.81 mmol), **2** (677 mg, 4.03 mmol) y colidina (782 mg, 6.45 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (256 µL, 2.02 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (413 mg, 6.45 mmol) en 6.5 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **87** (116 mg, 49%) seguido de **88** (21 mg, 9%).

*Datos espectroscópicos de 87:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.4-2.4 (m, 8H), 2.51 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.64 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.80 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 53.9 (CH<sub>2</sub>), 128.2 (2CH), 129.6 (2CH), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 134.0 (CH), 139.2 (C), 216.3 (C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 292 (13) [M<sup>+</sup>], 211 (6), 150 (37), 143 (22), 122 (25), 109 (22), 93 (37), 79 (51), 67 (72), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NaS: 315.1025; encontrado: 315.1010.

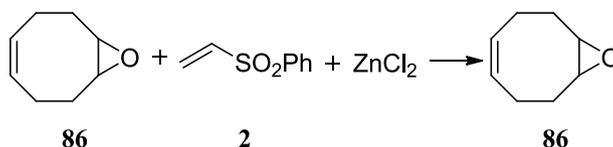
*Datos espectroscópicos de 88:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.3-2.0 (m, 8H), 2.1-2.5 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.80 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.92 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 73.9 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 130.1 (CH), 131.1 (CH), 133.9 (CH), 139.4 (C) ppm.

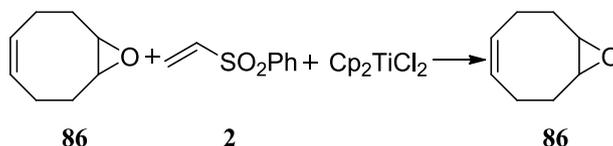
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 317.1181; encontrado: 317.1195.

### Reacción del epóxido **86** y fenilvinilsulfona (**2**) con ZnCl<sub>2</sub>



Una disolución de **86** (100 mg, 0.82 mmol) y **2** (677 mg, 4.03 mmol) en 8.0 mL de THF estrictamente desoxigenado se añade vía cánula por corriente de argón sobre un matraz que contiene una disolución de ZnCl<sub>2</sub> (238 mg, 1.77 mmol) en 8.9 mL de THF de nuevo estrictamente desoxigenado. Después de 12 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, y la nueva mezcla se agita vigorosamente. La fase acuosa se extrae tres veces con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl<sub>s</sub> se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Tanto la placa de TLC como el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del bruto de reacción revelan solamente la presencia del epóxido de partida **86** y la sulfona **2**.

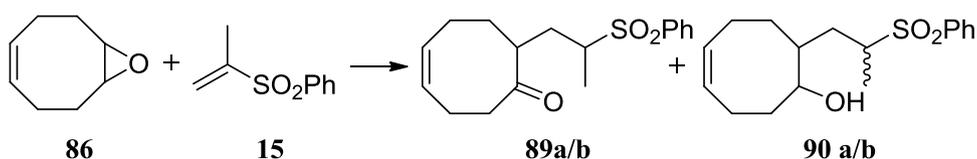
### Reacción del epóxido **86** y fenilvinilsulfona (**2**) con Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>



Una disolución de **86** (100 mg, 0.82 mmol) y **2** (677 mg, 4.03 mmol) en 8.0 mL de THF estrictamente desoxigenado se añade vía cánula por corriente de argón sobre un matraz que contiene una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (443 mg, 1.77

mmol) en 8.9 mL de THF de nuevo estrictamente desoxigenado. Después de 8 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , y la nueva mezcla se agita vigorosamente 2 horas. A continuación, la mezcla se filtra a vacío para eliminar las sales insolubles de Titanio, la fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  y las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Tanto la placa de TLC como el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción revelan solamente la presencia del epóxido de partida **86** y la sulfona **2**.

### Reacción del epóxido **86** y la sulfona **15** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### Reacción estequiométrica. Adición inversa:

La aplicación del **PG2** para la reacción de **86** (100 mg, 0.81 mmol) y **15** (293 mg, 1.61 mmol) en 8.1 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (443 mg, 1.77 mmol) y Zn (227 mg, 3.54 mmol) en 8.9 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a **89** (47 mg, 19%), seguido de **90a** (14 mg, 6%) y de la mezcla de isómeros **90 a/b** (73 mg, 29%).

#### Reacción catalítica:

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **86** (100 mg, 0.81 mmol), **15** (293 mg, 1.61 mmol) y colidina (782 mg, 6.45 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (409  $\mu\text{L}$ , 3.22 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (419 mg, 6.45 mmol) en 6.5 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican **89** (105 mg, 42%) seguido de la mezcla de isómeros **90 a/b** (57 mg, 23%).

#### Datos espectroscópicos de **89**:

**IR:**  $\nu = 3395, 2935, 1707, 1455, 1304, 1153 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.0-1.5 (m, 4H), 1.9-2.7 (m, 6H), 2.91 (m, 2H), 5.66 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.83 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 13.7 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 57.6 (CH), 129.1 (2CH), 129.4 (2CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 133.9 (CH), 137.3 (C), 215.9 (C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 306 (14) [M<sup>+</sup>], 164 (42), 136 (19), 123 (24), 107 (26), 95 (53), 81 (60), 67 (100), 55 (97).

*Datos espectroscópicos de 90a (isómero menos polar):*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.0-2.6 (m, 12H), 3.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

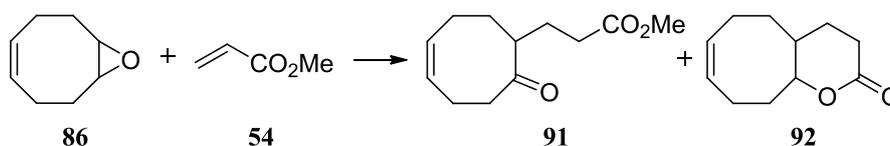
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.2 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH), 55.9 (CH), 72.8 (CH), 129.3 (4CH), 130.0 (CH), 130.8 (CH), 133.8 (CH), 137.5 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 90b<sup>b</sup> (isómero más polar):*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.1-2.6 (m, 12H), 3.15 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7-88 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 58.4 (CH), 74.7 (CH), 129.3 (4CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 133.8 (CH), 137.6 (C) ppm.

### Reacción del epóxido 83 y acrilato de metilo (54) con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **86** (100 mg, 0.81 mmol), **54** (365 μL, 4.03 mmol) y colidina (786 mg, 6.45 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (409 μL, 3.22 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (419 mg, 6.45

<sup>b</sup> Datos espectroscópicos deducidos de la mezcla.

mmol) en 6.5 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican **91** (35 mg, 21%) seguido de **92** (49 mg, 34%).

*Datos espectroscópicos de 91:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.2-2.8 (m, 8H), 3.65 (s, 3H), 5.70 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 130.0 (CH), 130.9 (CH), 173.8 (C), 217.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na: 233.1148; encontrado: 233.1144.

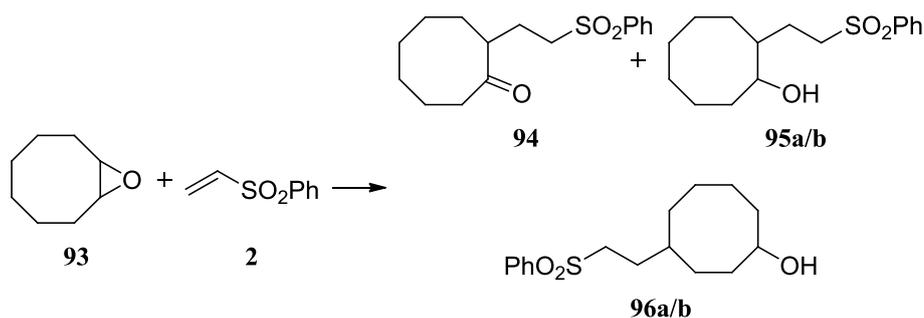
*Datos espectroscópicos de 92:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.2-2.8 (m, 11H), 2.79 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.54 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH), 83.1 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 172,2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na: 203.1042; encontrado: 203.1047.

### Reacción del epóxido **93** y la sulfona **15** con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **93** (100 mg, 0.79 mmol), **2** (267 mg, 1.58 mmol) y colidina (769 mg, 6.34 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (403 μL, 3.17 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (413 mg, 0.63

mmol) en 6.3 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se identifican **94** (57 mg, 24%), seguido de una mezcla de **95 a/b** (128 mg, 39%), y seguido de una mezcla de **96 a/b** (29 mg, 12%).

*Datos espectroscópicos de 94:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.0-2.0 (m, 12H), 2.34 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.86 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.8 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 54.3 (CH<sub>2</sub>), 128.2 (2CH), 129.6 (2CH), 134.0 (CH), 139.3 (C), 218.9 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 294 (16) [M<sup>+</sup>], 207 (6), 153 (47), 143 (39), 125 (30), 98 (100), 83 (30), 77 (60), 67 (46).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 317.1182; encontrado: 317.1179.

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 95a\* y 95b<sup>†</sup>:*

**IR:**  $\nu$  = 3416, 2929, 2851, 1657, 1450, 1307, 1151, 1086 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.2-2.1 (m, 30H), 2.64 (s ancho, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.39\* (m, 1H), 3.72<sup>†</sup> (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.85 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.47 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH), 42.6 (CH), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 72.4<sup>†</sup> (CH), 75.6\* (CH), 128.2 (4CH), 129.47 (2CH), 129.51 (2CH), 133.9 (CH), 133.9 (CH), 139.3 (2C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 279 (15) [M<sup>+</sup>-17], 211 (8), 197 (49), 143 (100), 136 (53), 125 (26), 95 (34), 81 (41), 77 (57), 51 (38).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>NaS: 319.1338; encontrado: 319.1332.

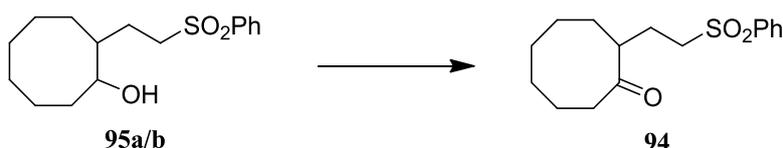
*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 96a\* y 96b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.0-2.0 (m, 32H), 3.08 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 7.61 (m, 6H), 7.90 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.2 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (2CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH), 37.0 (CH), 54.9 (2CH<sub>2</sub>), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 128.2 (4CH), 129.5 (4CH), 133.9 (2CH), 139.4 (2CH) ppm.

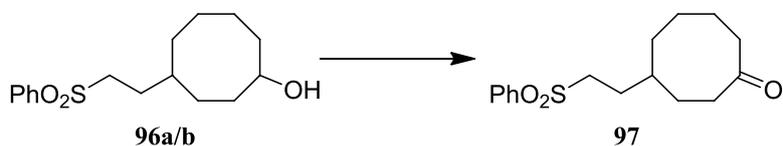
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>NaS: 319.1338; encontrado: 319.1336.

**Oxidación de la mezcla de hidroxisulfonas 95 a/b con PCC**



Sobre una suspensión de PCC (140 mg, 0.65 mmol) y SiO<sub>2</sub> (140 mg, 2.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL) se añade mediante cánula una disolución de **95 a/b** (128 mg, 0.43 mmol) en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. Pasado este tiempo la mezcla se percola por una columna con 7g de SiO<sub>2</sub> usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose **94** (115 mg, 90%).

**Oxidación de la mezcla de hidroxisulfonas 69 a/b con PCC**



Sobre una suspensión de PCC (32 mg, 0.15 mmol) y SiO<sub>2</sub> (32 mg, 0.53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) se añade mediante cánula una disolución de **96 a/b** (29 mg, 0.09 mmol) en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. Pasado este tiempo la mezcla se percola por una columna con 3g de SiO<sub>2</sub> usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose **97** (25 mg, 87%).

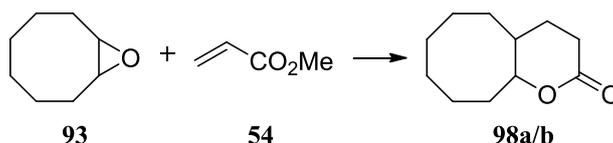
*Datos espectroscópicos de 97:*

**IR:**  $\nu = 2929, 2864, 1696, 1450, 1307, 1151, 1093 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.0\text{-}1.9$  (m, 11H), 2.38 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 25.3$  (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 54.7 (CH<sub>2</sub>), 128.2 (2CH), 129.6 (2CH), 134.0 (CH), 139.3 (C), 217.4 (C) ppm.

**Reacción del epóxido 93 y acrilato de metilo (54) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **93** (100 mg, 0.79 mmol), **54** (360  $\mu$ L, 3.97 mmol) y colidina (773 mg, 6.35 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (409  $\mu$ L, 3.22 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (413 mg, 0.63 mmol) en 6.3 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican **98a** (26 mg, 18%) seguido de una mezcla de los isómeros **98 a/b** (47 mg, 32%).

*Datos espectroscópicos de 98a (isómero menos polar):*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.3-2.0 (m, 15H), 2.52 (m, 2H), 4.15 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH), 85.7 (CH), 172.6 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na: 205.1199; encontrado: 205.1203.

*Datos espectroscópicos de 98b<sup>c</sup> (isómero más polar):*

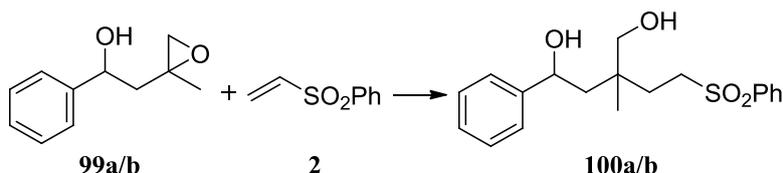
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.3-2.1 (m, 15H), 2.47 (m, 2H), 4.49 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.6 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 27.09 (CH<sub>2</sub>), 27.16 (CH<sub>2</sub>), 27.22 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH), 83.3 (CH), 171.7 (C) ppm.

---

<sup>c</sup> Datos espectroscópicos deducidos de la mezcla.

**Reacción del epóxido **99 a/b** y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **99 a/b** (110 mg, 0.62 mmol), **2** (208 mg, 1.23 mmol) y colidina (602 mg, 4.94 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (314  $\mu\text{L}$ , 2.47 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (31 mg, 0.12 mmol) y  $\text{Zn}$  (321 mg, 4.94 mmol) en 4.9 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se aísla **100a** (27 mg, 12%) seguido de **100b** (49 mg, 23%).

*Datos espectroscópicos de **100a** (isómero menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.79 (s, 3H), 1.0-2.0 (m, 4H), 2.9-3.2 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 4.75 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 (C), 48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 (CH), 125.7 (CH), 128.0 (CH), 128.3(2CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.6 (2CH), 134.0 (CH), 139.3 (C), 145.4 (C) ppm.

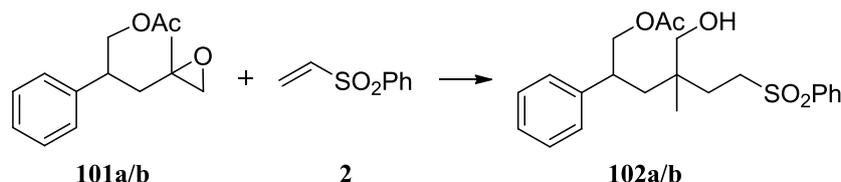
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$ : 371.1287; encontrado: 371.1300.

*Datos espectroscópicos de **100b** (isómero más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (s, 3H), 1.0-2.1 (m, 4H), 2.9-3.6 (m, 6H), 4.80 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.56 (m, 3H), 7.86 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 (C), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 68.9 ( $\text{CH}_2$ ), 71.1 (CH), 125.6 (CH), 127.9 (2CH), 128.3(2CH), 128.8 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 139.1 (C), 145.6 (C) ppm.

**Reacción del epóxido **101 a/b** y fenilvinilsulfona (**2**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **101 a/b** (100 mg, 0.46 mmol), **2** (154 mg, 0.92 mmol) y colidina (447 mg, 3.97 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (233  $\mu\text{L}$ , 1.83 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (23 mg, 0.09 mmol) y Zn (238 mg, 3.67 mmol) en 3.7 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se aísla una mezcla de los isómeros **102 a/b** (83 mg, 45%).

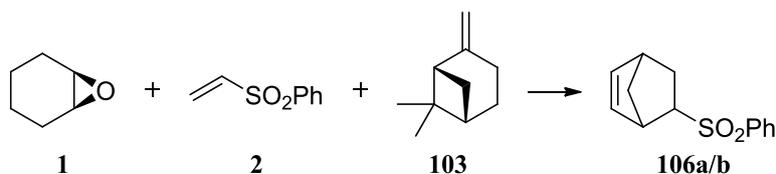
*Datos espectroscópicos de la mezcla **102 a\*/b†**:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.69\* (s, 3H), 0.73<sup>†</sup> (s, 3H), 1.4-1.9 (m, 10H), 1.96 (s, 6H), 2.8-3.2 (m, 10H), 4.01 (d,  $J$  = 7.4Hz, 4H), 7.21 (m, 10H), 7.57 (m, 6H), 7.81 (m, 4H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.1 (2 $\text{CH}_3$ ), 22.2\* ( $\text{CH}_3$ ), 22.4<sup>†</sup> ( $\text{CH}_3$ ), 29.5<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 30.1\* ( $\text{CH}_2$ ), 38.2<sup>†</sup> (C), 38.2\* (C), 38.4<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 38.6\* ( $\text{CH}_2$ ), 40.7<sup>†</sup> (CH), 40.7\* (CH), 51.9<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 52.1\* ( $\text{CH}_2$ ), 68.7<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 68.8\* ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 (2 $\text{CH}_2$ ), 127.4 (2CH), 128.0\* (2CH), 128.1<sup>†</sup> (2CH), 128.3 (4CH), 129.1 (4CH), 129.5 (4CH), 133.9 (2CH), 139.1\* (C), 139.2<sup>†</sup> (C), 142.7\* (C), 142.7<sup>†</sup> (C), 171.1 (2C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NaS}$ : 427.1549; encontrado: 427.1549.

**Reacción de óxido de ciclohexeno (1), fenilvinilsulfona (2) y  $\beta$ -pineno (103) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.01 mmol), **2** (856 mg, 5.09 mmol) y **103** (694 mg, 5.09 mmol) en 10.1 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (430 mg, 6.72 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 95:5 dio lugar a **106a** (45 mg) seguido de **106b** (21 mg).

*Datos espectroscópicos de 106a (isómero menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.38 (m, 2H), 1.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.99 (s ancho, 1H), 3.21 (s ancho, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 41.8 (CH), 44.7 (CH), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 64.5 (CH), 128.5 (2CH), 129.5 (2CH), 133.7 (CH), 135.7 (CH), 140.2 (CH, C) ppm.

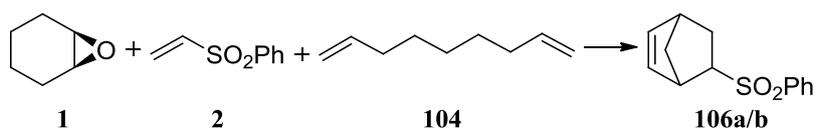
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NaS}$ : 157.0606; encontrado: 157.0588.

*Datos espectroscópicos de 106b (isómero más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.22 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.98 (s ancho, 1H), 3.12 (s ancho, 1H), 3.61 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 (CH), 45.3 (CH), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 (CH), 128.1 (2CH), 129.4 (2CH), 131.6 (CH), 133.6 (CH), 137.6 (CH), 140.6 (C) ppm.

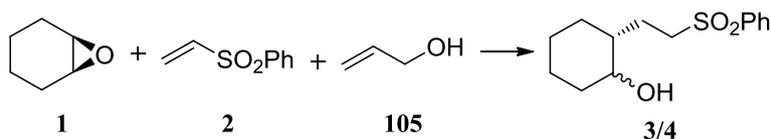
**Reacción de óxido de ciclohexeno (1), fenilvinilsulfona (2) y 1,7-octadieno (104) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.01 mmol), **2** (856 mg, 5.09 mmol) y **104** (561 mg, 5.09 mmol) en 10.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (430 mg, 6.72 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 95:5 dio lugar a una mezcla de los isómeros **106 a/b** (93 mg).

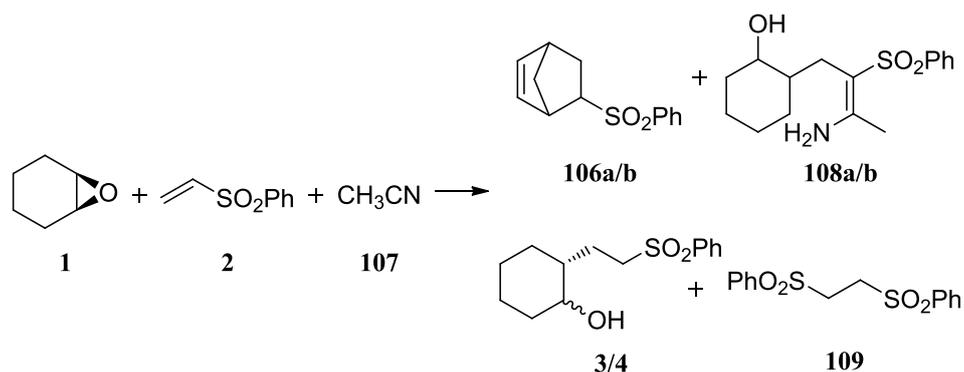
**Reacción de óxido de ciclohexeno (1), fenilvinilsulfona (2) y alcohol alílico (105) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.01 mmol), **2** (856 mg, 5.09 mmol) y **105** (346  $\mu$ L, 5.09 mmol) en 10.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (430 mg, 6.72 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **3** y **4** (146 mg, 53%).

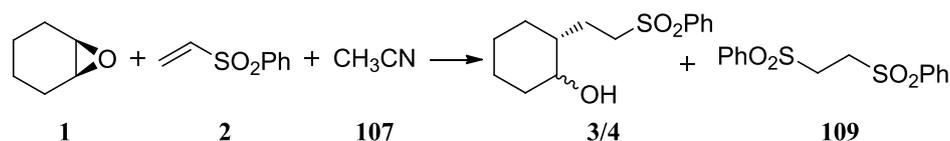
**Reacción de óxido de ciclohexeno (1), fenilvinilsulfona (2) y acetonitrilo (107) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.01 mmol), **2** (856 mg, 5.09 mmol) y **107** (266  $\mu$ L, 5.09 mmol) en 10.1 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (430 mg, 6.72 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 95:5 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **106 a/b** (20 mg), seguidos de la mezcla de las enaminas **108 a/b**<sup>d</sup> en proporción 0.75:1 favorable a **108b** (25 mg, 8%), seguidas de la mezcla de **3** y **4** (131 mg, 48%), seguida de **109** (11 mg).

*Reacción catalítica:*



Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **2** (856 mg, 5.09 mmol), **107** (266  $\mu$ L, 5.09 mmol) y colidina (993 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn

<sup>d</sup> **108 a/b**, al terminar la columna y hacer el primer espectro en CDCl<sub>3</sub>, se presentaban como una mezcla imina-enamina favorable a la primera, pero al pasar el tiempo en dicho disolvente fue desplazándose el equilibrio totalmente hacia la enamina, que es, por tanto, la que se describe.

(530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican la mezcla de **3** y **4** (60 mg, 22%) seguida de **109** (20 mg).

*Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros 108 a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.9-2.6 (m, 28H), 2.27 (s, 6H), 3.40\* (m, 1H), 4.03<sup>†</sup> (s ancho, 1H), 7.52 (m, 6H), 7.85 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 19.3 (2CH<sub>3</sub>), 20.4\* (CH<sub>2</sub>), 24.6<sup>†</sup> (2CH<sub>2</sub>), 25.3<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 26.1\* (CH<sub>2</sub>), 28.5\* (CH<sub>2</sub>), 29.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 30.0\* (CH<sub>2</sub>), 31.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 31.6\* (CH<sub>2</sub>), 32.3\* (CH), 36.7<sup>†</sup> (CH), 74.9\* (CH), 79.8<sup>†</sup> (CH), 108.6\* (C), 110.4<sup>†</sup> (C), 126.8\* (2CH), 126.9<sup>†</sup> (2CH), 129.1\* (2CH), 129.2<sup>†</sup> (2CH), 132.67\* (CH), 132.73<sup>†</sup> (CH), 142.8 (2C), 162.1\* (C), 162.8<sup>†</sup> (C) ppm.

**MS (EI):** m/z (%) = 292 (48) [M<sup>+</sup>-17], 211 (26), 150 (100), 121 (63), 107 (45), 94 (23), 77 (94), 51 (55).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S: 310.1471; encontrado: 310.1486.

*Datos espectroscópicos de 109:*

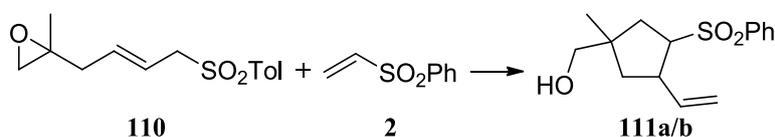
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.44 (s, 4H), 7.65 (m, 8H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 49.7 (2CH<sub>2</sub>), 128.3 (4CH), 129.9 (4CH), 134.8 (2CH), 138.1 (2C) ppm.

**MS (EI):** m/z (%) = 234 (1) [M<sup>+</sup>-76], 218 (15), 169 (2), 141 (43), 125 (15), 77 (100), 51 (39).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: 333.0225; encontrado: 333.0233.

### Reacción del epóxido **110** y fenilvinilsulfona (**2**) con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **110** (110 mg, 0.41 mmol), **2** (139 mg, 0.82 mmol) y colidina (403 mg, 3.31 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (210 μL, 1.65 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (21 mg, 0.08 mmol) y Zn (215 mg, 3.31

mmol) en 3.3 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se obtuvo 111a (10 mg, 9%) seguido de dos fracciones de mezcla de **111 a/b** en distintas proporciones (49 mg, 42%). La relación entre isómeros en las mezclas se determinó por integración del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , siendo la relación global entre isómeros teniendo en cuenta todas las fracciones de 67:33 a favor del isómero más polar **111b**.

*Datos espectroscópicos del 111a (isómero menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.04 (s, 3H), 1.38 (dd,  $J_1$  = 9.7 Hz,  $J_2$  = 13.2 Hz, 1H), 1.72 (dd,  $J_1$  = 9.5 Hz,  $J_2$  = 14.0 Hz, 1H), 1.75 (s ancho, 1H), 1.99 (dd,  $J_1$  = 8.3 Hz,  $J_2$  = 13.2 Hz, 1H), 2.19 (dd,  $J_1$  = 7.8 Hz,  $J_2$  = 13.8 Hz, 1H), 2.43 (s ancho, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 (C), 44.1 (CH), 68.7 (CH), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 115.2 ( $\text{CH}_2$ ), 128.6 (2CH), 129.1 (2CH), 133.6 (CH), 138.7 (C), 139.1 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ : 281.1206; encontrado: 281.1208.

*Datos espectroscópicos de 111b<sup>e</sup> (isómero más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.01 (s, 3H), 1.0-2.3 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 5.04 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.86 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 (C), 45.8 (CH), 66.8 (CH), 71.1 ( $\text{CH}_2$ ), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 128.6 (2CH), 129.2 (2CH), 133.7 (CH), 136.9 (CH), 140.1 (C) ppm.

---

<sup>e</sup> Datos espectroscópicos deducidos de la mezcla.

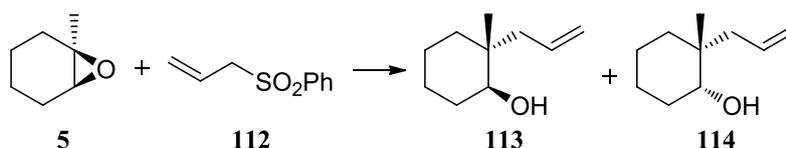
***PARTE B:***

***Acoplamiento epóxido-alilsulfonas***



**B- Acoplamiento epóxido-alilsulfonas**

**Reacción del epóxido **5** y alilfenilsulfona (**112**) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **5** (50 mg, 0.44 mmol) y **112** (406 mg, 2.23 mmol) en 4.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (245 mg, 0.98 mmol) y Zn (188 mg, 2.94 mmol) en 5.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 95:5 dio lugar a una mezcla de los isómeros **113** y **114** (14 mg, 20%) en proporción 80:20 a favor del isómero *trans* (**113**).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **5** (100 mg, 0.89 mmol), **112** (325 mg, 1.78 mmol) y colidina (864 mg, 7.13 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (452  $\mu\text{L}$ , 3.57 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (44 mg, 0.18 mmol) y Zn (463 mg, 7.13 mmol) en 7.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 7:3 se identificó la mezcla de isómeros **113** y **114** (40 mg, 29%) en proporción 70:30 a favor del isómero *trans* (**113**).

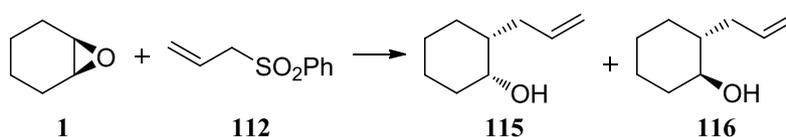
*Datos espectroscópicos de la mezcla **113**\*/**114**<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89\* (s, 3H), 0.96<sup>†</sup> (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 18H), 2.12 (m, 4H), 3.40\* (dd,  $J_1$  = 4.0 Hz,  $J_2$  = 10.2 Hz, 1H), 3.78<sup>†</sup> (m, 1H), 5.07 (m, 4H), 5.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.1 (2CH<sub>3</sub>), 21.4\* (CH<sub>2</sub>), 21.9<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 24.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 24.7\* (CH<sub>2</sub>), 30.3<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 30.7\* (CH<sub>2</sub>), 34.7\* (C), 35.9 (2CH<sub>2</sub>), 38.8<sup>†</sup> (C), 46.1 (2CH<sub>2</sub>), 75.9\* (CH), 77.5<sup>†</sup> (CH), 117.2<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 117.4\* (CH<sub>2</sub>), 135.6<sup>†</sup> (CH), 135.7\* (CH) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 136 (6) [ $\text{M}^+$ -18], 121 (3), 113 (46), 95 (100), 79 (9), 67 (42), 55 (38).

**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y alilfenilsulfona (112) con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **112** (372 mg, 2.04 mmol) y colidina (989 mg, 8.16 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (518  $\mu$ L, 4.08 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (531 mg, 8.16 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 7:3 se identifican **115** (12mg, 8%) y **116** (23 mg, 16%).

*Datos espectroscópicos de 115:*

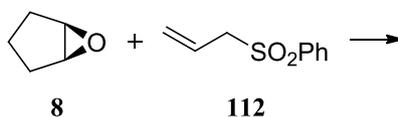
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.1-1.9 (m, 9H), 2.11 (m, 2H), 2.55 (s ancho, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.81 (m, 1H) ppm.

*Datos espectroscópicos de 116:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.8-2.3 (m, 10H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (s ancho, 1H), 3.25 (dt,  $J_1$  = 4.4 Hz,  $J_2$  = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.84 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH), 74.8 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 137.7 (CH) ppm.

**Reacción de óxido de ciclopenteno (8) y alilfenilsulfona (112) con Cp<sub>2</sub>TiCl**

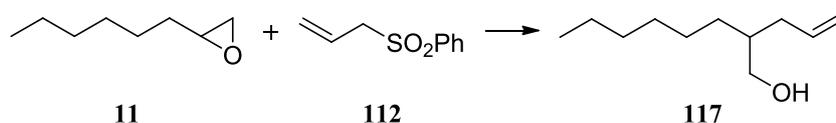


*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **8** (100 mg, 1.19 mmol), **112** (434 mg, 2.38 mmol) y colidina (557 mg, 4.71 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (302  $\mu$ L, 2.38 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl

resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (59 mg, 0.24 mmol) y Zn (619 mg, 9.52 mmol) en 5.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  8:2 seguida de una mezcla pent: $\text{Et}_2\text{O}$  6:4 se recuperó solamente la alilsulfona de partida (421 mg).

### Reacción del epóxido 11 y alilfenilsulfona (112) con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### *Reacción catalítica:*

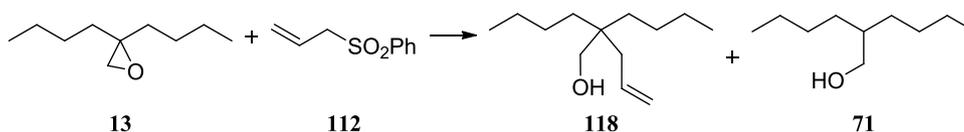
Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **11** (100 mg, 0.78 mmol), **112** (286 mg, 1.56 mmol) y colidina (758 mg, 6.25 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (397  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (39 mg, 0.16 mmol) y Zn (406 mg, 6.25 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  7:3 se identifica **117** (34 mg, 26%).

#### *Datos espectroscópicos de 117:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.88 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 12H), 2.10 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J_1$  = 1.4 Hz,  $J_2$  = 5.8 Hz, 2H), 5.05 (m, 2H), 5.80 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.6 (CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 137.4 (CH) ppm.

### Reacción del epóxido 13 y alilfenilsulfona (112) con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **13** (100 mg, 0.64 mmol) y **112** (235 mg, 1.28 mmol) en 6.4 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (352 mg, 1.41 mmol) y Zn (183 mg, 2.81 mmol) en 7.0 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  8:2 dio lugar a **118** (12 mg, 15%) seguido de **71** (24 mg, 24%).

*Reacción catalítica:*

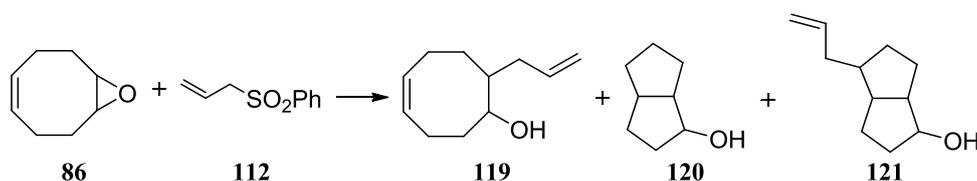
Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **112** (235 mg, 1.28 mmol) y colidina (620 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (325  $\mu\text{L}$ , 2.56 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (333 mg, 5.12 mmol) en 5.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  8:2 se identifica **118** (39 mg, 31%) seguido de **71** (25 mg, 25%).

*Datos espectroscópicos de 118:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.88 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 12H), 2.10 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J_1$  = 1.4 Hz,  $J_2$  = 5.8 Hz, 2H), 5.05 (m, 2H), 5.80 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.6 (CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 137.4 (CH) ppm.

**Reacción del epóxido 86 y alilfenilsulfona (112) con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **86** (100 mg, 0.81 mmol), **112** (295 mg, 1.61 mmol) y colidina (782 mg, 6.45 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (409  $\mu\text{L}$ , 3.22 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$

resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (40 mg, 0.16 mmol) y Zn (419 mg, 6.45 mmol) en 6.4 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 7:3 se identifican la mezcla de **119** y **120** (11 mg), seguida de **121** (14 mg, 10%). La relación **119:120** en la mezcla se determinó por HPLC-UV, y resultó ser 1.6:1 a favor de **119**, es decir, **119** (7 mg, 5%) y **120** (3 mg, 3%).

*Datos espectroscópicos de 119:*<sup>a</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.2\text{-}2.8$  (m, 12H), 3.93 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.72 (m, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 23.1$  (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH), 74.1 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (CH), 131.4 (CH), 138.8 (CH) ppm.

*Datos espectroscópicos de 120:*<sup>a</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.2\text{-}2.0$  (m, 13H), 4.19 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 26.7$  (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH), 47.6 (CH), 75.6 (CH) ppm.

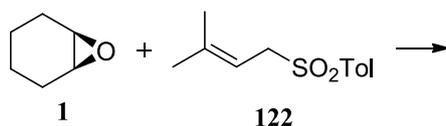
*Datos espectroscópicos de 121:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.2\text{-}2.7$  (m, 14H), 4.14 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.80 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 25.4$  (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH), 48.7 (CH), 48.9 (CH), 75.2 (CH), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 138.5 (CH) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 148 (1) [M<sup>+</sup>-18], 124 (12), 107 (47), 79 (100), 67 (29), 55 (18).

### Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 122 con Cp<sub>2</sub>TiCl



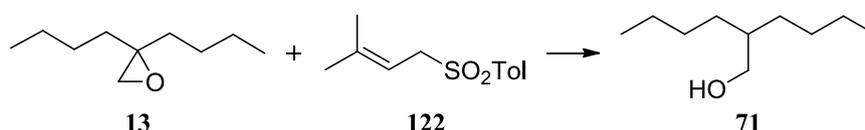
---

<sup>a</sup> Datos espectroscópicos deducidos de la mezcla.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **122** (1.14 g, 5.09 mmol), colidina (990 mg, 8.16 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (531 mg, 8.15 mmol) en 8.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  7:3 seguida de una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 se recupera solamente la sulfona **122** de partida (1.09 g).

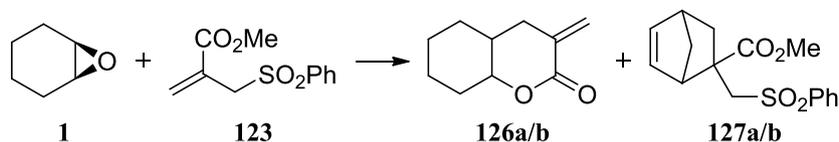
**Reacción del epóxido 13 y la sulfona 122 con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **122** (717 mg, 3.20 mmol) y colidina (621 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (325  $\mu$ L, 2.56 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (333 mg, 5.12 mmol) en 5.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  7:3 seguida de una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 se identifica **71** (51 mg, 51%) seguido de la sulfona **122** de partida (700 mg).

**Reacción de óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 123 con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.02 mmol) y **123** (244 mg, 1.02 mmol) en 10.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (291 mg, 4.48 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **126 a/b** (13 mg, 8%) seguida de la mezcla **127 a/b** (14 mg).

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.02 mmol) y **123** (489 mg, 2.04 mmol) en 10.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (291 mg, 4.48 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a una mezcla de los isómeros **126 a/b** (66 mg, 39%) seguida de **127a** (51 mg) y **127b** (31 mg).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **123** (489 mg, 2.04 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (517  $\mu\text{L}$ , 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican la mezcla **126 a/b** (81 mg, 48%) seguida de la mezcla **127 a/b** (14 mg).

*Datos espectroscópicos de la mezcla 126 a\*/b†:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.0\text{-}2.8$  (m, 22H), 3.92\* (dt,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 10.6$  Hz, 1H), 4.56<sup>†</sup> (s ancho, 1H), 5.51\* (m, 2H), 6.40<sup>†</sup> (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 19.8^{\dagger}$  ( $\text{CH}_2$ ), 24.2\* ( $\text{CH}_2$ ), 24.5<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 25.1<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 25.7\* ( $\text{CH}_2$ ), 30.8\* ( $\text{CH}_2$ ), 31.0\* ( $\text{CH}_2$ ), 32.3<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 33.7\* ( $\text{CH}$ ), 33.9<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 35.3\* ( $\text{CH}_2$ ), 39.1<sup>†</sup> ( $\text{CH}$ ), 78.9<sup>†</sup> ( $\text{CH}$ ), 83.3\* ( $\text{CH}$ ), 128.2<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 128.9\* ( $\text{CH}_2$ ), 132.7<sup>†</sup> (C), 134.5\* (C), 165.9\* (C), 166.3<sup>†</sup> (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 124 (6) [ $\text{M}^+ - 42$ ], 109 (3), 95 (15), 82 (66), 67 (100), 56 (9).

*Datos espectroscópicos de 127a (isómero menos polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.13$  (dd,  $J_1 = 2.2$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 2H), 2.38 (dd,  $J_1 = 3.6$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 2H), 2.84 (s ancho, 1H), 3.20 (s ancho, 1H), 3.26 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.98 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

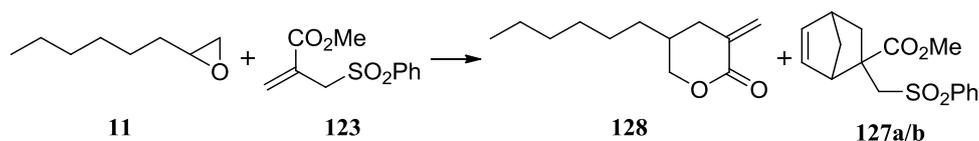
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 (CH), 48.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 (C), 51.0 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 128.4 (2CH), 129.4 (2CH), 133.8 (CH), 133.9 (CH), 140.2 (CH), 140.6 (C), 175.4 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 127b (isómero más polar):*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.44 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.84 (s ancho, 2H), 3.33 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.96 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 6.23 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 (CH), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 (CH), 52.3 (C), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 132.1 (CH), 134.0 (CH), 135.4 (C), 139.6 (CH), 173.5 (C) ppm.

### Reacción del epóxido 11 y la sulfona 123 con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

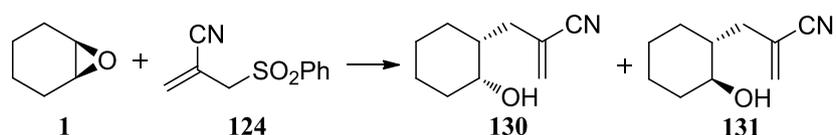
La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (100 mg, 0.78 mmol) y **123** (562 mg, 2.34 mmol) en 7.8 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (430 mg, 1.72 mmol) y Zn (223 mg, 3.44 mmol) en 8.6 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 dio lugar a **128** (21 mg, 16%) seguido de **127a** (120 mg) y **127b** (54 mg).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **11** (100 mg, 0.78 mmol), **123** (562 mg, 2.34 mmol) y colidina (758 mg, 6.25 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (397  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (39 mg, 0.16 mmol) y Zn (406 mg, 6.25 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **128** (116 mg, 76%) seguida de la mezcla **127 a/b** (4 mg).



**Reacción del óxido de ciclohexeno (**1**) y la sulfona **124** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **124** (422 mg, 2.04 mmol) y colidina (993 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (517  $\mu\text{L}$ , 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y  $\text{Zn}$  (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **130** (35 mg, 21%) seguida de la mezcla de **130** y **131** (63 mg, 37%). La relación de isómeros en la fracción de mezcla se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de  $^1\text{H}$ . Teniendo en cuenta todas las fracciones, la relación de isómeros *cis:trans* es 55:45 a favor del isómero **130** (*cis*).

*Datos espectroscópicos de 130:*

**IR:**  $\nu = 3441, 2929, 2858, 2235, 1716, 1456, 1080 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.2\text{-}1.9$  (m, 10H), 2.18 (dd,  $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.41 (dd,  $J_1 = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.87 (s ancho, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.87 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 20.2$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 (CH), 68.3 (CH), 119.1 (C), 121.9 (C), 131.9 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NONa}$ : 188.1045; encontrado: 188.1052.

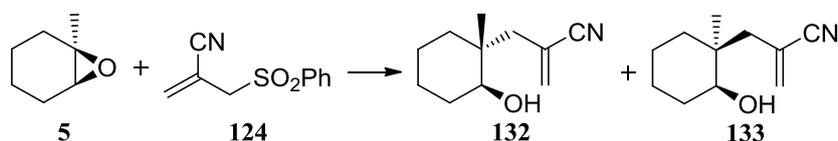
*Datos espectroscópicos de 131:<sup>b</sup>*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.8\text{-}2.0$  (m, 10H), 2.83 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.87 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 25.0$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 (CH), 74.1 (CH), 119.1 (C), 122.1 (C), 132.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

<sup>b</sup> Datos espectroscópicos deducidos de la mezcla.

**Reacción del epóxido 5 y la sulfona 124 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **5** (100 mg, 0.89 mmol), **124** (369 mg, 1.78 mmol) y colidina (864 mg, 7.13 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (452  $\mu$ L, 3.56 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (44 mg, 0.18 mmol) y Zn (463 mg, 7.13 mmol) en 7.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican la mezcla de **132** y **133** (103 mg, 65%). La relación de isómeros en la mezcla se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de <sup>1</sup>H y resultó ser de 2:1 a favor del isómero **132** (*trans*).

*Datos espectroscópicos de la mezcla 132<sup>\*</sup>/133<sup>†</sup>:*

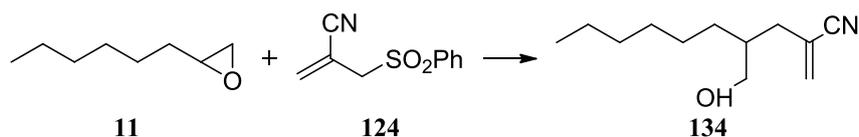
**IR:**  $\nu = 3455, 2936, 2872, 2229, 1723, 1456, 1074, 957 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.94^*$  (s, 3H),  $1.02^\dagger$  (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 18H),  $2.33^*$  (s, 2H),  $2.29^\dagger$  (d,  $J = 15.1 \text{ Hz}$ , 1H),  $2.42^\dagger$  (d,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.39^*$  (dd,  $J_1 = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.48^\dagger$  (m, 1H),  $5.72^*$  (s, 1H),  $5.75^\dagger$  (s, 1H),  $5.98^\dagger$  (s, 1H),  $5.99^*$  (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.8^*$  (CH<sub>3</sub>),  $21.2^*$  (CH<sub>2</sub>),  $21.3^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $22.8^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $23.8^\dagger$  (CH<sub>3</sub>),  $24.8^*$  (CH<sub>2</sub>),  $30.0^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $31.2^*$  (CH<sub>2</sub>),  $33.8^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $35.4^*$  (CH<sub>2</sub>),  $38.7^\dagger$  (C),  $39.6^*$  (C),  $45.5$  (2CH<sub>2</sub>),  $74.8^*$  (CH),  $75.6^\dagger$  (CH),  $119.8$  (2C),  $120.1^\dagger$  (C),  $120.4^*$  (C),  $134.5^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $134.7^*$  (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NONa: 202.1202; encontrado: 202.1212.

**Reacción del epóxido 11 y la sulfona 124 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **11** (100 mg, 0.78 mmol), **124** (323 mg, 1.56 mmol) y colidina (758 mg, 6.25 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (397  $\mu$ L, 3.12 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (39 mg, 0.16 mmol) y Zn (406 mg, 6.25 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **134** (67 mg, 44%).

*Datos espectroscópicos de 134:*

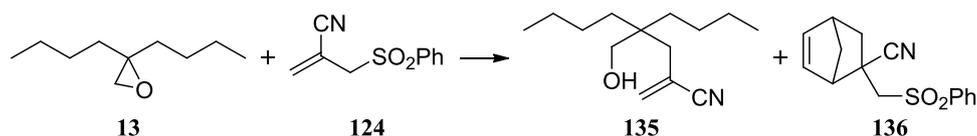
**IR:**  $\nu = 3441, 2929, 2858, 2204, 1729, 1456, 1352, 1190 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.86$  (m, 3H), 1.2-1.9 (m, 12H), 2.22 (dd,  $J_1 = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 14.2 \text{ Hz}$ , 1H), 2.41 (dd,  $J_1 = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.59 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.88 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.3$  (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 119.1 (C), 122.2 (C), 132.1 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NONa: 218.1515; encontrado: 218.1517.

**Reacción del epóxido 13 y la sulfona 124 con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **124** (265 mg, 1.28 mmol) y colidina (620 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (325  $\mu$ L, 2.56 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (333 mg, 5.12 mmol) en 5.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **135** (91 mg, 64%) seguido de **136** (7 mg).

*Datos espectroscópicos de 135:*

**IR:**  $\nu = 3467, 2955, 2935, 2864, 2222, 1722, 1469, 1041 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.13 (m, 12H), 1.69 (s ancho, 1H), 2.25 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.97 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (2CH<sub>3</sub>), 23.6 (2CH<sub>2</sub>), 25.2 (2CH<sub>2</sub>), 32.9 (2CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (C), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 119.8 (C), 120.2 (C), 134.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NONa: 246.1828; encontrado: 246.1838.

*Datos espectroscópicos de 136:*

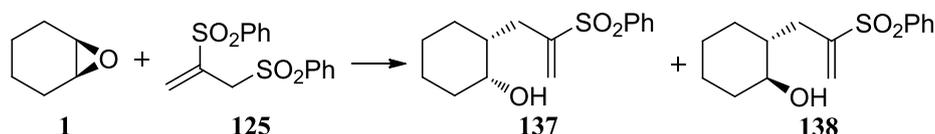
**IR:** ν = 3403, 2929, 2858, 2235, 1741, 1456, 1326, 1158, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.37 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>1</sub> = 2.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.3 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 22.4 Hz, 2H), 2.34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.94 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 37.8 (C), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 123.4 (C), 128.6 (2CH), 129.7 (2CH), 132.3 (CH), 134.6 (CH), 139.7 (C), 140.1 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>NaS: 296.0716; encontrado: 296.0719.

### Reacción del óxido de ciclohexeno (1) y la sulfona 125 con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **125** (656 mg, 2.04 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517 μL, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifican **137** (69 mg, 24%) seguido de **138** (117 mg, 41%).

*Datos espectroscópicos de 137:*

**IR:** ν = 3370, 2923, 2854, 1720, 1651, 1443, 1305 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.0-2.0 (m, 10H), 2.10 (dd,  $J_1$  = 6.6 Hz,  $J_2$  = 15.4 Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J_1$  = 8.6 Hz,  $J_2$  = 15.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH), 67.4 (CH), 125.7 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 138.9 (C), 148.9 (C) ppm.

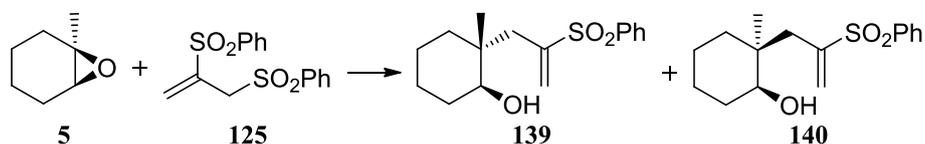
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NaS: 303.1025; encontrado: 303.1015.

*Datos espectroscópicos de 138:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.7-2.0 (m, 10H), 2.77 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.16 (s ancho, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH), 74.6 (CH), 125.5 (CH<sub>2</sub>), 128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 133.7 (CH), 139.0 (C), 149.0 (C) ppm.

### Reacción del epóxido 5 y la sulfona 125 con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **5** (100 mg, 0.89 mmol), **125** (574 mg, 1.78 mmol) y colidina (864 mg, 7.13 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (452  $\mu$ L, 3.56 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (44 mg, 0.18 mmol) y Zn (463 mg, 7.13 mmol) en 7.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se aísla 139 (30 mg, 11%) seguido de una mezcla de **139** y **140** (150 mg, 58%). La relación de isómeros en la fracción de mezcla se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de <sup>1</sup>H. Teniendo en cuenta todas las fracciones, la relación de isómeros *cis:trans* es 67:33 a favor del isómero **139** (*trans*).

*Datos espectroscópicos de la mezcla 139\*/140<sup>†</sup>:*

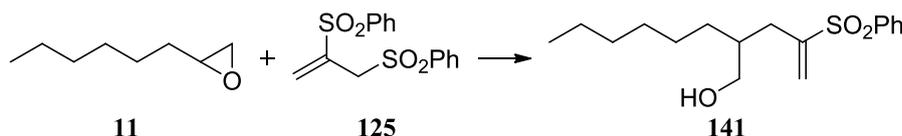
**IR:**  $\nu$  = 35.13, 2929, 2858, 1450, 1307, 1152, 1087 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91\* (s, 3H), 0.93<sup>†</sup> (s, 3H), 1.0-1.8 (m, 16H), 2.03 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.81 (s ancho, 2H); 3.43 (m, 2H), 5.89\* (s, 1H), 5.93<sup>†</sup> (s, 1H), 6.48<sup>†</sup> (s, 1H), 6.50\* (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.9\* (CH<sub>3</sub>), 21.3\* (CH<sub>2</sub>), 21.5<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 21.6<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 22.9<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 25.1\* (CH<sub>2</sub>), 29.3<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 30.4\* (CH<sub>2</sub>), 34.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 35.8\* (CH<sub>2</sub>), 39.2<sup>†</sup> (C), 39.4 (2CH<sub>2</sub>), 40.7\* (C), 72.8\* (CH), 73.3<sup>†</sup> (CH), 128.4\* (2CH), 128.5<sup>†</sup> (2CH), 129.3 (2CH<sub>2</sub>), 129.4<sup>†</sup> (2CH), 129.5\* (2CH), 133.7<sup>†</sup> (CH), 133.8\* (CH), 139.2 (2C), 147.5\* (C), 147.9<sup>†</sup> (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 317.1182; encontrado: 317.1190.

### Reacción del epóxido **11** y la sulfona **125** con Cp<sub>2</sub>TiCl



#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **11** (100 mg, 0.78 mmol), **125** (502 mg, 1.56 mmol) y colidina (758 mg, 6.25 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (397  $\mu$ L, 3.12 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (39 mg, 0.16 mmol) y Zn (406 mg, 6.25 mmol) en 6.2 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifica **141** (100 mg, 41%).

#### *Datos espectroscópicos de **141**:*

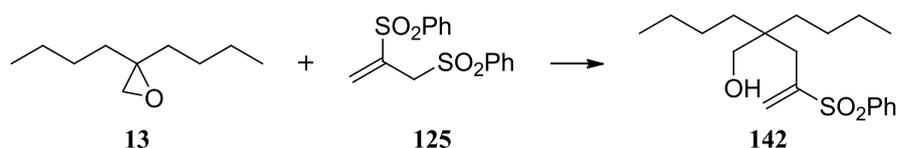
**IR:**  $\nu$  = 3423, 2929, 2852, 1736, 1450, 1301, 1152, 1080 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.1-2.4 (m, 14H), 3.39 (dd,  $J_1$  = 5.0 Hz,  $J_2$  = 11.2 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J_1$  = 4.2 Hz,  $J_2$  = 11.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.84 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 125.5 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 138.8 (C), 149.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NaS: 333.1495; encontrado: 333.1500.

### Reacción del epóxido **13** y la sulfona **125** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **125** (412 mg, 1.28 mmol) y colidina (620 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (325  $\mu\text{L}$ , 2.56 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y  $\text{Zn}$  (333 mg, 5.12 mmol) en 5.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **142** (132 mg, 61%).

#### *Datos espectroscópicos de **142**:*

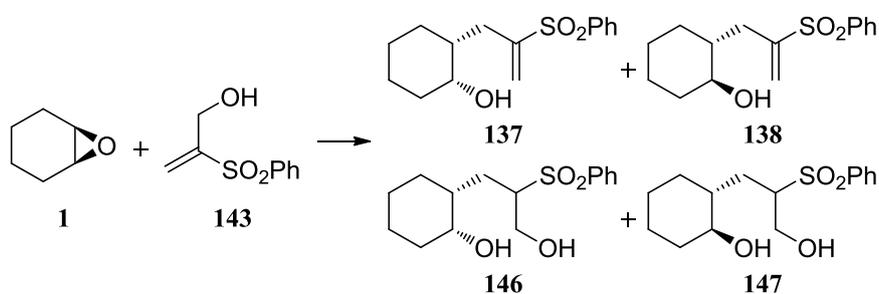
**IR:**  $\nu = 3528, 2953, 2928, 2865, 1445, 1302, 1139, 1082 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.16 (m, 12H), 2.13 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.3$  (2 $\text{CH}_3$ ), 23.6 (2 $\text{CH}_2$ ), 25.2 (2 $\text{CH}_2$ ), 32.5 (2 $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.5 (C), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 128.5 (2CH), 128.6 ( $\text{CH}_2$ ), 129.6 (2CH), 133.8 (CH), 138.8 (C), 147.5 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaS}$ : 361.1808; encontrado: 361.1817.

### Reacción del óxido de ciclohexeno (**1**) y la sulfona **143** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **143** (202 mg, 1.02 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 4.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se identifican **137** (22 mg, 7%) y **138** (42 mg, 15%) seguidos de **146** (7 mg, 2%) y **147** (28 mg, 9%).

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **143** (403 mg, 2.04 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:3 se identifica una mezcla de **137** y **138** (99 mg, 35%) seguida de una mezcla de **146** y **147** (51 mg, 17%). La relación de isómeros en las mezclas se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de <sup>1</sup>H, y resultó ser de 40:60 para la mezcla de hidroxisulfonas **137:138**, y 30:70 para la mezcla de dihidroxisulfonas **146:147**.

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **143** (1.0 g, 5.09 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu$ L, 4.07 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 4.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se identifica una mezcla de **137** y **138** (73 mg, 26%) seguida de una mezcla de **146** y **147** (92.5 mg, 30%). La relación de isómeros en las mezclas se determinó haciendo las integrales de las señales en el RMN de <sup>1</sup>H, y resultó ser de 40:60 para la mezcla de hidroxisulfonas **137:138**, y 30:70 para la mezcla de dihidroxisulfonas **146:147**.

*Datos espectroscópicos de 146:*

**IR:**  $\nu = 3377, 3068, 2923, 2860, 1645, 1456, 1298 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.8\text{-}2.4$  (m, 13H), 3.31 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.90 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 20.8$  (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH), 69.5 (CH), 129.0 (2CH), 129.5 (2CH), 134.3 (CH), 137.8 (C) ppm.

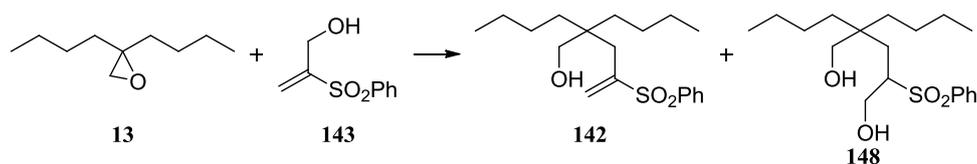
**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{15}H_{22}O_4NaS$ : 321.1131; encontrado: 321.1147.

*Datos espectroscópicos de 147:*

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.8-2.2 (m, 13H), 3.22 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 24.9 ( $CH_2$ ), 25.5 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 31.1 ( $CH_2$ ), 36.0 ( $CH_2$ ), 46.7 (CH), 59.8 ( $CH_2$ ), 64.7 (CH), 75.1 (CH), 129.1 (2CH), 129.5 (2CH), 134.2 (CH), 137.6 (C) ppm.

### Reacción del epóxido 13 y la sulfona 143 con $Cp_2TiCl$



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **143** (253 mg, 1.28 mmol) y colidina (620 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con  $TMSCl$  (327  $\mu L$ , 2.56 mmol) y el  $Cp_2TiCl$  resultante de la mezcla de  $Cp_2TiCl_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y  $Zn$  (333 mg, 5.12 mmol) en 5.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se identifica **142** (73 mg, 34%) seguido de **148** (59 mg, 26%).

*Datos espectroscópicos de 148:*

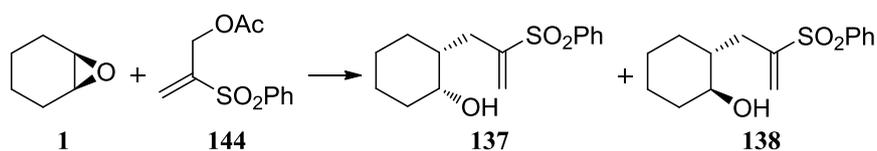
**IR:**  $\nu$  = 3433, 2955, 2931, 2867, 1449, 1301, 1141, 1085  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.86 (m, 6H), 1.13 (m, 14H), 1.61 (dd,  $J_1$  = 7.0 Hz,  $J_2$  = 15.2 Hz, 1H), 1.89 (d,  $J$  = 13.6, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.91 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 14.3(2 $CH_3$ ), 23.6 (2 $CH_2$ ), 24.9( $CH_2$ ), 25.2 ( $CH_2$ ), 29.1 ( $CH_2$ ), 32.6 ( $CH_2$ ), 33.7 ( $CH_2$ ), 40.3 (C), 61.2 ( $CH_2$ ), 62.5 (CH), 66.7 ( $CH_2$ ), 128.2 (2CH), 129.1 (2CH), 134.4 (CH), 137.4 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{19}H_{32}O_4NaS$ : 379.1914; encontrado: 379.1928.

### Reacción del óxido de ciclohexeno (**1**) y la sulfona **144** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



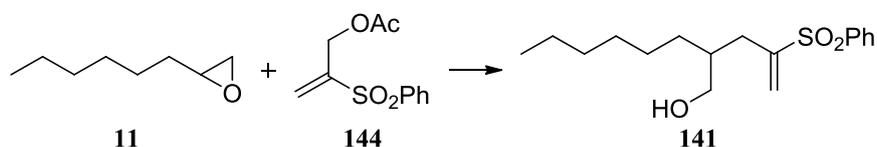
*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **1** (100 mg, 1.02 mmol) y **144** (489 mg, 2.04 mmol) en 10.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (560 mg, 2.24 mmol) y Zn (291 mg, 4.48 mmol) en 11.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a **137** (39 mg, 14%) seguido de **138** (110 mg, 38%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **144** (489 mg, 2.04 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (517  $\mu\text{L}$ , 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 4.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican **137** (38 mg, 13%) y **138** (68 mg, 24%).

### Reacción del epóxido **11** y la sulfona **144** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$

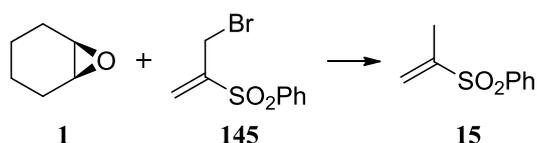


*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **11** (100 mg, 0.78 mmol) y **144** (374 mg, 1.56 mmol) en 7.8 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (429 mg, 1.71 mmol) y Zn (223 mg, 3.43 mmol) en 8.5 mL de THF,

seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **141** (129 mg, 53%).

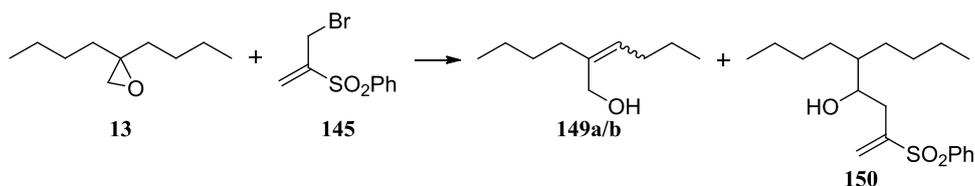
### Reacción del óxido de ciclohexeno (**1**) y la sulfona **145** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **1** (100 mg, 1.02 mmol), **145** (532 mg, 2.04 mmol) y colidina (988 mg, 8.15 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (517  $\mu\text{L}$ , 4.07 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (51 mg, 0.20 mmol) y Zn (530 mg, 8.15 mmol) en 8.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **15** (277 mg).

### Reacción del epóxido **13** y la sulfona **145** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **13** (100 mg, 0.64 mmol), **145** (334 mg, 1.28 mmol) y colidina (620 mg, 5.12 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (327  $\mu\text{L}$ , 2.56 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (32 mg, 0.13 mmol) y Zn (333 mg, 5.12 mmol) en 5.1 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se identifica la mezcla de isómeros **149 a/b** (15 mg, 14%) seguida de **150** (67 mg, 31%).

*Datos espectroscópicos de 149a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90 (m, 12H), 1.2-1.5 (m, 18H), 2.05 (m, 4H), 4.02<sup>†</sup> (s, 2H), 4.12\* (s, 2H), 5.29<sup>†</sup> (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.39\* (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H) ppm.

*Datos espectroscópicos de 150:*

**NRMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.86 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 1.29 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.3 (2CH<sub>3</sub>), 23.3 (2CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH), 71.8 (CH), 126.4 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 129.5 (2CH), 133.9 (CH), 138.8 (C), 148.3 (C) ppm.



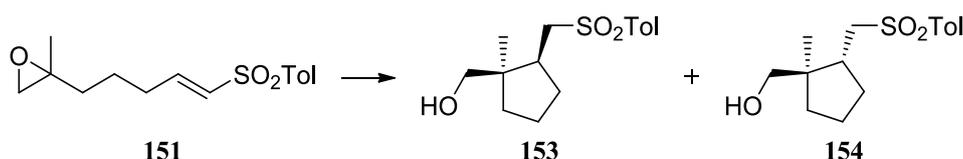
***PARTE C:***

***Reacciones intramoleculares***



**C- Reacciones intramoleculares**

**Reacción de la epoxisulfona **151** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **151** (100 mg, 0.36 mmol) en 3.6 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (196 mg, 0.79 mmol) y Zn (153 mg, 2.35 mmol) en 4.5 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 65:35 dio lugar a una mezcla de **153** y **154** (101 mg, 100%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:0.9 a favor del isómero *cis* (**153**).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **151** (100 mg, 0.36 mmol) y colidina (346 mg, 2.85 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (181  $\mu\text{L}$ , 1.43 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (18 mg, 0.07 mmol) y Zn (186 mg, 2.86 mmol) en 3.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifica la mezcla **153** y **154** (73 mg, 72%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:0.9 a favor del isómero *cis* (**153**).

*Datos espectroscópicos de la mezcla **153**\*/**154**<sup>†</sup>:*

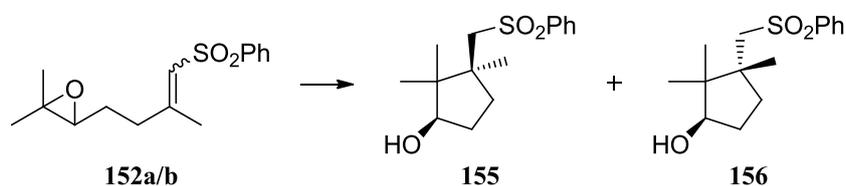
**IR:**  $\nu = 3520, 2955, 2877, 1723, 1599, 1456, 1301, 1152, 1048, 1087 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.74^\dagger$  (s, 3H),  $0.94^*$  (s, 3H), 1.2-2.4 (m, 16H), 2.41 (s, 6H),  $2.85^\dagger$  (d,  $J = 9.8 \text{ Hz}$ , 1H),  $2.92^*$  (d,  $J = 9.7 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.04^\dagger$  (d,  $J = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.11^*$  (d,  $J = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.34 (m, 4H), 7.32 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 4H), 7.74 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 4H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 18.2^\dagger$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.8^*$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.9^\dagger$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.3$  ( $2\text{CH}_2$ ),  $23.2^*$  ( $\text{CH}_3$ ),  $31.5^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.7^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $35.9^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $36.1^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $39.2^\dagger$  ( $\text{CH}$ ),  $43.3^*$  ( $\text{CH}$ ),  $46.3$  ( $2\text{C}$ ),  $58.1^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $58.6^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $67.1^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $70.0^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $128.1$  ( $4\text{CH}$ ),  $130.0^*$  ( $2\text{CH}$ ),  $130.1^\dagger$  ( $2\text{CH}$ ),  $137.1^\dagger$  ( $\text{C}$ ),  $137.2^*$  ( $\text{C}$ ),  $144.7^*$  ( $\text{C}$ ),  $144.9^\dagger$  ( $\text{C}$ ) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ : 305.1182; encontrado: 305.1186.

### Reacción de la epoxisulfona **152 a/b** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **152 a/b** (100 mg, 0.36 mmol) en 3.6 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (196 mg, 0.79 mmol) y Zn (153 mg, 2.36 mmol) en 3.9 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 6:4 dio lugar a la mezcla de **155** y **156** (79 mg, 78%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:0.9 a favor del isómero *cis* (**155**).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **152** (100 mg, 0.36 mmol) y colidina (348 mg, 2.86 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (181  $\mu\text{L}$ , 1.42 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (18 mg, 0.07 mmol) y Zn (186 mg, 2.86 mmol) en 2.9 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 6:4 se identifica la mezcla de **155** y **156** (63 mg, 62%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:1.

*Datos espectroscópicos de la mezcla **155**\*/**156** $^\dagger$ :*

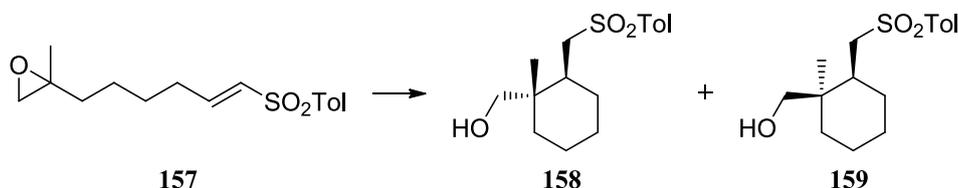
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.73^*$  (s, 3H),  $0.74^\dagger$  (s, 3H),  $0.84^\dagger$  (s, 3H),  $0.88^*$  (s, 3H),  $1.23^*$  (s, 3H),  $1.32^\dagger$  (s, 3H), 1.4-2.2 (m, 10H), 3.01 (m, 3H), 3.34\*

(d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.77<sup>†</sup> (dd,  $J_1 = 4.6$  Hz,  $J_2 = 8.2$  Hz, 1H), 3.94\* (m, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.89 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 17.1^{\dagger}$  (CH<sub>3</sub>), 17.4\* (CH<sub>3</sub>), 21.5<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 21.8\* (CH<sub>3</sub>), 22.1<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 23.6\* (CH<sub>3</sub>), 30.4<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 31.6\* (CH<sub>2</sub>), 33.7<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 34.4\* (CH<sub>2</sub>), 45.7<sup>†</sup> (C), 46.1\* (C), 48.2<sup>†</sup> (C), 49.1\* (C), 63.7<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 64.2\* (CH<sub>2</sub>), 79.3<sup>†</sup> (CH), 80.9\* (CH), 127.7 (4CH), 129.5 (4CH), 133.6 (2CH), 142.2 (2C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 305.1182; encontrado: 305.1174.

### Reacción de la epoxisulfona **157** con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **157** (100 mg, 0.34 mmol) en 3.4 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (187 mg, 0.75 mmol) y Zn (146 mg, 2.24 mmol) en 3.7 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a **158** (50 mg, 49%) seguido de **159** (25 mg, 24%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **157** (100 mg, 0.34 mmol) y colidina (330 mg, 2.72 mmol) en 1.5 mL de THF con TMSCl (173  $\mu$ L, 1.36 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (17 mg, 0.068 mmol) y Zn (177 mg, 2.72 mmol) en 2.7 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifican **158** (47 mg, 46%) y **159** (23 mg, 22%).

*Datos espectroscópicos de **158**:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.67$  (s, 3H), 1.1-1.7 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.62 (dd,  $J_1 = 6.6$  Hz,  $J_2 = 14.4$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J_2 = 14.4$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 15.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $21.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $34.9$  ( $\text{CH}_2$ ),  $35.1$  ( $\text{CH}$ ),  $38.4$  ( $\text{C}$ ),  $58.2$  ( $\text{CH}_2$ ),  $70.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $128.2$  ( $2\text{CH}$ ),  $130.2$  ( $2\text{CH}$ ),  $136.4$  ( $\text{C}$ ),  $145.2$  ( $\text{C}$ ) ppm.

*Datos espectroscópicos de 159:*

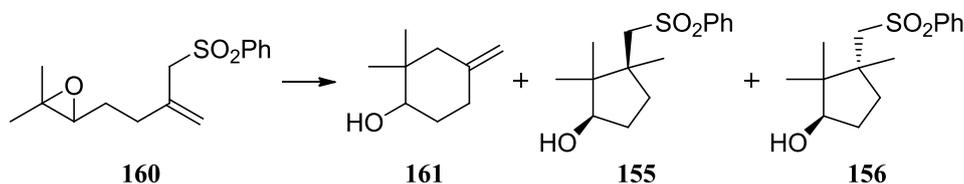
**IR:**  $\nu = 3526, 2929, 2858, 1599, 1463, 1288, 1145 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.86$  (s, 3H),  $1.0\text{-}2.1$  (m, 10H),  $2.45$  (s, 3H),  $2.89$  (dd,  $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.35$  (d,  $J = 11.4 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.38$  (dd,  $J_1 = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 16.8 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.54$  (d,  $J = 11.4 \text{ Hz}$ , 1H),  $7.36$  (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H),  $7.78$  (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $21.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $23.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $24.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $34.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $37.7$  ( $\text{C}$ ),  $38.4$  ( $\text{CH}$ ),  $57.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $66.9$  ( $\text{CH}_2$ ),  $128.2$  ( $2\text{CH}$ ),  $130.1$  ( $2\text{CH}$ ),  $136.8$  ( $\text{C}$ ),  $144.9$  ( $\text{C}$ ) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaS}$ : 319.1338; encontrado: 319.1349.

### Reacción de la epoxisulfona **160** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

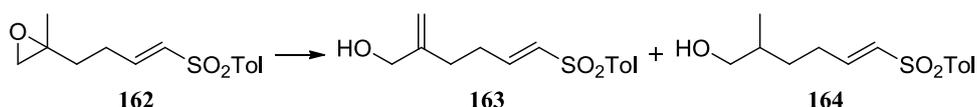
La aplicación del **PG2** para la reacción de **160** (211 mg, 0.36 mmol) en 7.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (414 mg, 1.66 mmol) y Zn (323 mg, 4.97 mmol) en 8.2 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a **161** (19 mg, 18%) seguido de la mezcla de **155** y **156** (35 mg, 34%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:0.9 a favor del isómero *cis* (**155**).

*Datos espectroscópicos de 161:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.84$  (s, 3H),  $0.96$  (s, 3H),  $1.2\text{-}2.4$  (m, 7H),  $3.45$  (dd,  $J_1 = 3.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H),  $4.59$  (s, 1H),  $4.68$  (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (C), 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 76.6 (CH), 109.5 ( $\text{CH}_2$ ), 146.2 (C) ppm.

**Reacción de la epoxisulfona 162 con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **162** (113 mg, 0.42 mmol) en 4.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (234 mg, 0.93 mmol) y Zn (182 mg, 2.80 mmol) en 4.7 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 6:4 dio lugar a la mezcla de **163** y **164** (60 mg, 53%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 0.95:1 a favor de **164**.

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **162** (120 mg, 0.45 mmol) y colidina (437 mg, 3.61 mmol) en 1.5 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (229  $\mu\text{L}$ , 1.82 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (22 mg, 0.09 mmol) y Zn (234 mg, 3.61 mmol) en 3.6 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 6:4 se identifica la mezcla de **163** y **164** (44 mg, 37%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:1.

*Datos espectroscópicos de la mezcla 163\*/164 $^\dagger$ :*

**IR:**  $\nu$  = 3500, 3046, 2922, 2877, 1729, 1599, 1456, 1320, 1300, 1145, 1047, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.87 $^\dagger$  (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.0-2.2 (m, 11H), 2.41 (s, 6H), 3.42 $^\dagger$  (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.01\* (s, 2H), 4.82\* (s, 1H), 5.04\* (s, 1H), 6.30 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H) ppm.

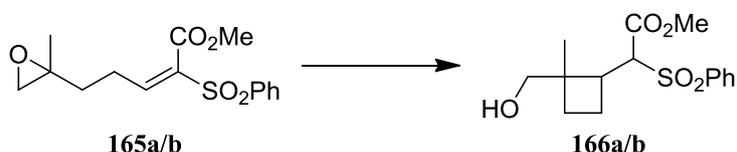
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 16.5 $^\dagger$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 29.2\* ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 $^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ), 30.9\* ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 $^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 $^\dagger$  (CH), 65.9\* ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 $^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ), 111.2\*

(CH<sub>2</sub>), 127.8 (4CH), 130.1 (4CH, C), 130.8<sup>†</sup> (CH), 131.3\* (CH), 137.7<sup>†</sup> (C), 137.8\* (C), 144.6<sup>†</sup> (C), 145.9\* (CH), 146.7<sup>†</sup> (CH), 146.9\* (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NaS: 291.1025; encontrado: 291.1016.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NaS: 289.0869; encontrado: 289.0870.

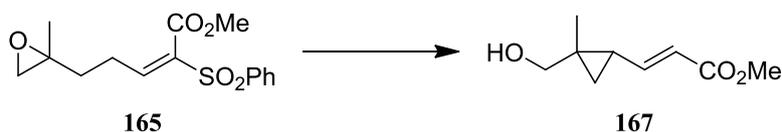
### Reacción de la epoxisulfona **165 a/b** con Cp<sub>2</sub>TiCl



*Reacción estequiométrica. Adición directa:*

La aplicación del **PG1** para la reacción de **165 a/b** (100 mg, 0.32 mmol) en 3.2 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (177 mg, 0.71 mmol) y Zn (138 mg, 2.11 mmol) en 3.5 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a **166a** (34 mg, 33%) y **166b** (34 mg, 33%).<sup>a</sup>

*Reacción catalítica:*



Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **165** (150 mg, 0.48 mmol) y colidina (471 mg, 3.87 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (246 μL, 1.43 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (24 mg, 0.096 mmol) y Zn (252 mg, 3.87 mmol) en 3.8 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 se identifica **167** (30 mg, 36%).

---

<sup>a</sup> Ambos espectros impurificados en muy muy pequeña cantidad con **167**.

Datos espectroscópicos de **166a** (isómero menos polar):

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.0-2.0 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.9 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH), 43.8 (C), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 71.9 (CH), 129.3 (4CH), 134.6 (CH), 137.5 (C), 165.6 (C) ppm.

Datos espectroscópicos de **166b** (isómero menos polar):

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.02 (s, 3H), 1.2-2.2 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.84 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.7 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 44.2 (C), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 72.9 (CH), 129.3 (4CH), 134.6 (CH), 137.9 (C), 167.7 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>NaS: 335.0924; encontrado: 335.0918.

Datos espectroscópicos de **167**:

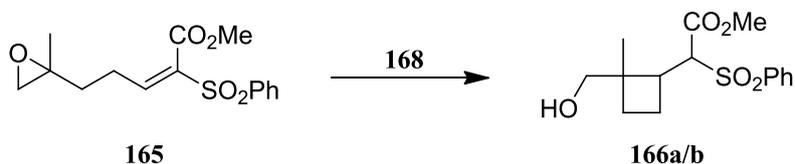
**IR:** ν = 3454, 2955, 2864, 1754, 1716, 1644, 1450, 1313, 1281, 1151, 1073 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 0.83 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 2.36 (s ancho, 1H), 3.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.90 (m, 1H), 6.68 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 16.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH), 27.9 (C), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 120.4 (CH), 150.2 (CH), 167.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>NaS: 193.0835; encontrado: 193.0840.

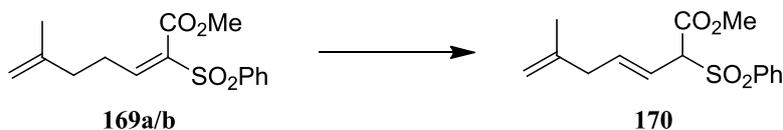
### Reacción de la epoxisulfona **165** con (*t*-BuC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>TiCl



*Reacción catalítica:*

Operando en una bolsa de argón se añade una disolución formada por **165** (80 mg, 0.26 mmol) en 2.6 mL de THF desoxigenado sobre un matraz con (*t*-BuC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (9 mg, 0.03 mmol), colidina·HCl (102 mg, 0.64 mmol) y Mn (28 mg, 8.00 mmol) previamente calentados a vacío por un periodo de 30 min. La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa de HCl 2M y se agita de nuevo durante 30 min. A continuación se decanta la mezcla y la fase acuosa se extrae tres veces con Et<sub>2</sub>O. Finalmente, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose **166a** (7 mg, 9%) seguido de **166b** (15 mg, 18%).

**Reacción de la sulfona **169 a/b** con Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **169 a/b** (100 mg, 0.34 mmol) y colidina (331 mg, 2.71 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (173  $\mu$ L, 1.36 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (17 mg, 0.07 mmol) y Zn (177 mg, 2.71 mmol) en 2.7 mL de THF. El producto bruto obtenido tras trabajar la reacción se identifica como **170** (100 mg, 100%).

*Datos espectroscópicos de **170**:*

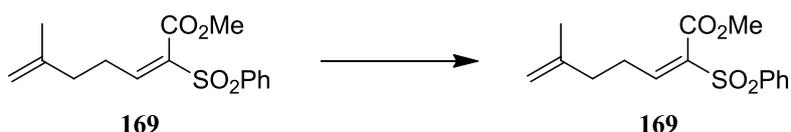
**IR:**  $\nu = \text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.74$  (s, 3H), 2.72 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.52 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.82 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 22.7$  (CH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 74.3 (CH), 112.1 (CH<sub>2</sub>), 118.7 (CH), 129.1 (2CH), 129.8 (2CH), 134.5 (CH), 137.1 (C), 139.9 (CH), 142.9 (C), 165.5 (C) ppm.

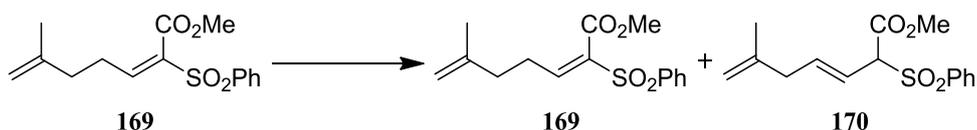
**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{15}H_{18}O_4NaS$ : 317.0818; encontrado: 317.0827.

**Reacción de la sulfona **169** con  $ZnCl_2$**



Sobre una disolución de **169** (84 mg, 0.28 mmol) en 2.8 mL de THF desoxigenado se añade  $ZnCl_2$  (86 mg, 0.63 mmol). Después de 12 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de  $NaH_2PO_4$ , y la nueva mezcla se agita vigorosamente. La fase acuosa se extrae tres veces con  $Et_2O$  y las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución saturada de  $NaCl$ , se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El espectro de RMN de  $^1H$  del bruto de reacción revela solamente la presencia de la sulfona **169** de partida (80 mg, 95%)

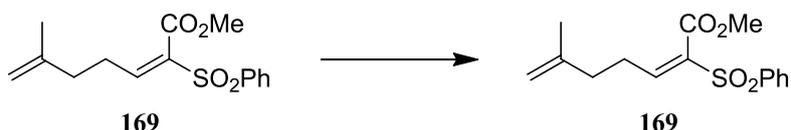
**Reacción de la sulfona **169** con  $Cp_2TiCl$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

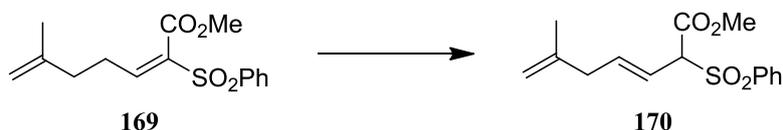
La aplicación del **PG2** para la reacción de **169** (50 mg, 0.17 mmol) en 1.7 mL de THF con el  $Cp_2TiCl$  resultante de la mezcla de  $Cp_2TiCl_2$  (93 mg, 0.37 mmol) y  $Zn$  (73 mg, 1.12 mmol) en 1.9 mL de THF dio lugar a un producto bruto de reacción que resultó ser una mezcla de **169** y **170** (49 mg, 98%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1H$  y resultó ser de 9:1 a favor de **169**.

**Reacción de la sulfona **169** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$**



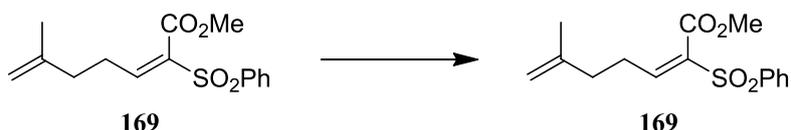
Una disolución de **169** (50 mg, 0.17 mmol) en 1.7 mL de THF estrictamente desoxigenado se añade vía cánula por corriente de argón sobre un matraz que contiene una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (93 mg, 0.37 mmol) en 1.9 mL de THF de nuevo estrictamente desoxigenado. Después de 8 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , y la nueva mezcla se agita vigorosamente 2 horas. A continuación, la mezcla se filtra a vacío para eliminar las sales insolubles de Titanio, la fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  y las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción revelan solamente la presencia de **169**, la sulfona de partida.

**Reacción de la sulfona **169** con Colidina**



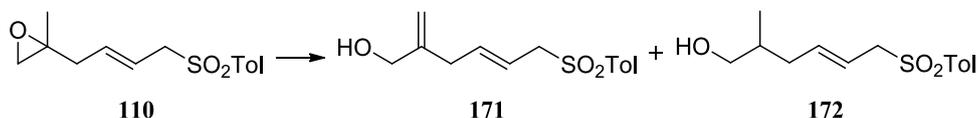
Sobre una disolución de **169** (50 mg, 0.17 mmol) en 3.0 mL de THF desoxigenado se añade colidina (166 mg, 1.36 mmol). Después de 24 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa 2M de  $\text{HCl}$ , y la nueva mezcla se agita vigorosamente. La fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción revela que está compuesto solamente por **170** (49 mg, 98%)

### Reacción de la sulfona **169** con TMSCl



Sobre una disolución de **169** (50 mg, 0.17 mmol) en 3.0 mL de THF desoxigenado se añade TMSCl (86  $\mu$ L, 0.68 mmol). Después de 24 h se para la reacción añadiendo en exceso una disolución acuosa saturada de HCl, y la nueva mezcla se agita vigorosamente. La fase acuosa se extrae tres veces con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del bruto de reacción revela que está compuesto solamente por **169** (50 mg, 100%)

### Reacción de la sulfona **110** con Cp<sub>2</sub>TiCl



#### *Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **110** (100 mg, 0.38 mmol) en 3.8 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (207 mg, 0.83 mmol) y Zn (161 mg, 2.48 mmol) en 4.1 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a una mezcla de **171** y **172** (62 mg, 62%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de <sup>1</sup>H y resultó ser de 0.95:1 a favor de **172**.

#### *Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **110** (100 mg, 0.38 mmol) y colidina (336 mg, 3.04 mmol) en 3.0 mL de THF con TMSCl (190  $\mu$ L, 1.52 mmol) y el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (19 mg, 0.075 mmol) y Zn (195 mg, 3.04 mmol) en 3.0 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una

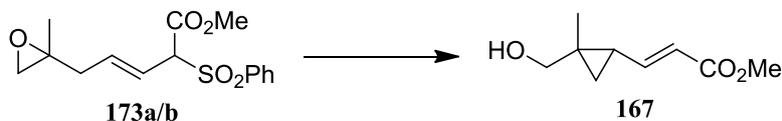
mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifica la mezcla **171** y **172** (53 mg, 53%). La determinación de la composición de la mezcla se realizó por integración de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y resultó ser de 1:1.

*Datos espectroscópicos de la mezcla 171<sup>†</sup>/172\*:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.78\* (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.6-2.4 (m, 5H), 2.42<sup>†</sup> (s, 6H), 2.75 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 4H), 3.73\* (m, 2H), 3.94<sup>†</sup> (s, 2H), 4.71<sup>†</sup> (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.52 (m, 4H), 7.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 7.70 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 16.5\* ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $2\text{CH}_3$ ), 35.7\* ( $\text{CH}$ ), 36.4\* ( $\text{CH}_2$ ), 36.6<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 60.2\* ( $\text{CH}_2$ ), 60.4<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 65.6\* ( $\text{CH}_2$ ), 67.6<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 111.3<sup>†</sup> ( $\text{CH}_2$ ), 117.7<sup>†</sup> ( $\text{CH}$ ), 118.3\* ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $4\text{CH}$ ), 129.92\* ( $2\text{CH}$ ), 129.96<sup>†</sup> ( $2\text{CH}$ ), 135.7 ( $2\text{C}$ ), 138.5\* ( $\text{CH}$ ), 139.9<sup>†</sup> ( $\text{CH}$ ), 144.91<sup>†</sup> ( $\text{C}$ ), 144.97\* ( $\text{C}$ ), 146.5<sup>†</sup> ( $\text{C}$ ) ppm.

### Reacción de la sulfona **173 a/b** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **173 a/b** (100 mg, 0.32 mmol) en 3.2 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (177 mg, 0.74 mmol) y Zn (138 mg, 2.13 mmol) en 3.5 mL de THF, seguida de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 dio lugar a una mezcla de **167** (23 mg, 42%).

*Reacción catalítica:*

Mediante la aplicación del **PG3** se hacen reaccionar la disolución formada por **110** (130 mg, 0.42 mmol) y colidina (409 mg, 3.35 mmol) en 3.0 mL de THF con  $\text{TMSCl}$  (213  $\mu\text{L}$ , 1.68 mmol) y el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (21 mg, 0.08 mmol) y Zn (218 mg, 3.35 mmol) en 3.3 mL de THF. Después de una cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se identifica la mezcla **167** (67 mg, 97%).

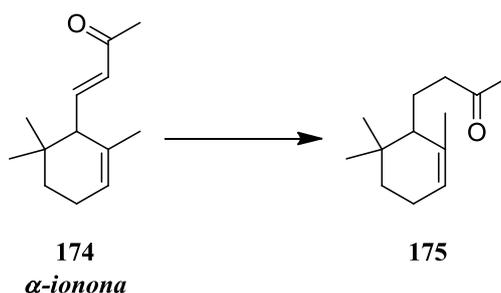
***PARTE D:***

***Síntesis del fragmento BCDE de  
Azadiradiona***



**D- Síntesis del fragmento BCDE de Azadiradiona**

**Hidrogenación de  $\alpha$ -Ionona<sup>164</sup>**



Una suspensión de Pd/C al 10% (10.0 g), Et<sub>2</sub>NH (35.0 mL) y AcOEt (150 mL) se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 min. A continuación se añade una disolución de  *$\alpha$ -ionona* (**174**) (35.0 g, 182 mmol) en AcOEt (200 mL), manteniendo la agitación durante 3 h. Pasado este tiempo la suspensión se filtra a vacío, el sólido se lava con CHCl<sub>3</sub>, y el disolvente del filtrado se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 9:1, obteniéndose un producto identificado como **175** (35.9 g, 100%).

*Datos espectroscópicos de 175:*

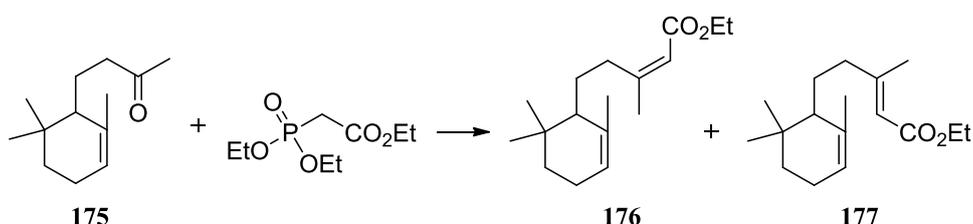
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.83 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.1-1.9 (m, 7H), 1.63 (s ancho, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 5.32 (s ancho, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.9 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 120.9 (CH), 135.5 (C), 209.1 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 194 (1) [M<sup>+</sup>], 176 (19), 161 (8), 136 (68), 121 (95), 107 251. 95 (100), 81 (71), 77 (46), 55 (49).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ONa: 217.1568; encontrado: 217.1556.

**Condensación de 175 con dietilfosfonoacetato de etilo<sup>165</sup>**



A una suspensión de NaH al 60% (4.1 g, 102.0 mmol) en tolueno (34.0 mL) a 0°C, con agitación magnética y en atmósfera inerte de argón, se le adiciona lentamente dietilfosfonoacetato de etilo (22.4 mL, 113.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que se produce la completa formación del anión (30 min). A continuación se añade gota a gota la cetona **175** (20.0 g, 102.9 mmol) y la nueva mezcla se agita durante 15 h. Pasado este tiempo se añade Et<sub>2</sub>O y agua, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con NaCl<sub>sat</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice y utilizando como eluyente una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 98:2 seguida de una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 95:5 se eluye **176** (2.18 g, 8%) seguido de **177** (22.56 g, 82%).

*Datos espectroscópicos de 176:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.85 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.0-2.0 (m, 7H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.28 (s ancho, 1H), 5.59 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 115.8 (CH), 120.2 (CH), 136.2 (C), 160.4 (C), 166.1 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 177:*

**IR:** ν = 2953, 1713, 1651, 1447, 1383, 1223, 1148 cm<sup>-1</sup>.

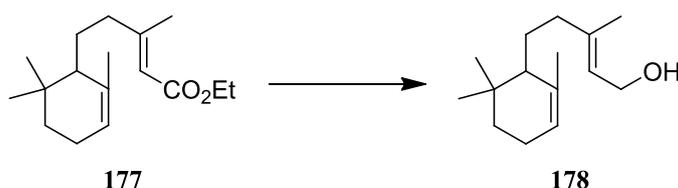
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.86 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.0-2.1 (m, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.30 (s ancho, 1H), 5.65 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 115.4 (CH), 120.6 (CH), 135.7 (C), 160.3 (C), 166.7 (C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 264 (3) [M<sup>+</sup>], 191 (9), 176 (17), 136 (64), 109 (67), 95 (39), 81 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{17}H_{28}O_2Na$ : 287.1987; encontrado: 287.1969.

**Reducción de 177 con DIBAH**



Sobre una disolución de **177** (5.0 g, 18.9 mmol) en tolueno (189 mL), a  $-20^{\circ}C$  con agitación magnética y en atmósfera inerte de argón se adiciona gota a gota una disolución de DIBAH 1.5M en tolueno, (27.8 mL, 41.7 mmol). La reacción se agita a esa temperatura durante 30 min. Pasado este tiempo se añaden 37.0 mL de agua y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a vacío y las sales retenidas se lavan con  $Et_2O$ . Finalmente los extractos orgánicos se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **178** (4.19 g, 99%)

*Datos espectroscópicos de 178:*

**IR:**  $\nu = 3319, 2935, 2859, 1451, 1382, 1004\text{ cm}^{-1}$ .

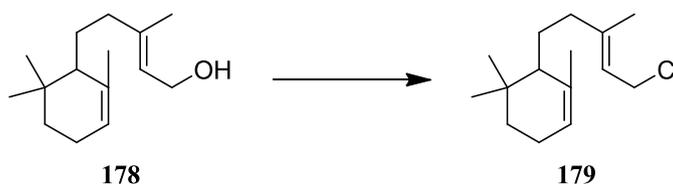
**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 0.83$  (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 4.10 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 5.27 (br s, 1H), 5.38 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 15.9$  ( $CH_3$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), 23.4 ( $CH_3$ ), 27.4 ( $CH_3$ ), 27.5 ( $CH_3$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 32.5 (C), 40.3 ( $CH_2$ ), 48.9 (CH), 59.3 ( $CH_2$ ), 120.0 (CH), 123.1 (CH), 136.4 (C), 140.3 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 222 (1) [ $M^+$ ], 204 (1), 189 (3), 148 (2), 136 (41), 121 (39), 109 (43), 93 (38), 81 (100), 67 (30), 55 (40).

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{15}H_{26}ONa$ : 245.1881; encontrado: 245.1890.

**Reacción de 178 con CCl<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub><sup>177</sup>**



Sobre una disolución de **178** (2.0 g, 9.0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (12.9 mL) se adiciona trifenilfosfina (3.5 g, 13.5 mmol). La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte de argón a 80°C durante 2.5 h. Pasado este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, se añade pentano y se mantiene a -18°C para hacer precipitar el óxido de trifenilfosfina (aprox. 30 min). Posteriormente se filtra a vacío y el sólido retenido se lava con pentano. Finalmente, el disolvente del filtrado se elimina a presión reducida y se obtiene **179** (1.98 g, 92%).

*Datos espectroscópicos de 179:*

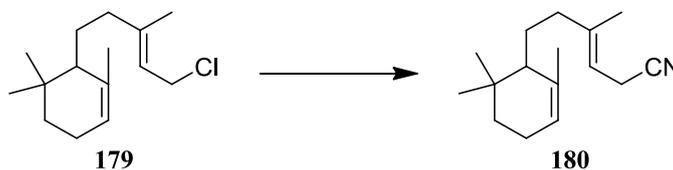
**IR:**  $\nu = 2942, 2864, 1657, 1456, 1385, 1203 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.86$  (s, 3H),  $0.92$  (s, 3H),  $1.16$  (m, 1H),  $1.3-1.6$  (m, 4H),  $1.66$  (s, 3H),  $1.72$  (s, 3H),  $1.94$  (m, 2H),  $2.07$  (m, 2H),  $4.01$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),  $5.29$  (s ancho, 1H),  $5.53$  (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.0$  (CH<sub>3</sub>),  $22.9$  (CH<sub>2</sub>),  $23.5$  (CH<sub>3</sub>),  $27.5$  (2CH<sub>3</sub>),  $29.2$  (CH<sub>2</sub>),  $31.5$  (CH<sub>2</sub>),  $32.5$  (C),  $40.2$  (CH<sub>2</sub>),  $44.1$  (CH<sub>2</sub>),  $48.8$  (CH),  $120.2$  (CH),  $120.3$  (CH),  $136.3$  (C),  $144.4$  (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>ClNa: 263.1542; encontrado: 163.1569.

**Reacción de sustitución de Cl por CN en 179**



<sup>177</sup> JG Calzada, J Hooz *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, p. 634 (1988); *Vol. 54*, p. 63 (1974).

Sobre una disolución de **179** (2.9 g, 12.2 mmol) en DMSO (41.0 mL), con agitación magnética y en atmósfera inerte de argón, se añade cianuro sódico pulverizado (900.0 mg, 18.38 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se le añade agua y Et<sub>2</sub>O. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se lavan abundantemente con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:Et<sub>2</sub>O 9:1 se eluye un compuesto identificado como **180** (1.61 g, 81%).

*Datos espectroscópicos de 180:*

**IR:**  $\nu = 2942, 2871, 2254, 1456, 1385, 1365 \text{ cm}^{-1}$ .

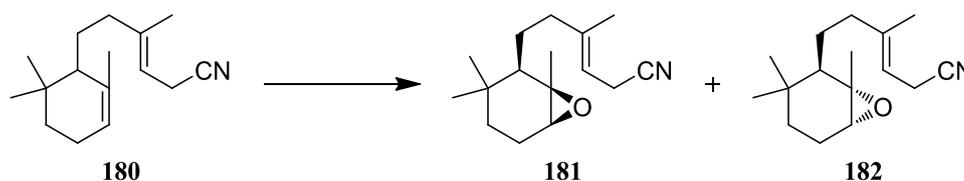
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.86$  (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.1$  (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 111.3 (CH), 118.5 (C), 120.3 (CH), 136.2 (C), 143.0 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 177 (22) [M<sup>+</sup>-54], 149 (100), 135 (3), 121 (8), 106 (3), 105 (12), 83 (2), 76 (23), 50 (19).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NNa: 254.1885; encontrado: 254.1876.

**Epoxidación de 180 con mCPBA**



Sobre una disolución de **180** (1.0 g, 4.3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21.6 mL) se añade NaHCO<sub>3</sub> (400 mg, 4.76 mmol) y se enfría a -20°C. Alcanzada esta temperatura se añade mCPBA (820 mg, 4.76 mmol) y la mezcla se agita a esa temperatura bajo atmósfera inerte de argón durante 1.5 h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y se agita durante 30 min. La mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl, los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión

reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice y utilizando como eluyente una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 8:2 se eluye un compuesto identificado como **181** (749 mg, 70%), seguido de **182** (56 mg, 5%).

*Datos espectroscópicos de 181:*

**IR:**  $\nu = 2923, 2869, 2249, 1458, 1380, 1099 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.80$  (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.93 (br s, 1H), 3.02 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 5.20 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.1$  (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH), 59.4 (C), 60.1 (CH), 111.3 (CH), 118.5 (C), 143.1 (C) ppm.

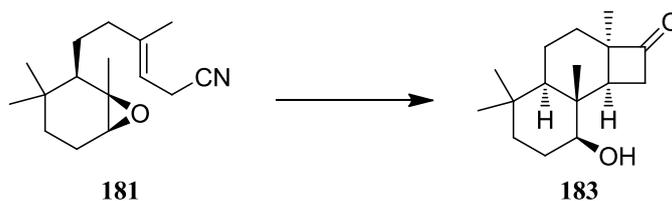
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NONa: 270.1834; encontrado: 270.1836.

*Datos espectroscópicos de 182:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.71$  (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.86 (br s, 1H), 3.01 (d,  $J = 0.7 \text{ Hz}$ , 2H), 5.19 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.1$  (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH), 60.0 (C), 60.8 (CH), 111.9 (CH), 118.4 (C), 142.2 (C) ppm.

**Ciclación radicalaria de 181 promovida por Cp<sub>2</sub>TiCl**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **181** (1.00 g, 4.05 mmol) en 40.0 mL de THF con el Cp<sub>2</sub>TiCl resultante de la mezcla de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (3.3 g, 13.4 mmol) y Zn (1.7 g, 26.7 mmol) en 27.0 mL de THF, seguida de una cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **183** (830 mg, 82%).

*Datos espectroscópicos de 183:*

**IR:**  $\nu = 3488, 2942, 2871, 1768, 1463, 1398, 1073, 995 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.86$  (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.2-1.7 (m, 7H), 1.95 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.33 (dd,  $J_1 = 4.1 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.3 \text{ Hz}$ , 1H) ppm.

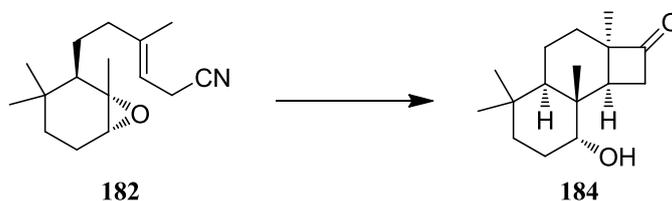
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 11.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 (C), 39.0 (C), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 46.5 (CH), 61.3 (C), 83.9 (CH), 214.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 235 (13) [ $\text{M}^+ - 15$ ], 221 (1), 208 (3), 193 (7), 177 (9), 175 (19), 149 (50), 136 (34), 121 (67), 109 (61), 95 (61), 81 (78), 69 (51), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Na}$ : 273.1830; encontrado: 273.1860.

**Punto de fusión:** 72-73°C.

**Ciclación radicalaria de 182 promovida por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$**



*Reacción estequiométrica. Adición inversa:*

La aplicación del **PG2** para la reacción de **182** (113 mg, 0.45 mmol) en 4.5 mL de THF con el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  resultante de la mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (373 mg, 1.50 mmol) y Zn (191 mg, 3.00 mmol) en 3.0 mL de THF, seguida de una cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 dio lugar a **184** (94 mg, 82%).

*Datos espectroscópicos de 184:*

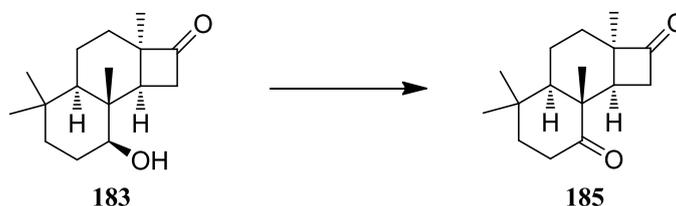
**IR:**  $\nu = 3455, 2923, 2871, 1768 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.90$  (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.2-1.7 (m, 7H), 1.95 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J_1 = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 9.7 \text{ Hz}$ , 1H), 2.89 (dd,  $J_1 = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 17.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.97 (dd,  $J_1 = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 17.5 \text{ Hz}$ , 1H) 3.41 (s ancho, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 17.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_3$ , C), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}$ ), 37.9 (C), 41.3 ( $\text{CH}$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 (C), 72.4 ( $\text{CH}$ ), 214.3 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 208 (30) [ $\text{M}^+$ -42], 175 (21), 149 (100), 136 (29), 121 (36), 108 (41), 93 (56), 81 (62), 67 (39), 55 (87).

### Oxidación de 183 con PCC



Sobre una suspensión de PCC (39 mg, 0.18 mmol) y  $\text{SiO}_2$  (38 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) se adiciona una disolución de **183** (30 mg, 0.12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 2 h y a continuación se cromatografía sobre una pequeña cantidad de gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obteniéndose **185** (30 mg, 98%).

*Datos espectroscópicos de 185:*

**IR:**  $\nu$  = 2955, 2864, 1774, 1703  $\text{cm}^{-1}$ .

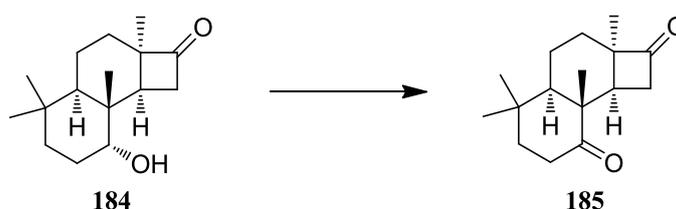
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.2-1.9 (m, 7H), 2.24 (dt,  $J_1$  = 3.9 Hz,  $J_2$  = 14.5 Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J_1$  = 6.6 Hz,  $J_2$  = 9.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J_1$  = 5.5 Hz,  $J_2$  = 14.5 Hz,  $J_3$  = 14.5 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J_1$  = 6.6 Hz,  $J_2$  = 18.2 Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J_1$  = 9.8 Hz,  $J_2$  = 18.2 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 (C), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 (CH), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 (C), 48.5 (CH), 61.2 (C), 213.8 (C), 215.6 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 248 (1) [ $\text{M}^+$ ], 206 (53), 173 (74), 149 (100), 135 (42), 121 (32), 107 (75), 93 (43), 91 (35), 67 (34), 55 (69).

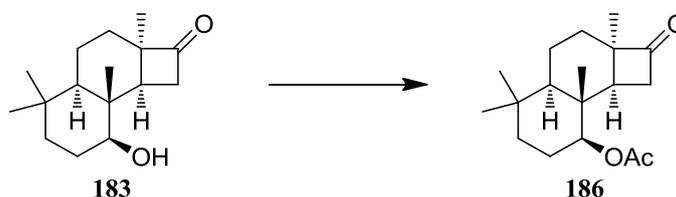
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ : 271.1669; encontrado: 271.1677.

### Oxidación de 184 con PCC



Sobre una suspensión de PCC (53 mg, 0.24 mmol) y SiO<sub>2</sub> (52 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) se adiciona una disolución de **184** (41 mg, 0.16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 2 h y a continuación se cromatografía sobre una pequeña cantidad de gel de sílice utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose **185** (39 mg, 96%).

### Acetilación de 183 con Ac<sub>2</sub>O y piridina



Sobre una disolución de **183** (1.3 g, 5.4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.4 mL) en atmosfera inerte de argón se añade piridina (0.6 mL, 8.10 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.8 mL, 8.10 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se añade agua y se agita vigorosamente 30 min. Seguidamente la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con agua, con disolución acuosa de HCl 2M, con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl. Finalmente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **186** (1.6 g, 99%).

*Datos espectroscópicos de 186:*

**IR:**  $\nu = 2955, 2871, 1781, 1735, 1463, 1372, 1248, 1034 \text{ cm}^{-1}$ .

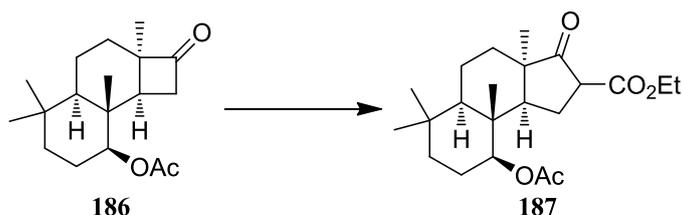
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.84 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.0-2.0 (m, 10H), 1.96 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 4.58 (dd,  $J_1$  = 5.1 Hz,  $J_2$  = 10.2 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 (C), 38.0 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (CH), 46.6 (CH), 60.8 (C), 84.4 (CH), 169.9 (C), 212.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 250 (12) [ $\text{M}^+ - 42$ ], 235 (14), 222 (2), 208 (51), 190 (65), 176 (83), 175 (36), 149 (77), 147 (36), 119 (50), 105 (55), 81 (83), 67 (48), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 315.1936; encontrado: 315.1940.

### Reacción de 186 con diazoacetato de etilo<sup>167</sup>



Sobre una disolución de **186** (1.5 g, 5.3 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (16.0 mL) se adiciona  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.0 mL, 7.90 mmol) y diazoacetato de etilo (0.8 mL, 7.90 mmol). La mezcla de reacción se agita en la oscuridad a temperatura ambiente en atmósfera inerte de argón durante 24 h. Pasado este tiempo, se añade una disolución acuosa de HCl 2M y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:AcOEt 9:1 se eluye un compuesto identificado como **187** (1.69 g, 85%).

#### *Datos espectroscópicos de 187:*

**IR:**  $\nu$  = 2949, 2871, 1729, 1469, 1372, 1333, 1248, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.80 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.2-1.7 (m, 11H), 2.08 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 3.23 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.63 (dd,  $J_1$  = 5.4 Hz,  $J_2$  = 10.7 Hz, 1H) ppm.

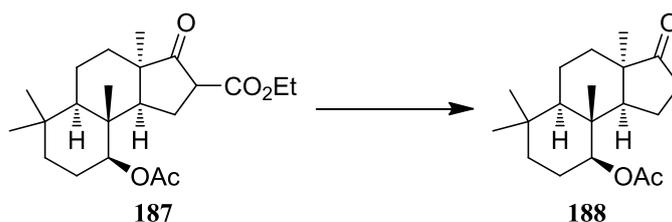
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $2\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (C), 33.1 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (C), 50.1 (C), 52.1 ( $2\text{CH}$ ), 54.3 (CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 84.2 (CH), 169.3 (C), 170.1 (C), 212.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 306 (2) [ $\text{M}^+ - 72$ ], 249 (2), 246 (8), 231 (11), 203 (4), 190 (6), 175 (7), 150 (34), 135 (18), 124 (100), 107 (28), 97 (80), 81 (38), 67 (36), 55 (62).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ : 401.2304; encontrado: 401.2302.

**Punto de fusión:** 107-109°C.

### Desetoxicarbonilación de 187



Una disolución de **187** (1.7 g, 4.5 mmol) en DMSO (4.5 mL) y agua (0.2 mL, 8.94 mmol) se agita a 180°C en atmósfera inerte durante 3 h. A continuación se deja enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. La disolución resultante se lava con disolución acuosa de HCl 1M, con agua y con disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente los extractos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:AcOEt 8:2 se eluye **188** (1.23 g, 90%).

#### *Datos espectroscópicos de 188:*

**IR:**  $\nu$  = 2955, 2916, 1735, 1365, 1248, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.78 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.0-2.5 (m, 14H), 2.06 (s, 3H), 4.63 (dd,  $J_1$  = 4.4 Hz,  $J_2$  = 11.2 Hz, 1H) ppm.

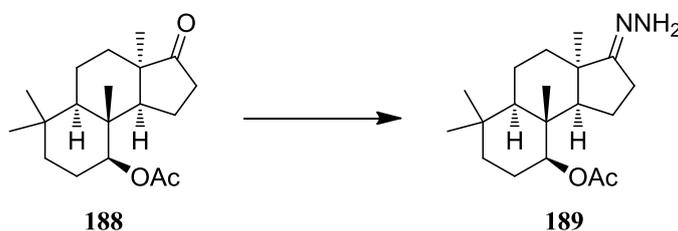
**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (C), 33.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 (C), 49.1 (C), 52.3 (CH), 55.9 (CH), 84.2 (CH), 170.1 (C), 220.8 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 306 (2) [ $M^+$ ], 247 (2), 246 (9), 231 (12), 203 (4), 190 (6), 175 (7), 150 (31), 135 (17), 124 (100), 107 (28), 97 (71), 81 (34), 67 (31), 55 (55).

**HRMS (ESI):** calculado para  $C_{19}H_{30}O_3Na$ : 329.2093; encontrado: 329.2085.

**Punto de fusión:** 101-105°C.

### Obtención de la hidrazona 189



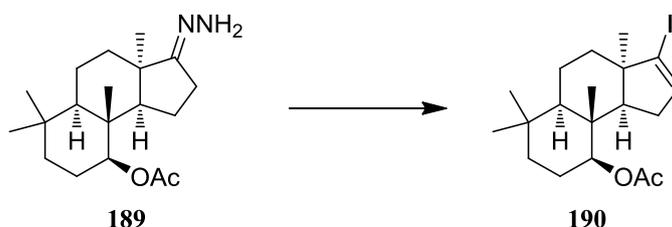
Sobre una disolución de **188** (200 mg, 0.065 mmol) en EtOH (6.5 mL), se añade  $Et_3N$  (0.5 mL, 3.40 mmol) e hidrato de hidracina (1.2 mL, 24.20 mmol). La mezcla se calienta a reflujo (80°C) durante 30 h. Transcurrido ese tiempo, se enfría y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en  $CH_2Cl_2$ , se lava con agua hasta pH neutro y con disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente los extractos se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el producto identificado como **189** (189 mg, 97%).

*Datos espectroscópicos de 189:*

**IR:**  $\nu = 2942, 2871, 2254, 1456, 1385, 1365\text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 0.70$  (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.1-2.7 (m, 14H), 3.29 (dd,  $J_1 = 4.0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.0\text{ Hz}$ , 1H) ppm.

**Reacción de la hidrazona 189 con I<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N<sup>49</sup>**



Sobre una disolución de **189** (189 mg, 0.61 mmol) en THF (4.2 mL) a temperatura ambiente, con agitación magnética y en atmósfera inerte de argón, se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.9 mL, 6.38 mmol) y yodo en pequeñas proporciones (242 mg, 0.96 mmol) hasta que cesa la evolución de gas y no desaparece el color amarillo-rojizo característico del mismo. Sobre la mezcla de reacción se añade agua y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con disolución acuosa de HCl 2M, con disolución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 10%, con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:AcOEt 9:1 se eluye **190** (257 mg, 100%).

*Datos espectroscópicos de 190:*

**IR:**  $\nu = 2948, 2866, 1732, 1455, 1373, 1248, 1027 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.87$  (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.1-1.7 (m, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 4.58 (dd,  $J_1 = 4.4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.93 (s, 1H) ppm.

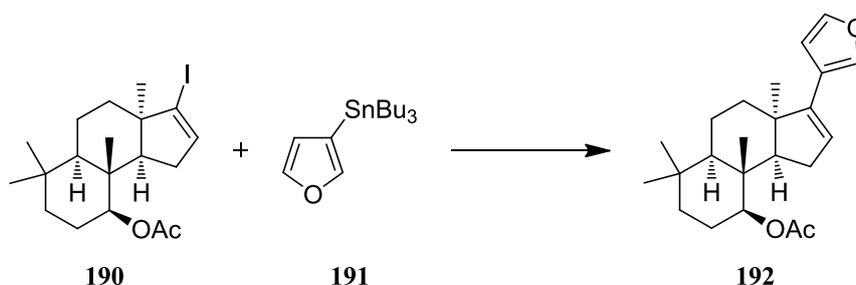
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 11.6$  (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (2CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (C), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (C), 48.3 (CH), 51.2 (C), 54.8 (CH), 84.8 (CH), 111.0 (C), 136.7 (CH), 170.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 359 (1) [M<sup>+</sup>-57], 356 (12), 341 (4), 327 (3), 271 (2), 246 (8), 232 (37), 229 (90), 214 (11), 200 (8), 187 (4), 173 (24), 149 (55), 135 (19), 121 (67), 119 (82), 93 (76), 91 (60), 69 (74), 55 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NaI: 439.1103; encontrado: 439.1102.

**Punto de fusión:** 103-104°C.

**Acoplamiento de Stille de 190 con 191<sup>170</sup>**



Sobre una disolución del yoduro de vinilo **190** (500 mg, 1.20 mmol) se añade LiCl anhidro (153 mg, 3.10 mmol), y el catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27.8 mg, 0.024 mmol), en ausencia estricta de aire y humedad. A continuación se añade una disolución de **191** (645 mg, 1.80 mmol) en DMSO (10.0 mL). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 24 h. Pasado ese tiempo, se enfría y se diluye con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con disolución acuosa de NH<sub>3</sub> al 5%, con agua hasta pH neutro y con disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:AcOEt 8:2 se eluye un compuesto identificado como **192** (389 mg, 91%).

*Datos espectroscópicos de 192:*

**IR:**  $\nu = 2942, 2871, 1742, 1463, 1372, 1242, 1034 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.87$  (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.3-1.8 (m, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 4.61 (dd,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 11.5$  Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) ppm.

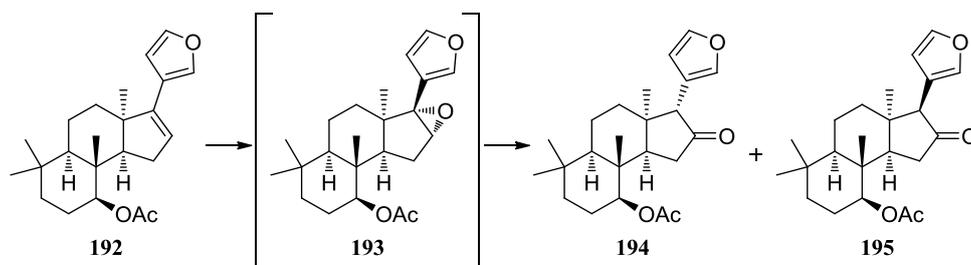
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 11.7$  (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (C), 48.1 (CH), 49.3 (C), 59.6 (CH), 85.0 (CH), 110.3 (CH), 120.9 (C), 125.5 (CH), 137.9 (CH), 142.3 (CH), 142.4 (C), 170.6 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 356 (3) [M<sup>+</sup>], 296 (28), 281 (10), 267 (6), 253 (2), 239 (3), 225 (4), 199 (6), 186 (11), 172 (28), 160 (24), 147 (100), 129 (14), 117 (17), 95 (16), 81 (35), 69 (33), 55 (70).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: 379.2244; encontrado: 379.2256.

**Punto de fusión:** 95-97°C.

**Epoxidación de 192 con mCPBA**



Sobre una disolución de **192** (110 mg, 0.31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.2 mL) a -40°C se añade mCPBA (160 mg, 0.93 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (78 mg, 0.93 mmol). La mezcla se agita a esa temperatura bajo atmósfera inerte de argón durante 6 h. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y se agita durante 30 min. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano:AcOEt 9:1 se eluye el producto de reordenamiento **194** (43 mg, 37%), seguido de su isómero **195** (31 mg, 27%).

*Datos espectroscópicos de 194:*

**IR:**  $\nu = 2963, 2923, 2864, 1742, 1463, 1379, 1248, 1034 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.76$  (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.1-2.0 (m, 10H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 4.63 (dd,  $J_1 = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 10.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 12.1$  (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>, C), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (C), 43.8 (C), 52.2 (CH), 53.3 (CH), 53.6 (CH), 85.1 (CH), 111.4 (CH), 118.1 (C), 141.4 (CH), 142.5 (CH), 170.6 (C), 218.8 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 372 (9) [M<sup>+</sup>], 312 (4), 275 (1), 249 (1), 204 (28), 190 (21), 189 (89), 161 (18), 134 (31), 123 (36), 108 (100), 95 (51), 81 (67), 69 (34), 55 (74).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: 395.2193; encontrado: 395.2174.

**Punto de fusión:** 171-173°C.

*Datos espectroscópicos de 195:*

**IR:**  $\nu = 2963, 2923, 2864, 1742, 1463, 1379, 1248, 1034 \text{ cm}^{-1}$ .

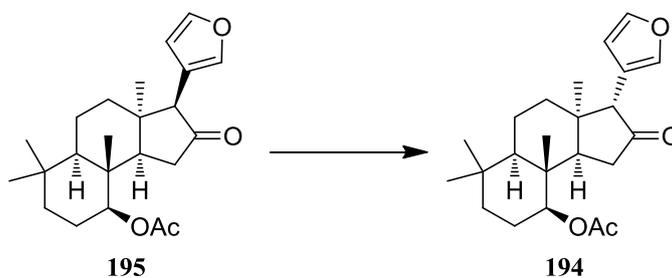
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.86$  (s, 3H),  $0.93$  (s, 3H),  $0.95$  (s, 3H),  $1.34$  (s, 3H),  $1.2$ - $1.7$  (m, 9H),  $2.04$  (s, 3H),  $2.13$  (dd,  $J_1 = 4.7 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.7 \text{ Hz}$ , 1H),  $2.50$  (dd,  $J_1 = 5.0 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 18.8 \text{ Hz}$ , 1H),  $2.61$  (dd,  $J_1 = 11.9 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 18.8 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.33$  (s, 1H),  $4.65$  (dd,  $J_1 = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H),  $6.23$  (s, 1H),  $7.30$  (s, 1H),  $7.39$  (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 12.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $17.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $21.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $24.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $26.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $32.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $33.2$  (C),  $39.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $39.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $41.1$  (C),  $42.1$  (C),  $45.5$  (CH),  $51.8$  (CH),  $57.7$  (CH),  $85.3$  (CH),  $111.5$  (CH),  $117.3$  (C),  $141.3$  (CH),  $142.4$  (CH),  $170.6$  (C),  $215.7$  (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) =  $372$  (18) [ $\text{M}^+$ ],  $312$  (16),  $297$  (5),  $204$  (30),  $190$  (20),  $189$  (100),  $175$  (18),  $161$  (18),  $134$  (23),  $133$  (35),  $108$  (75),  $95$  (41),  $81$  (49),  $77$  (35),  $55$  (60).

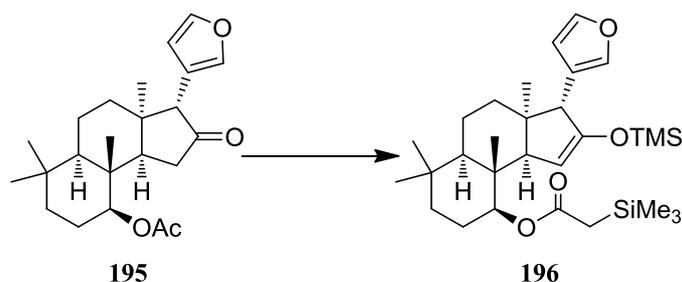
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ :  $395.2193$ ; encontrado:  $395.2192$ .

**Epimerización de 195 a 194**



Sobre una disolución de **195** (115 mg, 0.31 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (24.0 mL) con agitación magnética y en atmósfera de argón se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 mL, 8.70 mmol) y se deja reaccionando a  $45^\circ\text{C}$  durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose **194** (115 mg, 100%).

### Formación del sililenoléter 196



Sobre una disolución de **195** (96 mg, 0.26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 mL) se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.18 mL, 1.29 mmol). A continuación se enfría hasta  $-30^\circ\text{C}$  y se añade triflato de trimetilsililo (0.23 mL, 1.29 mmol). La mezcla se deja reaccionar 14 h con agitación magnética en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y se deja alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se decanta, la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con agua, con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como **196** (132 mg, 99%).

#### *Datos espectroscópicos de 196:*

**IR:**  $\nu = 2995, 2923, 2871, 1710, 1645\text{cm}^{-1}$ .

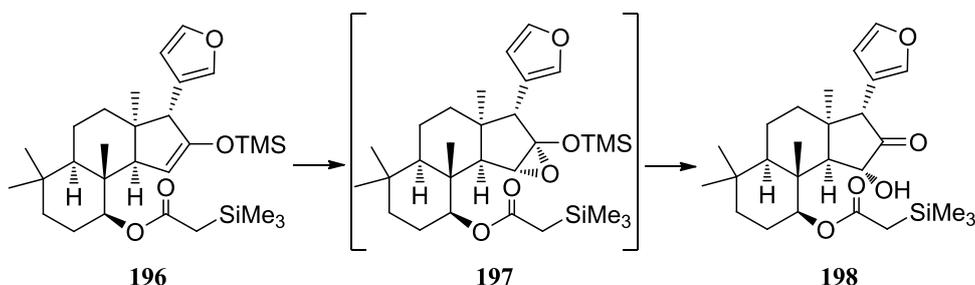
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.13$  (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.72 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 1.0–2.0 (m, 10H), 1.84 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.94 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.72 (s ancho, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -1.1$  ( $3\text{CH}_3$ ), 0.5 ( $3\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 (C), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 (C), 43.8 (C), 50.0 (CH), 51.2 (CH), 61.5 (CH), 85.1 (CH), 107.6 (CH), 112.5 (CH), 121.8 (C), 140.9 (CH), 141.9 (CH), 153.7 (C), 172.6 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 248 (3) [ $\text{M}^+ - 268$ ], 247 (6), 235 (15), 189 (3), 115 (6), 95 (6), 81 (9), 73 (100), 55 (10).

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 539.2983; encontrado: 539.2957.

### Epoxidación del sililenoléter **196** con *m*CPBA



Sobre una disolución de **196** (50 mg, 0.10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.3 mL) a  $-40^\circ\text{C}$  se añade *m*CPBA (50 mg, 0.30 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (24 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera inerte de argón durante 6 h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , y se agita durante 30 min. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . A continuación, los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con agua, con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 85:15, obteniéndose el producto de partida **196** (13 mg, 26%) seguido del producto de reordenamiento **198** (22 mg, 68%).

#### *Datos espectroscópicos de 198:*

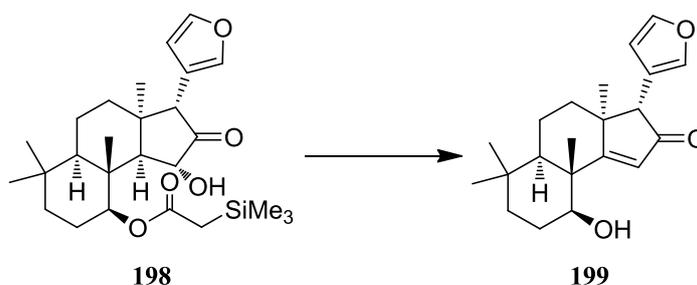
**IR:**  $\nu = 3461, 2955, 2870, 1747, 1709 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.13$  (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.1-1.7 (m, 10H), 1.9 (dd,  $J_1 = 12.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 29.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.55 (s ancho, 1H), 3.72 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.61 (dd,  $J_1 = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 10.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.25 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -1.0$  ( $3\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 (C), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.6 (C), 42.4 (C), 51.6 (CH), 53.7 (CH), 61.6 (CH), 74.5 (CH), 83.7 (CH), 111.8 (CH), 116.9 (C), 141.8 (CH), 142.7 (CH), 172.8 (C), 216.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{NaSi}$ : 483.2537; encontrado: 483.2550.

### Deshidratación de 198 con ácido *p*TsOH



Sobre una disolución de **199** (27 mg, 0.06 mmol) en tolueno (1.0 mL), se añade una cantidad catalítica de *p*TsOH. La mezcla se deja reaccionar 30 min con agitación magnética en atmósfera de argón a temperatura de reflujo (100°C). Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y se deja alcanzar la temperatura ambiente. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, que nos proporciona **199** (20 mg, 99%).

#### *Datos espectroscópicos de 199:*

**IR:**  $\nu = 3436, 2949, 2871, 1697, 1586\text{cm}^{-1}$ .

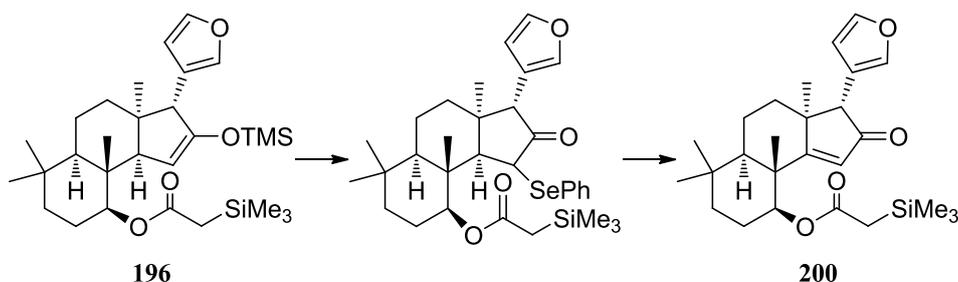
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.88$  (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.2-2.1 (m, 10H), 3.39 (s, 1H), 3.60 (dd,  $J_1 = 6.2$  Hz,  $J_2 = 9.6$  Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 17.7$  (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (C), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH), 45.3 (C), 48.9 (C), 60.8 (CH), 76.5 (CH), 111.6 (CH), 119.1 (C), 127.7 (CH), 141.8 (CH), 142.8 (CH), 194.2 (C), 207.6 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 256 (11) [M<sup>+</sup>-72], 227 (3), 213 (9), 199 (7), 185 (10), 171 (8), 157 (9), 143 (7), 129 (17), 115 (11), 97 (14), 83 (20), 73 (90), 60 (100).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na: 351.1931; encontrado: 351.1917.

**Reacción sucesiva de 196 con cloruro de fenil selenio y *m*CPBA<sup>178</sup>**



Sobre una disolución de **196** (108 mg, 0.21 mmol) y piridina (0.79  $\mu$ L, 0.98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7 mL) a -78°C y con agitación magnética se añade gota a gota una disolución de PhSeCl (163 mg, 0.85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.6 mL). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 45 min. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Seguidamente la mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Finalmente, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

El producto obtenido (195mg) se disuelve de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.8 mL) y se enfría hasta -78°C, y a continuación se le añade gota a gota una disolución de *m*CPBA (51 mg, 0.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.8 mL). La mezcla se agita a esa temperatura bajo atmósfera inerte de argón durante 3 h. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y se agita durante 30 min. La nueva mezcla se decanta, la fase acuosa se extraen con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicas reunidos se lavan sucesivamente con agua, con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose así un compuesto identificado como **200** (60 mg, 68%).

*Datos espectroscópicos de 200:*

**IR:**  $\nu = 3020, 2955, 1703 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>178</sup> HJ Reich, EK Eisenhart, RE Olson, MJ Kelly *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7791-7800.

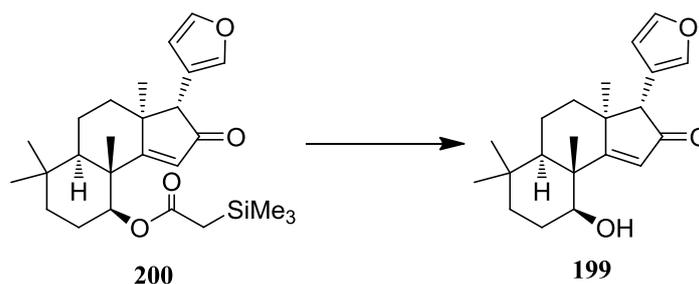
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.15 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.2-1.9 (m, 10H), 1.90 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 2.05 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 4.72 (dd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 11.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.3 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = -1.03 (3 $\text{CH}_3$ ), 17.62 ( $\text{CH}_2$ ), 20.28 ( $\text{CH}_3$ ), 21.48 ( $\text{CH}_3$ ), 25.30 ( $\text{CH}_2$ ), 27.73 ( $\text{CH}_3$ ), 27.82 ( $\text{CH}_2$ ), 31.69 ( $\text{CH}_2$ ), 32.90 ( $\text{CH}_3$ ), 33.40 (C), 39.81 ( $\text{CH}_2$ ), 43.66 (C), 44.20 (CH), 48.79 (C), 60.83 (CH), 78.21 (CH), 111.50 (CH), 118.92 (C), 127.32 (CH), 141.85 (CH), 142.94 (CH), 172.38 (C) 192.21 (C), 206.76 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 229 (72) [ $\text{M}^+$ -213], 115 (17), 81 (11), 73 (100), 55 (26).

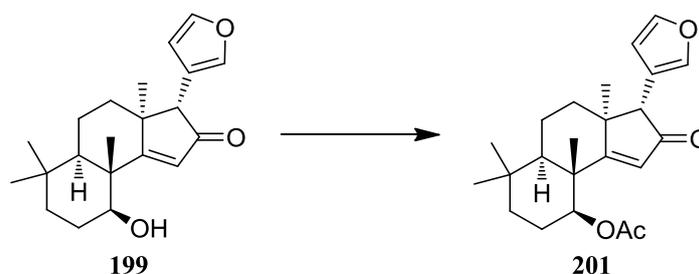
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NaSi}$ : 465.2432; encontrado: 465.2421.

### Saponificación del silil-acetato **200**



Sobre una disolución de **200** (145 mg, 0.33 mmol) en MeOH (0.9 mL) se añade una disolución acuosa de KOH 5M (0.15 mL, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de argón durante 12 h. A continuación se evapora hasta sequedad y seguidamente se añaden agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . La nueva mezcla se decanta, la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los extractos orgánicos reunidas se lavan con agua y disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, que nos proporciona **199** (103 mg, 95%).

### Acetilación de 199



Sobre una disolución de **199** (30 mg, 0.01 mmol) en piridina (1.0 mL) y Ac<sub>2</sub>O (0.1 mL) se añade una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación se añade agua y se agita vigorosamente 30 min. Seguidamente la mezcla se decanta, la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con agua, con disolución acuosa de HCl 2M, con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl. Posteriormente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un residuo que se identifica como **201** (32 mg, 95%).

#### *Datos espectroscópicos de 201:*

**IR:**  $\nu = 2952, 2875, 1740, 1701, 1586 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.91$  (s, 3H),  $0.97$  (s, 3H),  $1.04$  (s, 3H),  $1.34$  (s, 3H),  $1.2$ - $2.0$  (m, 9H),  $2.12$  (s, 3H),  $3.38$  (s, 1H),  $4.75$  (dd,  $J_1 = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H),  $6.06$  (s, 1H),  $6.24$  (s, 1H),  $7.42$  (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 17.6$  (CH<sub>2</sub>),  $20.2$  (CH<sub>3</sub>),  $21.5$  (CH<sub>3</sub>),  $21.9$  (CH<sub>3</sub>),  $25.0$  (CH<sub>2</sub>),  $27.8$  (CH<sub>3</sub>),  $31.7$  (CH<sub>2</sub>),  $32.9$  (CH<sub>3</sub>),  $33.4$  (C),  $39.8$  (CH<sub>2</sub>),  $43.7$  (C),  $44.2$  (CH),  $48.8$  (C),  $60.8$  (CH),  $78.7$  (CH),  $111.5$  (CH),  $118.8$  (C),  $127.2$  (CH),  $141.8$  (CH),  $142.9$  (CH),  $170.6$  (C),  $192.1$  (C),  $206.7$  (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na: 393.2036; encontrado: 393.2049.

**Punto de fusión:** 134-136°C.

***Anexo I:***

***Síntesis de Productos de Partida***



### Síntesis del epóxido 5

#### Epoxidación de 1-metilciclohexeno



Sobre una disolución a 0°C de **1-metilciclohexeno** (500 mg, 5.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (524 mg, 6.23 mmol) y *m*CPBA (1.07 g, 6.23 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida sin calentar, y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 9:1, obteniéndose un producto identificado como **5** (518 mg, 89%).

*Datos espectroscópicos de 5:*

**IR:**  $\nu = 3376, 2941, 1751, 1575, 1436, 1229, 1027 \text{ cm}^{-1}$

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.24 \text{ (s, 3H)}, 1.1\text{-}1.9 \text{ (m, 8H)}, 2.89 \text{ (t, } J = 4.8 \text{ Hz, 1H)}$  ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 19.5 \text{ (CH}_2\text{)}, 19.9 \text{ (CH}_2\text{)}, 23.7 \text{ (CH}_3\text{)}, 24.6 \text{ (CH}_2\text{)}, 29.7 \text{ (CH}_2\text{)}, 57.2 \text{ (C)}, 59.3 \text{ (CH)}$  ppm.

**MS (EI):**  $m/z \text{ (%) = } 112 \text{ (4) [M}^+\text{]}, 97 \text{ (46)}, 83 \text{ (27)}, 69 \text{ (39)}, 55 \text{ (100)}$ .

### Síntesis del epóxido 13

#### Epoxidación de 5-nonanona



Sobre una suspensión de NaH al 60% (576 mg, 14.00 mmol) en DMSO (28.0 mL) en atmósfera de argón se añade muy poco a poco yoduro de trimetilsulfonio (3.25 g, 14.76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando 30 min para que se produzca la formación del anión, y a

continuación se añade **5-nonanona** (2.42 mL, 14.00 mmol), y la nueva mezcla se agita a 60°C durante 14 h. Pasado este tiempo, se añade agua, se agita, y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. La mezcla de extractos orgánicos se lava con agua abundante y una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. La cromatografía flash sobre gel de sílice del residuo obtenido nos proporcionó un producto identificado como el epóxido **13**.

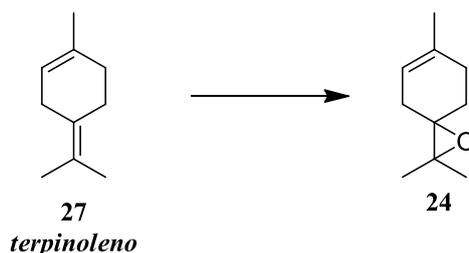
*Datos espectroscópicos de 13:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.87 (m, 6H), 1.2-1.6 (m, 12H), 2.53 (s, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.2 (2CH<sub>3</sub>), 23.0 (2CH<sub>2</sub>), 27.2 (2CH<sub>2</sub>), 34.2 (2CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (C) ppm.

### Síntesis del epóxido 24

#### Epoxidación de terpinoleno (27)



Sobre una disolución a -40°C de **terpinoleno (27)** (1.0 g, 7.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (818 mg, 9.55 mmol) y *m*CPBA (1.27 g, 7.35 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un producto identificado como **24** (796 mg, 72%).

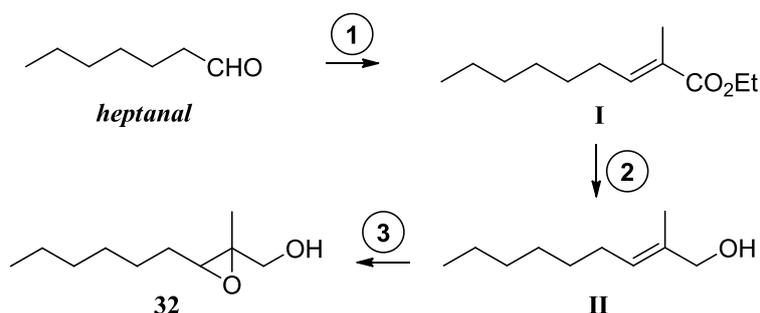
*Datos espectroscópicos de 24:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.2-2.4 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.67 (sa, 3H), 5.32 (m, 1H) ppm.

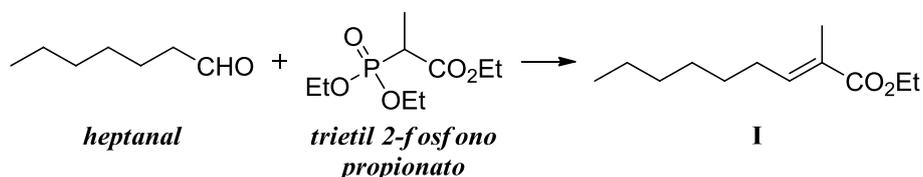
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.3 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (C), 64.1 (C), 119.1 (CH), 134.2 (C) ppm.

### Síntesis del epóxido 32

Secuencia sintética:



### Paso 1: reacción de HWE del heptanal



Sobre una suspensión a 0°C de NaH al 60 % (1.75 g, 43.7 mmol) en tolueno (14.6 mL) se añade muy lentamente **trietil-2-fosfonopropionato** (10.3 mL, 48.2 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agita a la misma temperatura hasta la total formación del anión (unos 30 min, se pone transparente). Transcurrido este tiempo se añade **heptanal** (6.1 mL, 43.7 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h, cuando se diluye en agua y Et<sub>2</sub>O, y se agita unos 10 min. A continuación se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto identificado como **I** (8.45 g, 97%).

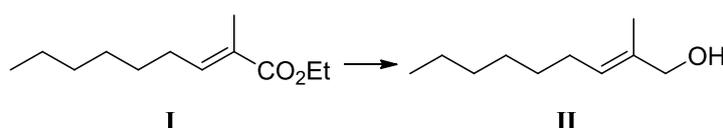
*Datos espectroscópicos de I:*

**IR:**  $\nu$  = 2930, 2859, 1713, 1649, 1458, 1368, 1263, 1144, 1099, 735 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.85 (m, 3H), 1.26 (m, 11H), 1.88 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.76 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 12.18$  ( $\text{CH}_3$ ),  $13.93$  ( $\text{CH}_3$ ),  $14.20$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.49$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.50$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.61$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.99$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.60$  ( $\text{CH}_2$ ),  $50.22$  ( $\text{CH}_2$ ),  $127.64$  (C),  $142.26$  (CH),  $168.13$  (C) ppm.

**Paso 2: reducción de I**



Sobre una disolución a  $-10^\circ\text{C}$  del éster insaturado **I** (4.0 g, 20.20 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (20.0 mL), bajo atmósfera inerte de argón, se van añadiendo lentamente porciones de  $\text{LiAlH}_4$  (844 mg, 22.2 mmol), y la mezcla final se agita a temperatura ambiente durante 11 h. Terminada la reacción se añaden gota a gota 0.844 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  seguidos de 0.844 mL de una disolución acuosa al 15% de  $\text{NaOH}$ . La nueva mezcla se agita 5 min, pasados los cuales se añaden 2.5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se vuelve a agitar durante 15 min. Finalmente, las sales se retiran filtrando a vacío la mezcla, el filtrado se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina por destilación calentando suavemente utilizando una columna Vigreux. El residuo obtenido se identifica como el alcohol insaturado **II** (3.08 g, 98%).

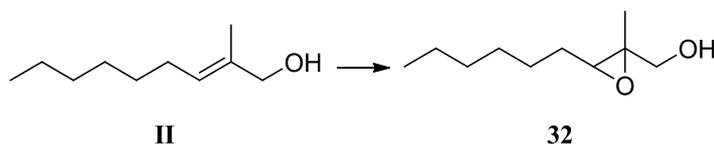
*Datos espectroscópicos de II:*

**IR:**  $\nu = 3335, 2928, 2857, 1466, 1379, 1011, 733 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H),  $1.2$ - $1.4$  (m, 8H),  $1.63$  (s, 3H),  $1.99$  (m, 2H),  $3.98$  (s, 2H),  $5.38$  (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 13.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $13.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $27.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $68.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $126.4$  (CH),  $134.4$  (C) ppm.

**Paso 3: epoxidación de II**



Sobre una disolución de **II** (500 mg, 3.20 mmol) en tolueno (5.8 mL) se añade  $\text{VO}(\text{acac})_2$  (11 mg, 0.04 mmol). La mezcla se pone a calentar a  $80^\circ\text{C}$  y cuando se alcanza esta temperatura se añade gota a gota *tert*-butil hidroperóxido al 70% (504  $\mu\text{L}$ , 3.52 mmol). Terminada la adición se mantiene la reacción agitando a esa temperatura durante 3 h. A continuación se deja enfriar hasta

temperatura ambiente y se añade exceso de una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con mezclas hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un compuesto identificado como **32**.

*Datos espectroscópicos de 32:*

**IR:**  $\nu = 3432, 2957, 2926, 2859, 1468, 1381, 1074, 1040 \text{ cm}^{-1}$ .

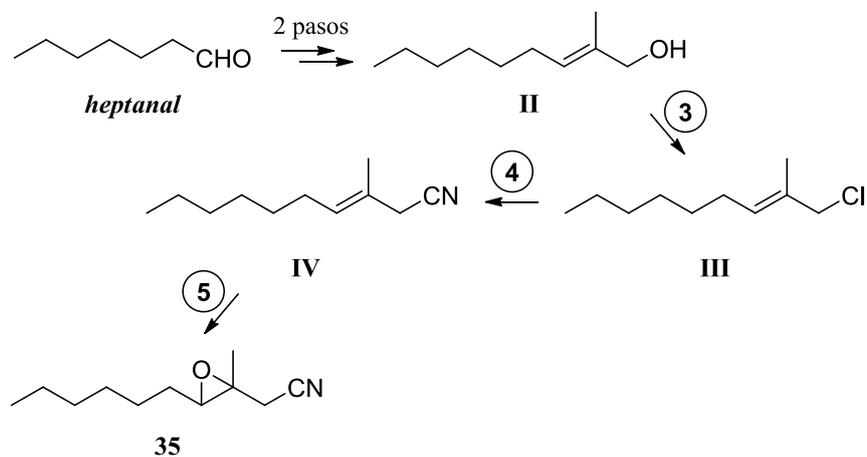
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.85$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.1-1.6 (m, 10H), 1.22 (s, 3H), 2.98 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 13.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 60.3 (CH), 60.9 (C), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

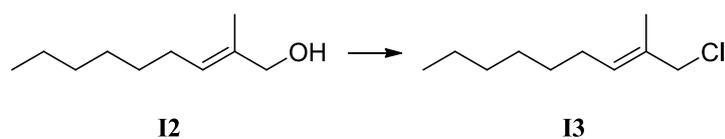
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{H}$  173.1536; encontrado 173.1544.

### Síntesis del epoxinitrilo 36

*Secuencia sintética:*



#### Paso 3: sustitución del hidroxilo de II



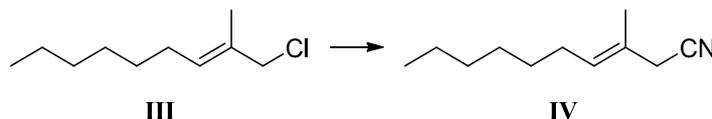
Sobre una disolución del alcohol insaturado **II** (2.36 g, 15.10 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (15.0 mL) se adiciona trifenilfosfina (5.17 g, 19.70 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a  $70^\circ\text{C}$  durante 7 h. Pasado este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se añade pentano (30.0 mL) y se deja 2 h a  $-18^\circ\text{C}$  para que precipite el óxido de trifenilfosfina. Posteriormente se filtra la mezcla a vacío y el sólido se lava con pentano. El disolvente del filtrado se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se identifica como el cloruro alílico **III** (2.56 g, 97%).

*Datos espectroscópicos de III:*

**IR:**  $\nu = 2928, 2857, 1667, 1466, 1439, 1379, 1263, 1119, 685 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.1-1.4 (m, 8H), 1.73 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm.

**Paso 4: desplazamiento de cloro por nitrilo en III**



Una mezcla de  $\text{CuCN}$  (685 mg, 7.70 mmol) y el cloruro insaturado **III** (1.30 g, 7.47 mmol) en atmósfera de argón se calienta a  $80^\circ\text{C}$  durante 5 horas con agitación magnética. Pasado este tiempo se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en  $\text{Et}_2\text{O}$ , se filtra a vacío y el disolvente del filtrado se elimina a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con mezclas hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  9:1, eluyéndose un compuesto identificado como **IV** (1.02 g, 83%).

*Datos espectroscópicos de IV:*

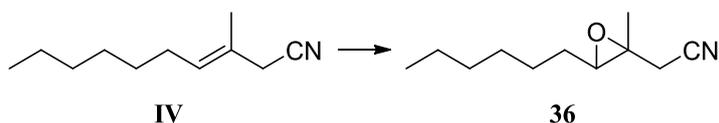
**IR:**  $\nu = 2928, 2857, 2249, 1466, 1379, 914, 735 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.83$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.1-1.4 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.96 (s ancho, 2H), 5.43 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 13.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 117.5 (C), 123.7 (C), 129.8 (CH) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 165 (38) [ $\text{M}^+$ ], 150 (20), 136 (32), 124 (20), 115 (22), 102 (29), 95 (44), 82 (88), 69 (100), 55 (80).

**Paso 5: epoxidación de IV**



Sobre una disolución de **IV** (540 mg, 3.15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.8 mL) se añaden  $\text{NaHCO}_3$  (397 mg, 4.72 mmol) y *m*CPBA (812 mg, 4.72 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 8:2, obteniéndose un producto identificado como **36** (400 mg, 70%).

*Datos espectroscópicos de 36:*

**IR:**  $\nu = 2930, 2859, 2253, 1466, 1389, 1080 \text{ cm}^{-1}$ .

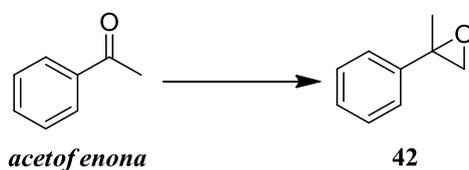
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 0.87$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.2-1.7 (m, 10H), 1.40 (s, 3H), 2.60 (dd,  $J_1 = 17.0$  Hz,  $J_2 = 22.8$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 13.8$  (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (C), 62.7 (CH), 116.0 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 165 (34) [ $\text{M}^+ - 16$ ], 153 (26), 136 (30), 124 (22), 115 (38), 102 (45), 95 (42), 82 (77), 69 (100), 55 (91).

**Síntesis del epóxido 42**

**Epoxidación de acetofenona**



Sobre una suspensión de NaH al 60% (686 mg, 14.15 mmol) en DMSO (35.0 mL) en atmósfera de argón se añade muy poco a poco yoduro de trimetilsulfoxonio (3.95 g, 18.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando 30 min para que se produzca la formación del anión, y a

continuación se añade gota a gota **acetofenona** (2.00 mL, 17.15 mmol), y la nueva mezcla se agita a 60°C durante 14 h. Pasado este tiempo, se añade agua, se agita, y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. La mezcla de extractos orgánicos se lava con agua abundante y una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. La cromatografía flash sobre gel de sílice del residuo obtenido nos proporcionó un producto identificado como el epóxido **42**.

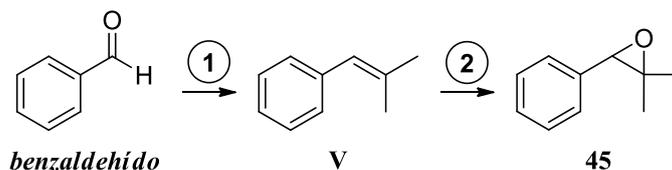
*Datos espectroscópicos de 42:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.74 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.1 (CH<sub>3</sub>), 56.9 (C), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 125.6 (2CH), 127.7 (CH), 128.6 (2CH), 141.5 (C) ppm.

### Síntesis del epóxido 46

*Secuencia sintética:*



#### Paso 1: reacción de Wittig de benzaldehído



Sobre una suspensión de NaH al 60 % (434 mg, 10.84 mmol) en THF (14.0 mL) se añade **yoduro de isopropiltrifenilfosfonio** (4.2 g, 9.85 mmol). La disolución resultante se agita a reflujo 5 h, y pasado ese tiempo se añade **benzaldehído** (1.0 mL, 9.85 mmol) y se deja reaccionar a la misma temperatura durante 9 h. A continuación la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade pentano, agitando de nuevo durante unos 30 min. Finalmente, la fase orgánica se decanta, se lava con H<sub>2</sub>O y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se elimina por destilación. El

residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice flash con mezclas pentano:Et<sub>2</sub>O 95:5, obteniéndose el producto identificado como **V** (623 mg, 48%).

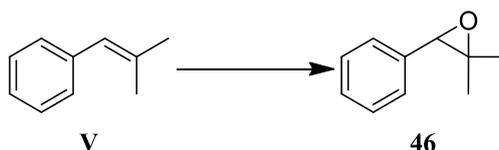
*Datos espectroscópicos de V:*

**IR:**  $\nu = 3042, 2921, 1965, 1657, 1449, 1361, 1191, 1058, 844 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz. CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 2.05 \text{ (s, 3H)}, 2.09 \text{ (s, 3H)}, 6.48 \text{ (s ancho, 1H)}, 7.45 \text{ (m, 5H)}$  ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz. CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 19.3 \text{ (CH}_3\text{)}, 26.8 \text{ (CH}_3\text{)}, 125.4 \text{ (CH)}, 125.8 \text{ (CH)}, 128.0 \text{ (2CH)}, 128.5 \text{ (CH)}, 128.8 \text{ (CH)}, 135.2 \text{ (C)}, 138.8 \text{ (C)}$  ppm.

### Paso 2: epoxidación de V



Sobre una disolución de **V** (600 mg, 4.54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.0 mL) se añaden Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (481 mg, 4.54 mmol) y *m*CPBA (784 mg, 4.54 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente por destilación y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 8:2, obteniéndose un producto identificado como **46** (600 mg, 89%).

*Datos espectroscópicos de 46:*

**IR:**  $\nu = 2929, 1462, 1235, 1103 \text{ cm}^{-1}$ .

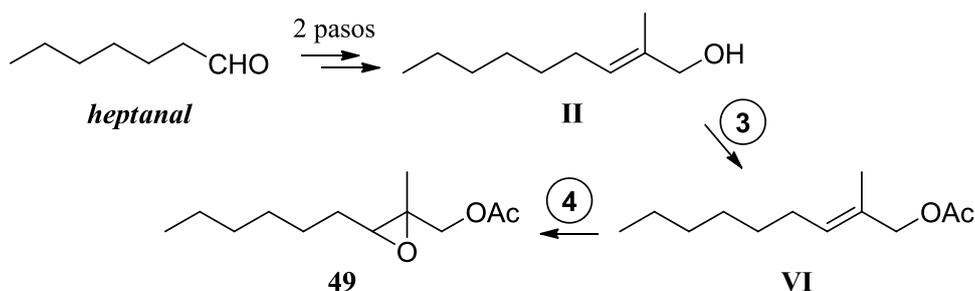
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz. CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.09 \text{ (3H, s)}, 1.49 \text{ (3H, s)}, 3.87 \text{ (1H, s)}, 7.3\text{-}7.5 \text{ (5H, m)}$  ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz. CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 17.81 \text{ (CH}_3\text{)}, 24.56 \text{ (CH}_3\text{)}, 60.79 \text{ (C)}, 64.44 \text{ (CH)}, 126.28 \text{ (3CH)}, 127.18 \text{ (CH)}, 127.88 \text{ (CH)}, 136.59 \text{ (C)}$  ppm.

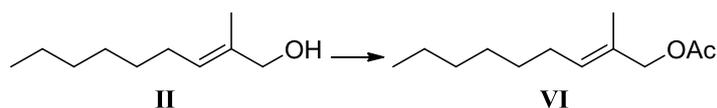
**MS (EI):**  $m/z \text{ (%) = } 148 \text{ (48) [M}^+\text{]}, 147 \text{ (27)}, 133 \text{ (16)}, 119 \text{ (15)}, 107 \text{ (13)}, 105 \text{ (47)}, 91 \text{ (55)}, 90 \text{ (100)}, 89 \text{ (51)}, 77 \text{ (41)}, 39 \text{ (37)}$ .

### Síntesis del epóxido 49

Secuencia sintética:



### Paso 3: acetilación de II



Sobre una disolución de **II** (500 mg, 3.2 mmol) en piridina (389  $\mu$ L, 4.80 mmol) se añade  $\text{Ac}_2\text{O}$  (453  $\mu$ L, 4.80 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 21 h. A continuación se añade agua y se agita vigorosamente 30 min. Seguidamente la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con agua, con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Finalmente los extractos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2. Se obtiene así un producto identificado como **VI** (586 g, 92%).

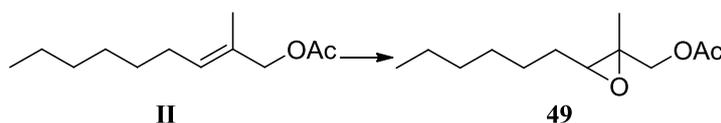
*Datos espectroscópicos de VI:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (m, 8H), 1.73 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.46 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2$ ), 129.9 (C), 130.4 (CH), 171.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ : 221.1512; encontrado: 221.1508.

**Paso 4: epoxidación de VI**



Sobre una disolución de **II** (586 mg, 2.96 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) se añaden  $\text{NaHCO}_3$  (348 mg, 4.14 mmol) y *m*CPBA (623 mg, 3.55 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose un producto identificado como **49** (532 mg, 84%).

*Datos espectroscópicos de 49:*

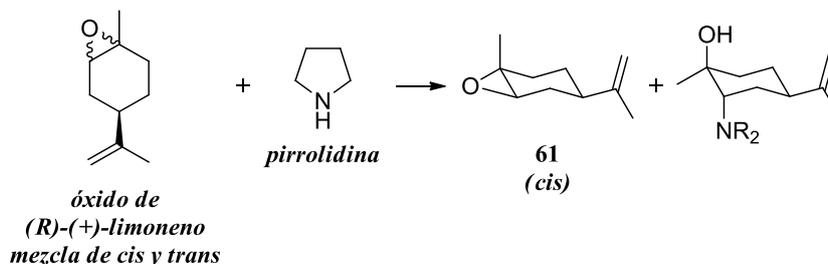
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.2-1.6 (m, 10H), 2.05 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.89 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 (C), 61.7 (CH), 68.8 ( $\text{CH}_2$ ), 170.8 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  237.1461; encontrado 237.1454.

**Síntesis de 61**

**Separación de la mezcla racémica comercial con pirrolidina<sup>177</sup>**



Una disolución de óxido de (R)-(+)-limoneno (mezcla *cis* y *trans*) (8.2 mL, 50,0 mmol) en pirrolidina (4.15mL, 50.0 mmol) y agua desionizada (0.8 mL, 40.0 mmol) se calienta a reflujo con agitación en atmósfera de argón durante 24 h. Al cabo de ese tiempo se añaden 50mL de pentano y la nueva mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto de la reacción se destila a vacío. Entre 65 y 75°C se obtiene un producto identificado como óxido de *cis*-(R)-(+)-limoneno, **61** (2.73g).

*Datos espectroscópicos de 61:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.25 (s, 3H), 1.0-2.2 (m, 7H), 1.64 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.67 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.3 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH), 57.5 (C), 60.7 (CH), 109.2 (CH<sub>2</sub>), 149.1 (C) ppm.

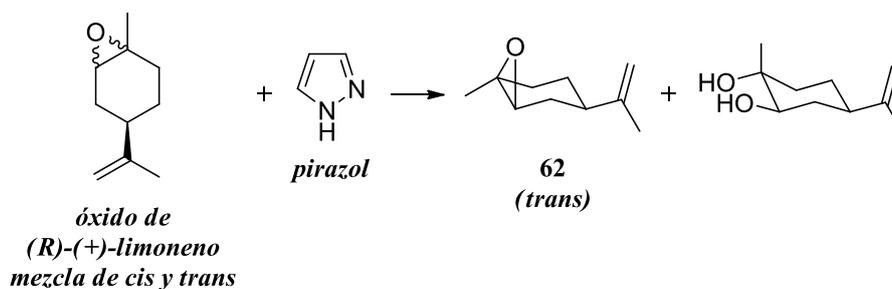
**MS (EI):** *m/z* (%) = 152 (4) [M<sup>+</sup>], 137 (14), 123 (6), 109 (19), 93 (21), 79 (25), 67 (100), 55 (46).

**[α]<sub>20</sub><sup>D</sup>** = 46.6 (CHCl<sub>3</sub>, c = 19 mg/mL)

<sup>177</sup> D Steiner, L Ivison, CT Goralski, RB Appell, JR Gojkovic, B Singaram *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2359-1363.

### Síntesis de 62

#### Separación de la mezcla racémica comercial con pirazol<sup>177</sup>



Una disolución de **(R)-(+)-limoneno** (mezcla *cis* y *trans*) (4.57g, 30.0 mmol) en pirazol (340 mg, 5,00 mmol) y agua desionizada (16.2 mL) se calienta a reflujo con agitación en atmósfera de argón durante 5 h. Al cabo de ese tiempo se deja que la temperatura descienda hasta los 80°C y se añaden 50 mL H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se desecha y se añaden 50mL de pentano a la fase orgánica. El sólido formado se elimina y se repite la adición de pentano hasta que no se observa la formación de más sólido. Finalmente, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto de la reacción se destila a vacío, obteniéndose entre 65 y 75°C un producto identificado como óxido de *trans*-(R)-(+)-limoneno **62** (2.00g).

#### Datos espectroscópicos de **62**:

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.35 (s, 3H), 1.3-2.1 (m, 7H), 1.65 (s, 3H), 2.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.4 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH), 57.7 (C), 59.5 (CH), 109.3 (CH<sub>2</sub>), 149.4 (C) ppm.

**MS (EI):** *m/z* (%) = 152 (4) [M<sup>+</sup>], 137 (2), 121 (2), 108 (24), 94 (41), 79 (35), 67 (100), 55 (35).

**[ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup>** = 84.6 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 19 mg/mL)

### Síntesis de 86

#### Epoxidación de *cis, cis*-1,5-ciclooctadieno



Sobre una disolución a 0°C de *cis, cis*-1,5-ciclooctadieno (4.0 g, 37.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) se añaden *m*CPBA (6.37 g, 37.0 mmol) y AcONa (3.1 g, 37.4 mmol), dejando la mezcla reaccionar a la misma temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 45 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina destilando a presión atmosférica la mezcla, y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla pentano:Et<sub>2</sub>O 9:1, obteniéndose **86** (4.17 g, 91%).

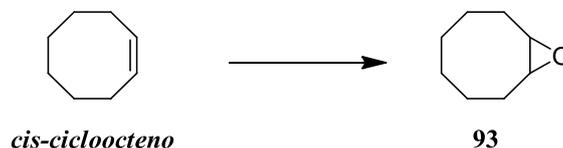
*Datos espectroscópicos de 86:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.8-2.2 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 5.54 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.9 (2CH<sub>2</sub>), 28.3 (2CH<sub>2</sub>), 56.9 (2CH), 129.0 (2CH) ppm.

### Síntesis de 93

#### Epoxidación de *cis*-cicloocteno



Sobre una disolución a 0°C de *cis*-cicloocteno (1.0 g, 9.70 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (915 mg, 10.89 mmol) y *m*CPBA (1.90 g, 10.89 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 2.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose **93** (963 mg, 84%).

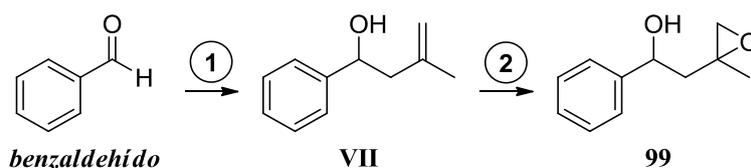
*Datos espectroscópicos de 93:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.1-1.7 (m, 10H), 2.10 (m, 2H), 2.85 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.8 (2CH<sub>2</sub>), 26.5 (2CH<sub>2</sub>), 26.7 (2CH<sub>2</sub>), 55.8 (2CH) ppm.

### Síntesis de 99

*Secuencia sintética:*



#### Paso 1: síntesis de VII por reacción de Grignard



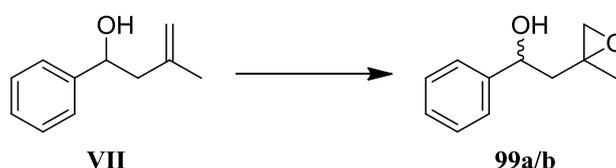
Sobre una disolución de **benzaldehído** (500 mg, 4.71 mmol) en Et<sub>2</sub>O bien seco (13.0 mL) a 0°C se añade gota a gota muy lentamente una disolución 0.5 M en THF de **cloruro de 2-metilalil Magnesio** (10 mL, 5.19 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h, durante las cuales se sigue la evolución de la reacción por RMN <sup>1</sup>H. Una vez terminada, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante identifica como **VII** (764 mg, 99%).

*Datos espectroscópicos de VII:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.79 (s, 3H), 2.43 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (s ancho, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 7.33 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.6 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH<sub>2</sub>), 71.8 (CH), 114.1 (CH<sub>2</sub>), 126.0 (2CH), 127.6 (CH), 128.6 (2CH), 142.6 (C), 144.5 (C) ppm.

**Paso 2: epoxidación de VII**



Sobre una disolución a 0°C de **VII** (764 mg, 4.70 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (198 mg, 2.30 mmol) y *m*CPBA (976 mg, 5.70 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 9:1 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 7:3, obteniéndose **VII** (50 mg) seguido de la mezcla de isómeros **99a/b** (731 mg, 87%).

*Datos espectroscópicos de la mezcla 99a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.41\* (s, 3H), 1.46<sup>†</sup> (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.60<sup>†</sup> (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.65<sup>†</sup> (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.72\* (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 2.88<sup>†</sup> (m, 1H), 3.05\* (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.18\* (m, 1H), 4.76\* (m, 1H), 4.99<sup>†</sup> (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H) ppm.

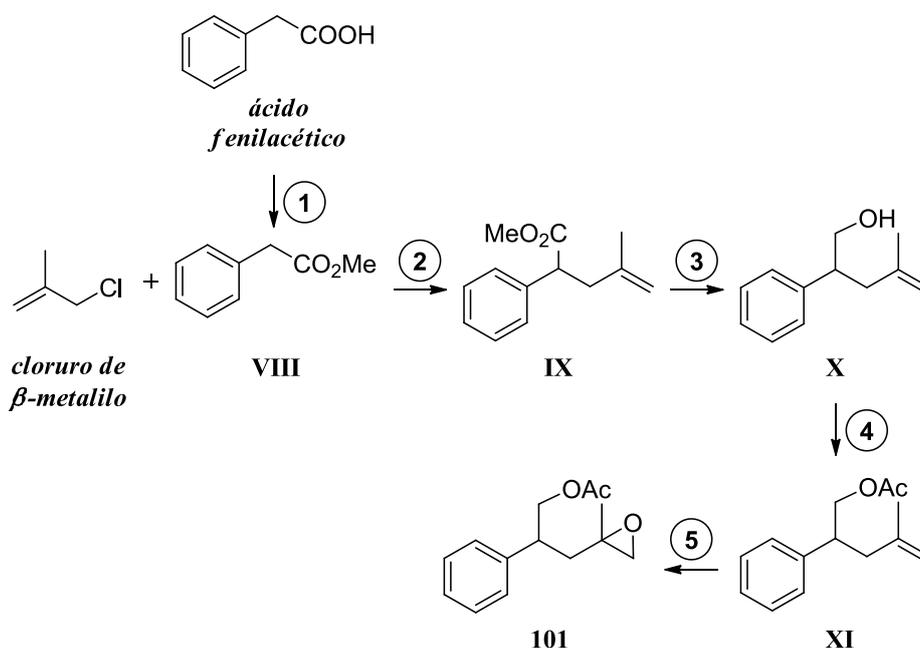
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.6<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 22.7\* (CH<sub>3</sub>), 44.5\* (CH<sub>2</sub>), 45.7<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 53.4\* (CH<sub>2</sub>), 54.1<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 56.3<sup>†</sup> (C), 57.2\* (C), 71.4<sup>†</sup> (CH), 71.6\* (CH), 125.9 (4CH), 127.71\* (CH), 127.75<sup>†</sup> (CH), 128.7 (4CH), 144.649\* (C), 144.650<sup>†</sup> (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na: 201.0886; encontrado 201.0889.

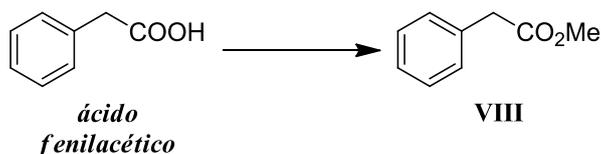
**Comentarios:** Si se añaden más equivalentes de *m*CPBA se consigue terminar el producto de partida pero se produce también la oxidación de parte de **99** a la correspondiente cetona.

### Síntesis de 101

Secuencia sintética:



#### Paso 1: esterificación del ácido fenilacético



Sobre una disolución de **ácido fenilacético** (20.0 g, 147 mmol) en MeOH (184 mL) se añade muy lentamente gota a gota en campana extractora cloruro de tionilo (11.7 mL, 161 mmol), y la mezcla se deja reaccionando a reflujo (64°C) durante 1 h. Pasado este tiempo se deja enfriar y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución acuosa saturada de NaCl. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se

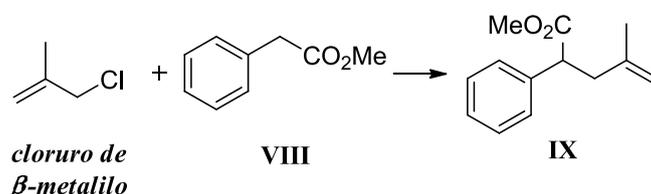
elimina a presión reducida obteniéndose un producto identificado como **VIII** (21.2 g, 96%).

*Datos espectroscópicos de VIII:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.31 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 41.4 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 127.3 (CH), 128.8 (2CH), 129.5 (2CH), 134.3 (C), 172.2 (C) ppm.

**Paso 2: condensación de VIII con cloruro de β-metalilo**



Sobre una suspensión a 0°C de NaH al 50 % (583 mg, 12.14 mmol) en THF (20.0 mL) se añade muy lentamente **VIII** (2.15 g, 14.35 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente hasta la total formación del anión (2.5 h, se mantiene turbio). Transcurrido este tiempo se añade **cloruro de β-metalilo** (1.1 mL, 11.04 mmol) y se deja reaccionar a reflujo (64°C) durante 16 h. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa de HCl 2M, y la nueva mezcla se agita durante 20 min. A continuación la mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O, el conjunto de fases orgánicas se lavan sucesivamente con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash. Utilizando como eluyente una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 9:1 se obtiene un producto identificado como **IX** (665 mg, 29%).

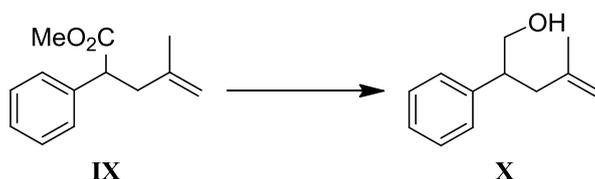
*Datos espectroscópicos de IX:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.75 (s, 3H), 2.46 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.31 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.9 (CH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH), 52.2 (CH), 112.4 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (CH), 128.1 (2CH), 128.9 (2CH), 139.0 (C), 142.9 (C), 174.3 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 205.1223; encontrado: 205.1228.

**Paso 3: reducción de IX**



Sobre una disolución a 0°C de **IX** (665 mg, 3.25 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (10.0 mL), bajo atmósfera inerte de argón, se van añadiendo lentamente porciones de LiAlH<sub>4</sub> (844 mg, 22.2 mmol), y la mezcla final se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Terminada la reacción se añaden gota a gota 185 µL de H<sub>2</sub>O seguidos de 185 µL de una disolución acuosa al 15% de NaOH. La nueva mezcla se agita 5 min, pasados los cuales se añaden 555 µL de H<sub>2</sub>O y se vuelve a agitar durante otros 15 min. Finalmente, las sales se retiran filtrando a vacío la mezcla, el líquido filtrado se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se identifica como **X** (400 mg, 70%).

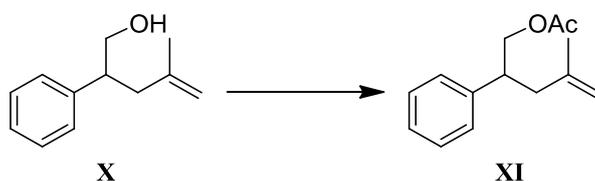
*Datos espectroscópicos de X:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.72 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.2 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 7.30 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.6 (CH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 112.7 (CH<sub>2</sub>), 127.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 142.4 (C), 143.6 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O: 177.1274; encontrado: 177.1282.

**Paso 4: acetilación de X**



Sobre una disolución de **X** (371 mg, 2.11 mmol) en piridina (0.6 mL, 8.10 mmol) se añade Ac<sub>2</sub>O (0.8 mL, 8.10 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se añade agua y se agita vigorosamente 30 min. Seguidamente la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con agua, con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con una disolución acuosa

saturada de NaCl. Finalmente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **XI** (397 mg, 86%).

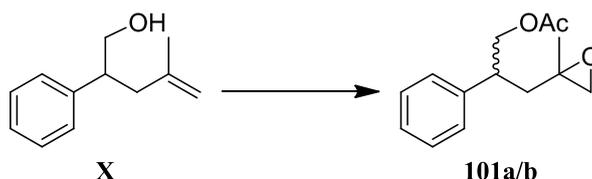
*Datos espectroscópicos de XI:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.28 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 112.9 (CH<sub>2</sub>), 126.9 (CH), 128.1 (2CH), 128.6 (2CH), 141.9 (C), 142.9 (C), 171.2 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NaS: 273.0920; encontrado: 273.0917.

#### Paso 5: epoxidación de XI



Sobre una disolución de **X** (397 mg, 1.82 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (275 mg, 3.28 mmol) y *m*CPBA (471 mg, 2.73 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 2.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **101 a/b** (308 mg, 77%).

*Datos espectroscópicos de la mezcla 101a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.24\* (s, 3H), 1.27<sup>†</sup> (s, 3H), 1.6-2.2 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 2.24<sup>†</sup> (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.33<sup>†</sup> (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.51\* (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.59\* (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.09<sup>†</sup> (m, 2H), 4.206 (m, 4H), 7.26 (m, 10H) ppm.

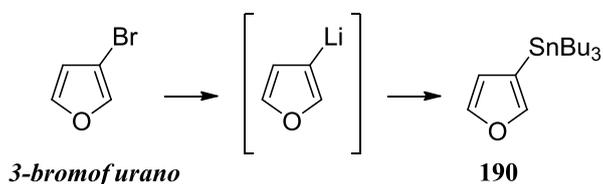
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 20.9\* (CH<sub>3</sub>), 21.1 (2CH<sub>3</sub>), 21.9<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 39.4\* (CH<sub>2</sub>), 40.5<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 41.8\* (CH), 42.3<sup>†</sup> (CH), 53.7\* (CH<sub>2</sub>), 54.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 55.7<sup>†</sup> (C), 56.0\* (C), 68.31<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 68.35\* (CH<sub>2</sub>), 127.2\* (CH), 127.3<sup>†</sup> (CH), 127.9 (4CH), 128.8 (4CH), 141.4<sup>†</sup> (C), 141.7\* (C), 171.1 (2C) ppm.

HRMS (ESI): calculado para  $C_{14}H_{18}O_3Na$ : 257.1148; encontrado: 267.1144.

**Comentarios:** el intento de inversión de los pasos 4 y 5 en la secuencia fue infructuoso, pues en la epoxidación de **X**, tanto con *m*CPBA como con acetilacetato de vanadilo, siempre se produjo la apertura del epóxido por formación del éter cíclico con el hidroxilo.

### Síntesis de 189

#### Estannilación de 3-bromofurano<sup>172</sup>



Sobre una disolución de 3-bromofurano (3.00 g, 20.41 mmol) en  $Et_2O$  anhidro (25.5 mL) a  $-78^\circ C$  con agitación magnética se añade gota a gota  $BuLi$  1.5M en ciclohexano (14.0 mL, 20.41 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 15 min. A continuación se añade  $Bu_3SnCl$  (5.9 mL, 20.41 mmol) y se mantiene agitando a esa temperatura durante 1 h. Finalmente se añade una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se deja alcanzar temperatura ambiente. A continuación la mezcla se decanta y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y con una disolución acuosa saturada de  $NaCl$ . Posteriormente los extractos orgánicos reunidos se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano, que nos proporciona **189** (6.19 g, 85%).

*Datos espectroscópicos de 189:*

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 0.92 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 9H), 1.0-1.6 (m, 18H), 6.41 (s, 1H), 7.60 (m, 2H) ppm.



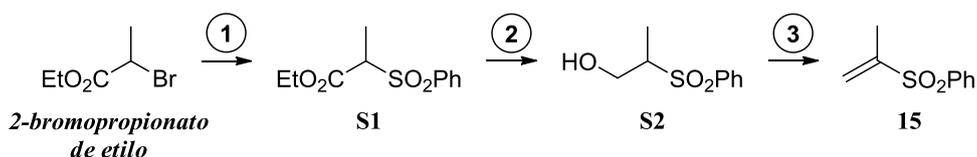
*Anexo II:*

*Síntesis de sulfonas*

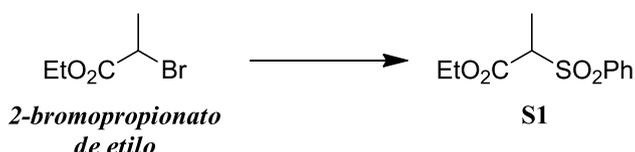


**Síntesis de 15**

Secuencia sintética:



**Paso 1: sustitución de Br por fenilsulfonilo**



Sobre una disolución de **2-bromopropionato de etilo** (15.0 g, 82.8 mmol) en EtOH (41.5 mL) se añade benzenosulfonato sódico (14.9 g, 91.2 mmol). La mezcla se deja reaccionar con agitación magnética en atmósfera de argón a reflujo (80°C) durante 1 h. Pasado este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a vacío sobre Celita® 545. A continuación, se lava el sólido retenido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el líquido filtrado se evapora a sequedad. El residuo obtenido se diluye entonces con agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el conjunto de las fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **S1** (18.9 g, 94%).

*Datos espectroscópicos de S1:*

**IR:**  $\nu = 3068, 2980, 1745, 1462, 1323, 1172, 1090 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.14$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H),  $1.56$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H),  $4.06$  (m, 3H),  $7.61$  (m, 3H),  $7.88$  (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 11.9$  (CH<sub>3</sub>),  $14.0$  (CH<sub>3</sub>),  $62.4$  (CH<sub>2</sub>),  $65.6$  (CH),  $129.3$  (2CH),  $129.5$  (2CH),  $134.5$  (CH),  $137.3$  (C),  $166.4$  (C) ppm.

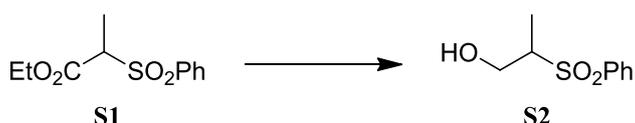
**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 243 (100) [M<sup>+</sup>+H], 178 (58), 141 (45), 105 (80), 77 (85), 51 (39).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>NaS: 265.0505; encontrado: 265.0496.

**Comentarios:** El disolvente habitual en este tipo de reacciones, DMF, funcionó bien para las pruebas con poco peso, pero al aumentar la cantidad de producto puesta a reaccionar se necesitaba gran cantidad de DMF para que se

disolviera el sulfinato. Además de EtOH, también se intentó utilizar acetona, pero la reacción es demasiado lenta.

**Paso 2: reducción de S1 con NaBH<sub>4</sub> en THF**



Sobre una disolución de **S1** (18.9 g, 78.0 mmol) en THF (260 mL) se añade NaBH<sub>4</sub> (6.5 g, 171.5 mmol), y la mezcla se pone a reaccionar a reflujo (66°C) en atmósfera inerte de argón durante 10 h. A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade poco a poco una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La nueva mezcla se agita 10 min, se decanta y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Finalmente, las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como **S2** (15.3 g, 98%).

*Datos espectroscópicos de S2:*

**IR:**  $\nu = 3339, 2929, 2860, 1733, 1645, 1449, 1260, 1103 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.25$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.92 (s ancho, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 11.4$  (CH<sub>3</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.5 (2CH), 134.3 (CH), 137.3 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 201 (22) [M<sup>+</sup>+H], 125 (15), 78 (100), 77 (44), 51 (28).

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>NaS: 223.0399; encontrado: 223.0387.

**Comentarios:** Los intentos de reducción con LiAlH<sub>4</sub> en distintas proporciones y tiempos de reacción no consiguieron en ninguno de los casos la reducción completa del **S1**, ni tan siquiera cuando se trabajó en pequeñas cantidades. Así mismo, resultó inefectivo por conversión incompleta y problemas de transesterificación el uso de MeOH en vez de THF como disolvente en la reducción con NaBH<sub>4</sub>.

**Paso 3: eliminación del hidroxilo de S2**



Sobre una disolución a 0°C de **S2** (15.3 g, 76.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (365 mL) se añade Et<sub>3</sub>N (12.7 mL, 91.9 mmol) y MsCl (7.1 mL, 91.9 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente en atmósfera de argón 30 min. A continuación se añade de nuevo Et<sub>3</sub>N (21.2 mL, 153 mmol) y se deja reaccionar en las mismas condiciones 23 h. Concluida la reacción se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agita 20 min. A continuación se decanta la mezcla y se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por destilación en horno de cristal a vacío. A una temperatura de 160°C con una presión de 2 mmHg se obtiene un producto identificado como **15** (12.7g, 91%).

*Datos espectroscópicos de 15:*

**IR:**  $\nu = 3338, 3080, 2929, 2866, 1644, 1449, 1310 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.94$  (s, 3H), 5.70 (sa, 1H), 6.27 (sa, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.87 (m, 1H) ppm.

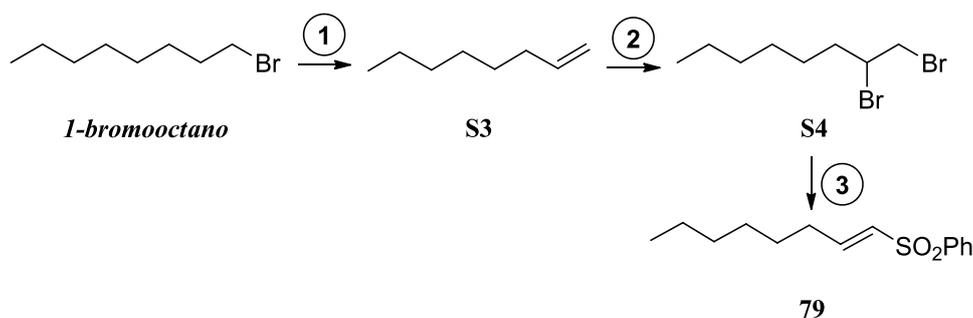
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 16.51$  (CH<sub>3</sub>), 124.5 (CH<sub>2</sub>), 128.4 (2CH), 129.4 (2CH), 133.8 (CH), 138.6 (C), 146.4 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 182 (6) [M<sup>+</sup>], 142 (4), 125 (100), 97 (13), 78 (72), 77 (66), 51 (68).

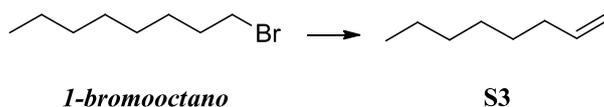
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S 183.0474; encontrado 183.0460.

**Síntesis de 79**

Secuencia sintética:



**Paso 1: Eliminación de Br<sup>177</sup>**



Se prepara un sistema de destilación a vacío y se añade en el matraz de fondo redondo **1-bromooctano** (15.0 g, 77.7 mmol) y DBU (29.5 mL, 215 mmol). La mezcla se calienta y destila a vacío (30 mmHg), obteniéndose varias fracciones. La fracción que destila a 110°C se identifica como el alqueno **S3** (1.8 g, 21%).

*Datos espectroscópicos de S3:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (m, 8H), 2.04 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 5.82 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.35 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 114.3 (CH<sub>2</sub>), 139.5 (CH) ppm.

**Pasó 2: bromación de S3**



<sup>177</sup> *Vogel's textbook of Practical Organic Chemistry* (5th edition) Longman Scientific and Technical, Essex, UK, 1989, 491.

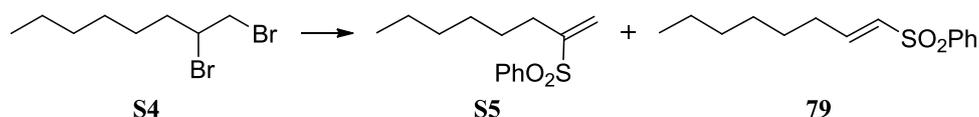
Sobre una disolución de **S3** (1.8 g, 16.07 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (49.0 mL) se añade gota a gota mediante embudo de adición Br<sub>2</sub> (0.9 mL, 17.6 mmol). La mezcla roja obtenida se agita durante 20 h, pasadas las cuales se lava en un embudo de decantación con una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> varias veces, hasta que desaparece totalmente el color rojo. Finalmente, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose **S4** (3.7 g, 84%).

*Datos espectroscópicos de S4:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.2-1.6 (m, 8H), 1.78 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 3.62 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.2, 1H), 4.16 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH) ppm.

**Paso 3: eliminación/sustitución de S4**



Sobre una disolución de **S4** (3.7 g, 13.4 mmol) en DMF (26.9 mL) se añade bencenosulfonato sódico (3.3 g, 20.1 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C en atmósfera de argón durante 23 h. Transcurrido ese tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La nueva mezcla se agita 15 min, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Finalmente, la mezcla de fases orgánicas se lava sucesivamente con varias porciones de agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:Et<sub>2</sub>O 9:1, obteniéndose **S4** (645 mg), seguido de **S5** (1.1 g, 32%), seguido de **79** (522 mg, 15%).

*Datos espectroscópicos de S5:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.0-1.8 (m, 8H), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.88 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.4 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 123.2 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (2CH), 129.0 (2CH), 131.7 (CH), 139.1 (C), 150.9 (C) ppm.

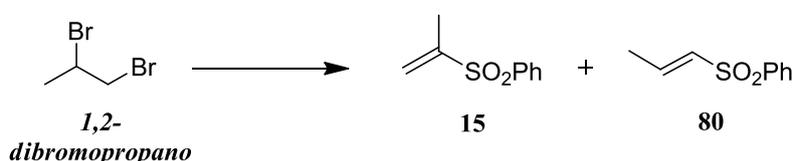
*Datos espectroscópicos de 79:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.81 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.0-1.8 (m, 8H), 2.19 (m, 2H), 6.28 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (2CH), 129.4 (2CH), 130.5 (CH), 133.4 (CH), 140.9 (C), 147.6 (CH) ppm.

### Síntesis de 80

#### Eliminación/sustitución de 1,2-dibromopropano



Sobre una disolución de **1,2-dibromopropano** (5.0 g, 24.9 mmol) en DMF (50.0 mL) se añade bencenosulfonato sódico (6.1 g, 37.3 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C en atmósfera de argón durante 23 h. Transcurrido ese tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La nueva mezcla se agita 15 min, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Finalmente, la mezcla de fases orgánicas se lava sucesivamente con varias porciones de agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose **15** (600 mg, 13%), seguida de una mezcla de **15** y **80** (756 mg, 17%) y seguida de **80** (750 mg, 17%).

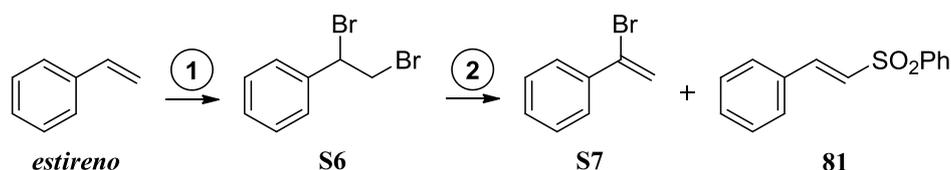
#### *Datos espectroscópicos de 80:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.83 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 6.29 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.79 (m, 2H) ppm.

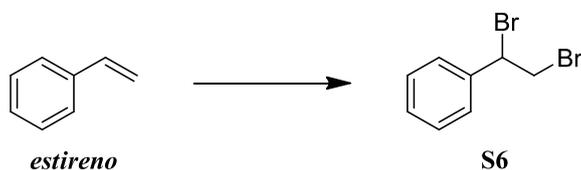
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.5 (CH<sub>3</sub>), 127.7 (2CH), 129.5 (2CH), 131.9 (CH), 133.5 (CH), 140.8 (C), 142.8 (CH) ppm.

**Síntesis de 81**

Secuencia sintética:



**Paso 1: bromación<sup>178</sup>**



Sobre una disolución de **estireno** (5.0 g, 48.07 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (146.0 mL) se añade gota a gota mediante embudo de adición Br<sub>2</sub> (2.72 mL, 52.88 mmol). La mezcla obtenida se agita durante 45 min, pasados los cuales se lava en un embudo de decantación con una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> varias veces, hasta que desaparece totalmente el color rojo. Finalmente, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose **S6** (12.7 g, 99%).

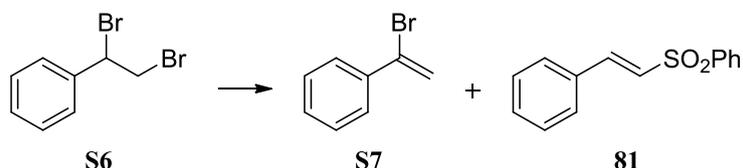
*Datos espectroscópicos de S6:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.05 (m, 2H), 5.15 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 35.3 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH), 127.9 (2CH), 129.1 (2CH), 129.4 (CH), 138.8 (C) ppm.

<sup>178</sup> LI Smith, MM Falkot *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, p.350 (1955); *Vol. 22*, p.50 (1942).

**Paso 2: eliminación/sustitución de S6<sup>179</sup>**



Sobre una disolución de **S6** (12.7 g, 48.1 mmol) en HMPA (40.0 mL) se añade benenosulfonato sódico (11.8 g, 72.1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (10.0 mL, 72.1 mmol), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de argón durante 22 h. Transcurrido este tiempo la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La nueva mezcla se agita 10 min y se extrae con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1, obteniéndose **S7** (4.2 g, 48%) seguida de **81** (2.96 g, 25%).

*Datos espectroscópicos de S7:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.83 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.64 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 117.9 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (2CH), 128.6 (2CH), 129.4 (CH), 131.3 (C), 138.8 (C) ppm.

*Datos espectroscópicos de 81:*

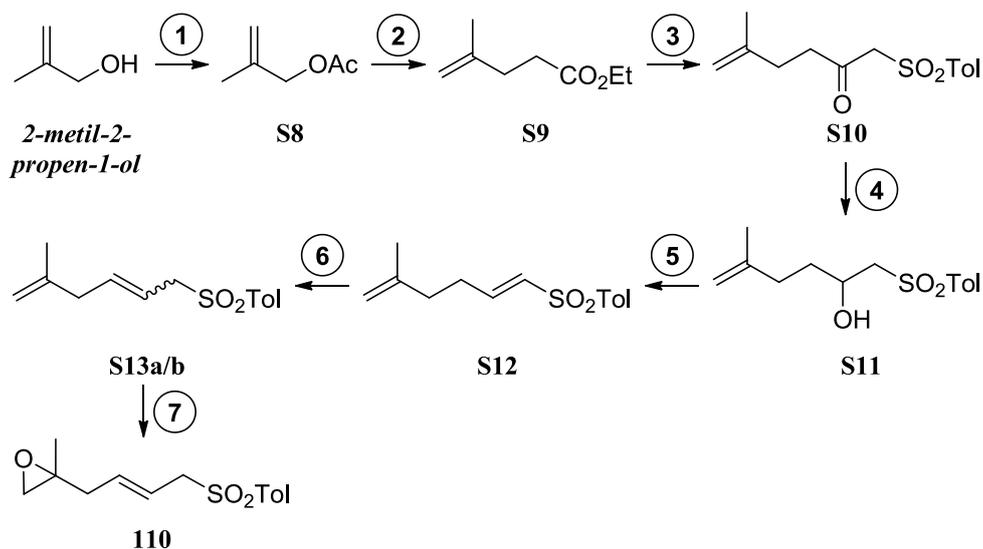
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.0-8.0 (m, 11H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 127.5 (CH), 127.8 (2CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 129.6 (2CH), 131.4 (CH), 132.5 (C), 133.6 (CH), 140.9 (C), 142.7 (CH) ppm.

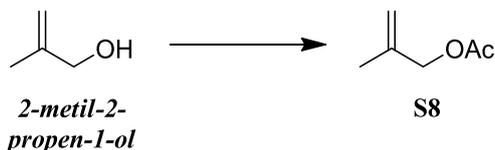
<sup>179</sup> G Zheng-Hui, Z Wei, Z Lian Biao, R Zhi-Hui, L Yong-Min *Synthesis* **2007**, *10*, 1465-1470.

**Síntesis de 110**

Secuencia sintética:



**Pasó 1: acetilación de 2-metil-2-propen-1-ol**



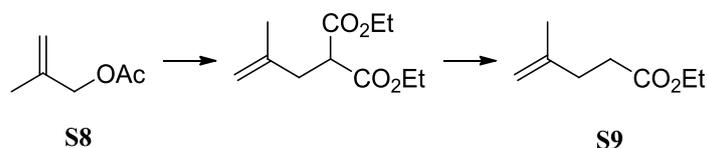
Sobre una disolución de **2-metil-2-propen-1-ol** (5.0 g, 69.3 mmol) en piridina (11.2 mL, 138.6 mmol) se añade Ac<sub>2</sub>O (9.8 mL, 103.9 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h 15 min. A continuación se añade agua y se agita vigorosamente 30 min. Seguidamente la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con agua, con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Finalmente los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina calentando cuidadosamente la mezcla y utilizando una columna Vigreux y el residuo obtenido se identifica como **S8** (6.5 g, 82%).

*Datos espectroscópicos de S8:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.72 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.93 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 19.7 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 113.1 (CH<sub>2</sub>), 140.1 (C), 170.9 (C) ppm.

**Paso 2: reacción de Suzuki y desetoxicarbonilación**



Sobre una disolución de **S8** (6.5 g, 57.0 mmol) en THF (88 mL) a 0°C se añade trifenilfosfina (1.34 g, 5.13 mmol) y tetrakis-trifenil-fosfina-paladio(0) (132 mg, 0.114 mmol) y la mezcla se mantiene calentando a reflujo (66°C) con agitación magnética en estricta atmósfera de argón durante 1 hora. Al mismo tiempo se prepara aparte el anión del malonato. Para ello se prepara una suspensión de NaH al 60 % (8.7 g, 182.4 mmol) en THF anhidro (250 mL) y sobre ella se añade muy lentamente malonato de dietilo (30.3 mL, 199.5 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se produce la total formación del anión (unos 30 min, se pone transparente). Una vez preparadas la disolución con el reactivo de Suzuki y la disolución con el anión del malonato se procede a añadir la segunda sobre la primera mediante una cánula, evitando la entrada de oxígeno o humedad. La nueva mezcla de reacción se mantiene calentando a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente, se acidula con una disolución acuosa 2M de HCl hasta pH ácido y finalmente se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina por destilación, obteniéndose 40.5 g de una mezcla de malonato de dietilo y el diéster buscado, que se utilizan sin purificar en la siguiente reacción.

Sobre una disolución del residuo anterior (40.5 g, 232 mmol de dos productos susceptibles de desetoxicarbonilación) en DMSO (100.0 mL) se añade NaCl anhidro (40.7 g, 696 mmol) y agua (12.5 mL, 696 mmol), y se pone a reaccionar con agitación magnética a 180-200°C. Al cabo de 48 h se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se diluye en AcOEt. A continuación la mezcla se lava sucesivamente con varias porciones de agua, una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina cuidadosamente por destilación, obteniéndose un residuo identificado como **S9** (8.1 g, 99%).

*Datos espectroscópicos de S9:*

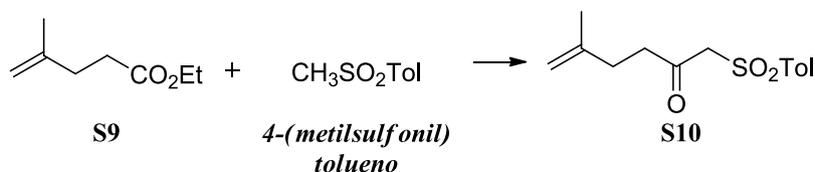
**IR:**  $\nu = 2929, 2851, 1741, 1450, 1378, 1170, 1028, 891 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.23$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 4.11 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.72 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ), 110.5 ( $\text{CH}_2$ ), 144.3 (C), 173.5 (C) ppm.

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 142 (17) [ $\text{M}^+$ ], 114 (2), 96 (50), 81 (9), 69 (100), 55 (52).

**Paso 3: condensación de S9 con 4-(metilsulfonil) tolueno<sup>180</sup>**



Sobre una disolución de **4-(metilsulfonil) tolueno** (1.1 g, 7.04 mmol) en THF anhidro (23.2 mL) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera inerte de argón se añade gota a gota muy lentamente una disolución 2M en ciclohexano de BuLi (6.5 mL, 13.03 mmol), y la mezcla se deja reaccionando a la misma temperatura durante 30 min. Transcurrido este tiempo se baja la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade sobre esta disolución mediante cánula otra constituida por **S8** (925 mg, 6.51 mmol) en DMPU (16.3 mL). La nueva mezcla se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 17 h, transcurridas las cuales se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dejando a continuación que la reacción alcance poco a poco temperatura ambiente. Finalmente se decanta, la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y la mezcla de extractos orgánicos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1, obteniéndose **S9** (108 mg) seguido de **S10** (1.03 g, 59%).

*Datos espectroscópicos de S10:*

**IR:**  $\nu = 2922, 1722, 1450, 1320, 1145, 1086 \text{ cm}^{-1}$ .

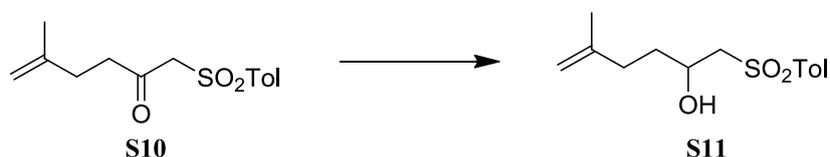
<sup>180</sup> MC Mussatto, D Savoia, C Trombini, A Umani-Ronchi *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4002-4005.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.68 (s, 3H), 2.23 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.81 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.9 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 110.9 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 130.2 (2CH), 135.9 (C), 143.8 (C), 145.7 (C), 198.0 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NaS: 289.0869; encontrado: 289.0871.

**Paso 4: reducción de S10**



Sobre una disolución de **S10** (1.03 g, 3.87 mmol) en MeOH (19.0 mL) se añade NaBH<sub>4</sub> (176 mg, 4.64 mmol), y la mezcla se deja reaccionar con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación se añade acetona y la nueva mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se diluye en Et<sub>2</sub>O y una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un residuo identificado como **S11** (1.01 g, 97%).

*Datos espectroscópicos de S11:*

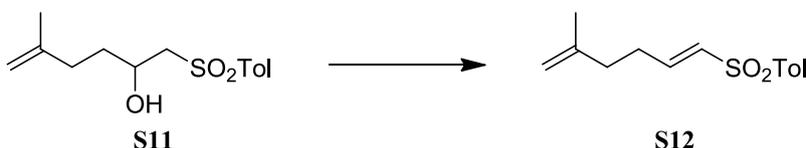
**IR:**  $\nu$  = 3506, 2916, 2858, 1605, 1287, 1132, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.50 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.14 (s ancho, 2H), 3.50 (s ancho, 1H), 4.06 (s ancho, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.8 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH), 110.7 (CH<sub>2</sub>), 128.1 (2CH), 130.2 (2CH), 136.6 (C), 144.8 (C), 145.3 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NaS: 291.1025; encontrado: 291.1024.

**Paso 5: eliminación del hidroxilo de S11**



Sobre una disolución a 0°C de **S11** (591 mg, 2.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.5 mL) se añade Et<sub>3</sub>N (427 μL, 3.09 mmol) y MsCl (205 μL, 2.64 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a 0°C en atmósfera de argón 30 min. A continuación se añade de nuevo Et<sub>3</sub>N (610 μL, 4.41 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente 1 h 45 min. Concluida la reacción se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agita 20 minutos. A continuación se decanta la mezcla y se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se identifica como **S12** (534 mg, 97%).

*Datos espectroscópicos de S12:*

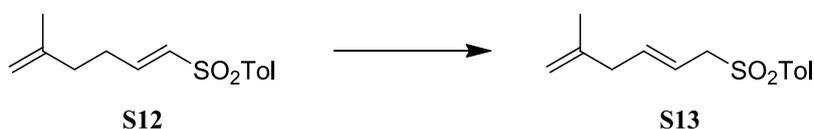
**IR:**  $\nu = 3078, 2929, 2864, 1651, 1599, 1456, 1320, 1151, 1086, 820 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.63$  (s, 3H), 2.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.28 (s,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.8$  (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 111.5 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 131.1 (CH), 137.9 (C), 143.7 (C), 144.4 (C), 146.1 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NaS: 273.0920; encontrado: 273.0917.

**Paso 6: isomerización del doble enlace de S12<sup>181</sup>**



Sobre una disolución de **S12** (410 mg, 250 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (13.0 mL) se añade DBU (490 μL, 3.28 mmol). La mezcla se deja reaccionar con agitación

<sup>181</sup> K Inomata, S Sasaoka, T Kobayashi, Y Tanaka, S Igarashi, T Ohtani, H Kinoshita, H Kotake *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1767-1779.

magnética a temperatura ambiente y su evolución se va controlando mediante RMN de  $^1\text{H}$ . Una vez finalizada (24 h) se evapora a sequedad y el residuo se diluye en AcOEt. La nueva disolución se lava sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **S13** (410 mg, 100%) como una mezcla de isómeros E/Z, casi totalmente favorable al isómero E, que es el que se describe.

*Datos espectroscópicos de la mezcla S13:*

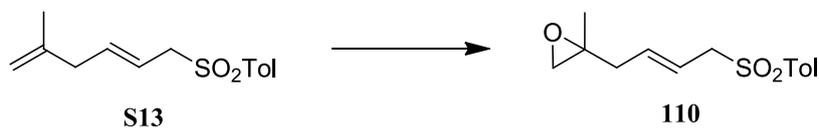
**IR:**  $\nu = 2929, 2851, 1722, 1599, 1300, 1151, 1093 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.58$  (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.48 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 111.6 ( $\text{CH}_2$ ), 118.0 ( $\text{CH}_2$ ), 128.7 (2CH), 129.9 (2CH), 135.7 (C), 138.9 (CH), 143.4 (C), 144.8 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NaS}$ : 273.0920; encontrado: 273.0917.

### Paso 7: epoxidación de S13



Sobre una disolución de **S13a/b** (424 mg, 1.70 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.0 mL) se añaden  $\text{NaHCO}_3$  (214 mg, 2.54 mmol) y *m*CPBA (322 mg, 1.86 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 5.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:  $\text{Et}_2\text{O}$  8:2, obteniéndose **110** (337 mg, 75%) como una mezcla de isómeros E/Z casi totalmente favorable al isómero E, que es el que se describe.

*Datos espectroscópicos de 110:*

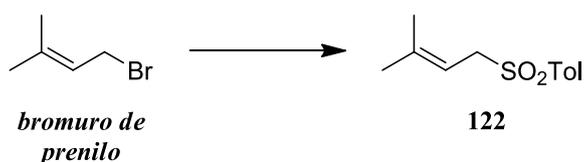
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.09 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 5.2, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.41 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (C), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 119.9 (CH), 128.5 (2CH), 129.9 (2CH), 135.6 (C), 135.8 (CH), 144.8 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NaS: 289.0869; encontrado: 289.0861.

**Síntesis de 122**

**Sustitución de Br por fenilsulfonilo**



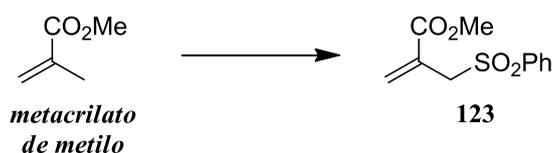
Sobre una disolución de **bromuro de prenilo** (2.0 g, 13.4 mmol) en DMF (54.0 mL) se añade bencenosulfonato sódico (2.4 g, 13.4 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C en atmósfera de argón durante 17 h. Transcurrido ese tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua. La nueva mezcla se agita 15 min, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Finalmente, la mezcla de fases orgánicas se lava sucesivamente con varias porciones de agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se percola sobre un lecho de gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose **122** (2.2 g, 73%).

*Datos espectroscópicos de 122:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.34 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.17 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.73 (m, 2H) ppm.

### Síntesis de 123

#### Sulfonilación de metacrilato de metilo<sup>182</sup>



Sobre una disolución a 0°C de **metacrilato de metilo** (7.5 mL, 74.9 mmol) en EtOH absoluto (150.0 mL) se añade I<sub>2</sub> (22.8 g, 89.9 mmol) y bencenosulfonato sódico (25.8 g, 157.3 mmol), y la mezcla se agita a esta temperatura durante 3 h. A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente, se diluye en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava dos veces con agua. A continuación, el conjunto de estas aguas de lavado se reextrae de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

El residuo obtenido se vuelve a diluir en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43.8 mL) y sobre esta disolución se añade gota a gota lentamente Et<sub>3</sub>N (20.7 mL, 149.8 mmol). Terminada la adición la nueva mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12h, pasadas las cuales se concentra la mezcla a la mitad de su volumen y se pasa a cromatografiar la disolución sobre gel de sílice flash. Utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 se obtiene **123** (14.5 g, 81%).

#### Datos espectroscópicos de **123**:

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.56 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 52.6 (CH<sub>3</sub>), 57.8 (CH<sub>2</sub>), 128.9 (2CH), 129.0 (C), 129.2 (2CH), 133.9 (CH<sub>2</sub>), 134.1 (CH), 138.5 (C), 165.5 (C) ppm.

<sup>182</sup> V Darmency, EM Scanlan, AP Schaffner, P Renaud *Org. Synth. Vol. 83*, p. 24-30 (2006); *Coll. Vol. 11*, p. 308-314 (2009).

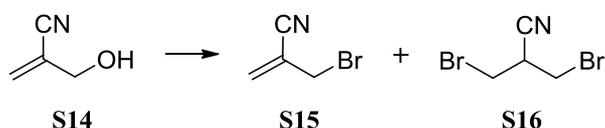


*Datos espectroscópicos de S14:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.87 (s ancho, 1H), 3.19 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.85 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 62.5 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (C), 123.0 (C), 130.8 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**Paso 2: sustitución por Br del hidroxilo de S14**<sup>184</sup>



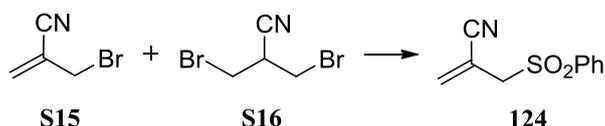
Sober una disolución a -10°C de S13 en Et<sub>2</sub>O seco en un sistema libre de humedad se añade con mucho cuidado PBr<sub>3</sub> y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se vuelve a poner a -10°C, se añade agua, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con hexano. Finalmente, la mezcla de fases acuosas se lava una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose una mezcla 1:1 de **S15** y **S16** (1.8, 48%).

*Datos espectroscópicos de la mezcla S15<sup>†</sup>/S16<sup>\*</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.40\* (m, 1H), 3.63\* (m, 4H), 4.00<sup>†</sup> (s, 2H), 6.02<sup>†</sup> (s, 1H), 6.06<sup>†</sup> (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 29.2 (2CH<sub>2</sub>)\*, 29.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 36.4\* (CH), 116.8<sup>†</sup> (C), 117.3\* (C), 120.5<sup>†</sup> (C), 133.8<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>) ppm.

**Paso 3: sustitución y eliminación**<sup>185</sup>



<sup>185</sup> BM Trost, NR Schmuft *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 396-405.

Sobre una disolución de la mezcla **S14/S15** (1.8, 10.1 mmol) en MeOH (77.0 mL) se añade bencenosulfonato sódico (3.0 g, 18.1 mmol) y la mezcla se agita a reflujo (64°C) en atmósfera inerte de argón durante 24 h. Pasado este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora a sequedad y el residuo obtenido se diluye en 50 mL de una mezcla CHCl<sub>3</sub>:NaHCO<sub>3</sub> saturado:agua 1.5:1:2. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalmente, las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice flash. Utilizando una mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 como eluyente se aísla **124** (1.15 g, 55%).

*Datos espectroscópicos de 124:*

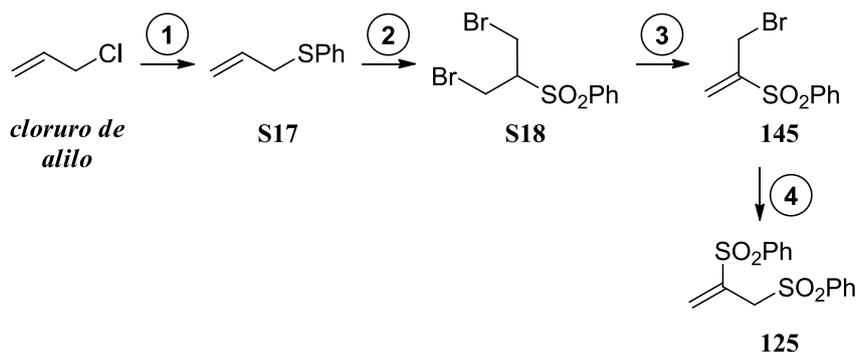
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.90 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.86 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 59.9 (CH<sub>2</sub>), 111.4 (C), 116.9 (C), 128.9 (2CH), 129.8 (2CH), 134.9 (CH), 137.4 (C), 140.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**Comentarios:** Todos los intentos de sintetizar **124** a partir de **145** por sustitución directa de Br por CN (con NaCN, CuCN o mediante el procedimiento descrito por H. Amri<sup>186</sup> para bromo-acrilatos) resultaron infructuosos.

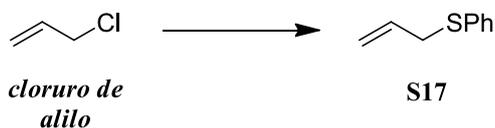
### Síntesis de 125

*Secuencia sintética:*



<sup>186</sup> A Arfaoui, H Amri *Tetrahedron* **2009**, 65, 4904-4907.

**Paso 1: sustitución de Cl por fenilsulfuro**



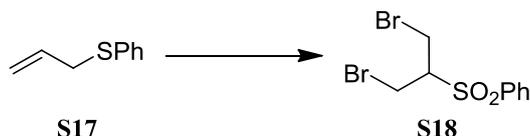
Sobre una suspensión a 0°C de NaH al 60 % (2.0 g, 49.9 mmol) en THF (14.6 mL) se deja gotear tiofenol (4.7 mL, 45.4 mmol) desde un embudo de adición. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente hasta la total formación del anión (30 min). Transcurrido este tiempo se vuelve a bajar la temperatura a 0°C y se añade gota a gota **cloruro de alilo** (4.1 mL, 49.9 mmol). Terminada la adición la mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo se diluye en agua, y se agita mientras se van añadiendo porciones NaCl sólido hasta saturar completamente la fase acuosa y aparecen dos fases. A continuación se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida sin calentar, obteniéndose **S17** (6.8 g, 100%).

*Datos espectroscópicos de S17:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.89 (m, 2H), 7.28 (m, 5H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 37.4 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 126.5 (CH), 129.0 (2CH), 130.0 (2CH), 133.9 (CH), 136.2 (C) ppm.

**Paso 2: bromación, reordenamiento y oxidación de S17<sup>187</sup>**



En un matraz de fondo redondo se prepara una disolución de **S17** (6.8 g, 45.4 mmol) en CCl<sub>4</sub> (45 mL) y se poner a -20°C. A continuación, con una cánula se gotea sobre esta disolución otra de Br<sub>2</sub> (2.33 mL, 45.4 mmol) en CCl<sub>4</sub>. Terminada la adición la nueva mezcla se agita a temperatura ambiente 5 min. Mientras tanto, se prepara en un nuevo matraz una tercera disolución de *m*CPBA al 77% (24.5 g, 109.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (109 mL) y se enfría a -10°C. Transcurridos los 5 min de agitación de la primera mezcla se añade aquella sobre la disolución de *m*CPBA a

<sup>187</sup> P Knochel, JF Normat *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 425-428.

baja temperatura, y la nueva mezcla se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Transcurridas 5 horas se añade sobre la reacción una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  hasta que desaparezca el color rojo, la reacción se filtra a vacío y las sales retenidas se lavan con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , con una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , con una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un sólido identificado como **S18** (15.0 g, 97%).

*Datos espectroscópicos de S18:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.58$  (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 7.68 (m, 3H), 7.94 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 26.5$  ( $2\text{CH}_2$ ), 65.9 (CH), 129.4 ( $2\text{CH}$ ), 129.9 ( $2\text{CH}$ ), 135.0 (CH), 137.4 (C) ppm.

**Paso 3: sustitución/eliminación<sup>187</sup>**



Sobre una disolución de **S18** (1.0 g, 2.92 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (30 mL) se añade  $\text{AcONa}$  bien seco (360 mg, 4.38 mmol). La reacción se agita termostata a  $25^\circ\text{C}$  en atmósfera inerte de argón y su evolución se sigue por RMN de  $^1\text{H}$ , ya que **S17** y **145** presentan exactamente el mismo  $R_f$ . Transcurridas 20 h se para la reacción añadiendo agua y las fases se decantan. Finalmente, la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  seguida de una disolución acuosa de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose **145** (934 mg, 98%).

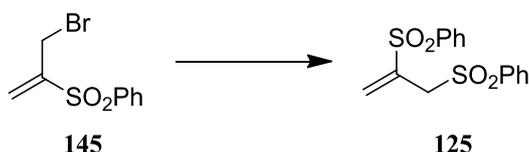
*Datos espectroscópicos de 145:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 4.09$  (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.89 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 15.5$  ( $\text{CH}_2$ ), 128.6 ( $2\text{CH}$ ), 129.4 (CH), 129.7 ( $2\text{CH}$ ), 134.3 (CH), 138.9 (C), 147.2 (C) ppm.

**Comentarios:** Con el fin de intentar reducir el tiempo de reacción realizamos la reacción a mayor temperatura, y utilizando otras bases como DBU, una mezcla DBU/hidroquinona<sup>188</sup> y Et<sub>3</sub>N. Tanto calentando como utilizando Et<sub>3</sub>N como base la reacción se estropea. En el caso de usar DBU y, sobre todo, en el caso de usar la mezcla DBU/hidroquinona la reacción tiene lugar en menos tiempo que con AcONa, 30 min, pero los rendimientos son bastante inferiores (~65%).

**Paso 4: sustitución del Br de 145 por fenilsulfonato**<sup>185</sup>



Sobre una disolución de 145 (1.0 g, 3.83 mmol) en MeOH (30.0 mL) se añade bencenosulfonato sódico (1.1g, 6.9 mmol) y la mezcla se calienta en atmósfera inerte de argón a reflujo (64°C) durante 14 h. Entonces se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora a sequedad y el residuo obtenido se diluye en 50 mL de una mezcla CHCl<sub>3</sub>:NaHCO<sub>3</sub> saturado:agua 1.5:1:2. La nueva mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalmente, las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice flash. Utilizando una mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1 como eluyente se aísla **125** (901 mg, 73%).

*Datos espectroscópicos de 125:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.05 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.58 (m, 10H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 54.4 (CH<sub>2</sub>), 128.6 (2CH), 128.7 (2CH), 129.6 (2CH), 129.7 (2CH), 131.6 (CH<sub>2</sub>), 134.4 (CH), 134.6 (CH), 137.9 (2C), 139.6 (C) ppm.

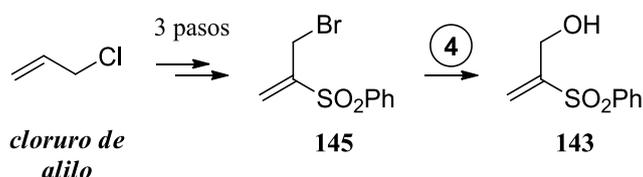
**MS (ESI):** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na: 345.0; encontrado: 345.1.

---

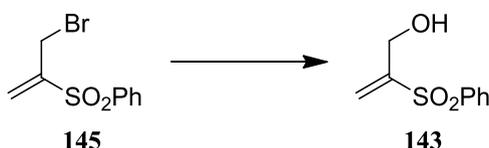
<sup>188</sup> PB Anzeveno, DP Matthews, CL Barney, RJ Barbuch *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3134-3138.

### Síntesis de 143

Secuencia sintética:



#### Paso 4: Sustitución de Br por hidroxilo en 145<sup>189</sup>



Una disolución formada por **145** en una mezcla agua:DMPU 15:85 se calienta a 100°C agitando vigorosamente. Transcurridas 8 h la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye en Et<sub>2</sub>O y mientras se mantiene la agitación se van añadiendo porciones de NaCl sólido hasta que la fase acuosa se satura y la mezcla se separa en dos fases. A continuación la fase acuosa se extrae con AcOEt y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 6:4 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1, obteniéndose **143** (2.1 g, 73%).

*Datos espectroscópicos de 143:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.71 (s ancho, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.84 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 60.1 (CH<sub>2</sub>), 125.3 (CH<sub>2</sub>), 128.3 (2CH), 129.6 (2CH), 134.1 (CH), 138.0 (C), 149.8 (C) ppm.

**Comentarios:** Intentamos la síntesis de manera directa en distintas condiciones por reacción de Baylis-Hillman de la fenilvinilsulfona (**2**) y formaldehído catalizada por DABCO, pero a pesar de ser un procedimiento descrito para la síntesis de otras hidroxí sulfonas y e hidroxíésteres parecidos<sup>190</sup>

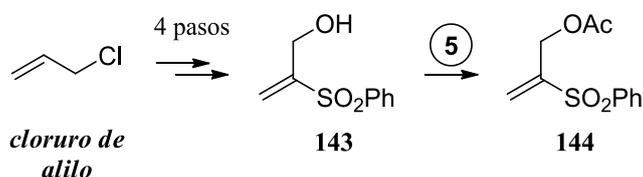
<sup>189</sup> RO Hutchins, IM Taffer *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1360-1362.

<sup>190</sup> a) A Weichert, HMR Hoffmann *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4098-4112; b) H Huang, X Liu, J Deng, M Qiu, Z Zheng *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3359-3362; c) F Coelho, WP Almeida, D

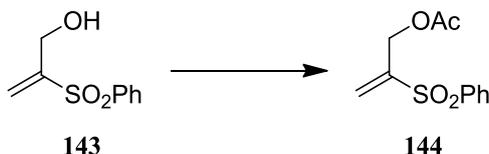
no funcionó en nuestro caso. Tampoco funcionó el intento de sustitución de Br por hidroxilo utilizando como disolvente una mezcla THF:agua, y sí funcionaron pero con muy bajo rendimiento otros métodos descritos para la sustitución de Br por OH.<sup>191</sup>

### Síntesis de 144

Secuencia sintética:



#### Paso 5: Acetilación de 143<sup>192</sup>



Sobre una disolución a 0°C de **143** (500 mg, 2.97 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) se añaden Ac<sub>2</sub>O (1.4 mL, 14.88 mmol) y dos gotas de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. La reacción se mantiene a esa temperatura en atmósfera inerte de argón con agitación magnética durante 20min, transcurridos los cuales se añade agua y se deja alcanzar la temperatura ambiente. A continuación se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Finalmente las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice flash. Utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3 se aísla **144** (549 mg, 90%).

*Datos espectroscópicos de 144:*

---

Veronese, CR Mateus, EC Silva Lopes, RC Rossi, GPC Silveira, CH Pavam *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437-7447.

<sup>191</sup> J Ji, C Zhang, X Lu *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1160-1169

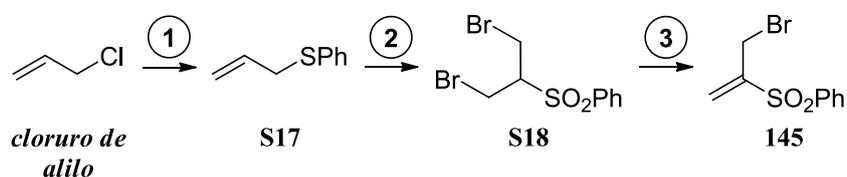
<sup>192</sup> P Auvray, P Knochel, JF Normant *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5095-5098.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.83 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 20.6 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 127.9 (CH<sub>2</sub>), 128.4 (2CH), 129.5 (2CH), 134.0 (CH), 139.4 (C), 145.8 (C), 170.0 (C) ppm.

### Síntesis de 145

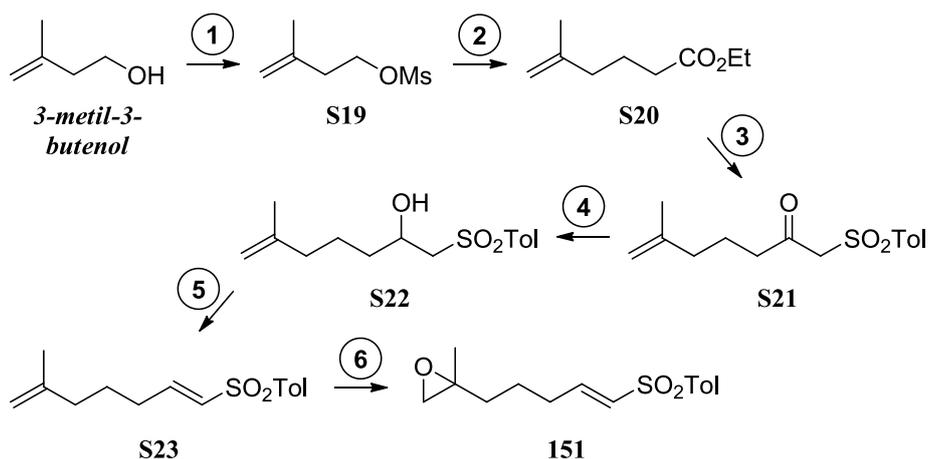
*Secuencia sintética:*



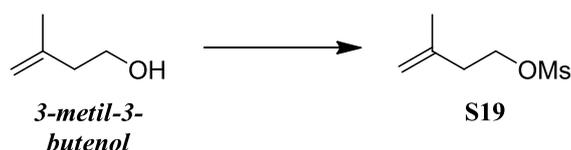
El experimental correspondiente a esta síntesis ya ha sido descrito con detalle en la obtención de la sulfona **125**.

### Síntesis de 151

*Secuencia sintética:*



**Paso 1: mesilación de 3-metil-3-butenol**

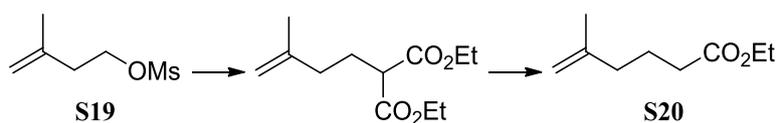


Sobre una disolución a 0°C de **3-metil-3-butenol** (5.0 g, 58.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añade piridina (9.4 mL, 116.1 mmol) y MsCl (7.2 mL, 92.9 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a 0°C en atmósfera de argón durante 1.5 h. Concluida la reacción se añade agua, se agita, se decanta la mezcla y se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalmente las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora calentando suavemente y con una columna vigreux, obteniéndose **S19** (9.5 g, 100%).

*Datos espectroscópicos de S19:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.78 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 4.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H) ppm.

**Paso 2: condensación con malonato y desetoxicarbonilación**



Sobre una suspensión a 0°C de NaH al 50 % (3.9 g, 81.0 mmol) en THF (124.0 mL) se añade muy lentamente malonato de dietilo (13.2 mL, 86.9 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón hasta la total formación del anión (unos 30 min, se pone transparente). Transcurrido este tiempo se añade sobre este anión una disolución de **S19** (9.5 g, 57.9 mmol) en THF (19.0 mL) y se deja reaccionar a reflujo (66°C) durante 12h. Transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, añade una disolución acuosa 2M de HCl hasta que se alcanza pH ácido y se agita 10 min. A continuación se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, el conjunto de fases orgánicas se lava con agua seguida de una disolución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 23.0 g de una mezcla de malonato de dietilo y el diester buscado, que se utilizan sin purificar en la siguiente reacción.

## Anexo II: Preparación de Sulfonas

Sobre una disolución del residuo anterior (23.0 g, 100.9 mmol de dos productos susceptibles de desetoxicarbonilación) en DMSO (150.0 mL) se añade NaCl anhidro (17.7 g, 302.7 mmol) y agua (5.4 mL, 302.7 mmol), y se pone a reaccionar con agitación magnética a 180-200°C. Al cabo de 12h se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se diluye en AcOEt. A continuación la mezcla se lava sucesivamente con varias porciones de agua, una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina cuidadosamente a presión reducida sin calentar, obteniéndose un residuo identificado como **S20** (5.2 g, 57%).

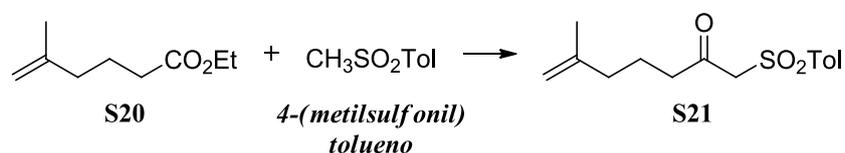
### Datos espectroscópicos de **S20**:

**IR:**  $\nu = 2981, 2942, 1742, 1651, 1456, 1385, 1164, 1048, 898 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.22$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.01 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.69 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.4$  (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 110.8 (CH<sub>2</sub>), 144.9 (C), 173.8 (C) ppm.

### Paso 3: condensación de **S20** con 4-(metilsulfonyl) tolueno<sup>180</sup>



Sobre una disolución de **4-(metilsulfonyl) tolueno** (1.09 g, 6.41 mmol) en THF anhidro (23.0 mL) a 0°C en atmósfera inerte de argón se añade gota a gota muy lentamente una disolución 2M en ciclohexano de BuLi (6.4 mL, 12.82 mmol), y la mezcla se deja reaccionando a la misma temperatura durante 30 min. Transcurrido este tiempo se baja la temperatura a -78°C y se añade sobre esta disolución mediante cánula otra constituida por **S20** (1.00 mg, 6.41 mmol) en DMPU (15.0 mL). La nueva mezcla se agita a -78°C durante 6 h, transcurridas las cuales se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, dejando a continuación que la reacción alcance poco a poco temperatura ambiente. Finalmente se decanta, la fase acuosa se extrae con AcOEt y la mezcla de extractos orgánicos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una

mezcla hexano:AcOEt 7:3 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1, obteniéndose **S20** (191 mg) seguido de **S21** (1.5 g, 82%).

*Datos espectroscópicos de S21:*

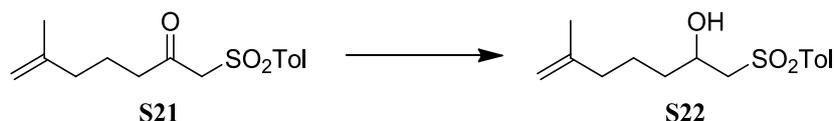
**IR:**  $\nu = 2929, 1723, 1599, 1333, 1152 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.66$  (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.1$  ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 11.0 ( $\text{CH}_2$ ), 128.5 (2CH), 130.2 (2CH), 136.0 (C), 144.9 (C), 145.7 (C), 198.5 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ : 303.1025; encontrado: 303.1020.

#### Paso 4: reducción de S21



Sobre una disolución de **S21** (216 mg, 0.77 mmol) en MeOH (3.8 mL) se añade  $\text{NaBH}_4$  (35 mg, 0.92 mmol), y la mezcla se deja reaccionar con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación se añade acetona y la nueva mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se diluye en  $\text{Et}_2\text{O}$  y una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un residuo identificado como **S22** (211 mg, 97%).

*Datos espectroscópicos de S22:*

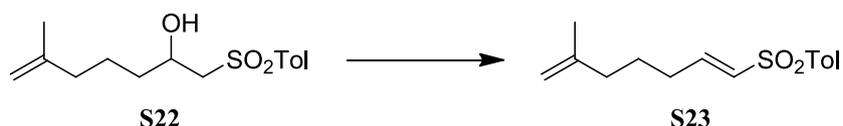
**IR:**  $\nu = 3500, 2923, 1651, 1599, 1307, 1145, 1080 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.42$  (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.29 (s ancho, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 65.9 (CH), 110.5 ( $\text{CH}_2$ ), 128.1 (2CH), 130.3 (2CH), 136.5 (C), 145.3 (C), 145.4 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ : 305.1182; encontrado: 305.1167.

**Paso 5: eliminación del hidroxilo de S22**



Sobre una disolución a 0°C de **S22** (211 mg, 0.75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) se añade Et<sub>3</sub>N (248 μL, 1.79 mmol) y MsCl (69 μL, 0.89 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a 0°C en atmósfera de argón 30 min. A continuación se añade de nuevo Et<sub>3</sub>N (207 μL, 1.50 mmol) y se deja reaccionar a 0°C durante 3 h. Concluida la reacción se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agita 20 minutos. A continuación se decanta la mezcla y se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se identifica como **S23** (191 mg, 97%).

*Datos espectroscópicos de S23:*

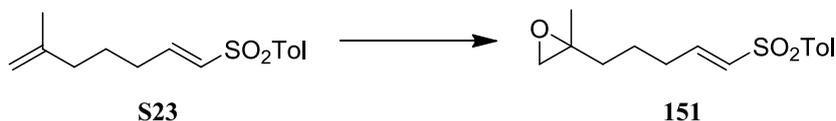
**IR:**  $\nu = 2974, 2929, 2858, 1638, 1592, 1450, 1320, 1145, 1093 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.59$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.22 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.30 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.8$  (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 110.9 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 131.1 (CH), 138.9 (C), 144.4 (C), 144.8 (C), 146.5 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NaS: 287.1076; encontrado: 287.1085.

**Paso 6: epoxidación de S23**



Sobre una disolución de **S23** (191 mg, 0.72 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (73 mg, 0.87 mmol) y *m*CPBA (137 mg, 0.79 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 4.5 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita

durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un producto identificado como **151** (184 mg, 91%).

*Datos espectroscópicos de 151:*

**IR:**  $\nu = 3513, 3046, 2936, 2877, 1716, 1632, 1599, 1463, 1320, 1152, 1087, 808 \text{ cm}^{-1}$ .

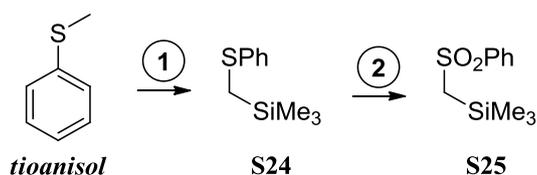
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.24$  (s, 3H), 1.51 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 6.28 (d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.89 (dt,  $J_1 = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 15.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.7 (C), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 131.3 (CH), 137.8 (C), 144.5 (C), 145.9 (CH) ppm.

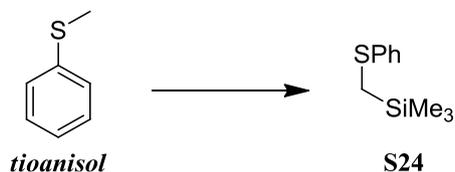
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ : 303.1025; encontrado: 303.1022.

### Síntesis de S25<sup>193</sup>

*Secuencia sintética:*



#### Paso uno: Sililación de thioanisol



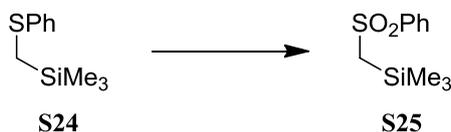
<sup>193</sup> D Craig, SV Ley, NS Simpkins *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1985**, 1949-1952.

Sobre una disolución de **tioanisol** (10.0 g, 80.5 mmol) y TMED (7.0 g, 82.1 mmol) en THF anhidro (70.6 mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$  en atmósfera inerte de argón se deja gotear desde un embudo de adición una disolución 1.8M de BuLi en ciclohexano (67.0 mL, 120.7 mmol). Terminada la adición la mezcla se mantiene a esa temperatura durante 1 h, y después se enfría a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Entonces se añade sobre ella una nueva disolución de TMSCl (16.3 mL, 128.8 mmol) en THF anhidro (64.4 mL) y la reacción se mantiene con agitación magnética a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente lentamente a lo largo de 12h, transcurridas las cuales la reacción se para añadiendo agua. Entonces la fase acuosa con hexano y el conjunto de fases orgánicas se lava sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido, mezcla de TMED, **tioanisol** y **S24**, se purifica destilando la mezcla a presión de 50 mmHg. La TMED se evapora sin condensar, el **tioanisol** se corresponde con la fracción que destila y condensa a  $100^{\circ}\text{C}$  y el residuo que queda sin destilar se corresponde con **S24** (12.3 g, 78%).

*Datos espectroscópicos de S24:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.17$  (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 7.29 (m, 5H) ppm.

### Paso 2: oxidación del sulfuro de S24 a sulfona



Sobre una mezcla bifásica a  $-10^{\circ}\text{C}$  de **S24** (12.3 g, 62.7 mmol) en MeOH (19.0 mL) y agua (38.0 mL) se va añadiendo poco a poco a lo largo de 45 min Oxone<sup>®</sup> (46.3 g, 75.3 mmol). Terminada la adición la mezcla se deja a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 24 h, transcurridas las cuales se filtra a vacío y las sales retenidas se lavan con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación el líquido filtrado se agita mientras se añade NaCl sólido hasta que se satura la fase acuosa. Finalmente la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash, utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 7:3, lo cual da lugar a **S25** (10.0 g, 70%).

*Datos espectroscópicos de S25:*

**IR:**  $\nu = 2961, 2903, 1450, 1307, 1261, 1151, 1093, 853 \text{ cm}^{-1}$ .

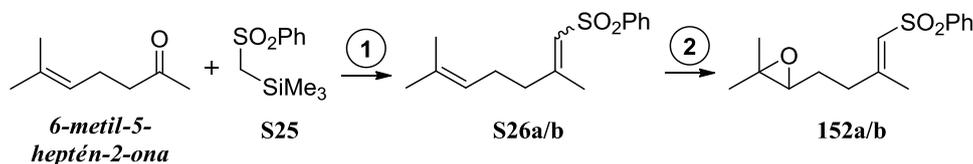
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.23 (s, 9H), 2.75 (s, 2H), 7.48 (s, 3H), 7.85 (s, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -0.5 (3CH<sub>3</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 126.8 (2CH), 129.3 (2CH), 133.1 (CH), 143.9 (C) ppm.

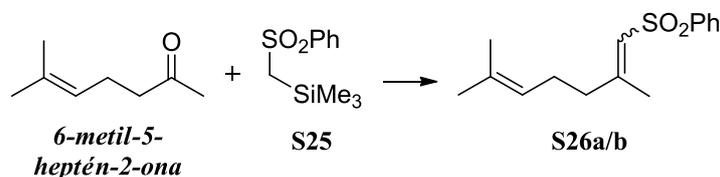
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>SiS: 229.0713; encontrado: 229.0707.

### Síntesis de 152 a/b

Secuencia sintética:



#### Paso 1: condensación de S25 con 6-metil-5-heptén-2-ona<sup>193</sup>



Sobre una disolución de **S25** (1.0 g, 4.75 mmol) en DME muy seco desoxigenado (23 mL) a -70°C se añade una disolución de 2M de BuLi en ciclohexano (2.4 mL, 4.75 mmol) y la mezcla se deja reaccionar en atmósfera de argón a -70°C durante 30 min. En otro matraz se prepara mientras tanto una disolución de **6-metil-5-heptén-2-ona** (300 mg, 2.38 mmol) en DME muy seco (2.4 mL) y la mezcla se desoxigena 5 min por corriente de argón. Transcurridos los 30 min iniciales, manteniendo la disolución del anión a -70°C se añade la segunda disolución mediante cánula, e inmediatamente después de terminar la adición se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente (10 min). En este mismo momento la reacción se para añadiendo una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la mezcla se agita 15 min. Finalmente la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1, lo que da lugar a **S26 a/b** (543 mg, 86%) como una mezcla de isómeros E/Z.

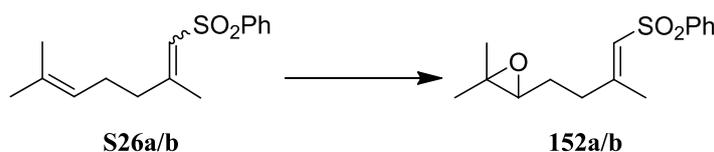
*Datos espectroscópicos de la mezcla S26a\*/b<sup>†</sup>:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.50 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.64<sup>†</sup> (s, 3H), 1.86\* (s, 3H), 2.11 (m, 8H), 4.93\* (m, 1H), 5.03<sup>†</sup> (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.54 (m, 6H), 7.89 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.9<sup>†</sup> (CH<sub>3</sub>), 18.1\* (CH<sub>3</sub>), 25.7 (2CH<sub>2</sub>), 25.8 (4CH<sub>3</sub>), 40.6\* (CH<sub>2</sub>), 48.6<sup>†</sup> (CH<sub>2</sub>), 122.3<sup>†</sup> (CH), 126.3\* (CH), 126.9\* (3CH), 127.2<sup>†</sup> (2CH), 127.3<sup>†</sup> (CH), 129.3 (4CH), 133.1\* (CH), 133.2<sup>†</sup> (CH), 133.4 (2C), 142.7\* (C), 143.9<sup>†</sup> (C), 157.7 (2C) ppm.

**Comentarios:** Cualquier traza de agua en el DME hace descender drásticamente el rendimiento de la reacción. Puesto que es un disolvente muy higroscópico es necesario antes de usarlo tenerlo refluendo por espacio de dos horas dos veces en Na recién cortado y después de esto preparar un sistema con nuevo Na y destilarlo justo antes de usar.

**Paso 2: epoxidación de S26 a/b**



Sobre una disolución de **S26a/b** (932 mg, 3.53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (415 mg, 4.94 mmol) y *m*CPBA (731 mg, 4.24 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 14 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano: Et<sub>2</sub>O 8:2, obteniéndose una mezcla de isómeros E/Z identificada como **152 a/b** (880 mg, 89%) en la que es mayoritario el isómero E (**152a**)

*Datos espectroscópicos de la mezcla 152 a\*/b<sup>†</sup>:*

**IR:**  $\nu$  = 3519, 2974, 2929, 1625, 1456, 1307, 1151, 1086 cm<sup>-1</sup>.

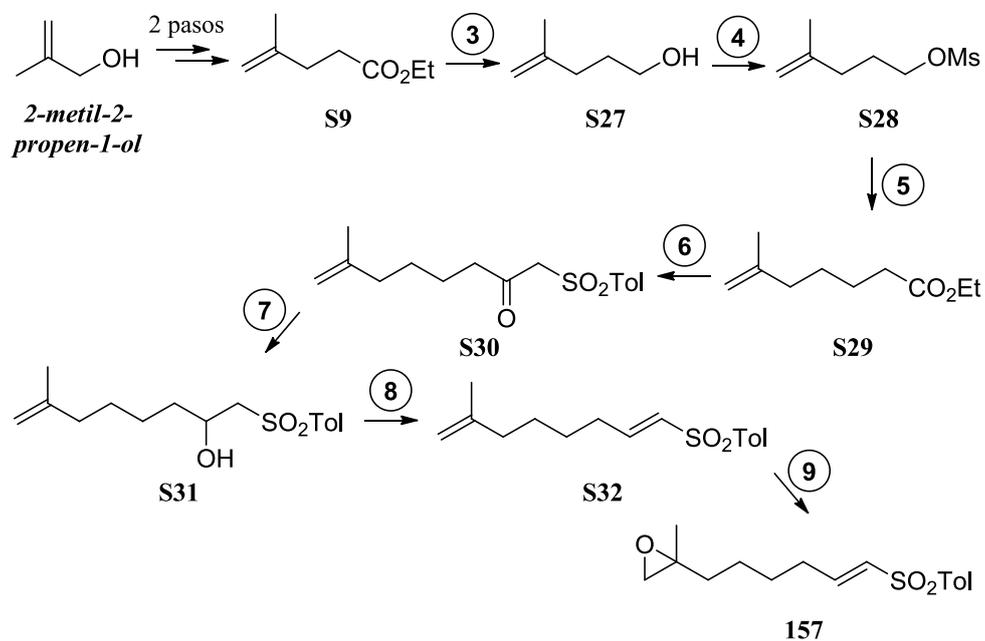
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.14\* (s, 3H), 1.17\* (s, 3H), 1.19<sup>†</sup> (s, 3H), 1.23<sup>†</sup> (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.83<sup>†</sup> (s, 3H), 2.08\* (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.54\* (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.67<sup>†</sup> (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.12<sup>†</sup> (s, 1H), 6.16\* (s, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.83 (m, 4H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 18.0^*$  ( $\text{CH}_3$ ),  $18.9$  ( $2\text{CH}_3$ ),  $24.9$  ( $2\text{CH}_3$ ),  $25.0^\dagger$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.8^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $27.8^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.6^\dagger$  ( $\text{CH}_2$ ),  $37.4^*$  ( $\text{CH}_2$ ),  $58.7$  ( $2\text{C}$ ),  $63.2^*$  ( $\text{CH}$ ),  $63.7^\dagger$  ( $\text{CH}$ ),  $126.7^*$  ( $\text{CH}$ ),  $126.9^\dagger$  ( $\text{CH}$ ),  $127.2$  ( $4\text{CH}$ ),  $129.4$  ( $4\text{CH}$ ),  $133.3$  ( $2\text{CH}$ ),  $142.4$  ( $2\text{C}$ ),  $156.7$  ( $2\text{C}$ ) ppm.

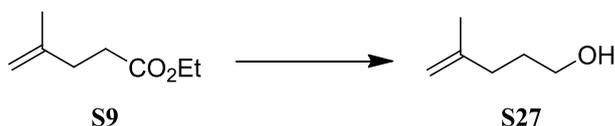
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NaS}$ : 303.1025; encontrado: 303.1026.

### Síntesis de 157

Secuencia sintética:



#### Paso 3: reducción de S9



Sobre una disolución a  $0^\circ\text{C}$  de **S9** (3.0 g, 21.1 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (21.0 mL), bajo atmósfera inerte de argón, se van añadiendo lentamente porciones de  $\text{LiAlH}_4$  (1.6 g, 42.2 mmol), y la suspensión final se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h 45 min. Terminada la reacción se añaden gota a gota 1.54

mL de H<sub>2</sub>O seguidos de 1.54 mL de una disolución acuosa al 15% de NaOH. La nueva mezcla se agita 5 min, pasados los cuales se añaden 2.5 mL de H<sub>2</sub>O y se vuelve a agitar durante 15 min. Finalmente, las sales se retiran filtrando a vacío la mezcla, el filtrado se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida sin calentar. El residuo obtenido se identifica como **S27** (2.0 g, 95%).

*Datos espectroscópicos de S27:*

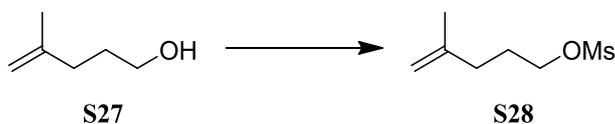
**IR:**  $\nu = 3396, 2929, 2851, 1352 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.72$  (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.09 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.72 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 22.6$  (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (CH<sub>2</sub>), 145.7 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O: 101.0961; encontrado: 101.0955.

#### Paso 4: mesilación de S27



Sobre una disolución a 0°C de **S27** (1.4 g, 14.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7 mL) se añade Et<sub>3</sub>N (3.9 mL, 28.0 mmol) y MsCl (1.8 mL, 22.4 mmol), y la mezcla se deja reaccionar a 0°C en atmósfera de argón 2 h 15 min. Concluida la reacción se añade agua y se agita 10 minutos. A continuación se decanta la mezcla y se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se identifica como **S28** (1.8 g, 74%).

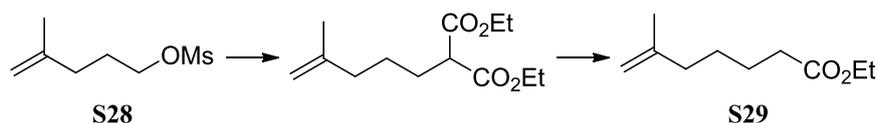
*Datos espectroscópicos de S28:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.72$  (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.12 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.21 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.76 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 22.5$  (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>3</sub>), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 111.3 (CH<sub>2</sub>), 143.9 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>NaS: 201.0556; encontrado: 201.0561.

**Paso 5: condensación con malonato y desetoxicarbonilación**



Sobre una suspensión a 0°C de NaH al 50 % (687 mg, 14.31 mmol) en THF (22.0 mL) se añade muy lentamente malonato de dietilo (2.3 mL, 15.3 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón hasta la total formación del anión (unos 30 min, se pone transparente). Transcurrido este tiempo se añade sobre este anión una disolución de **S28** (1.8 g, 10.2 mmol) en THF (3.4 mL) y se deja reaccionar a reflujo (66°C) durante 12h. Transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, añade una disolución acuosa 2M de HCl hasta que se alcanza pH ácido y se agita 10 min. A continuación se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, el conjunto de fases orgánicas se lava con agua seguida de una disolución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3.9 g de una mezcla de malonato de dietilo y el diester buscado, que se utilizan sin purificar en la siguiente reacción.

Sobre una disolución del residuo anterior (3.9 g, 19.3 mmol de dos productos susceptibles de desetoxicarbonilación) en DMSO (28.7 mL) se añade NaCl anhidro (3.4 g, 58.5 mmol) y agua (1.0 mL, 57.96 mmol), y se pone a reaccionar con agitación magnética a 180-200°C. Al cabo de 19 h se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se diluye en AcOEt. A continuación la mezcla se lava sucesivamente con varias porciones de agua, una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina cuidadosamente calentando suavemente y con una columna Vigreux, obteniéndose un residuo identificado como **S29** (1.7 g, 98%).

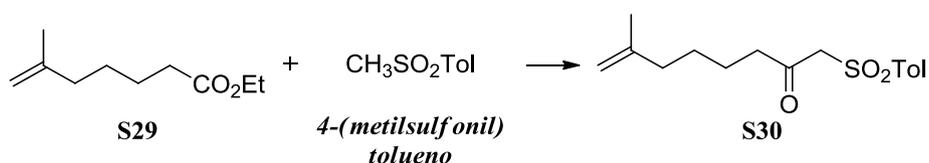
*Datos espectroscópicos de S29:*

**IR:**  $\nu = 3085, 2870, 1741, 1644, 1456, 1372, 1190, 1034 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.20$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.3-1.7 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.66 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.4$  (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 110.2 (CH<sub>2</sub>), 145.6 (C), 173.9 (C) ppm.

**Paso 6: condensación de S29 con 4-(metilsulfonil) tolueno<sup>180</sup>**



Sobre una disolución de **4-(metilsulfonil) tolueno** (1.0 g, 5.88 mmol) en THF anhidro (21.0 mL) a 0°C en atmósfera inerte de argón se añade gota a gota muy lentamente una disolución 2M en ciclohexano de BuLi (6.5 mL, 11.76 mmol), y la mezcla se deja reaccionando a la misma temperatura durante 30 min. Transcurrido este tiempo se baja la temperatura a -78°C y se añade sobre esta disolución mediante cánula otra constituida por **S29** (1.00 mg, 5.88 mmol) en DMPU (21.0 mL). La nueva mezcla se agita a -78°C durante 14 h, transcurridas las cuales se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, dejando a continuación que la reacción alcance poco a poco temperatura ambiente. Finalmente se decanta, la fase acuosa se extrae con AcOEt y la mezcla de extractos orgánicos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 7:3, obteniéndose **S29** (177 mg) seguido de **S30** (755 mg, 44%).

*Datos espectroscópicos de S30:*

**IR:**  $\nu = 2929, 2864, 1729, 1657, 1599, 1333, 1151, 1086 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.2-1.4$  (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.68 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.9$  (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (CH<sub>2</sub>), 128.5 (2CH), 130.2 (2CH), 135.9 (C), 145.6 (C), 145.7 (C), 198.6 (C) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NaS: 317.1182; encontrado: 317.1178.



con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa 2M de HCl, con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose **S32** (223 mg, 86%).

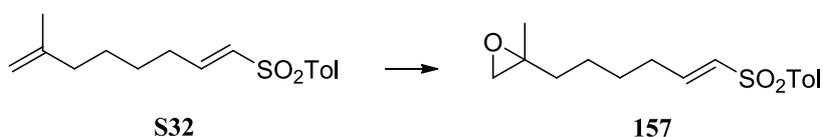
*Datos espectroscópicos de S32:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.41 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.96 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 110.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 130.9 (CH), 137.9 (C), 144.4 (C), 145.5 (C), 146.7 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaS}$ : 301.1233; encontrado: 301.1221.

#### Paso 6: epoxidación de S32



Sobre una disolución de **S32** (400 mg, 1.44 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.2 mL) se añaden  $\text{NaHCO}_3$  (145 mg, 0.73 mmol) y *m*CPBA (273 mg, 1.58 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 19 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano: AcOEt 8:2 seguida de una mezcla hexano:AcOEt 1:1, obteniéndose un producto identificado como **157** (193 mg, 91%).

*Datos espectroscópicos de 157:*

**IR:**  $\nu$  = 3513, 3052, 2929, 2864, 1729, 1638, 1599, 1450, 1326, 1145, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .

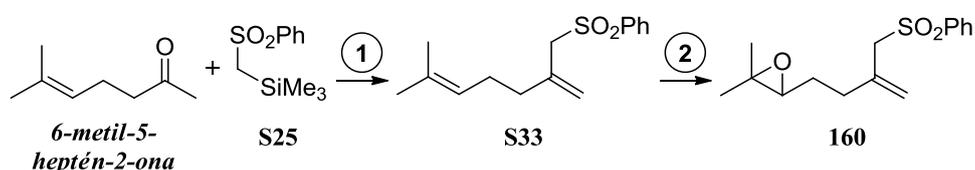
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.24 (s, 3H), 1.44 (m, 6H), 2.21 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 6.28 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 6.91 (dt,  $J_1$  = 6.6 Hz,  $J_2$  = 14.0 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.9 (C), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 131.1 (CH), 137.9 (C), 144.5 (C), 146.3 (CH) ppm.

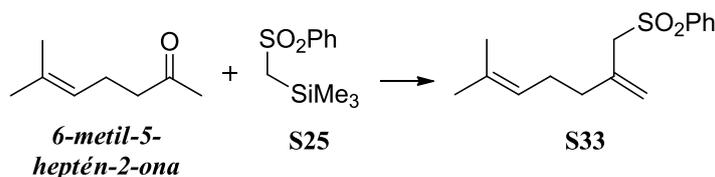
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ : 317.1182; encontrado: 317.1176.

### Síntesis de 160

Secuencia sintética:



#### Paso 1: condensación de S25 y 6-metil-5-heptén-2-ona

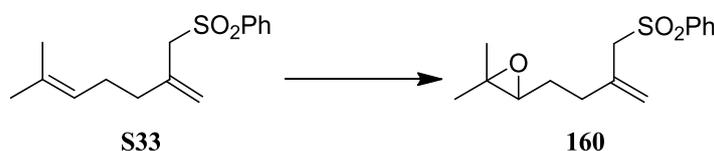


Sobre una disolución de **S25** (1.08 g, 4.75 mmol) en DME muy seco; **Error! Marcador no definido.** desoxigenado (23.7 mL) a  $-70^\circ\text{C}$  se añade una disolución de 2M de BuLi en ciclohexano (2.4 mL, 4.75 mmol) y la mezcla se deja reaccionar en atmósfera de argón a  $-70^\circ\text{C}$  durante 30 min. En otro matraz se prepara mientras tanto una disolución de **6-metil-5-heptén-2-ona** (300 mg, 2.38 mmol) en DME muy seco (2.4 mL) y la mezcla se desoxigena durante 5 min por corriente de argón. Transcurridos los 30 min iniciales, manteniendo la disolución del anión a  $-70^\circ\text{C}$  se añade la segunda disolución mediante cánula, e inmediatamente después de terminar la adición se deja que la reacción evolucione a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y la mezcla se agita 15 min. Finalmente la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 9:1, obteniéndose **S33** (505 mg, 80%).

*Datos espectroscópicos de S33:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.83 (m, 2H) ppm.

**Paso 2: epoxidación de S33**



Sobre una disolución de **S33** (505 mg, 1.91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.6 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (225 mg, 2.68 mmol) y *m*CPBA (396 mg, 2.29 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un producto identificado como **160** (410 mg, 76%).

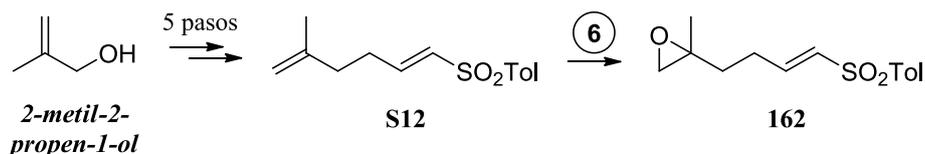
*Datos espectroscópicos de 160:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.21 (s, 3H); 1.25 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.85 (m, 2H) ppm.

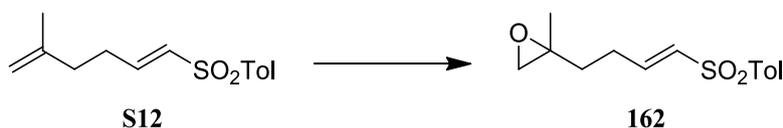
**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 18.9 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (C), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH), 120.4 (CH<sub>2</sub>), 128.7 (2CH), 129.3 (2CH), 133.9 (CH), 136.7 (C), 138.5 (C) ppm.

### Síntesis de 162

Secuencia sintética:



#### Paso 6: epoxidación de S12



Sobre una disolución de **S12** (200 mg, 0.84 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) se añaden  $\text{NaHCO}_3$  (81 mg, 0.96 mmol) y *m*CPBA (152 mg, 0.88 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un producto identificado como **162** (159 mg, 75%).

*Datos espectroscópicos de 162:*

**IR:**  $\nu = 3052, 2929, 2864, 1638, 1592, 1456, 1313, 1287, 1158, 1086, 820 \text{ cm}^{-1}$ .

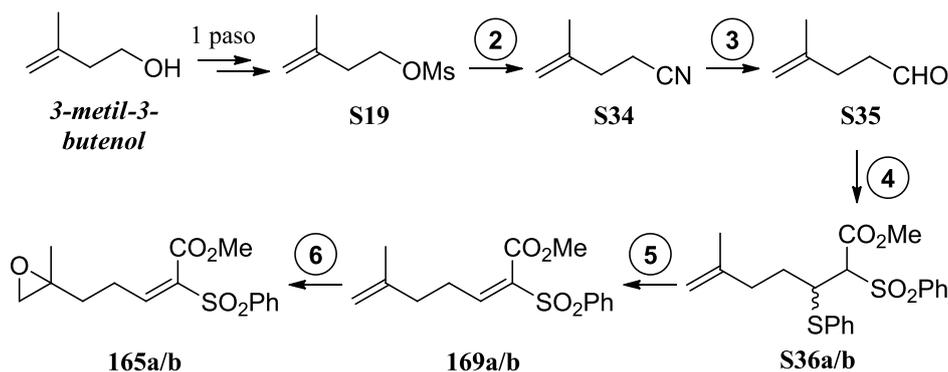
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.25$  (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 6.29 (d,  $J = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.89 (dt,  $J_1 = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.71 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 (C), 127.8 (2CH), 130.1 (2CH), 131.3 (CH), 137.7 (C), 144.6 (C), 145.5 (CH) ppm.

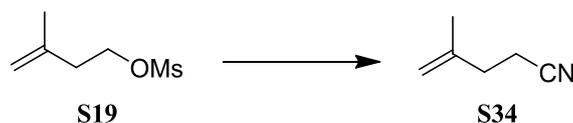
**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NaS}$ : 289.0869; encontrado: 289.0863.

**Síntesis de 165 a/b**

Secuencia sintética:



**Paso 2: desplazamiento por CN del mesilato de S19**



Sobre una disolución de **S19** (4.0 g, 24.3 mmol) en DMSO (24.0 mL) se añade NaCN pulverizado (2.39 g, 48.8 mmol) y la mezcla se agita en atmósfera de argón a 50°C durante 30 h. Transcurrido este tiempo se añade agua y se deja enfriar a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Finalmente las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con varias porciones de agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina con mucho cuidado por destilación, obteniéndose un residuo identificado como **S34** (2.0 g, 85%).

*Datos espectroscópicos de S34:*

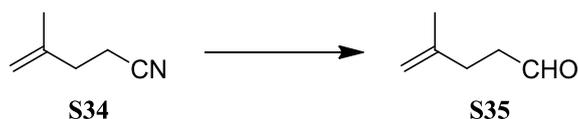
**IR:**  $\nu = 3084; 2940; 2247; 1651; 1441; 1384; 897 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.77 \text{ (s, 3H)}, 2.40 \text{ (m, 2H)}, 2.50 \text{ (m, 2H)}, 4.79 \text{ (s, 1H)}, 4.88 \text{ (s, 1H)}$  ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 15.7 \text{ (CH}_3\text{)}, 21.7 \text{ (CH}_2\text{)}, 33.0 \text{ (CH}_2\text{)}, 112.3 \text{ (CH}_2\text{)}, 119.2 \text{ (C)}, 141.6 \text{ (C)}$  ppm.

**MS (EI):**  $m/z \text{ (%) = } 95 \text{ (16) [M}^+\text{]}, 80 \text{ (11)}, 67 \text{ (14)}, 55 \text{ (100)}$ .

**Paso 3: reducción de CN a CHO**

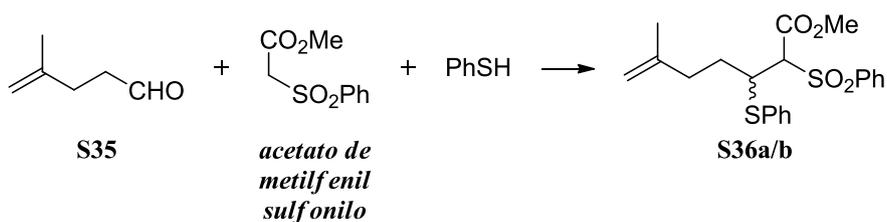


Sobre un matraz de fondo redondo que contiene a **S34** (300 mg, 3.16 mmol) a  $-30^{\circ}\text{C}$  se añade una disolución 1M de DIBAH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) y la mezcla se mantiene a esa temperatura durante 2h. A continuación la reacción se para añadiendo 3.1 mL de agua y se deja que la nueva mezcla alcance la temperatura ambiente. Entonces las sales de aluminio se eliminan filtrando a vacío, se lavan con la menor cantidad posible de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente de una pequeña alícuota de esta disolución se elimina a presión reducida sin calentar y usando la RMN de  $^1\text{H}$  se comprueba que la reacción ha funcionado, pues no se puede seguir por TLC. El resto de compuesto, una vez identificado como **S35**, se pasa a la siguiente reacción sin evaporar el disolvente y se supone rendimiento de 100%.

*Datos espectroscópicos de S35:*

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.75$  (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 9.78 (s, 1H) ppm.

**Paso 4: Reacción de Knoevenagel modificada<sup>58</sup>**



Sobre una disolución a  $0^{\circ}\text{C}$  de **S35** (309 mg, 3.15 mmol) y **acetato de metilfenilsulfonilo** (608 mg, 2.84 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6.3 mL) se añaden tiofenol (324  $\mu\text{L}$ , 3.15 mmol) y piperidina (31  $\mu\text{L}$ , 0.315 mmol) y la mezcla se deja agitando en atmósfera inerte de argón a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 23 h. Transcurrido este tiempo se evapora a sequedad, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando una mezcla hexano:AcOEt 9:1 seguida de una mezcla

hexano:AcOEt 7:3. De esta forma se obtiene una mezcla de isómeros identificada como **S36 a/b** (635 mg, 50% dos pasos).

*Datos espectroscópicos de S36 a\*/b<sup>†</sup>:*

**IR:**  $\nu = 3072, 2948, 2858, 1748, 1450, 1333, 1158, 1093, 904 \text{ cm}^{-1}$ .

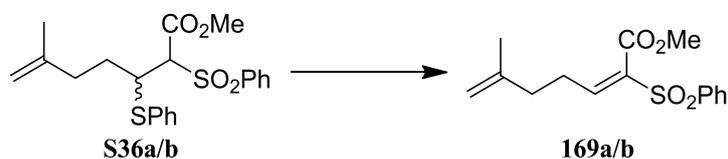
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.67 \text{ (m, 4H)}, 1.75^* \text{ (s, 3H)}, 1.80^\dagger \text{ (s, 3H)}, 2.37 \text{ (m, 4H)}, 3.40^* \text{ (s, 3H)}, 3.61^\dagger \text{ (m, 1H)}, 3.66^* \text{ (m, 1H)}, 3.70^\dagger \text{ (s, 3H)}, 4.18 \text{ (m, 2H)}, 4.73^* \text{ (s, 1H)}, 4.77 \text{ (s, 2H)}, 4.81^\dagger \text{ (s, 1H)}, 7.2\text{-}7.8 \text{ (m, 20H)}$  ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 22.4^\dagger \text{ (CH}_3\text{)}, 22.7^* \text{ (CH}_3\text{)}, 27.6^\dagger \text{ (CH}_2\text{)}, 29.3^* \text{ (CH}_2\text{)}, 34.6^\dagger \text{ (CH}_2\text{)}, 35.6^* \text{ (CH}_2\text{)}, 46.1^\dagger \text{ (CH)}, 47.5^* \text{ (CH)}, 52.9^* \text{ (CH}_3\text{)}, 53.1^\dagger \text{ (CH}_3\text{)}, 72.3^\dagger \text{ (CH)}, 76.1^* \text{ (CH)}, 111.5^* \text{ (CH}_2\text{)}, 111.9^\dagger \text{ (CH}_2\text{)}, 128.9 \text{ (2CH)}, 129.3 \text{ (8CH)}, 129.41 \text{ (2CH)}, 129.44 \text{ (2CH)}, 129.6 \text{ (2CH)}, 131.3^\dagger \text{ (C)}, 132.9 \text{ (2CH)}, 133.1^* \text{ (C)}, 134.8 \text{ (2CH)}, 138.3 \text{ (2C)}, 144.4^* \text{ (C)}, 144.6^\dagger \text{ (C)}, 164.6^\dagger \text{ (C)}, 165.8^* \text{ (C)}$  ppm.

**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: 427.1008; encontrado: 427.1001.

**Comentarios:** Los intentos de realizar una reacción de Knoevenagel directa, tanto siguiendo condiciones descritas en bibliografía para la síntesis de otras sulfonas y sulfuros similares al nuestro<sup>194</sup> como con modificaciones propias de esas condiciones de reacción resultaron infructuosos. Los productos de reacción obtenidos bien tenían el doble enlace isomerizado a la posición alílica o bien, en la mayoría de los casos, presentaban la adición de varias moléculas de éster-sulfona.

**Paso 5: oxidación y eliminación del grupo sulfuro de S36 a/b;** Error! Marcador no definido.

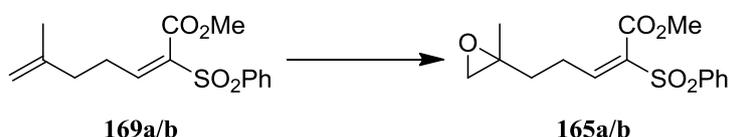


Sobre una disolución de **S36 a/b** (2.3 g, 5.7 mmol) en una mezcla bifásica de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:agua (20.0 mL) en proporción 1:1 se añaden Oxone<sup>®</sup> (7.0 g, 11.4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (175 mg, 1.13 mmol) y la reacción se agita

<sup>194</sup> a) R Tanikaga, T Tamura, Y Nozaki, A Kaji *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 87-88;  
b) R Tanikaga, N Konya, T Tamura, A Kaji *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1987**, 825-830.

vigorosamente durante 5 días, transcurridos los cuales la reacción se filtra a vacío para retirar el sólido. A continuación las fases se decantan, la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3, obteniéndose un producto identificado como la mezcla de isómeros **169 a/b** (1.4 g, 80%).

**Paso 6: epoxidación de 169 a/b**



Sobre una disolución de **169 a/b** (300 mg, 1.02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (146 mg, 1.73 mmol) y *m*CPBA (264 mg, 1.53 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt 7:3, obteniéndose un producto identificado como **165 a/b** (222 mg, 70%).

*Datos espectroscópicos de 165a/b:*

**IR:**  $\nu = 2968, 1741, 1456, 1326, 1151, 1086 \text{ cm}^{-1}$ .

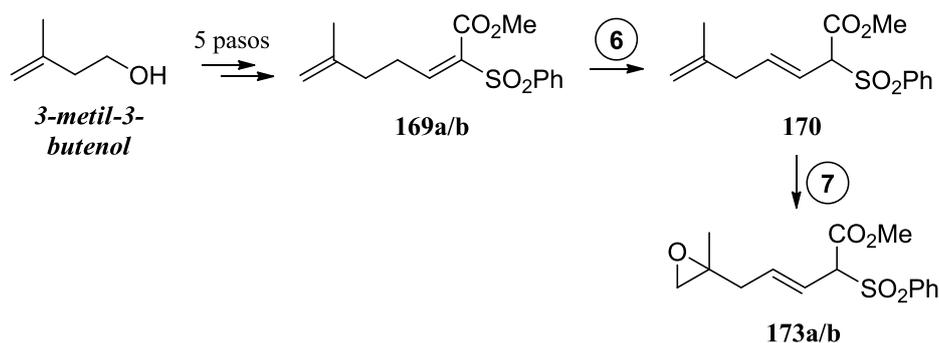
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.25^*$  (s, 3H),  $1.30^\dagger$  (s, 3H),  $1.76^\dagger$  (m, 2H),  $1.78^*$  (m, 2H),  $2.28^\dagger$  (m, 1H),  $2.52^\dagger$  (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 2H),  $2.55^*$  (d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ , 2H),  $2.61^*$  (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H),  $2.69^*$  (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H),  $3.02^\dagger$  (m, 1H),  $3.59^\dagger$  (s, 3H),  $3.63^*$  (s, 3H),  $7.52$  (m, 8H),  $7.83$  (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.0^*$  (CH<sub>3</sub>),  $21.3^\dagger$  (CH<sub>3</sub>),  $24.9^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $26.1^*$  (CH<sub>2</sub>),  $35.1^*$  (CH<sub>2</sub>),  $35.5^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $52.5^*$  (CH<sub>3</sub>),  $52.9^\dagger$  (CH<sub>3</sub>),  $53.5^\dagger$  (CH<sub>2</sub>),  $53.6^*$  (CH<sub>2</sub>),  $56.3^*$  (C),  $56.5^\dagger$  (C),  $128.3^\dagger$  (2CH),  $128.6^*$  (2CH),  $129.1$  (4CH),  $133.7^*$  (CH),  $133.8^\dagger$  (CH),  $135.8^*$  (C),  $136.9^\dagger$  (C),  $140.2^*$  (C),  $141.2^\dagger$  (C),  $155.9^*$  (CH),  $157.6^\dagger$  (CH),  $161.9^*$  (C),  $162.5^\dagger$  (C) ppm.

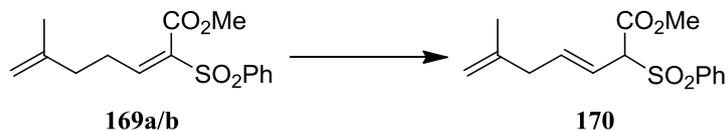
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>S: 311.0937; encontrado: 311.0942.

**Síntesis de 173 a/b**

Secuencia sintética:

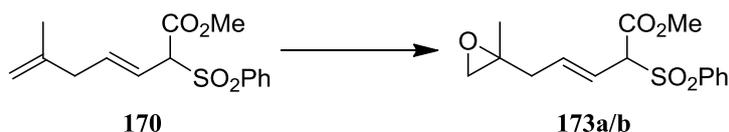


**Paso 6: isomerización del doble enlace de 169 a/b**



Sobre una disolución de **169 a/b** (50 mg, 0.17 mmol) en THF desoxigenado (3 mL) se añade colidina (166 mg, 1.36 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene con agitación magnética a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa 2M de HCl y la nueva mezcla se agita vigorosamente durante 15 min. Finalmente la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un residuo identificado como **170** (49 mg, 98%)

**Paso 7: epoxidacion de 170**



## Anexo II: Preparación de Sulfonas

---

Sobre una disolución de **170** (315 mg, 1.07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) se añaden NaHCO<sub>3</sub> (198 mg, 2.36 mmol) y *m*CPBA (370 mg, 2.14 mmol), dejando la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la nueva mezcla se agita durante 30 min. A continuación se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash con una mezcla hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un producto identificado como la mezcla de isómeros **173 a/b** (337 mg, 75%).

### *Datos espectroscópicos de 173 a/b:*

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.25 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.0 Hz, 4H), 2.55 (s, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.67 (m, 4H), 7.54 (m, 6H), 7.84 (m, 4H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.4 (2CH<sub>3</sub>), 39.9 (2CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (2CH), 56.3 (2C), 74.2 (2CH<sub>2</sub>), 120.4 (CH), 120.6 (CH), 129.1 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.8 (2CH), 134.6 (2CH), 136.9 (CH), 137.0 (2C), 137.1 (CH), 165.3 (2C) ppm.

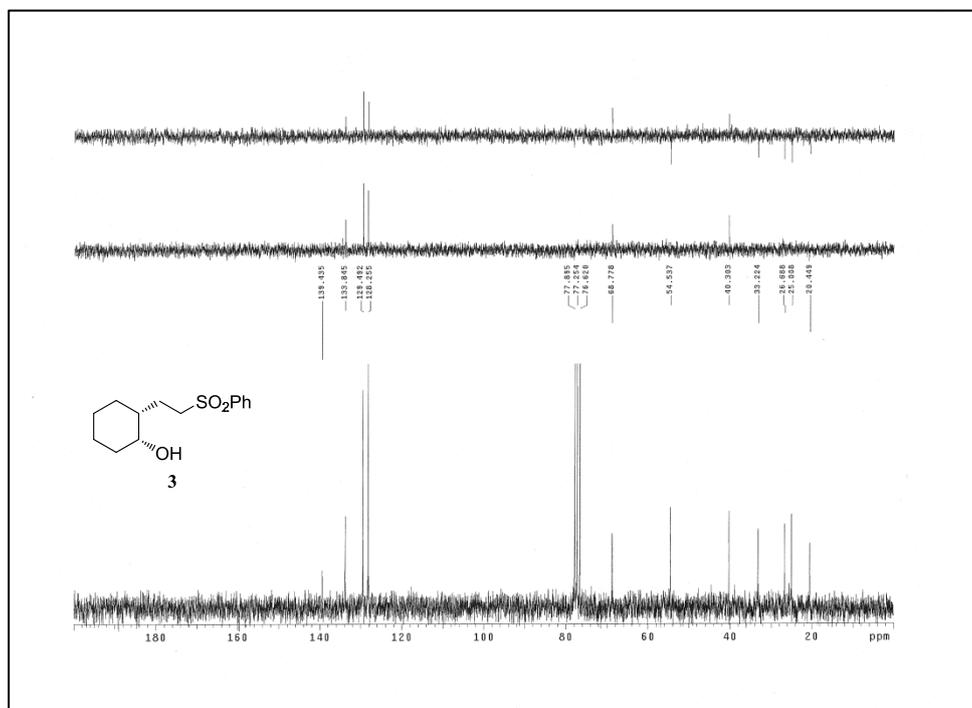
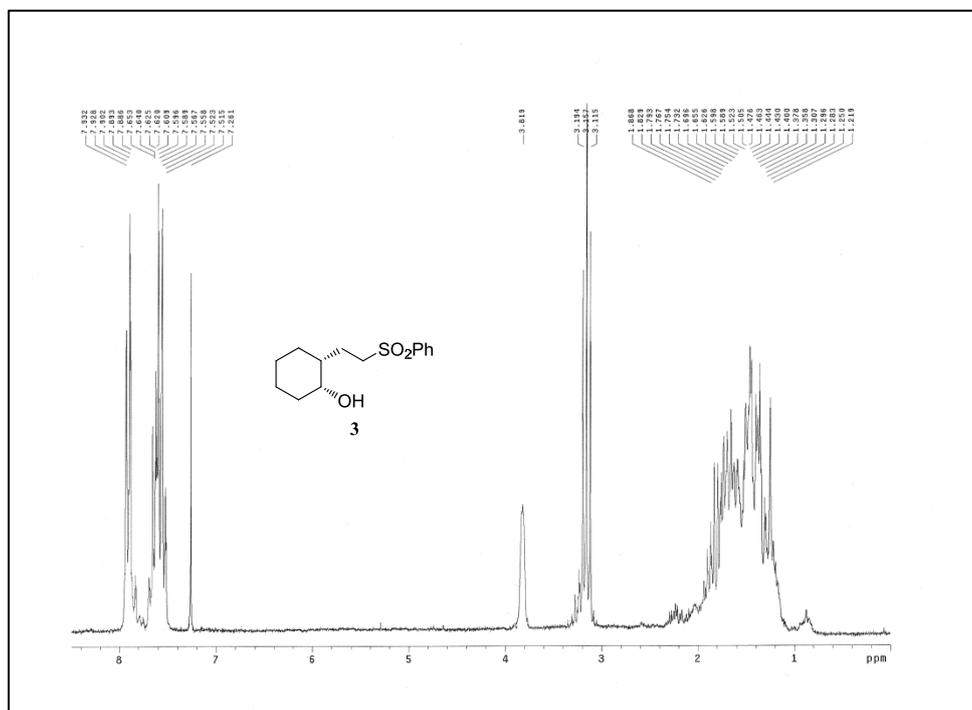
**HRMS (ESI):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>NaS: 333.0767; encontrado: 333.0778.

*Anexo III:*

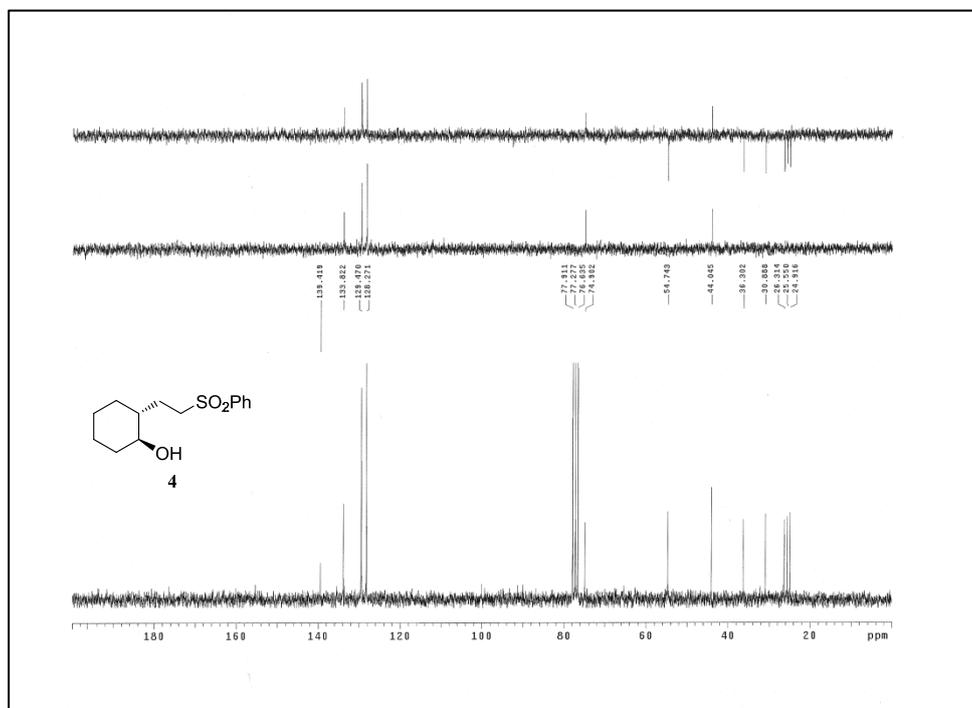
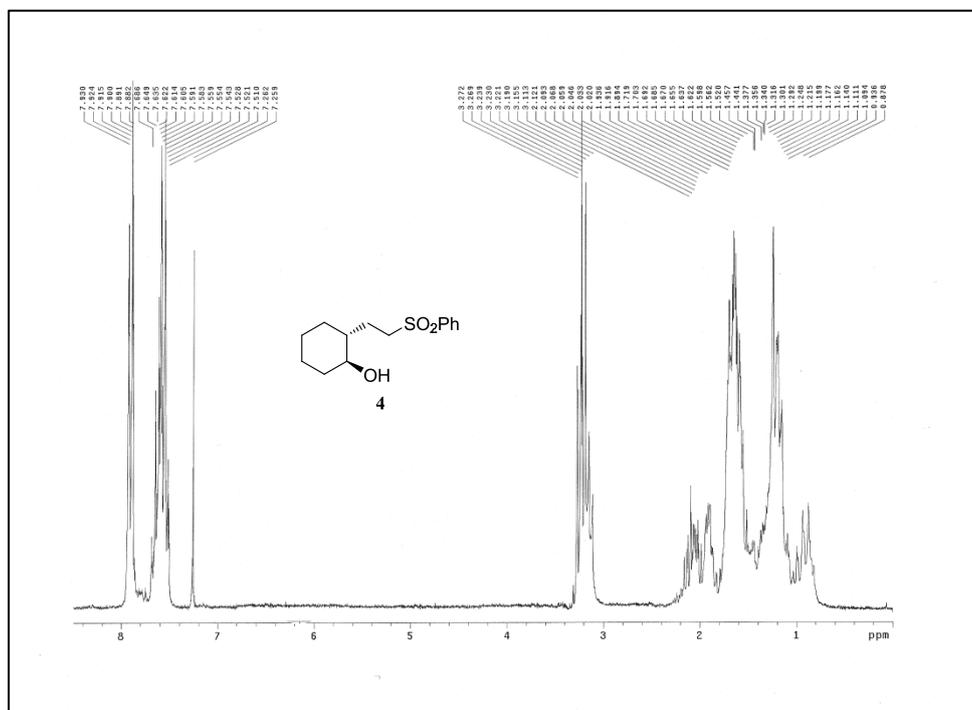
*Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$*



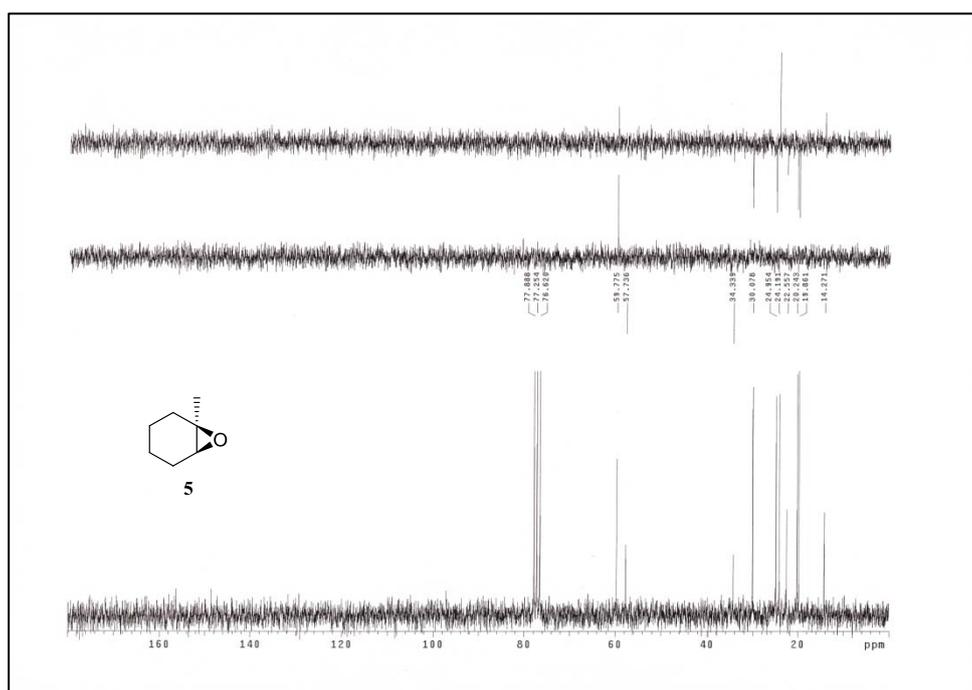
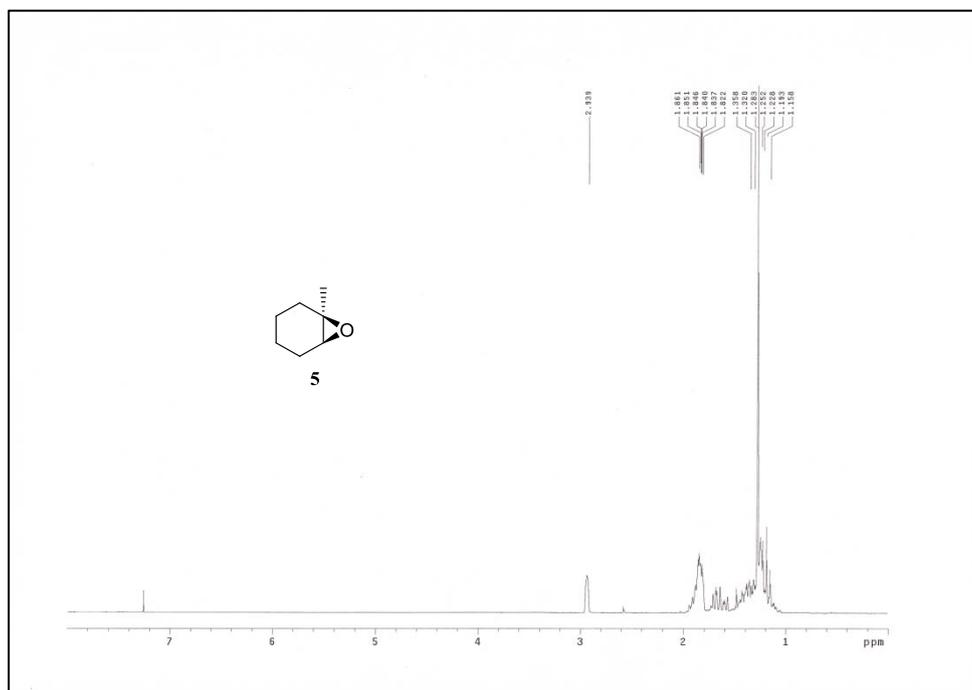
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



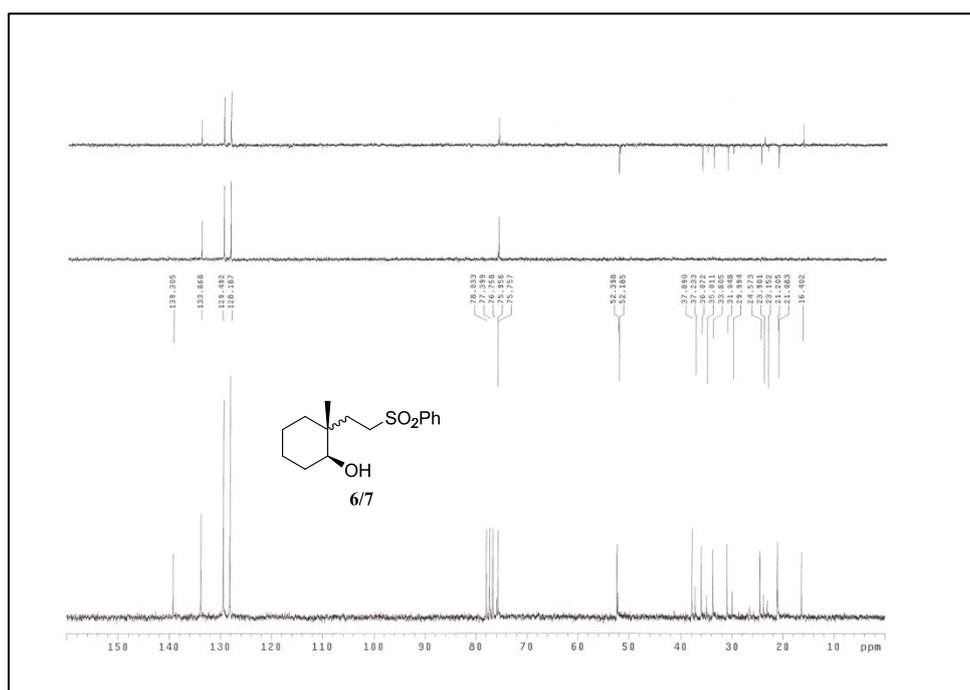
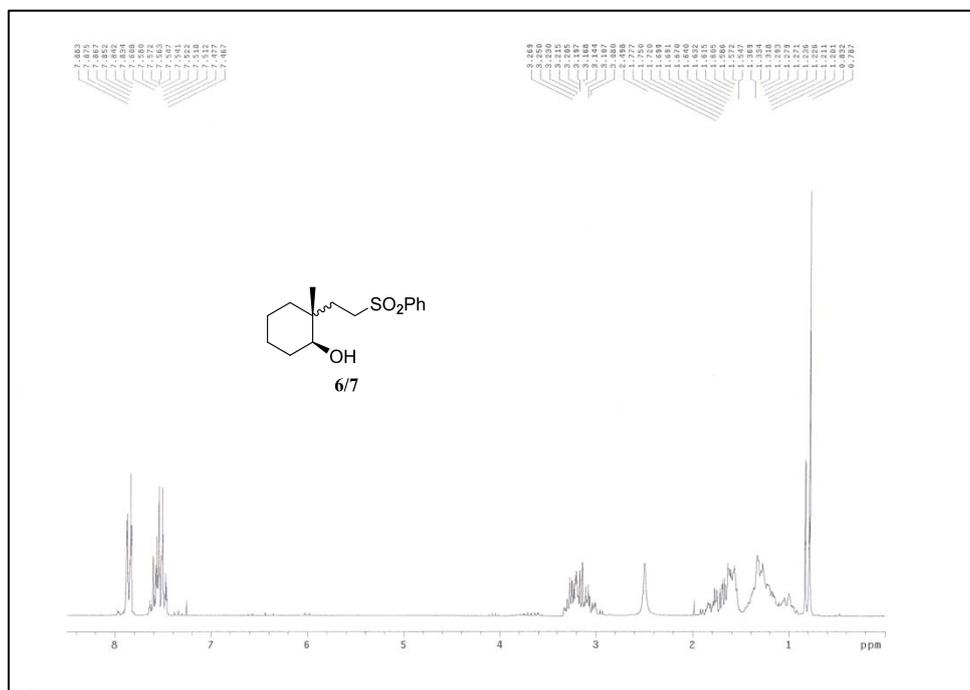
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

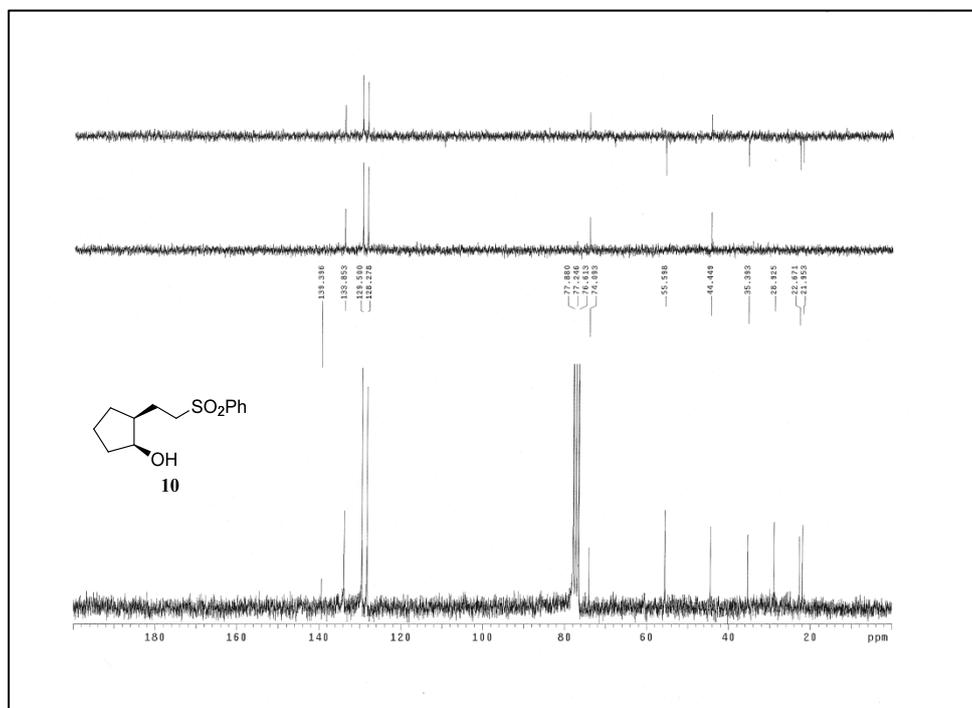
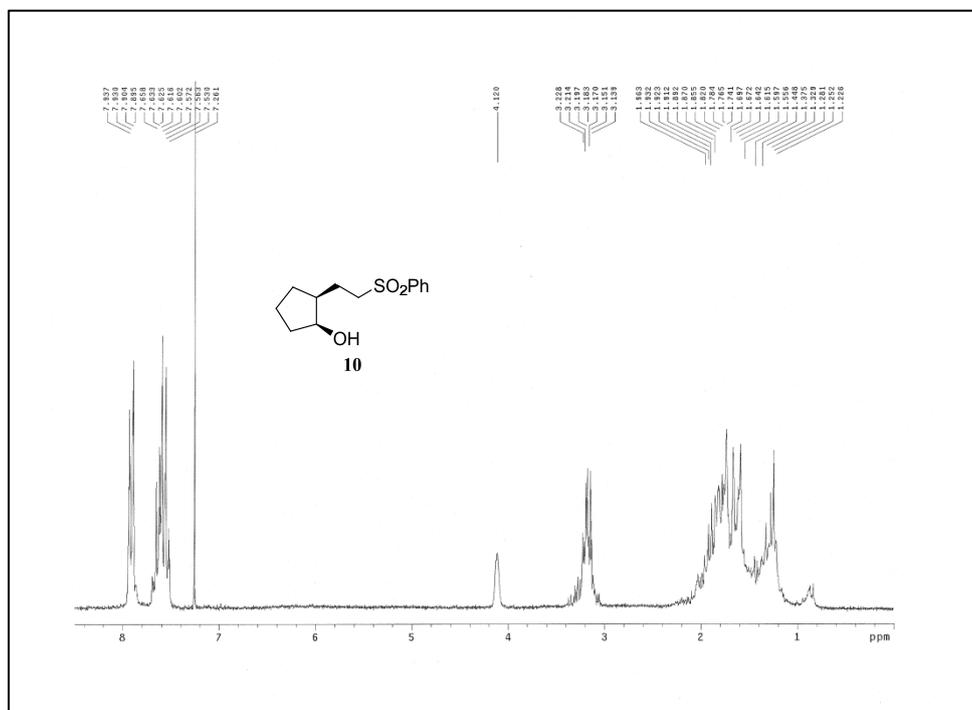


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



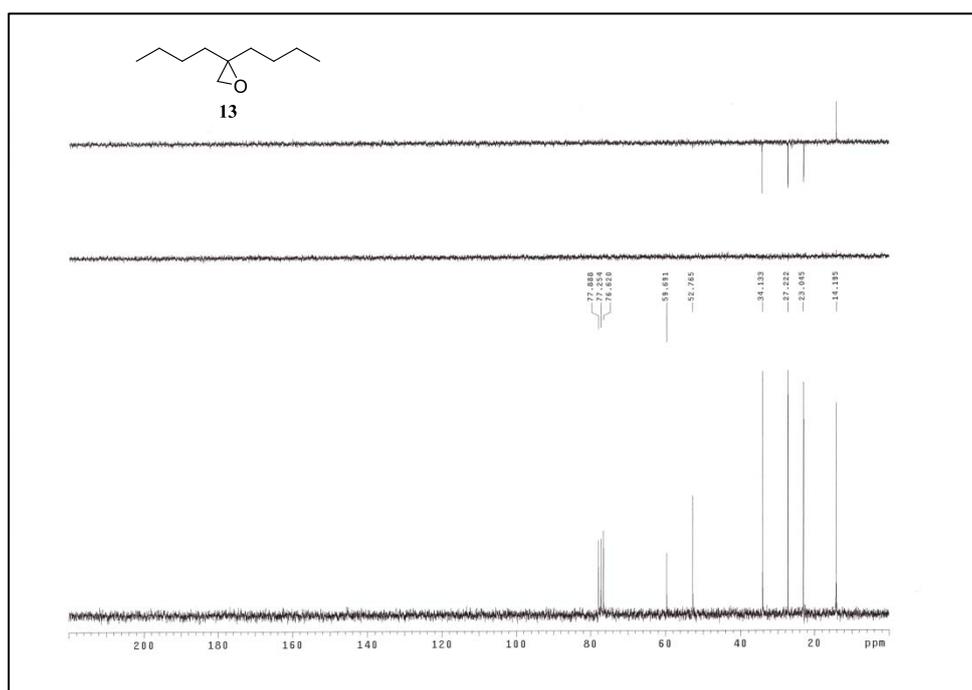
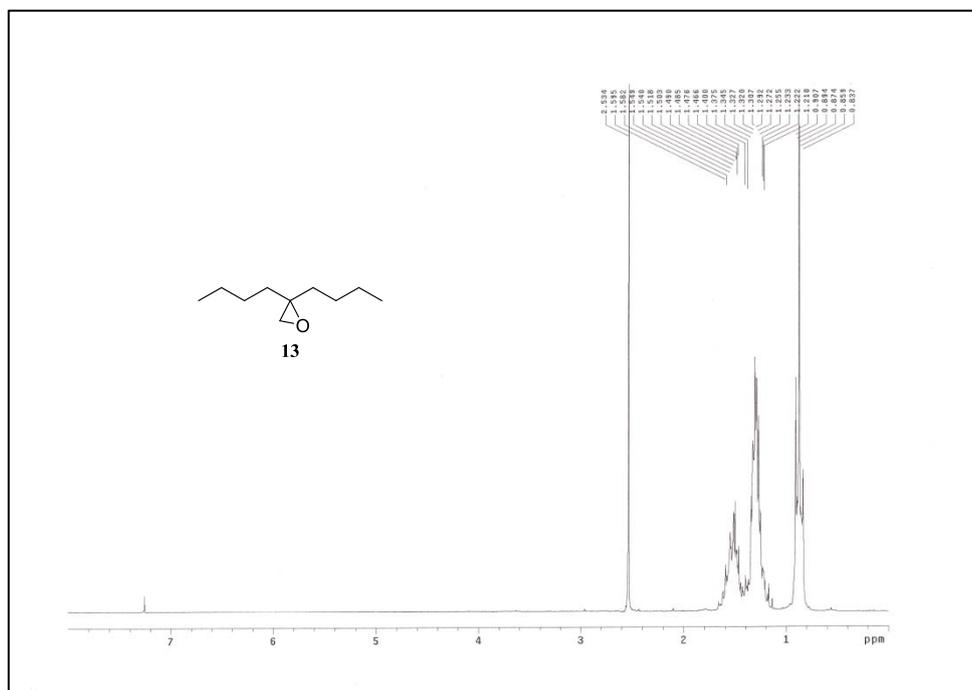


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$





Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

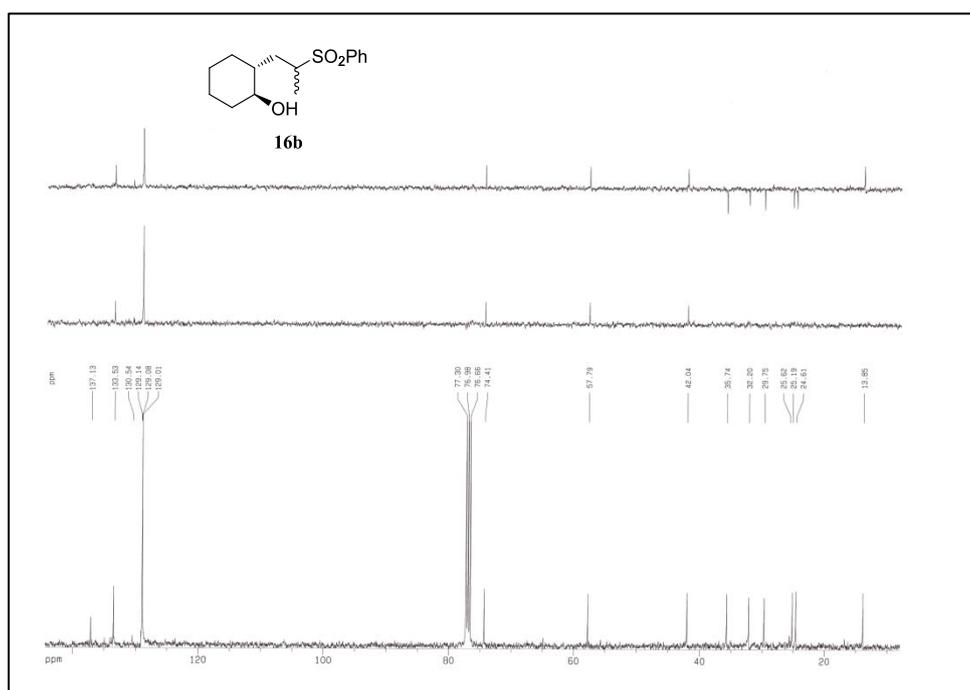
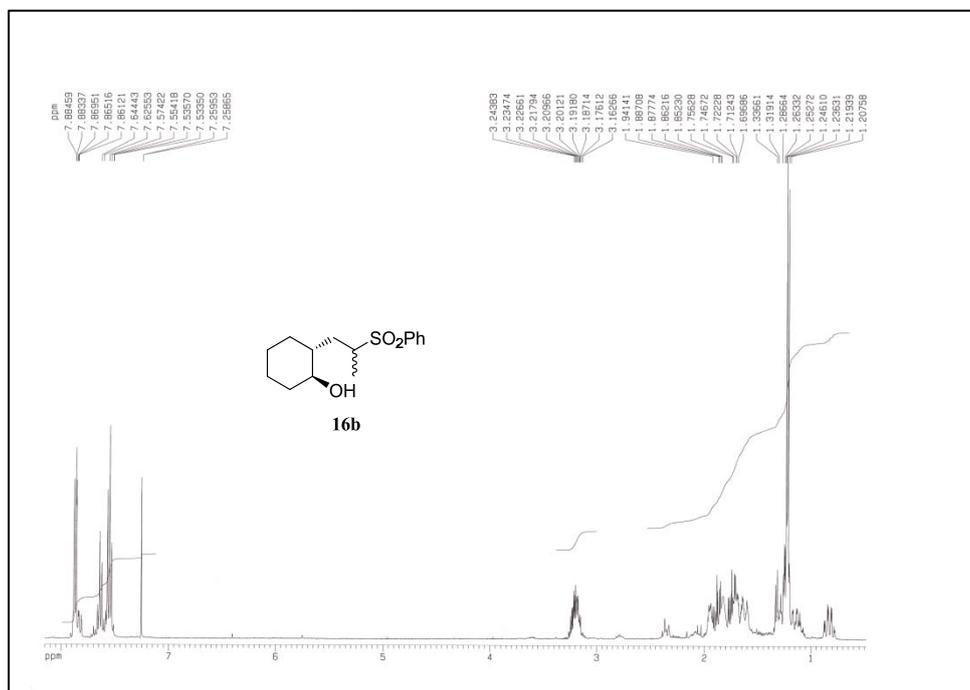




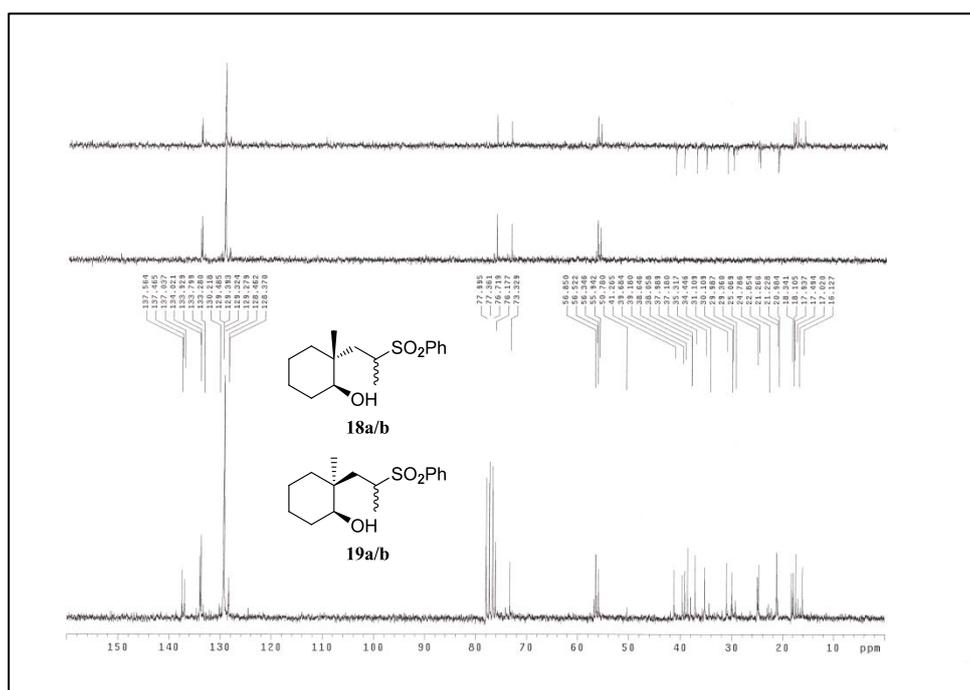
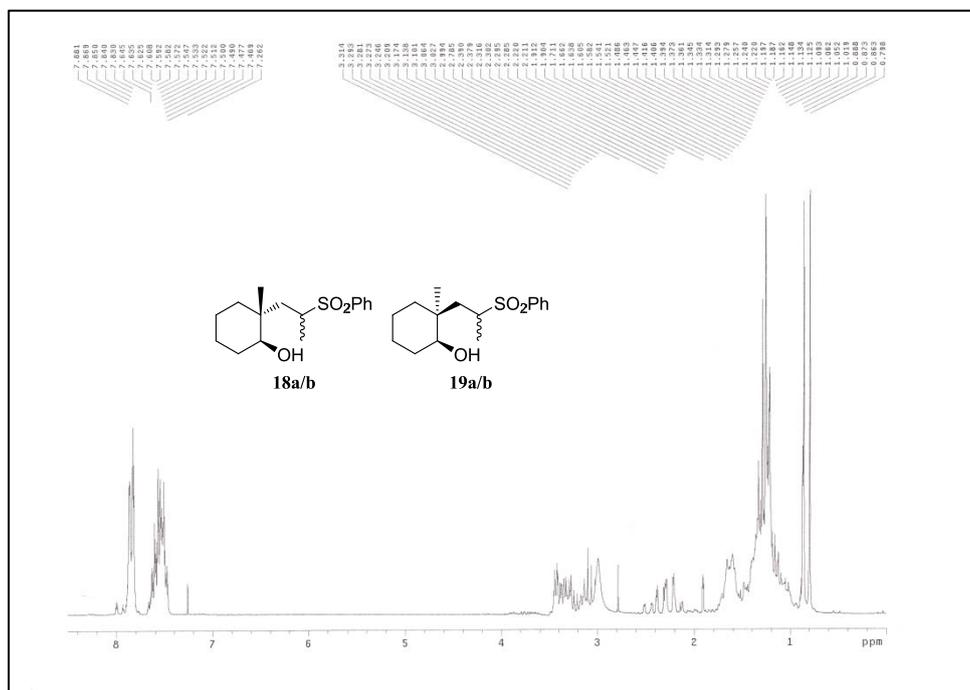




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

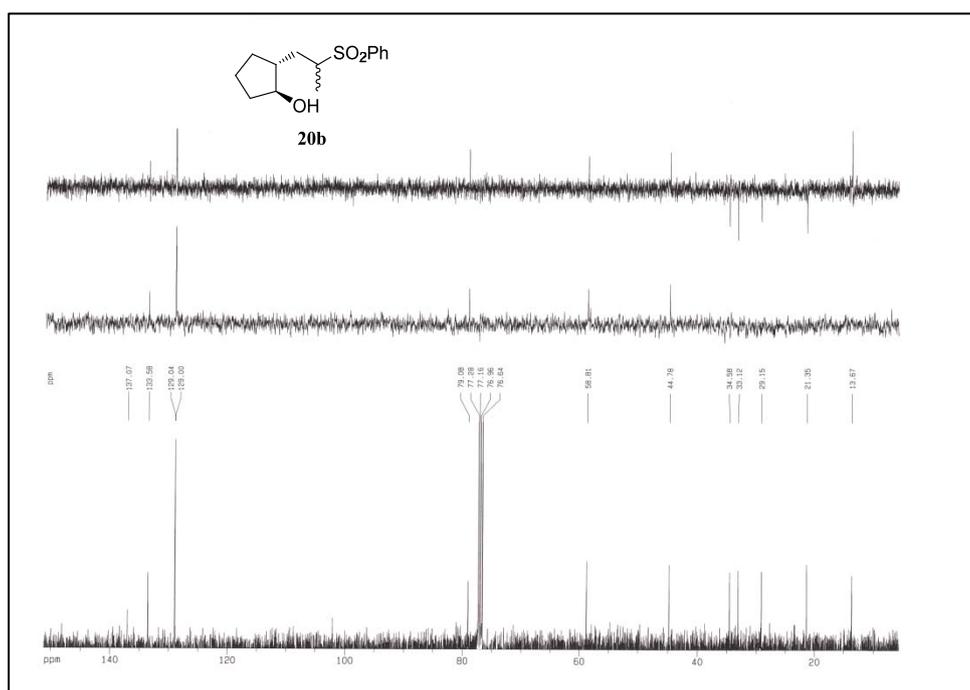
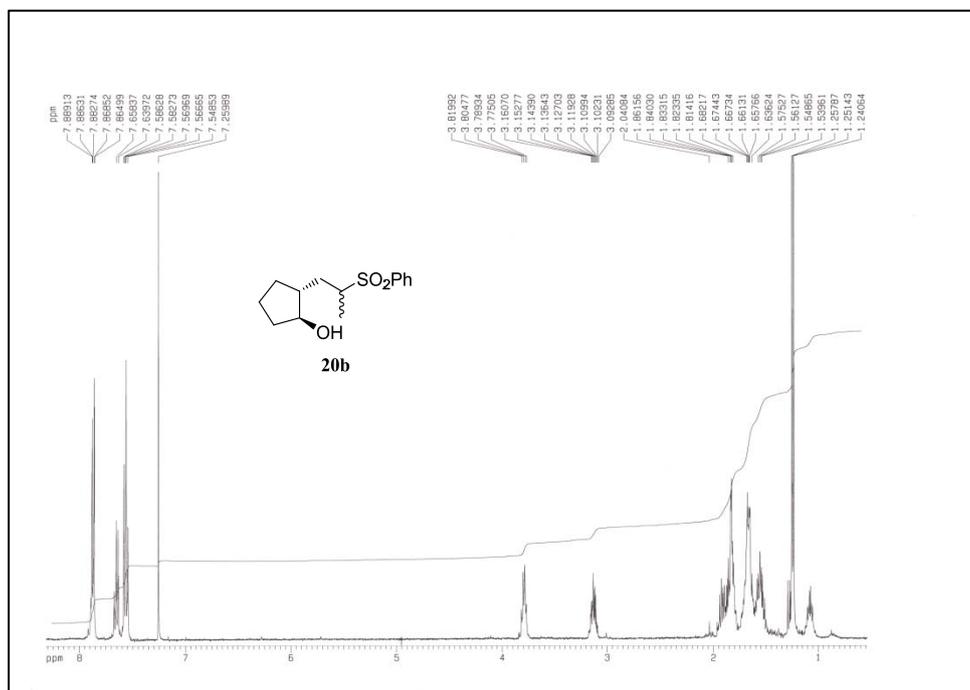


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

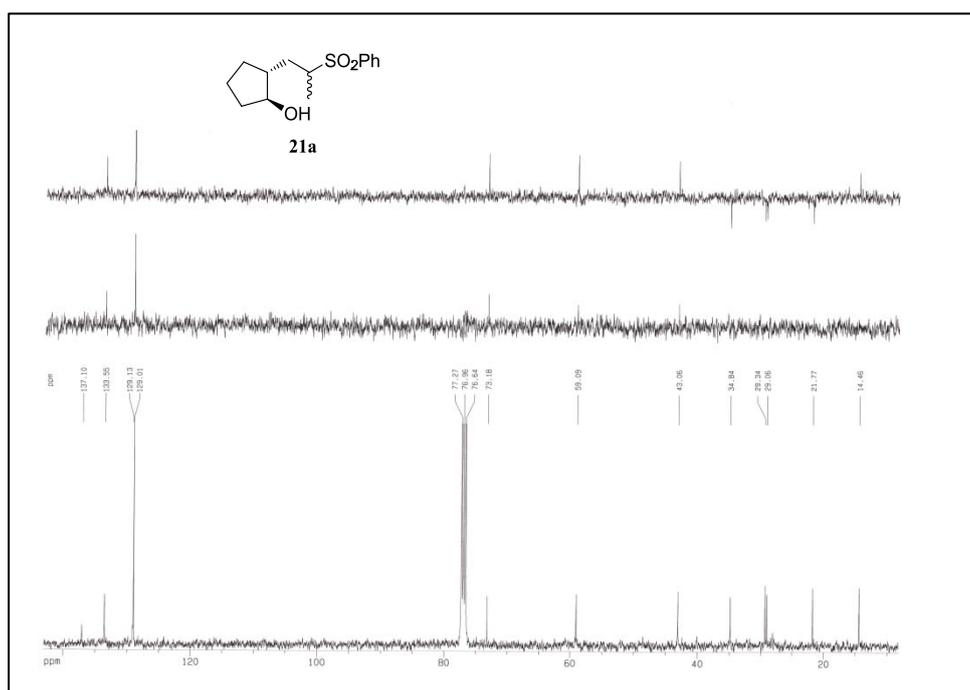
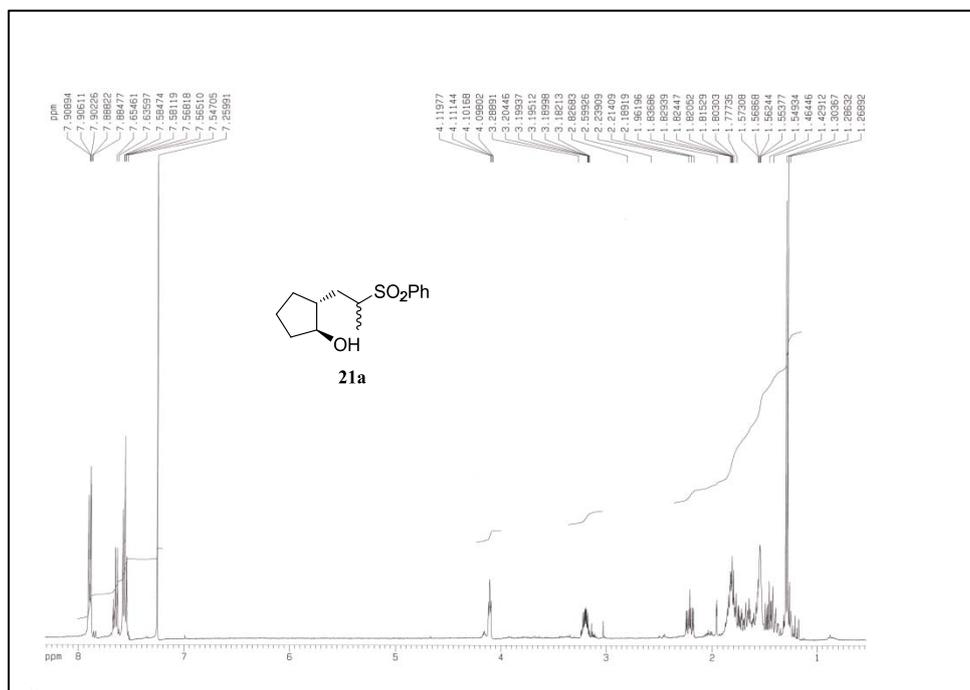




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

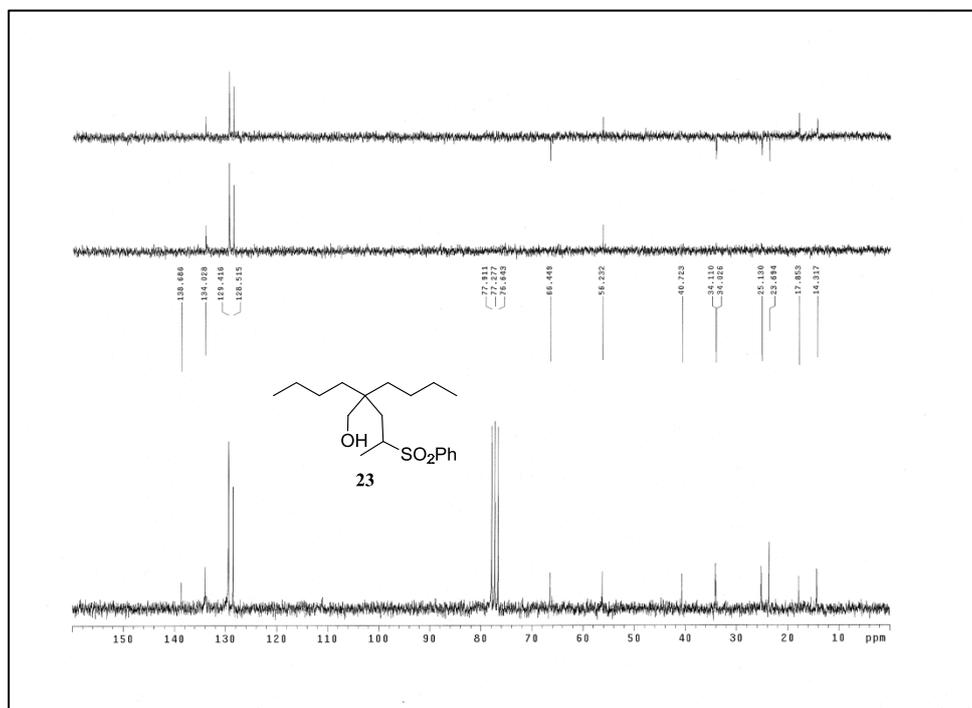
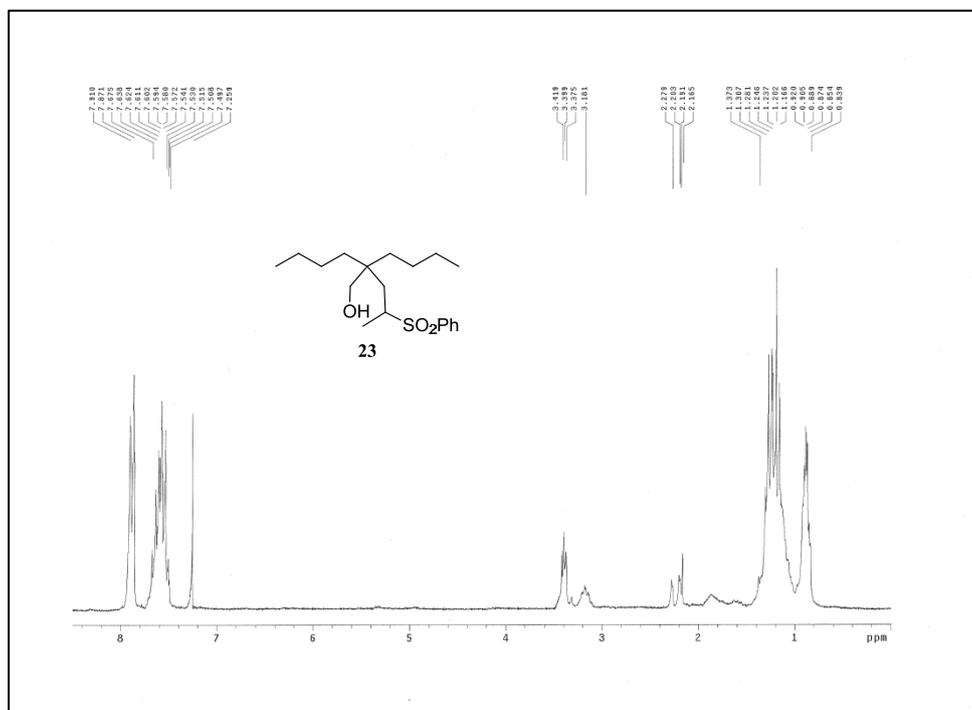


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

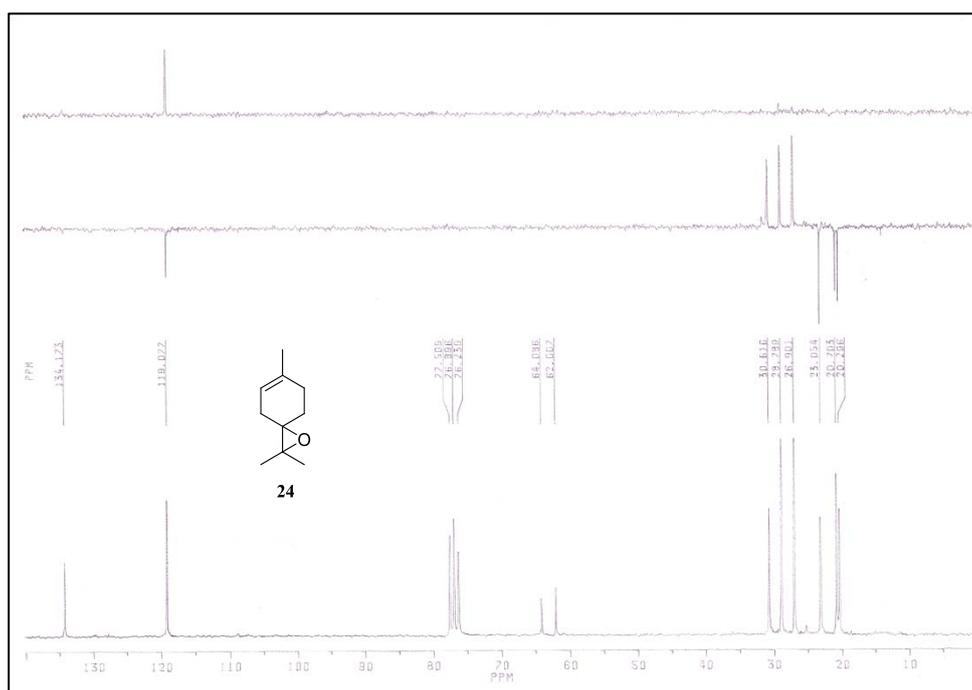
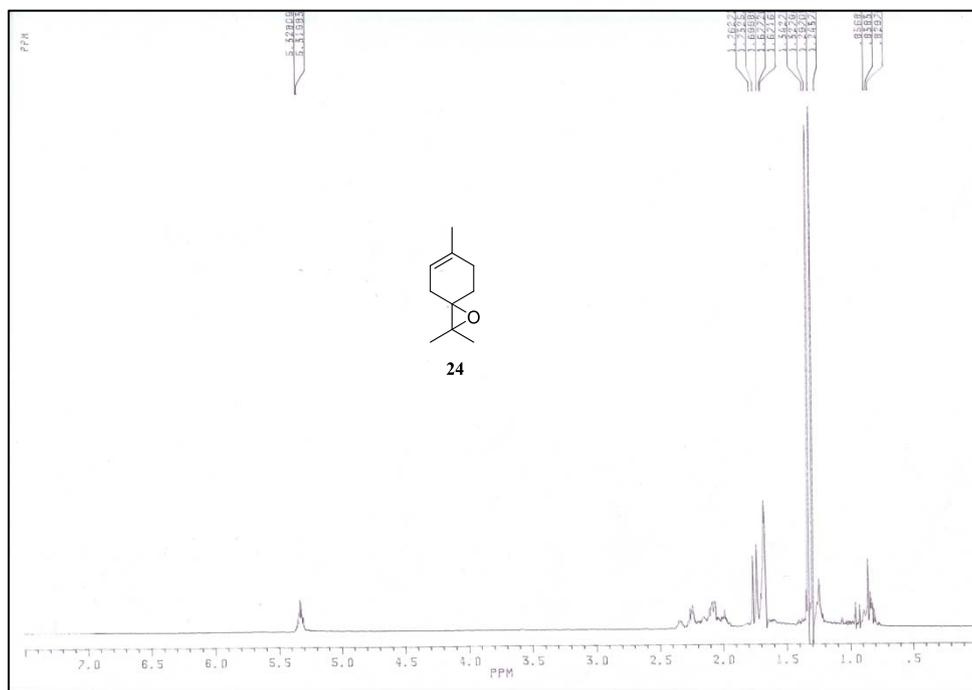




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

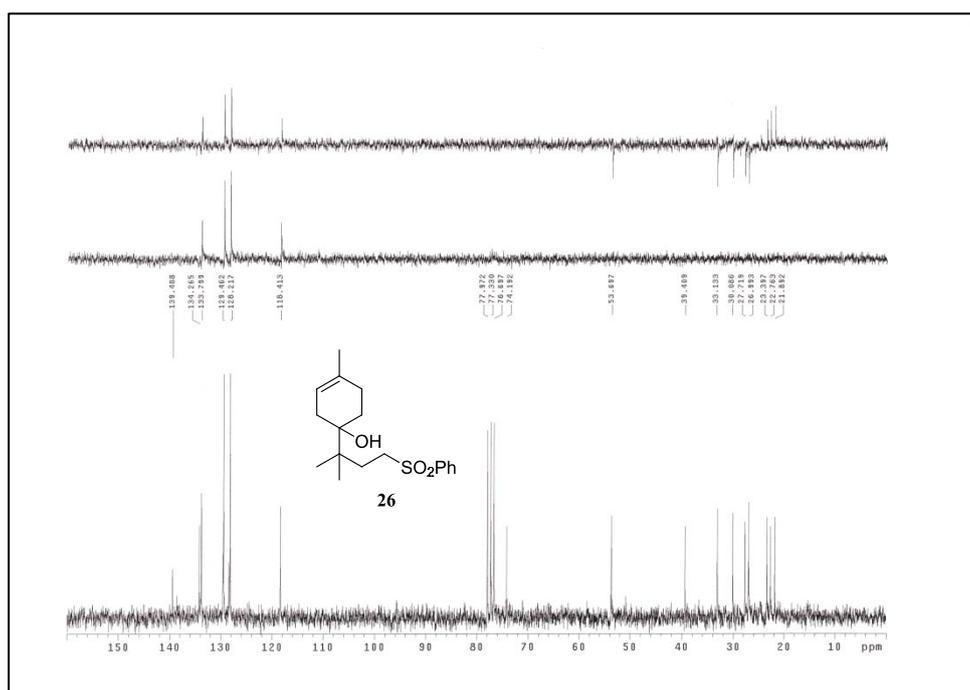
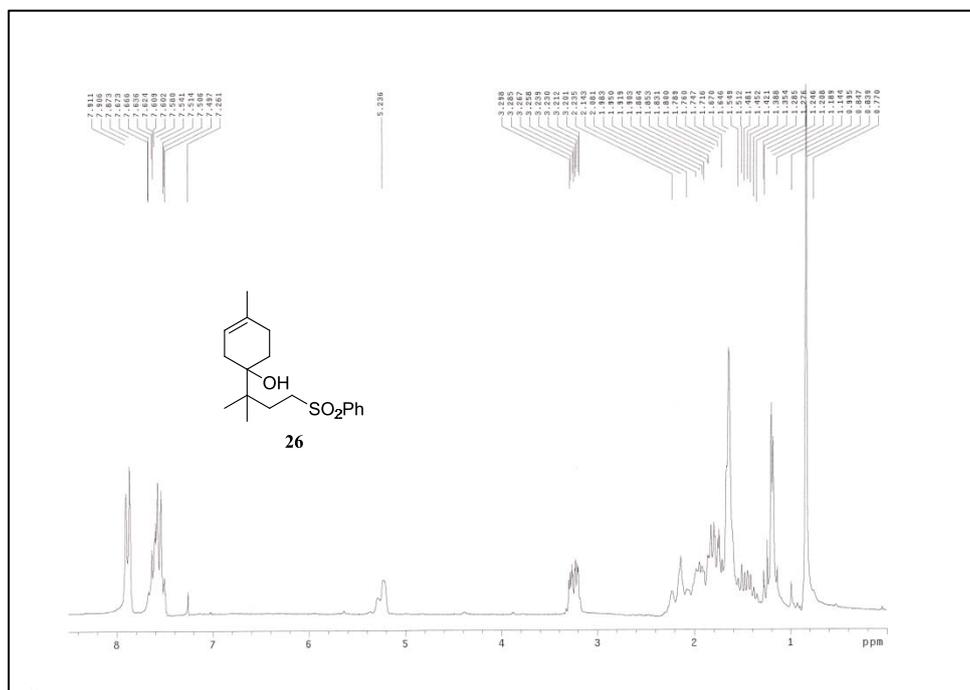


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

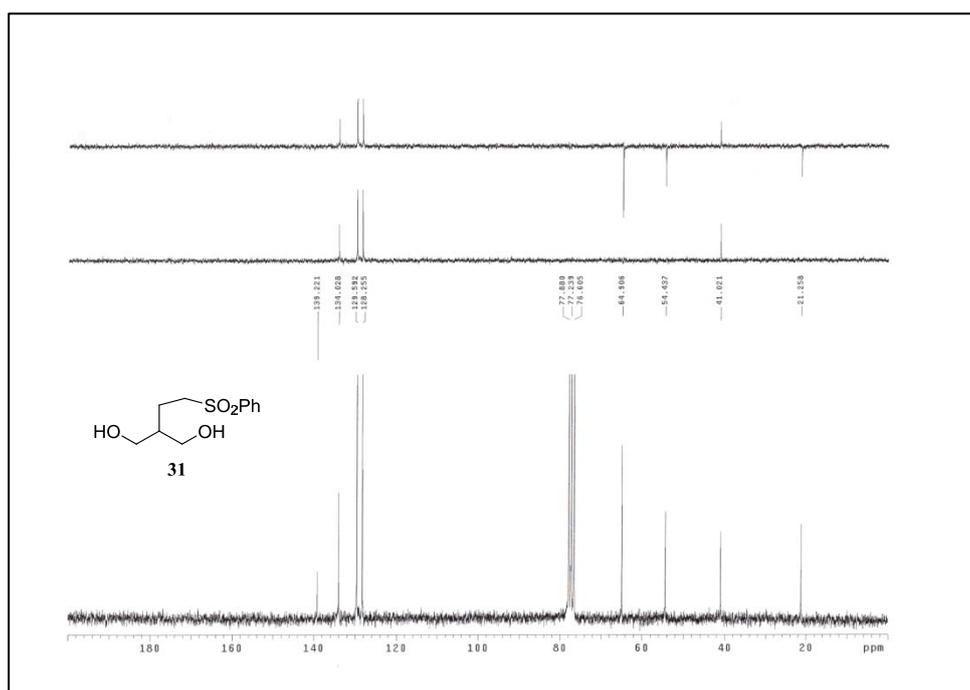
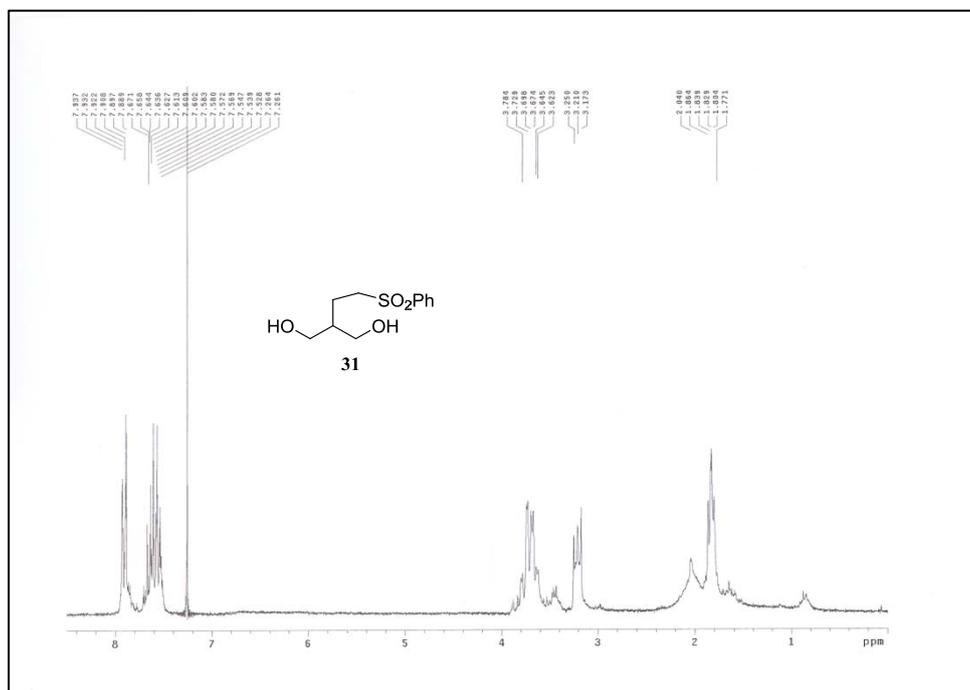




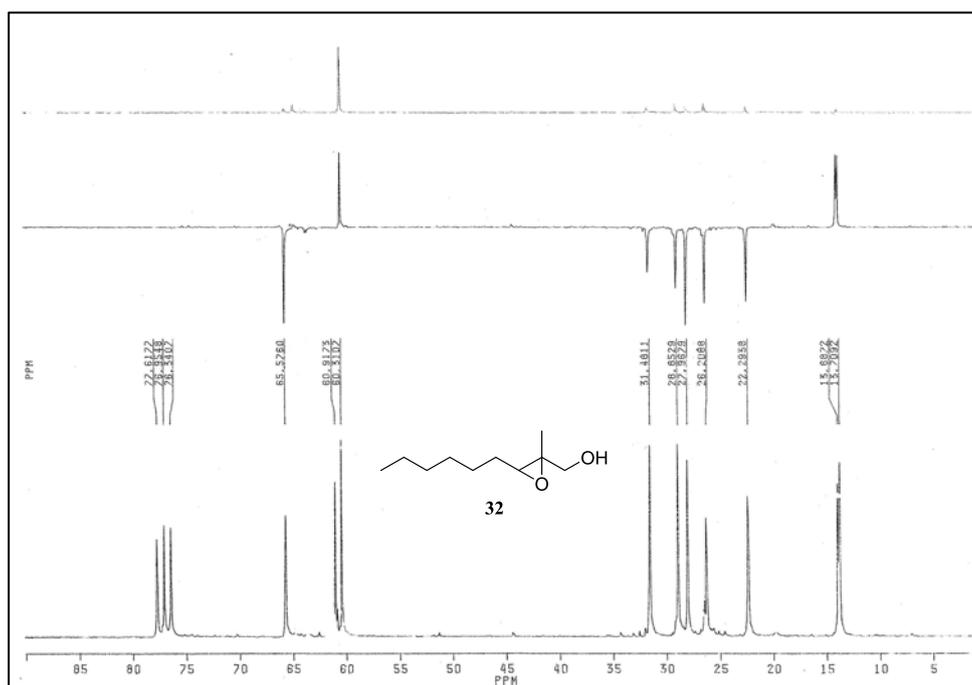
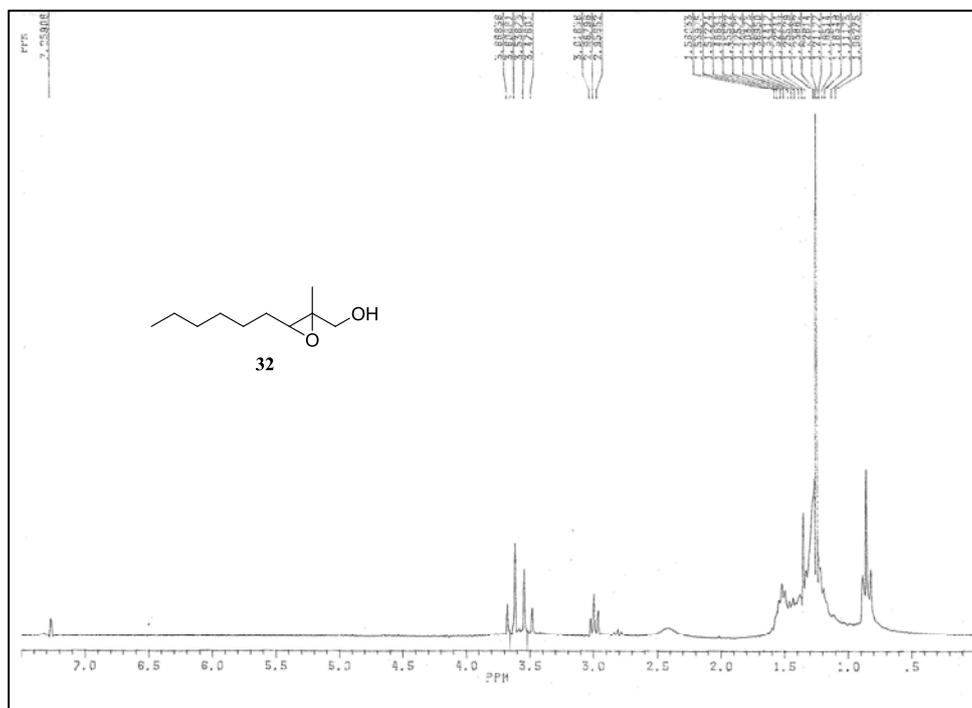
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

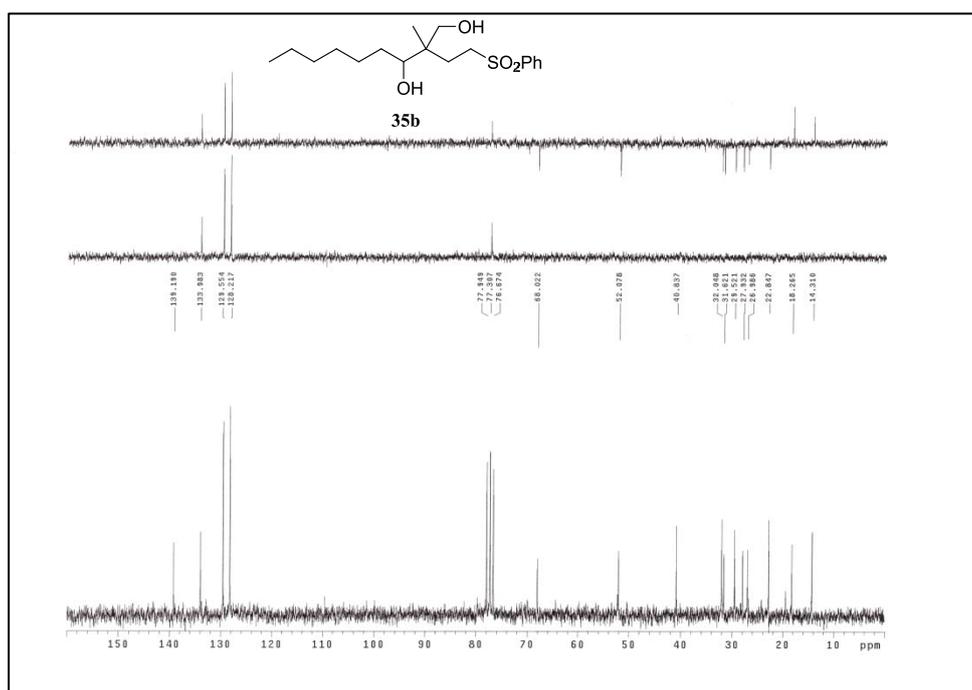
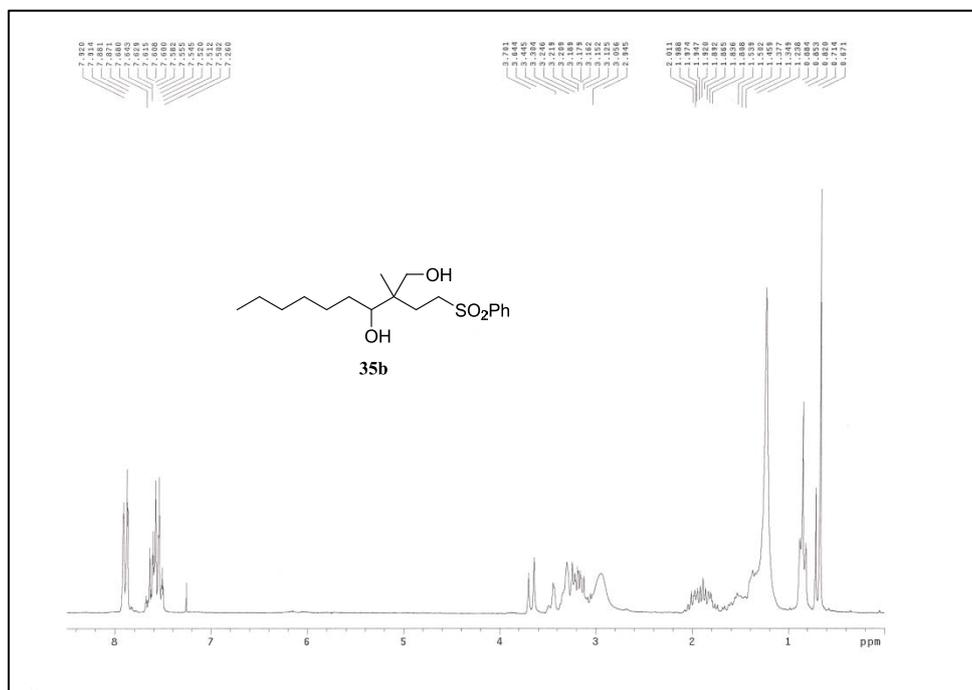




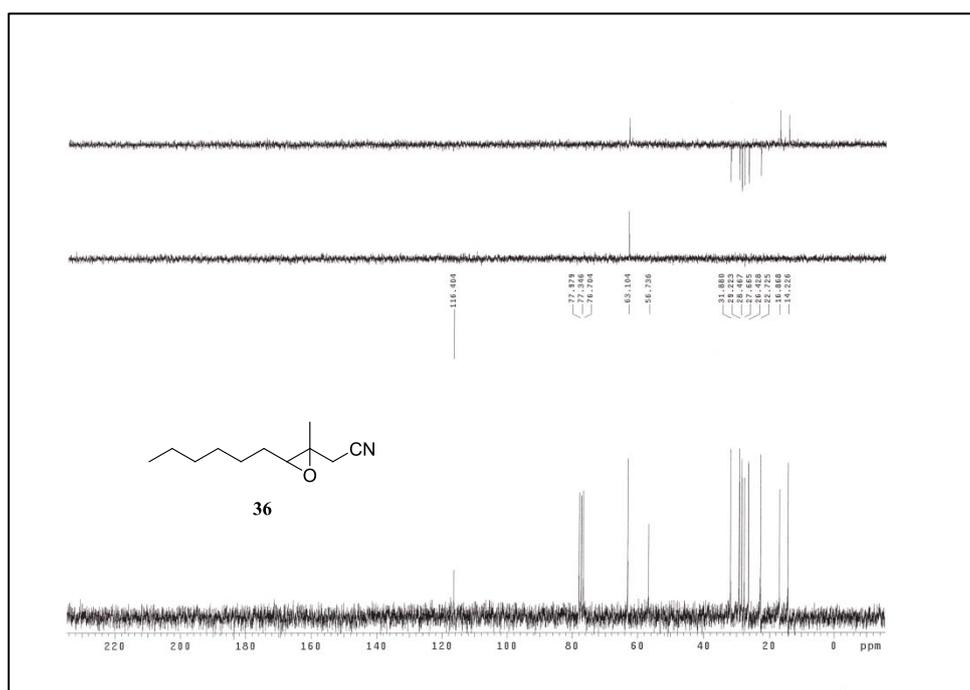
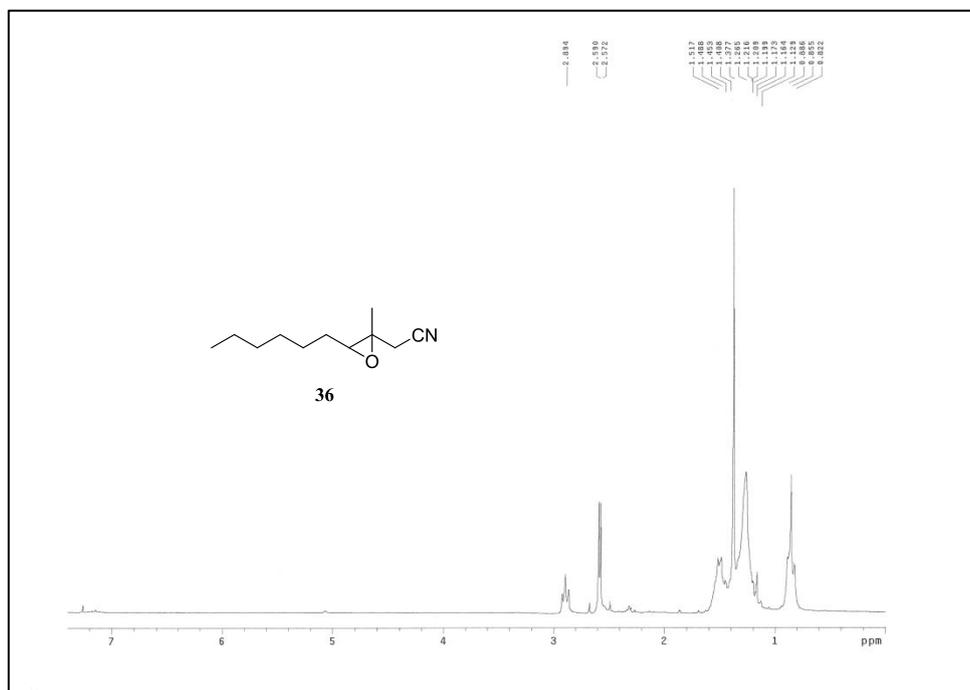




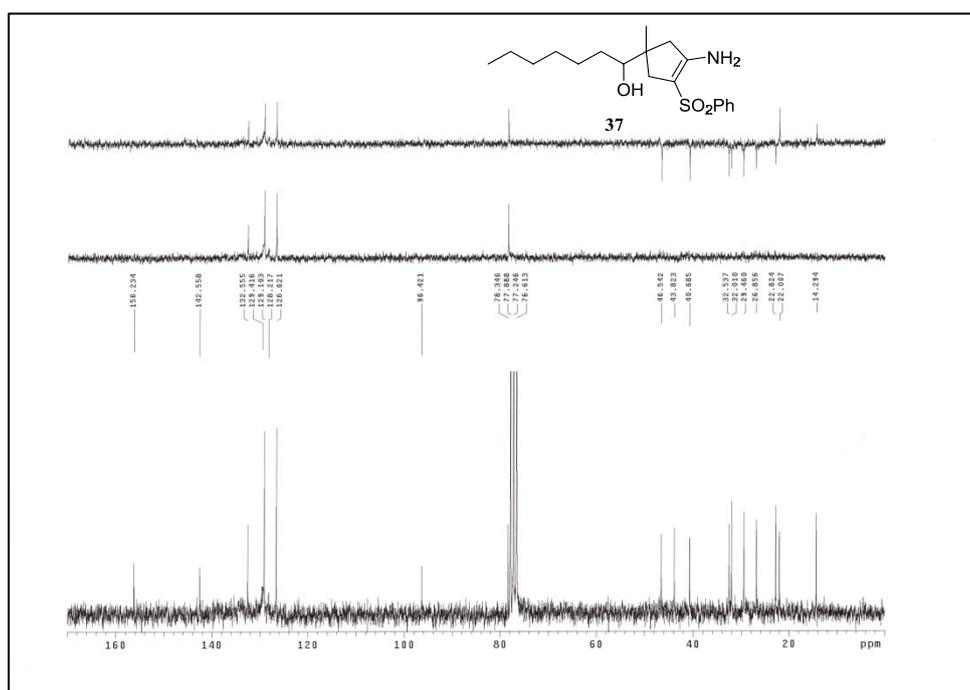
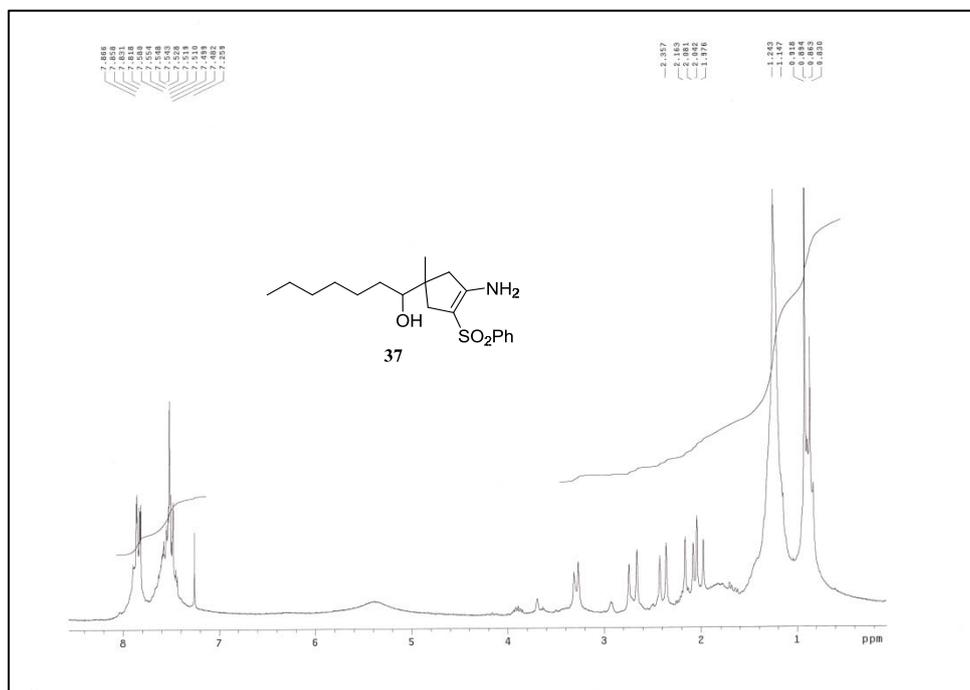
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



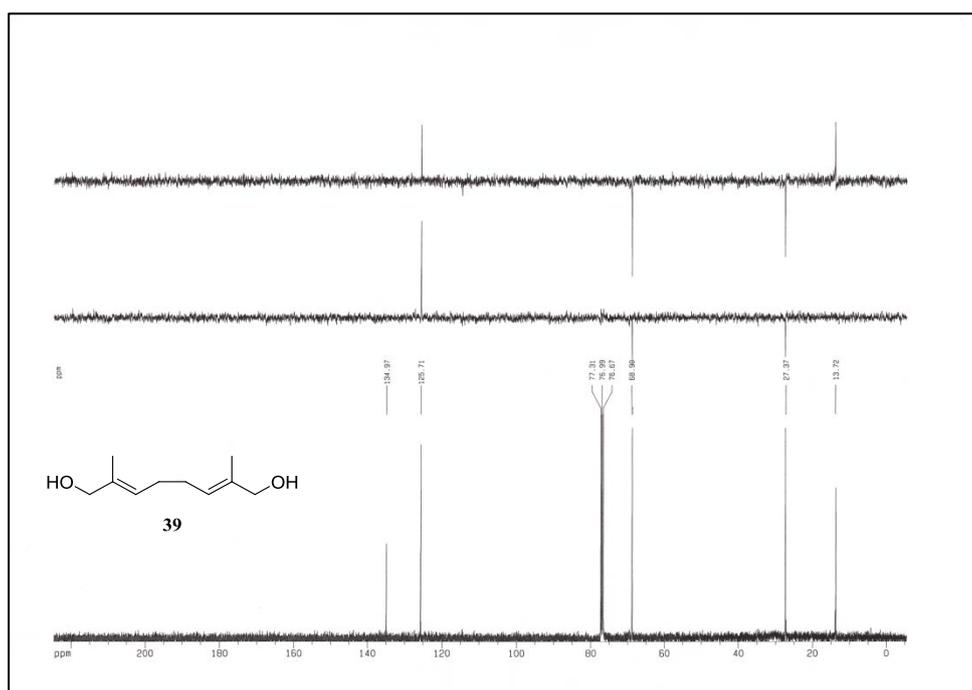
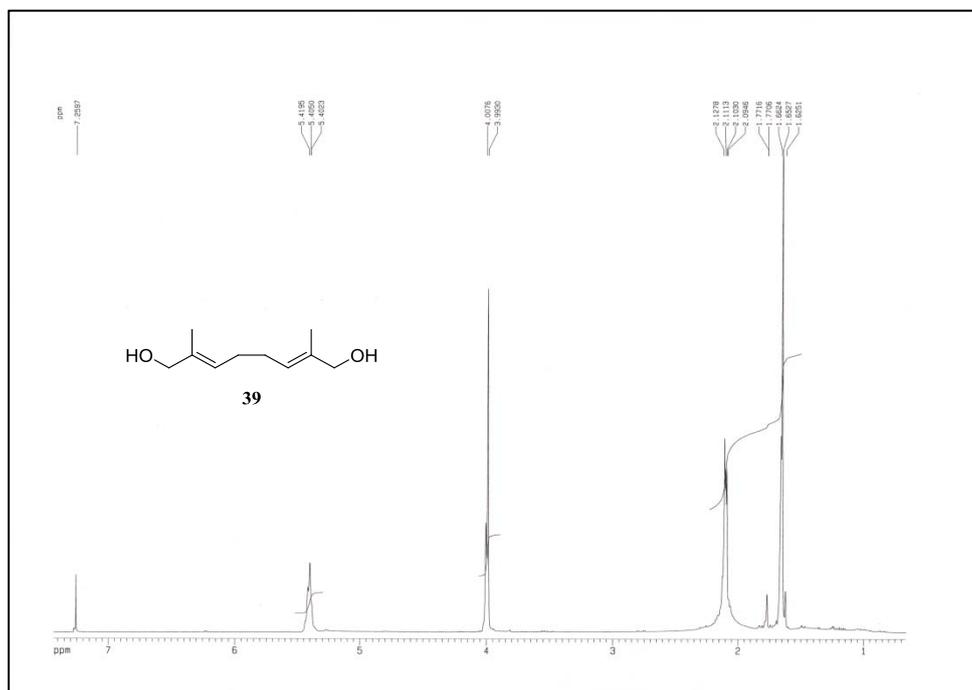
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



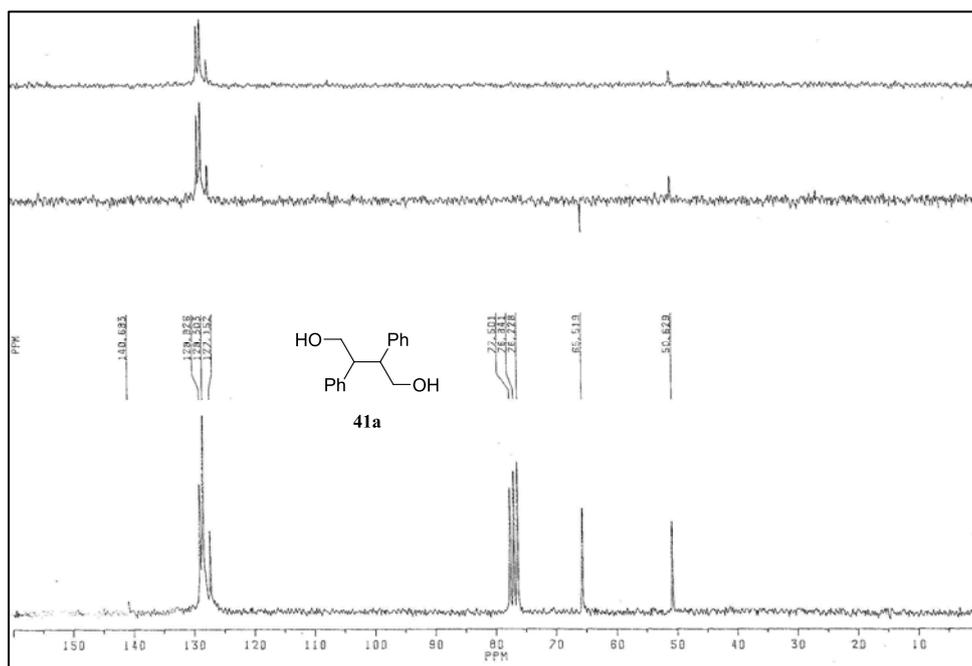
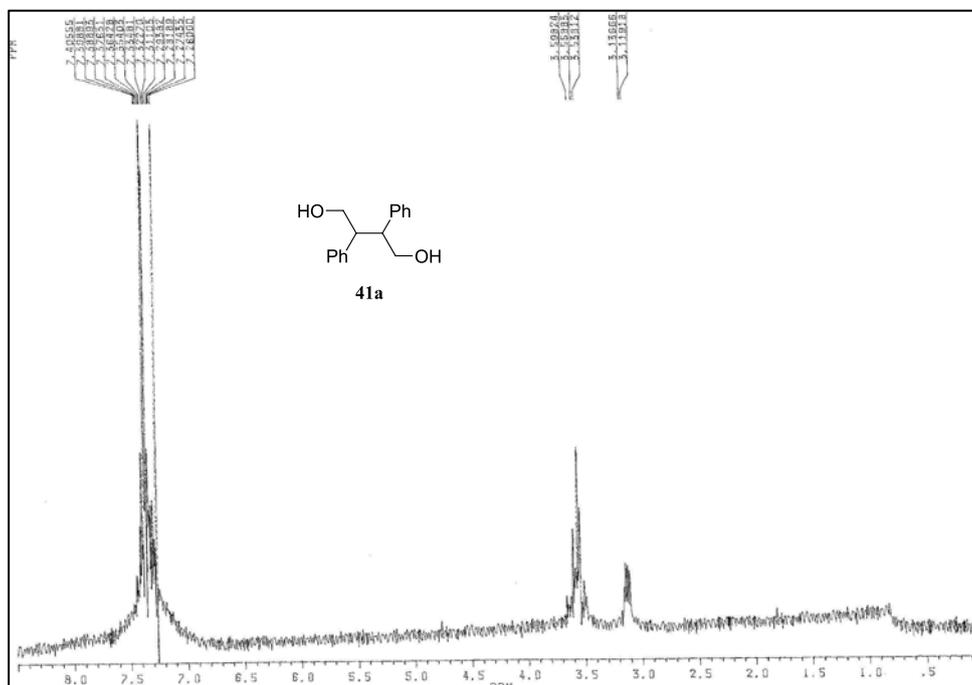
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



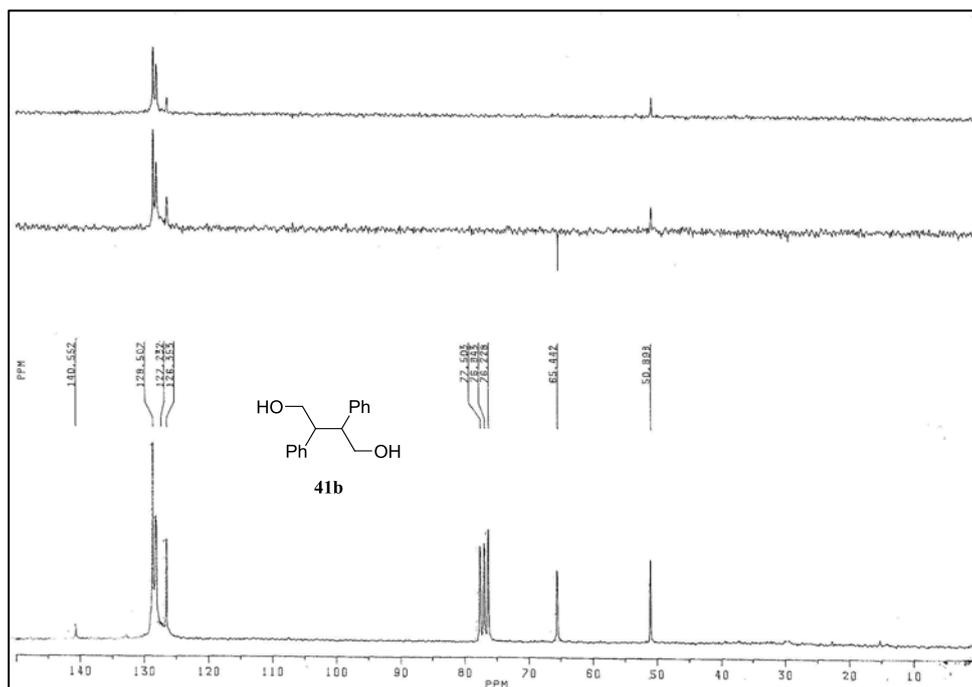
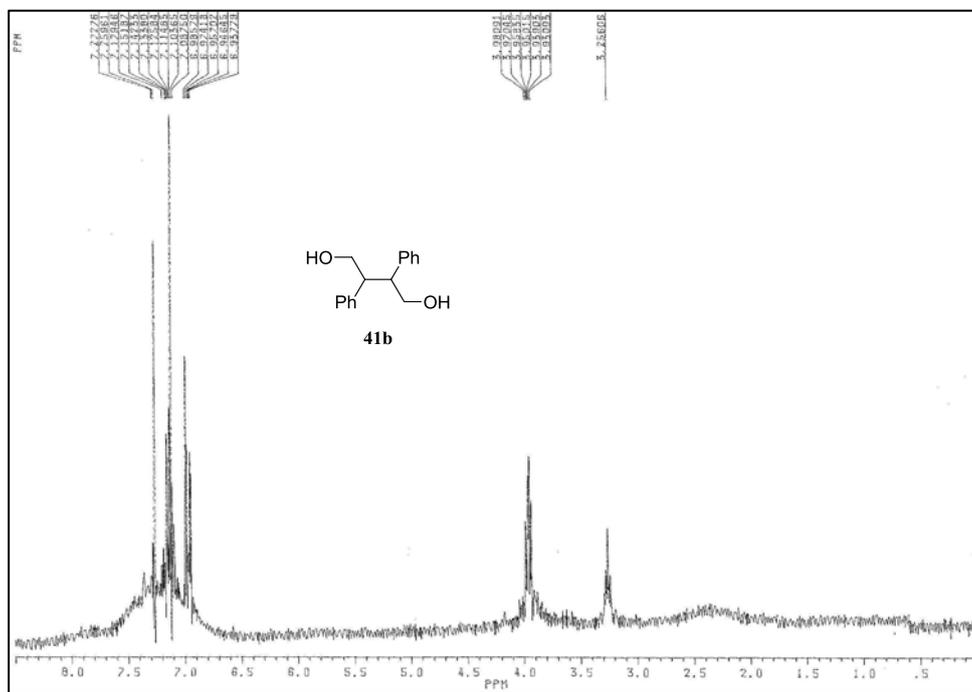
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



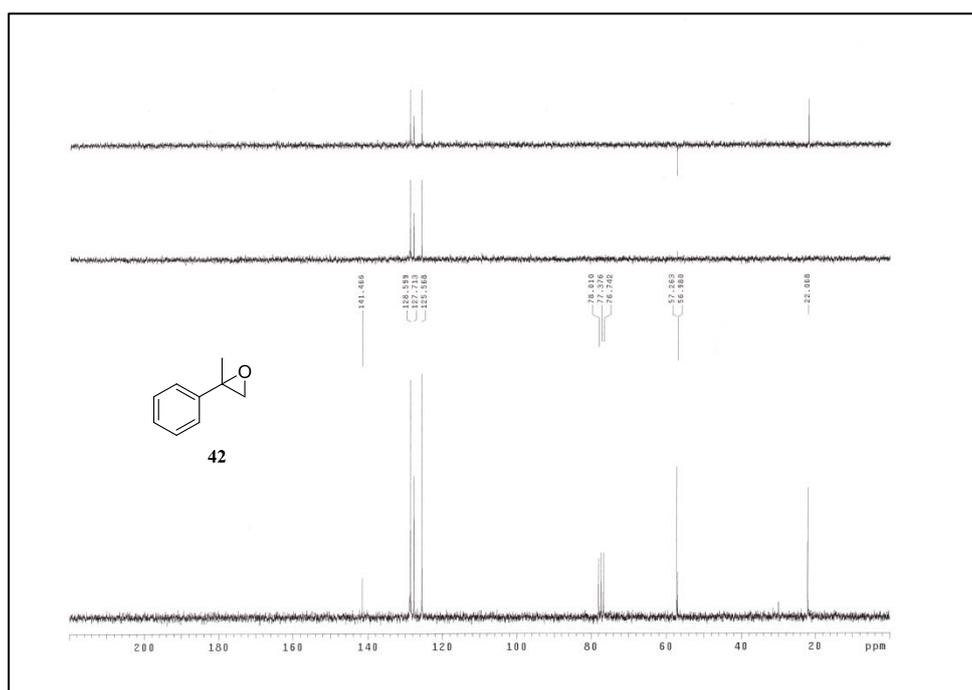
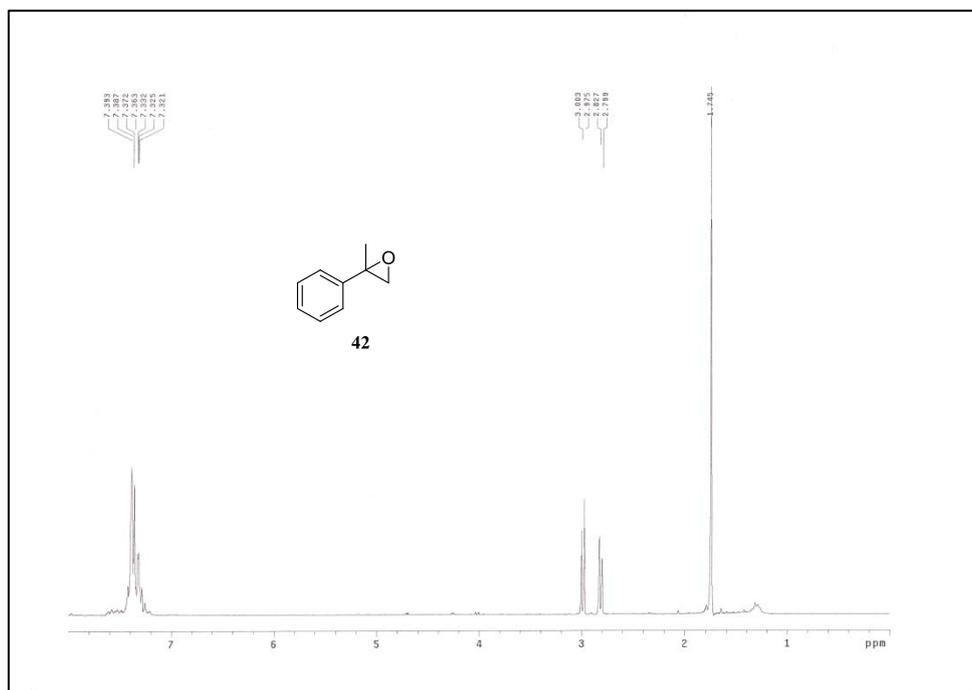
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

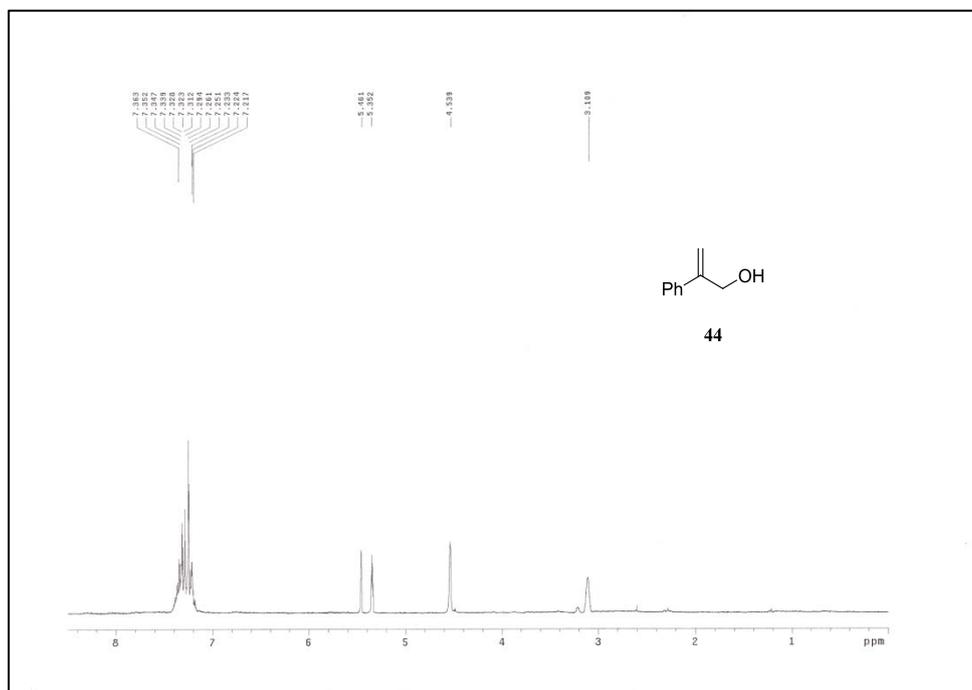


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

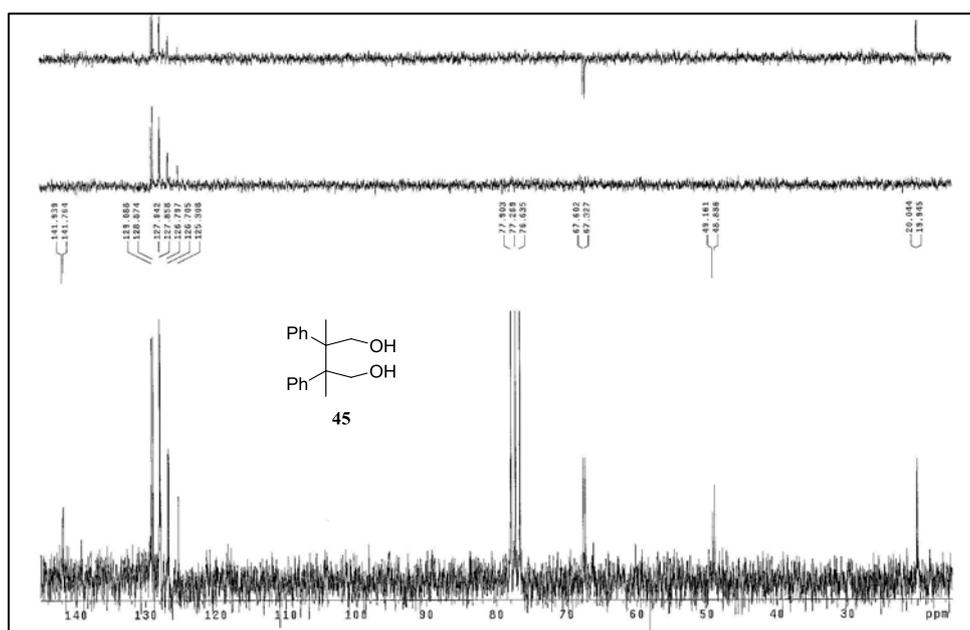
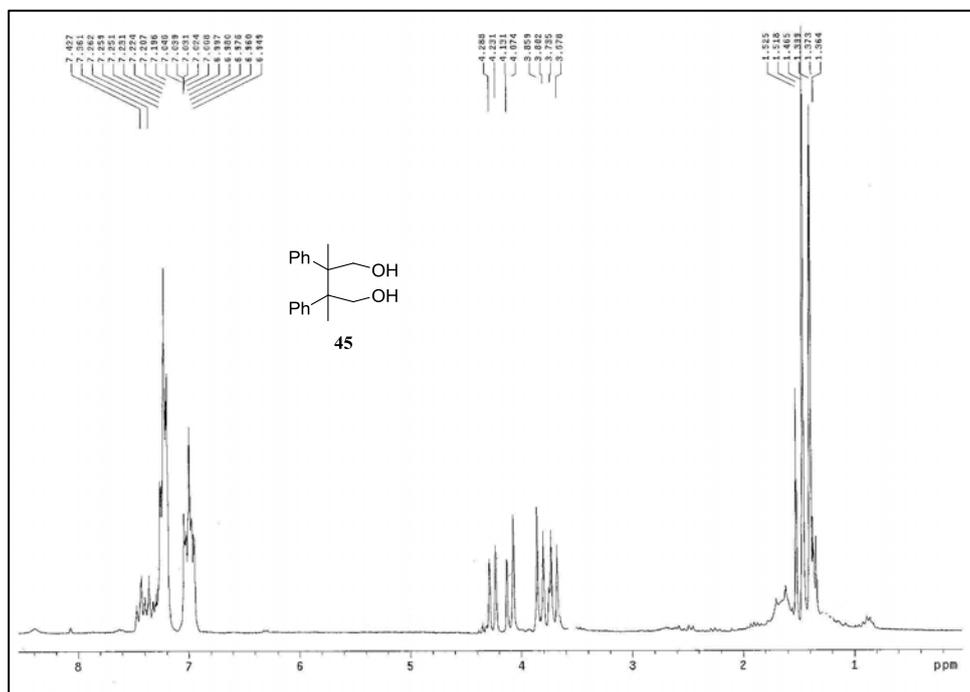




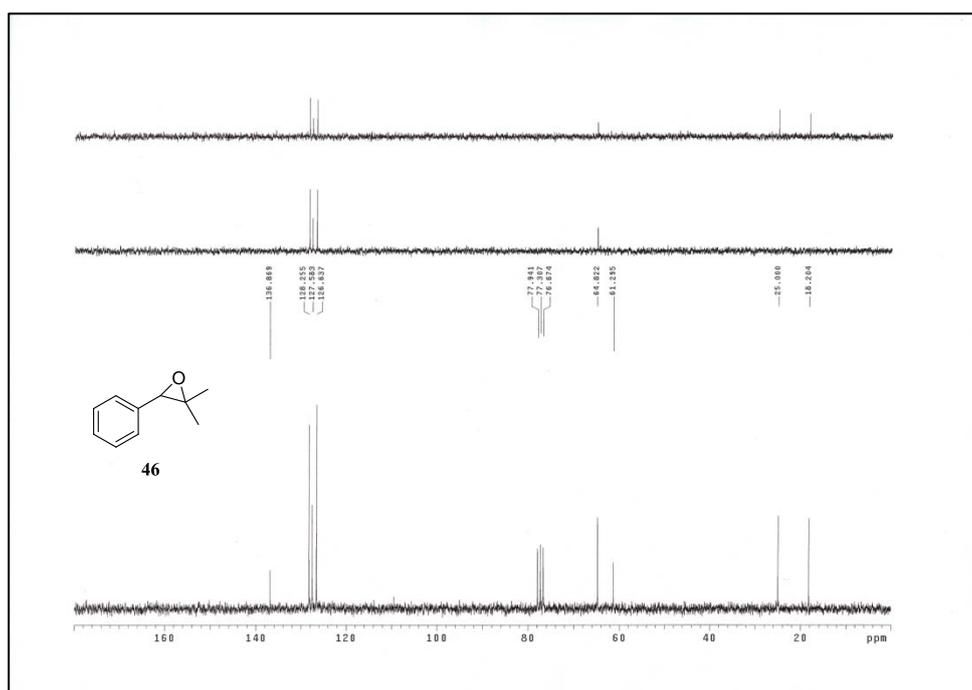
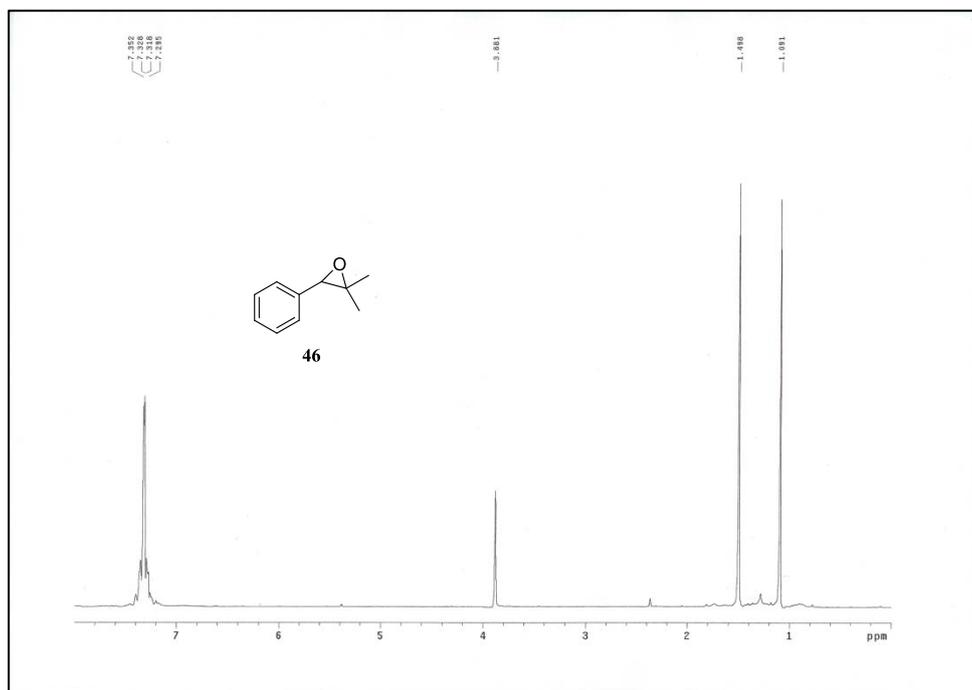
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



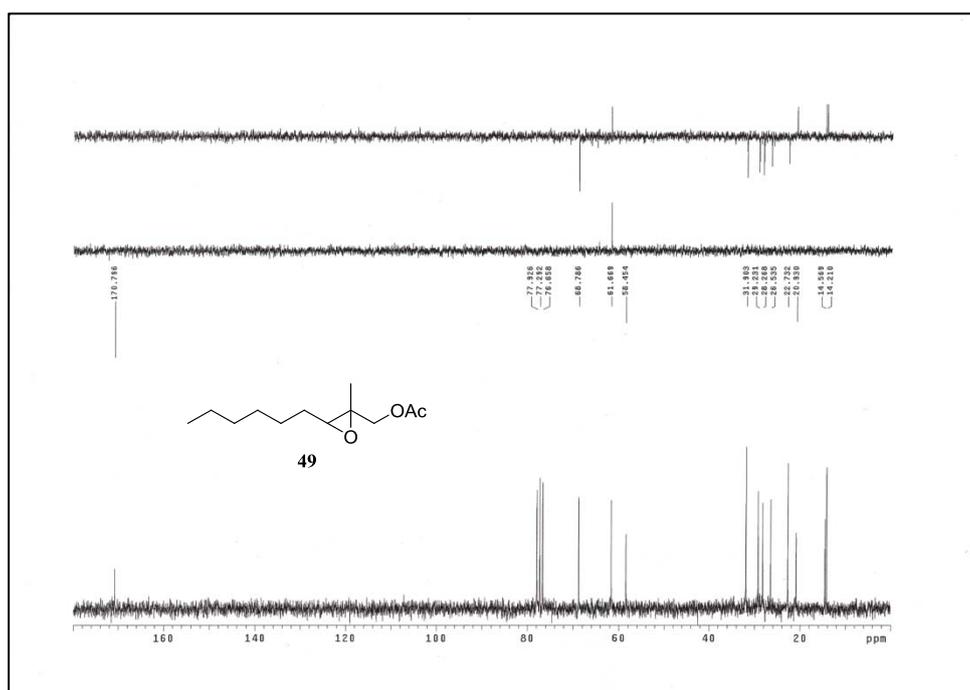
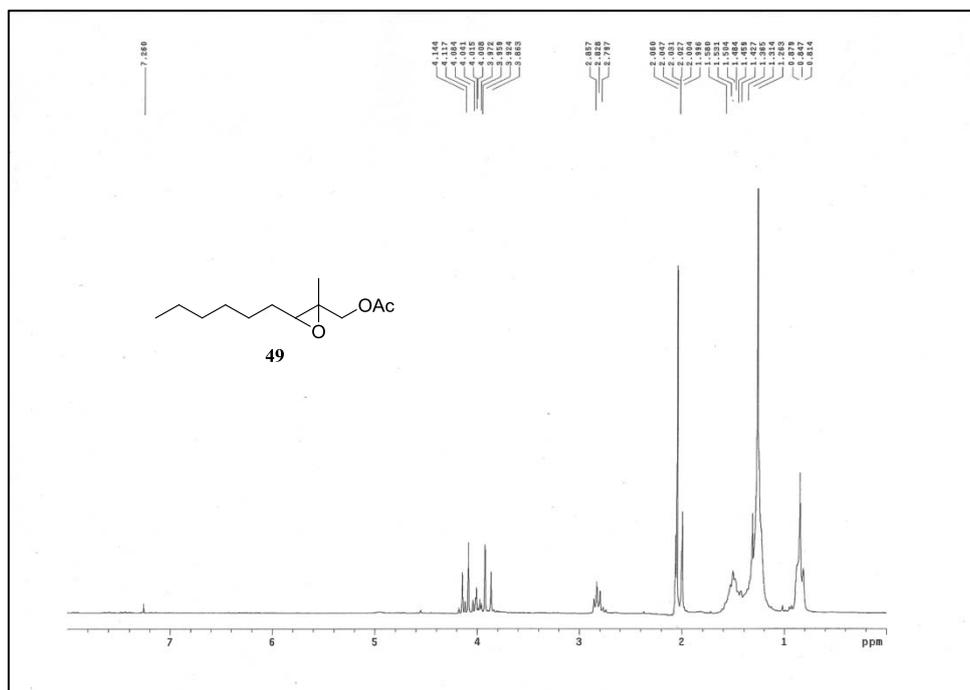
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



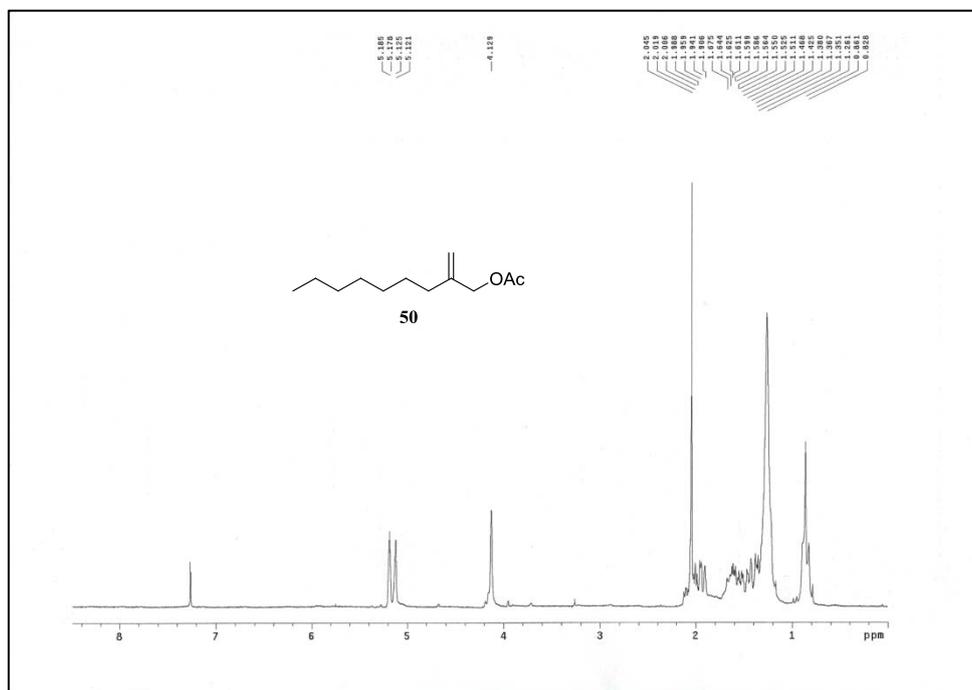




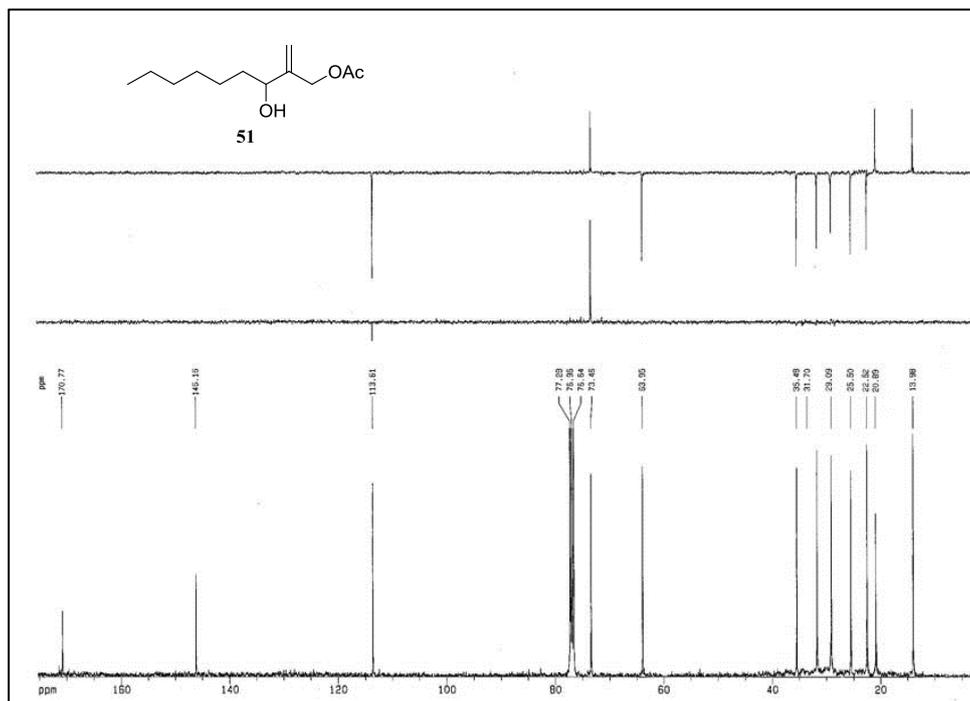
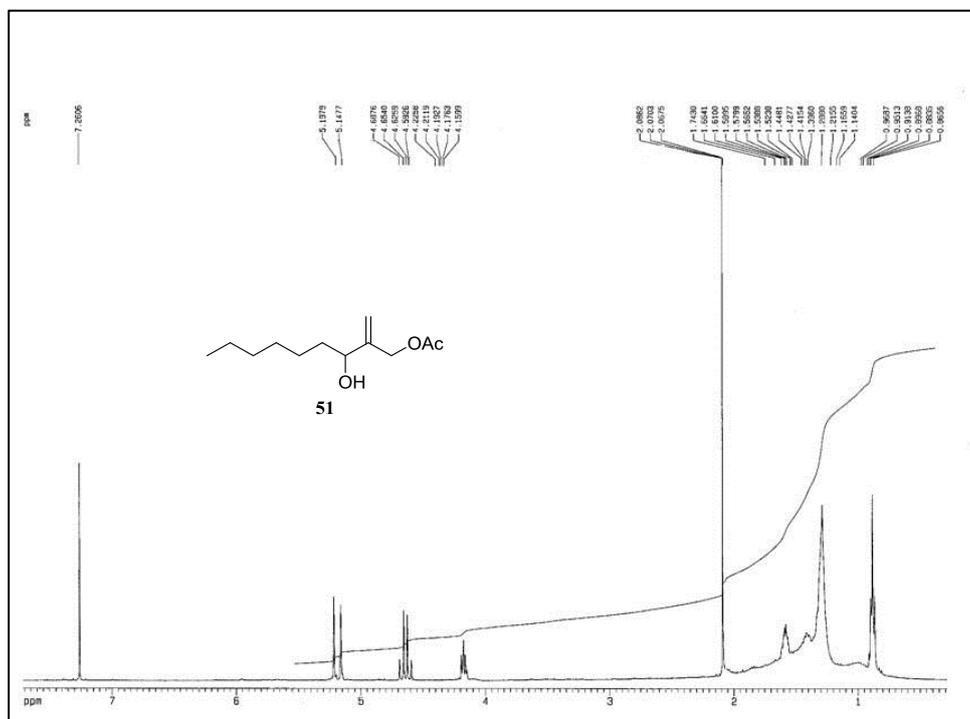
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



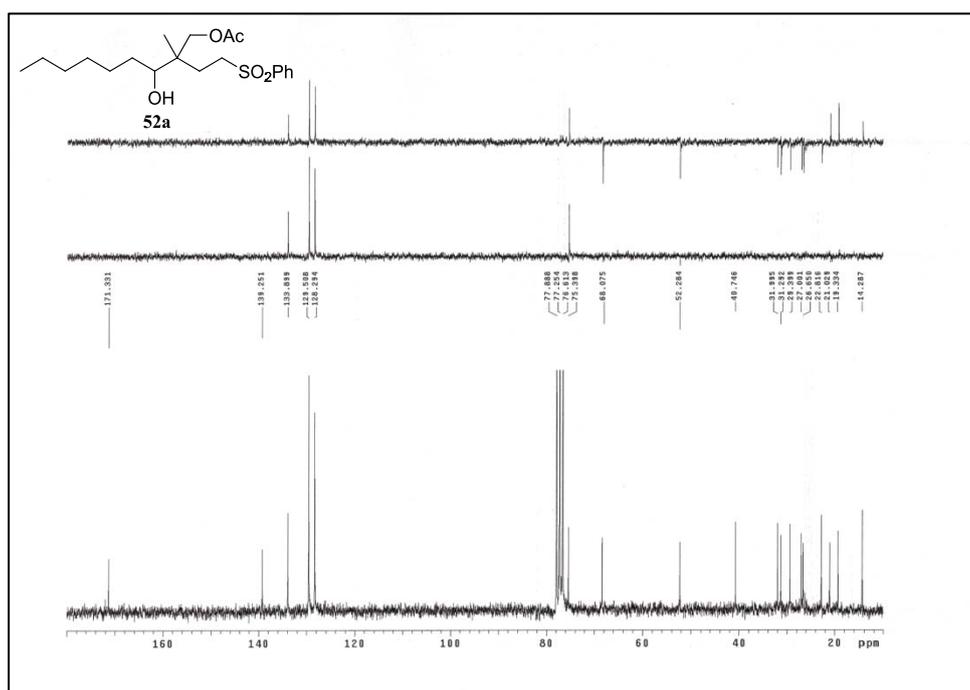
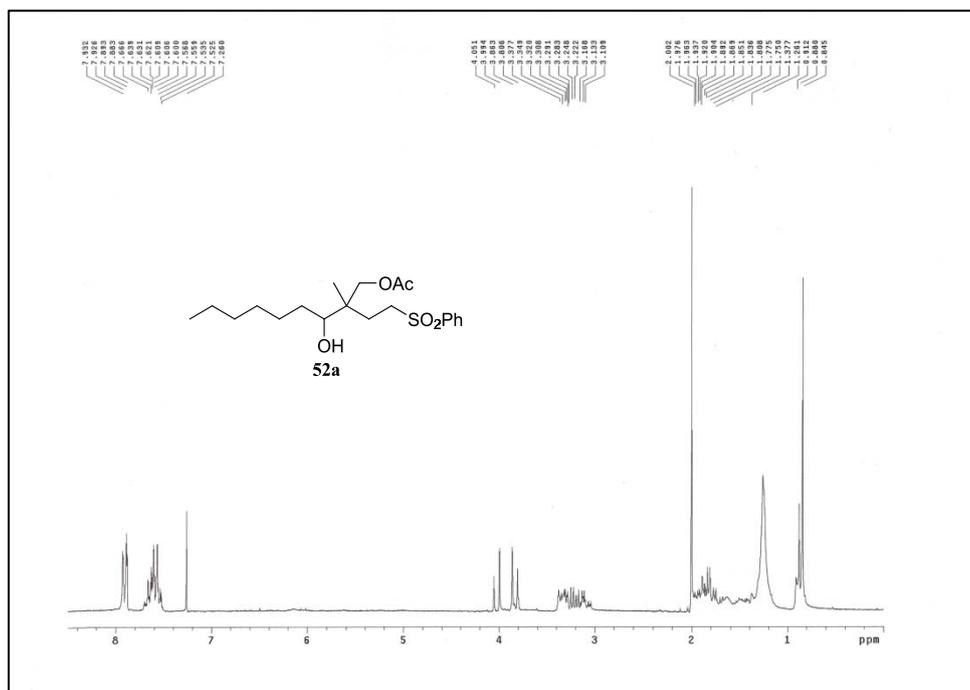
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

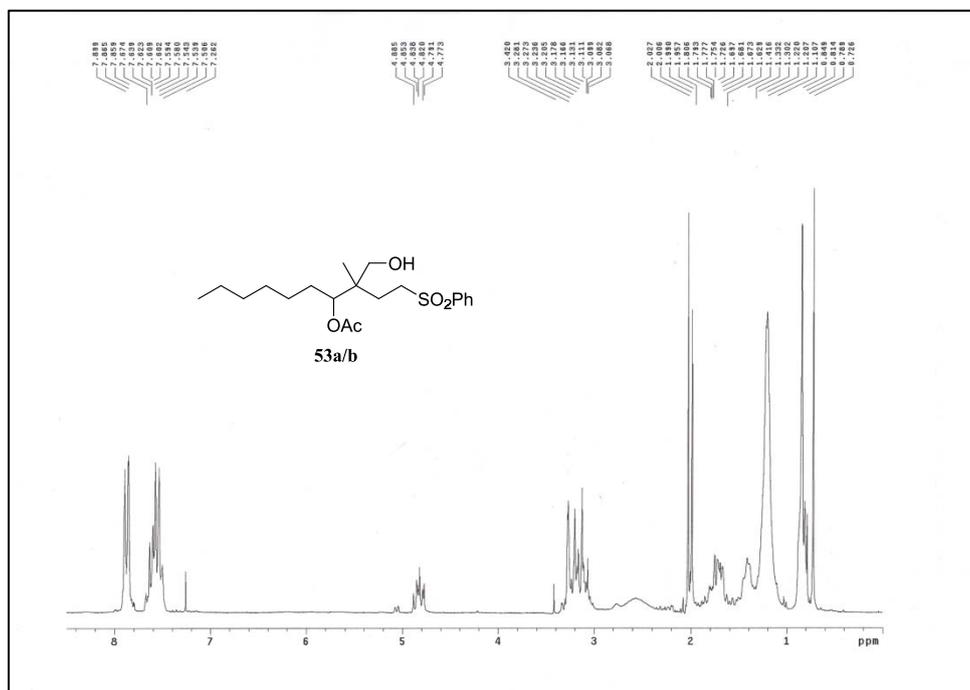


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

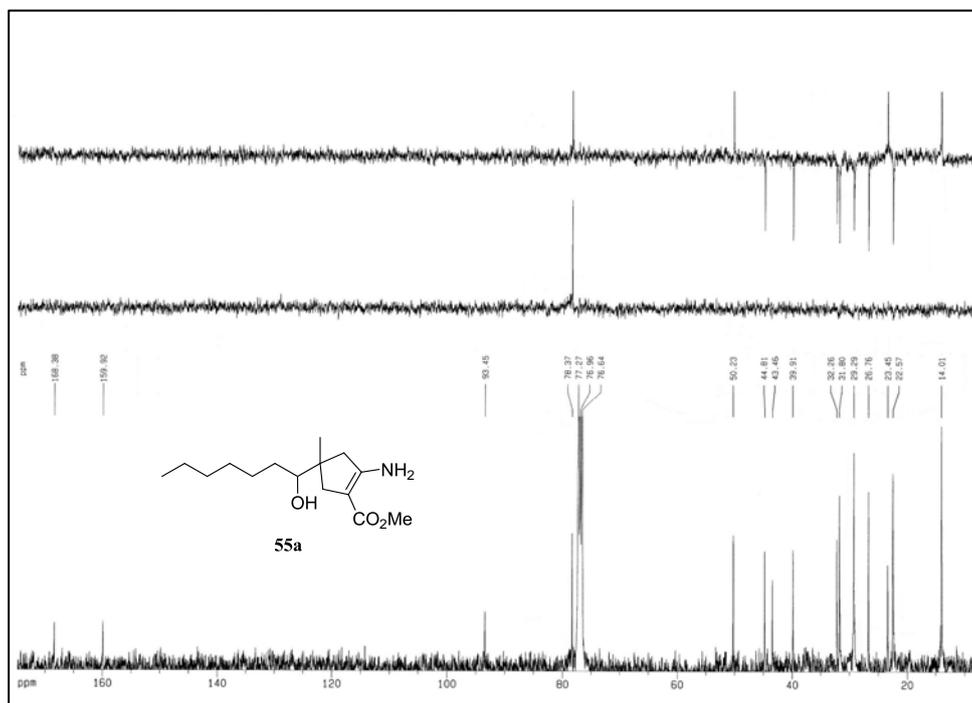
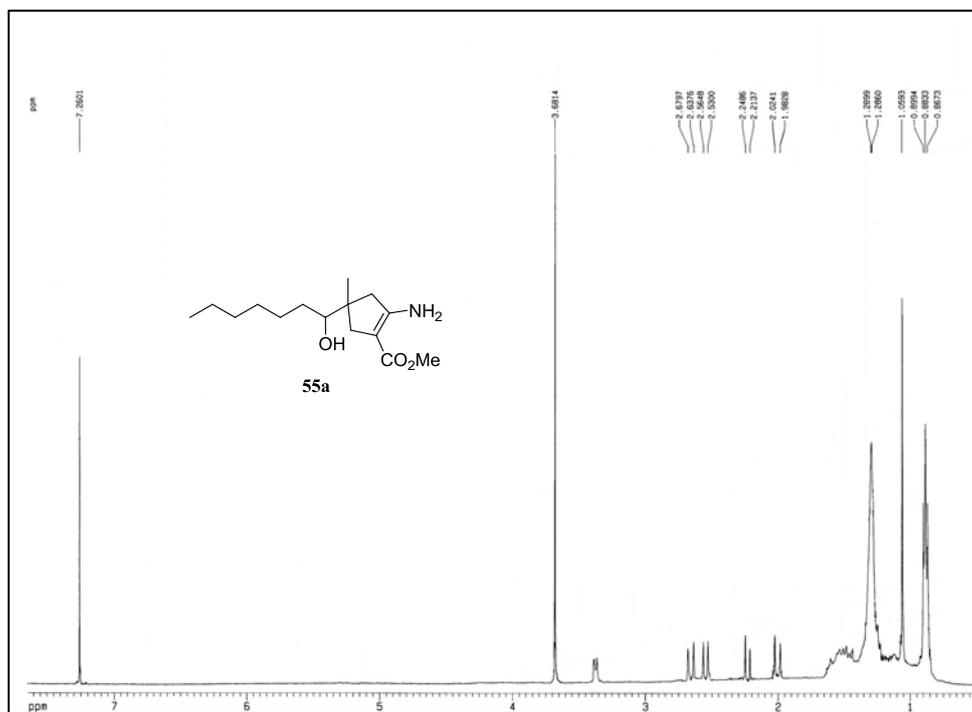




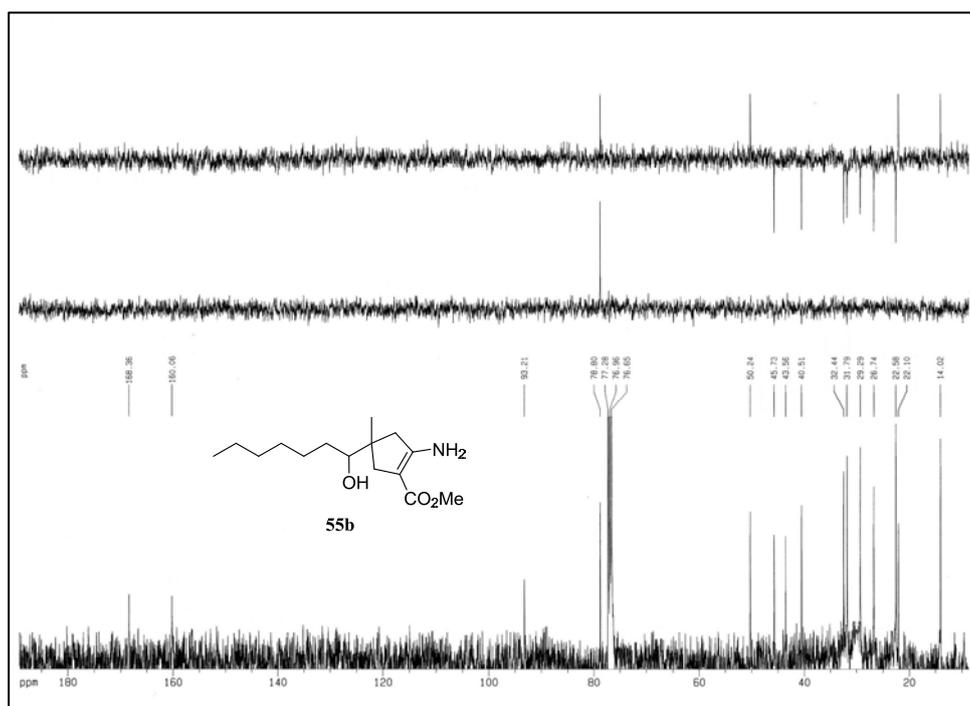
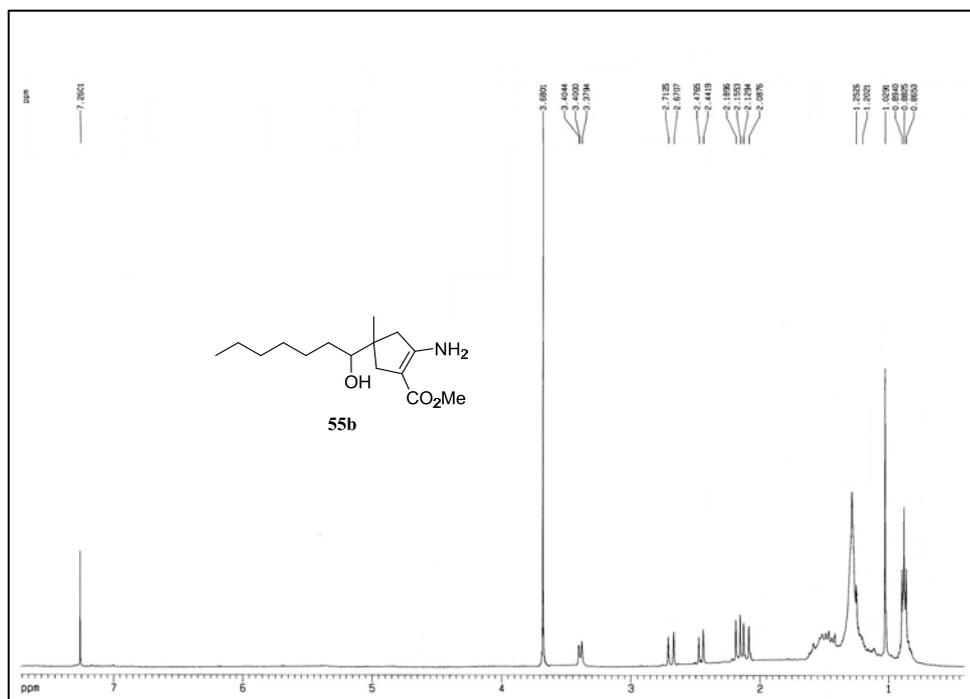
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

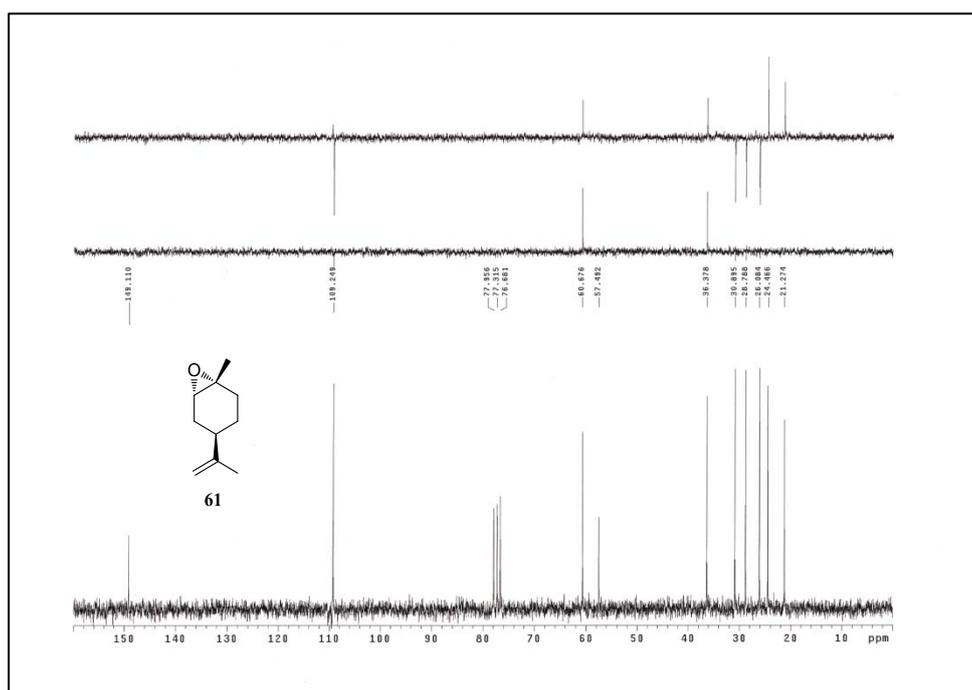
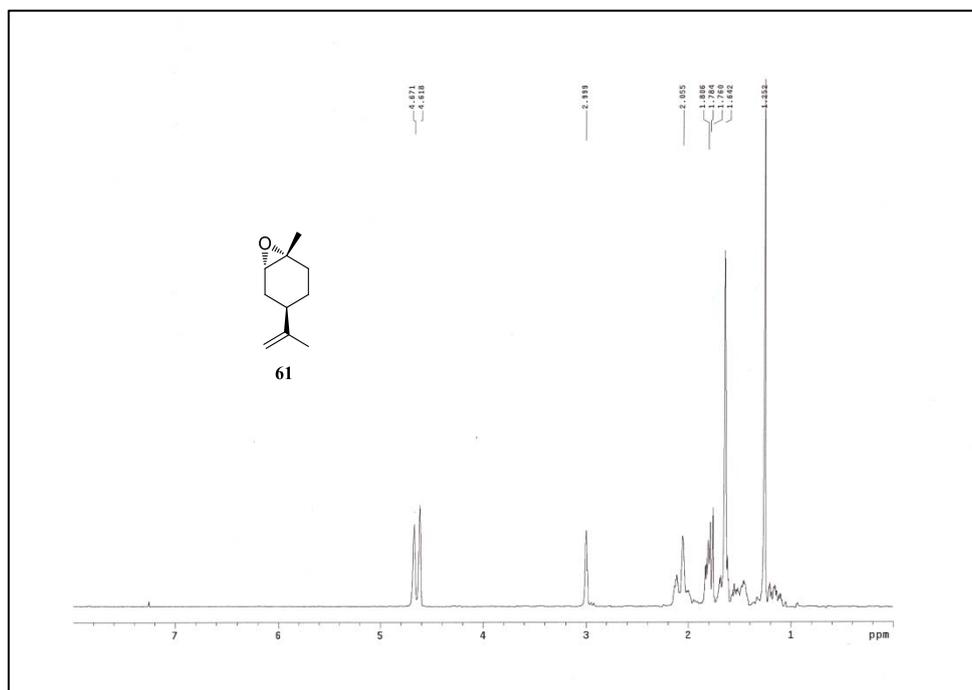




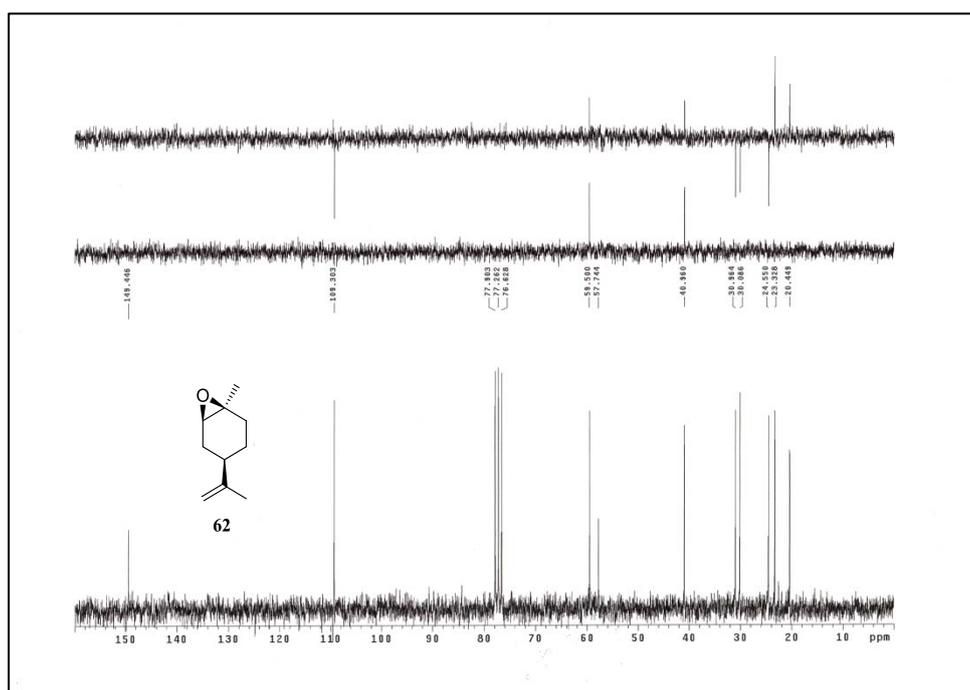
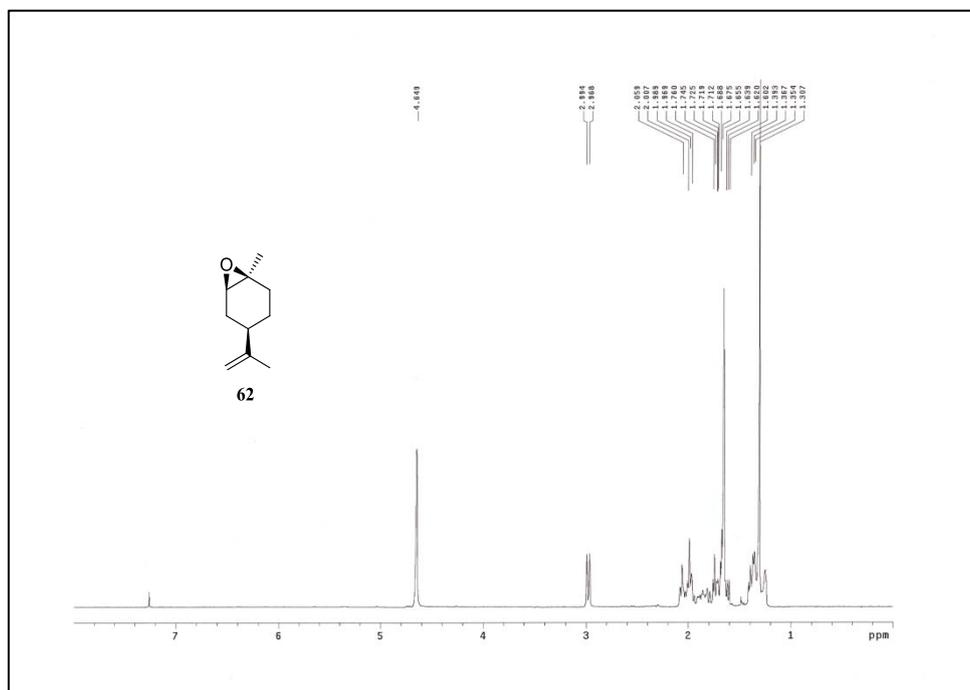




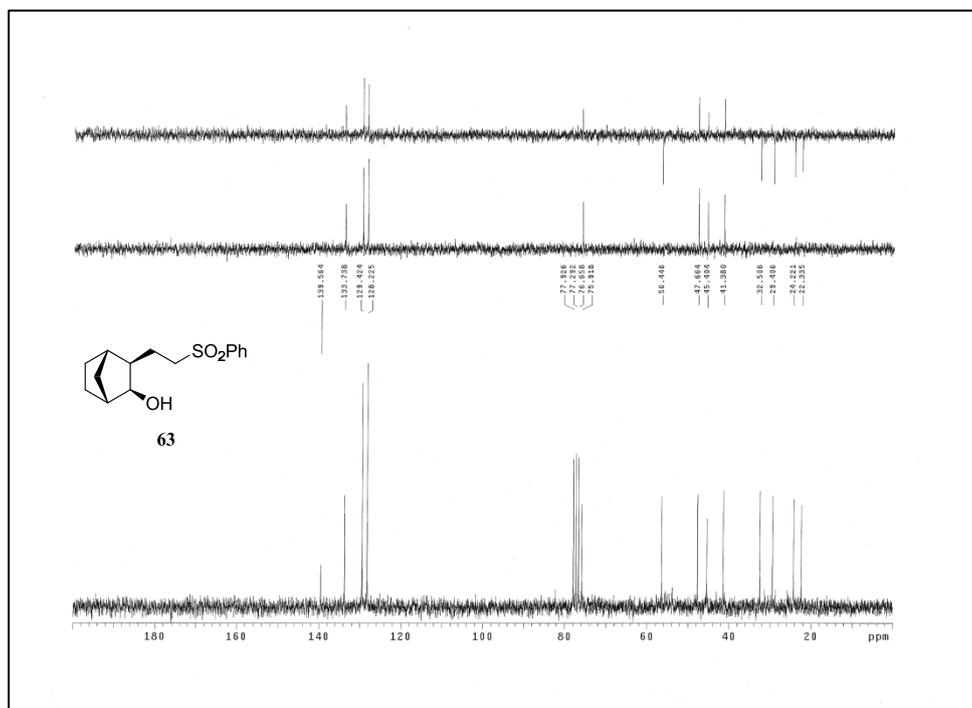
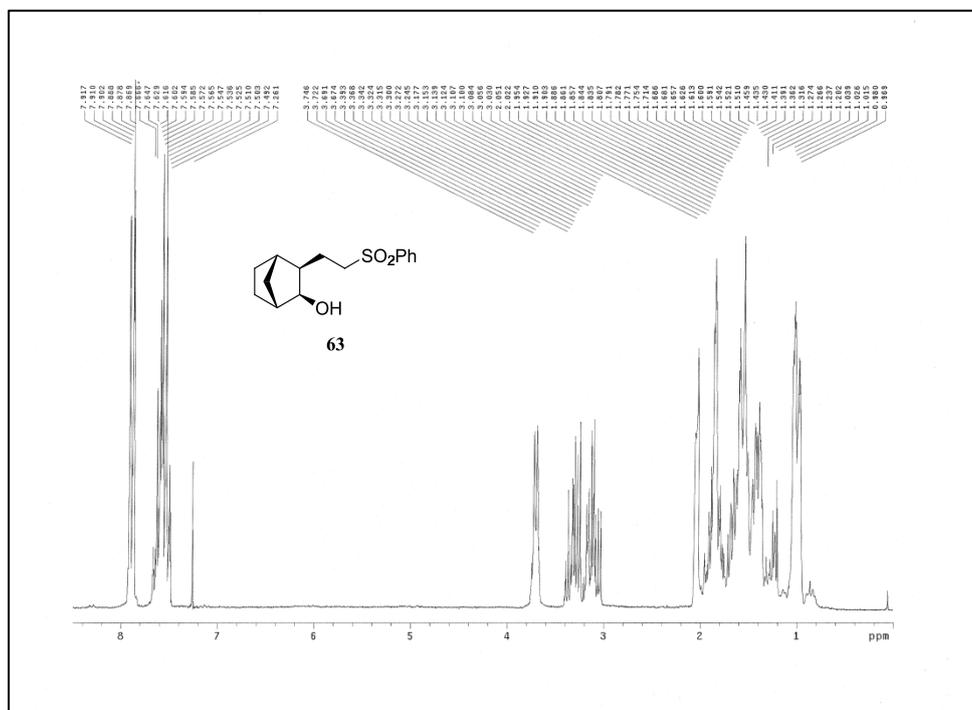
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

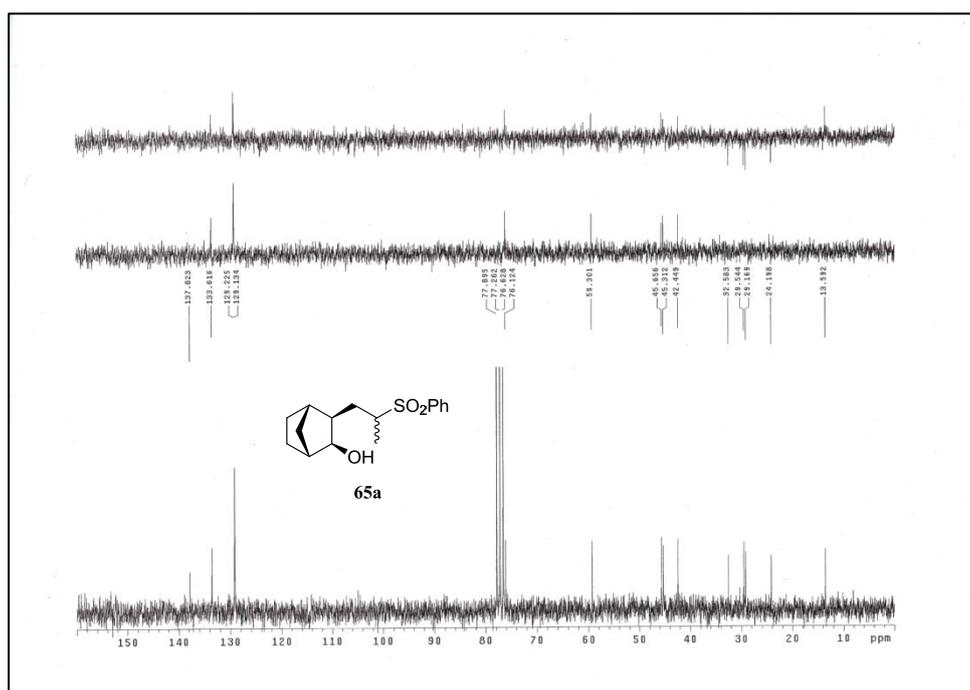
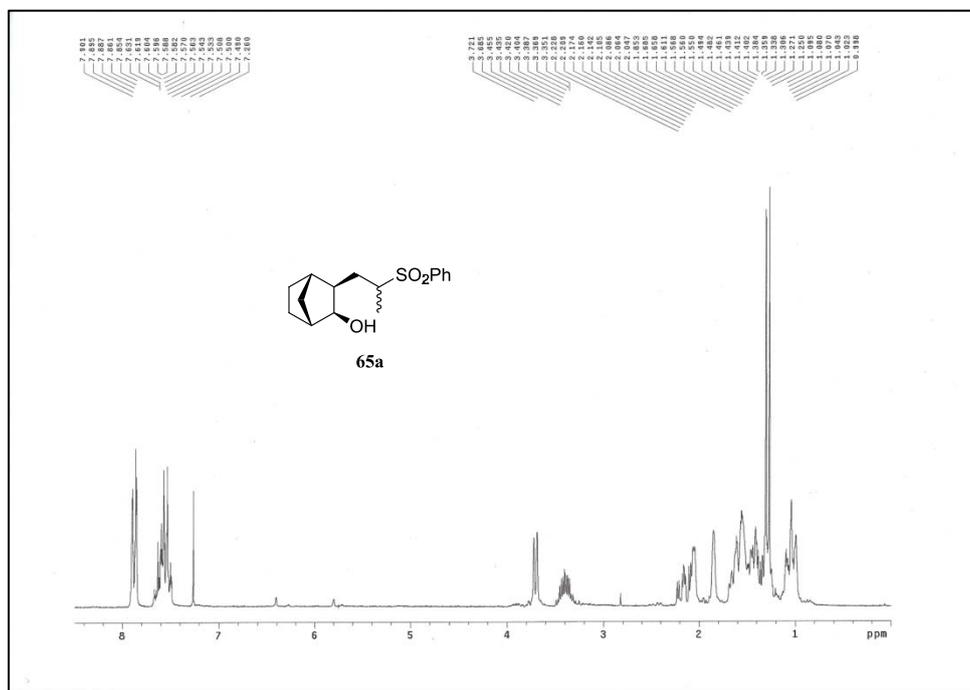


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$





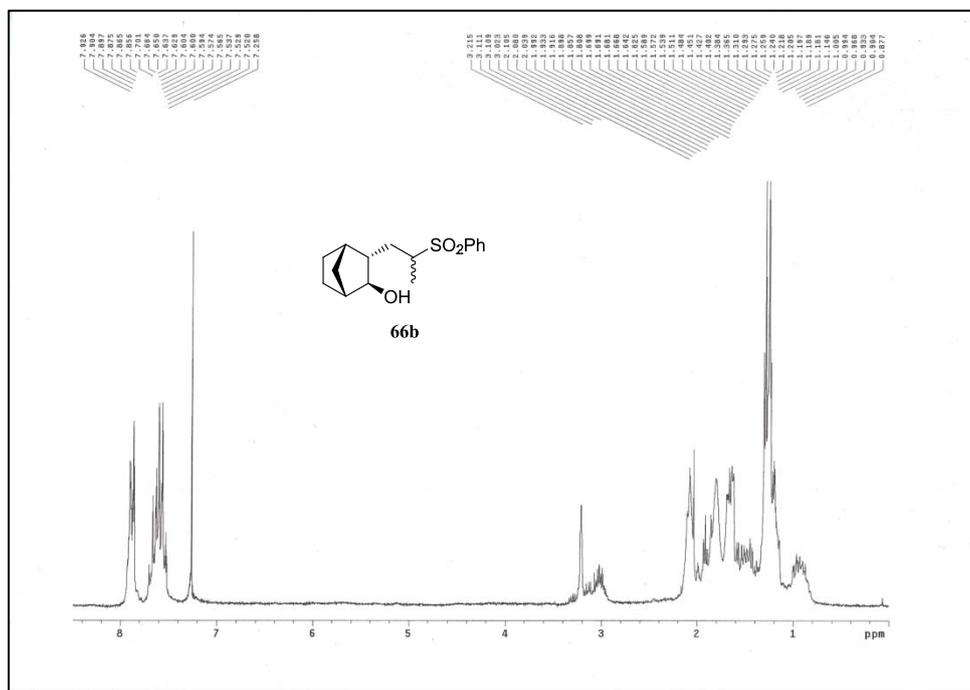
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



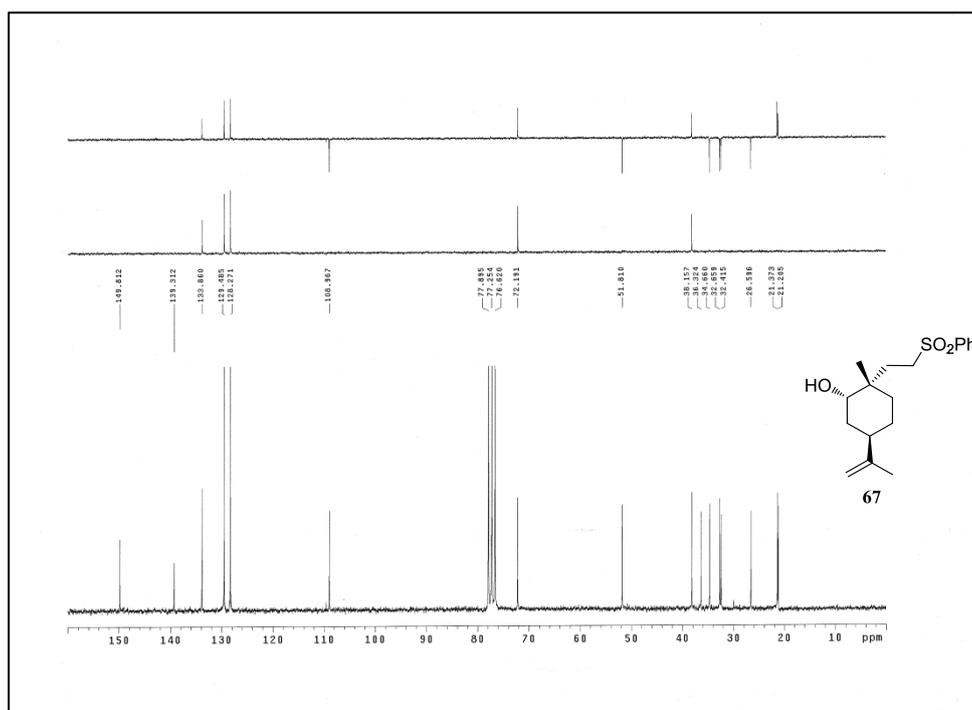
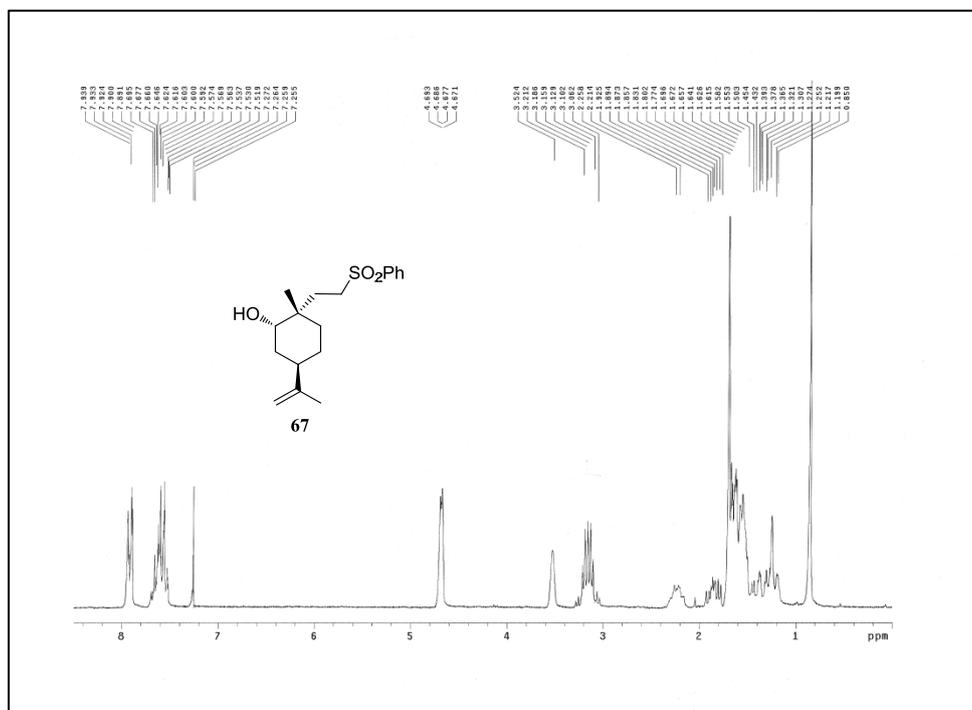




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

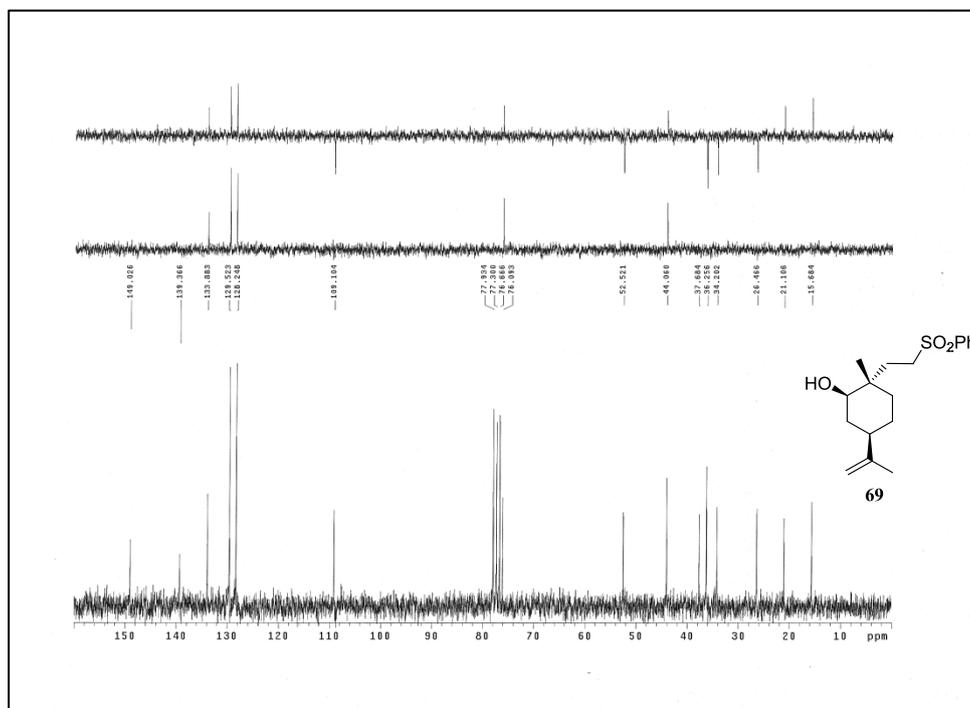
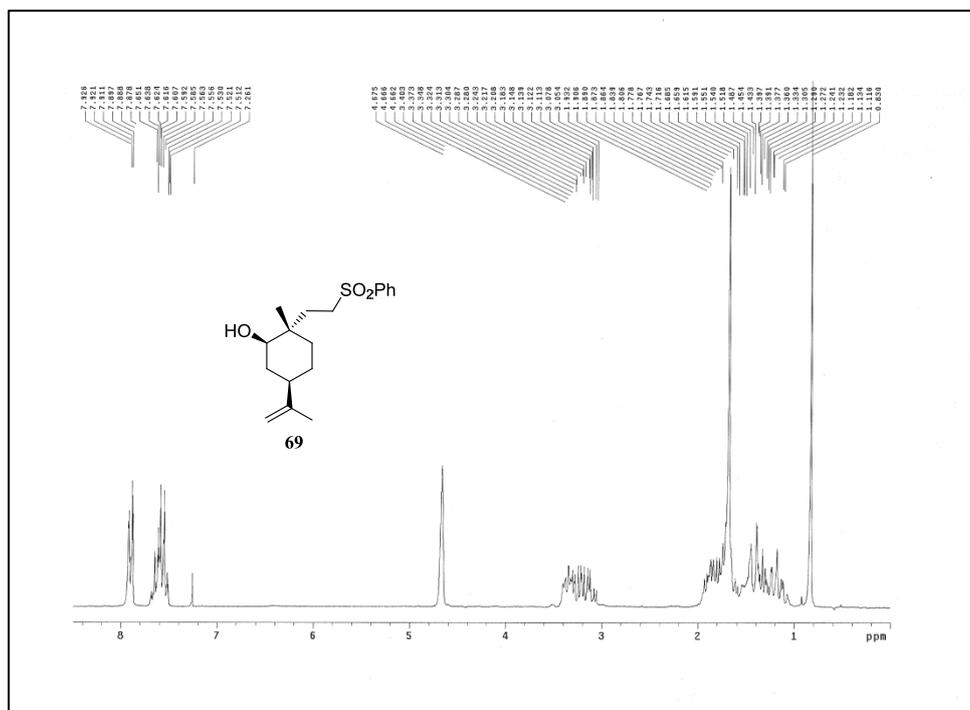


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

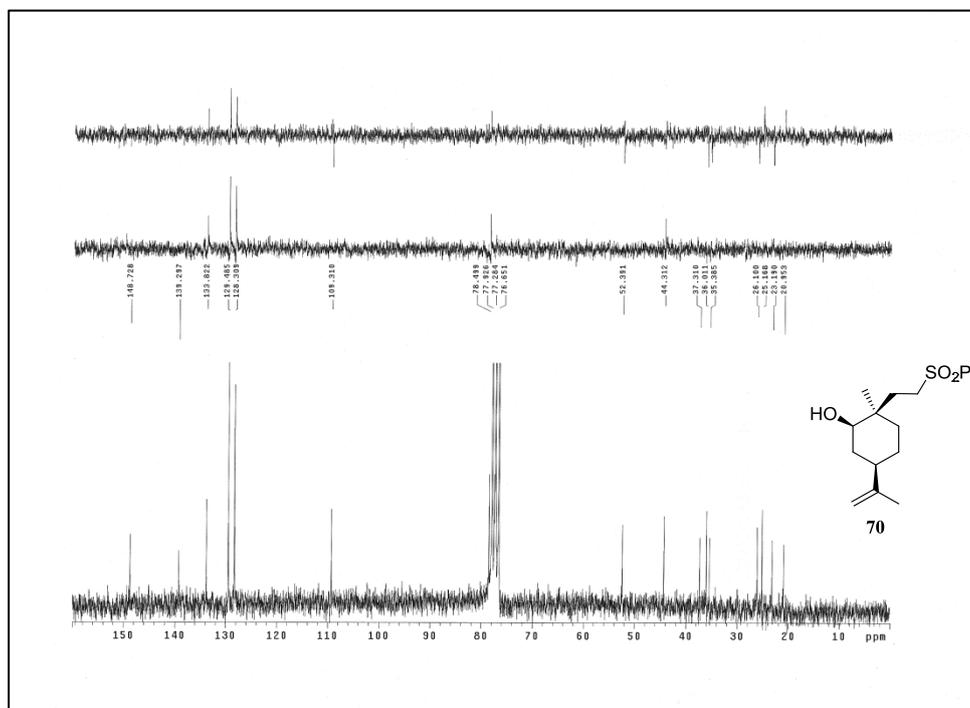
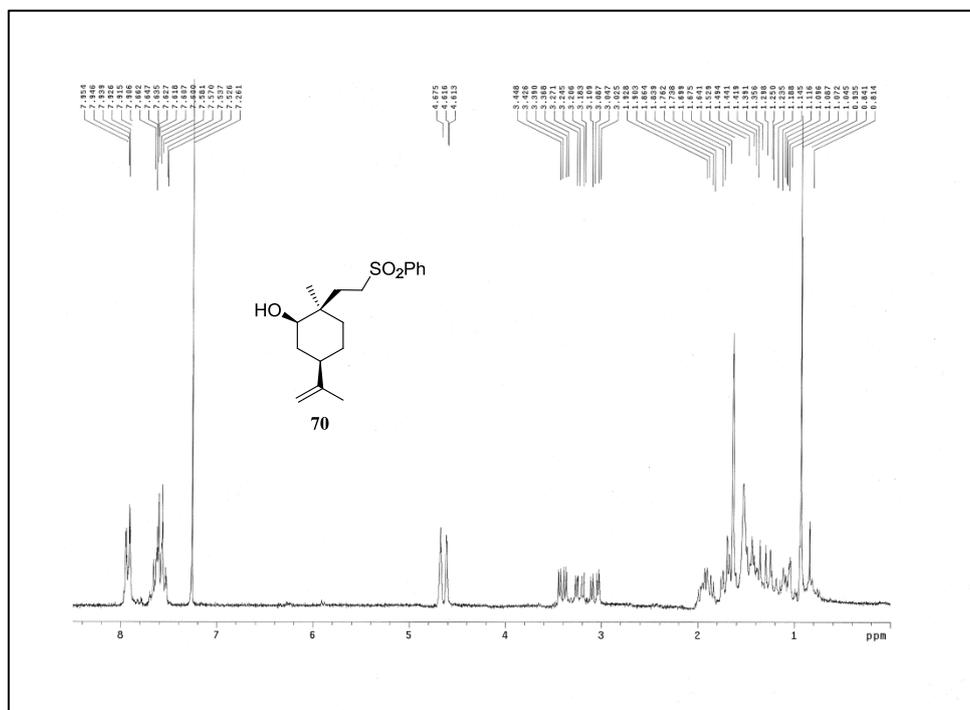




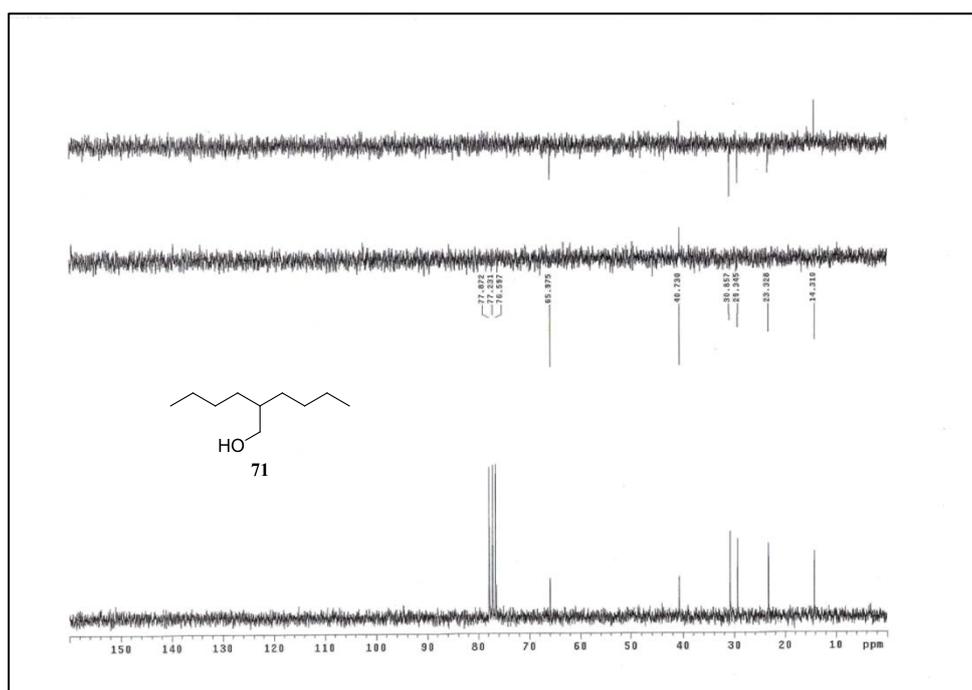
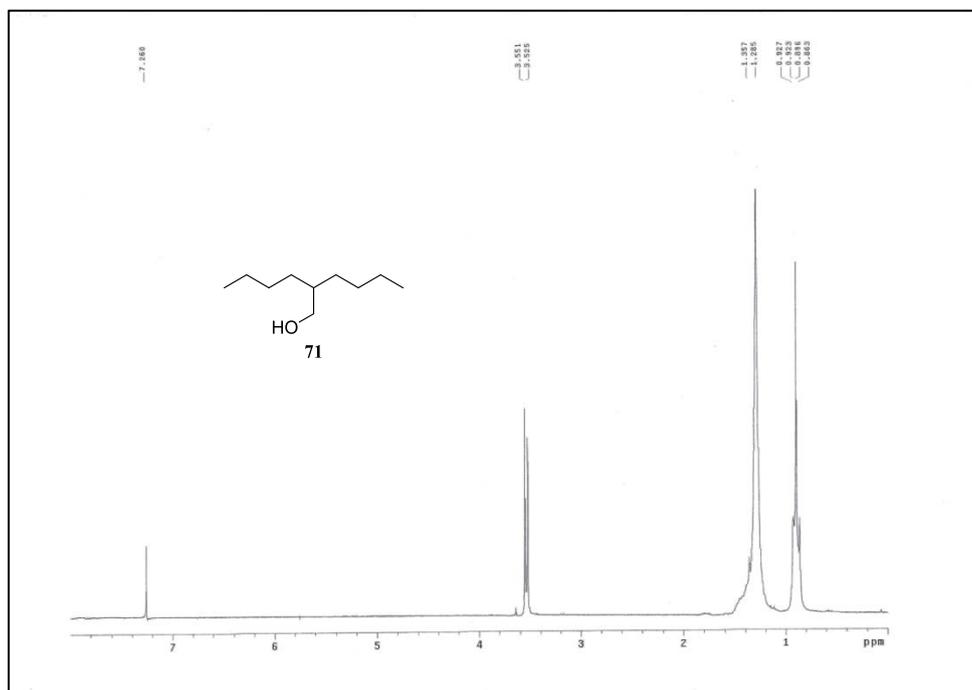
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



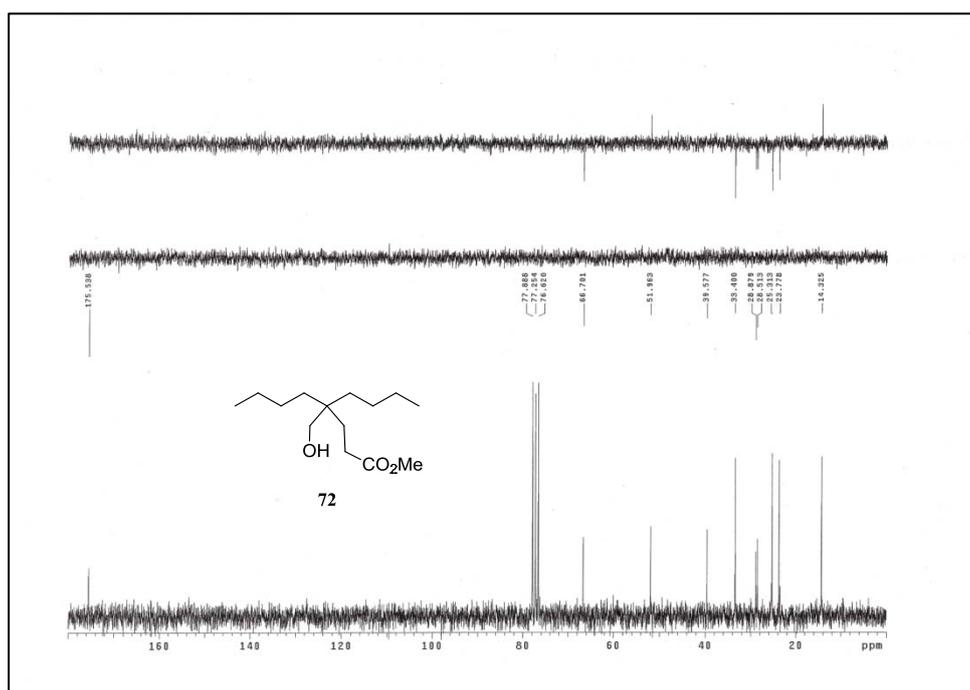
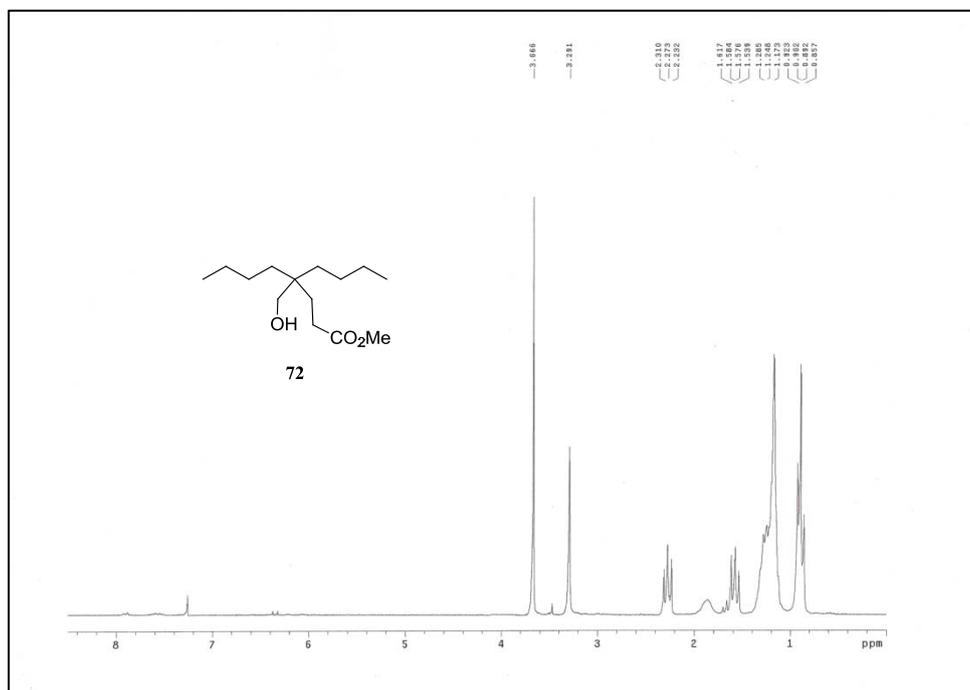
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



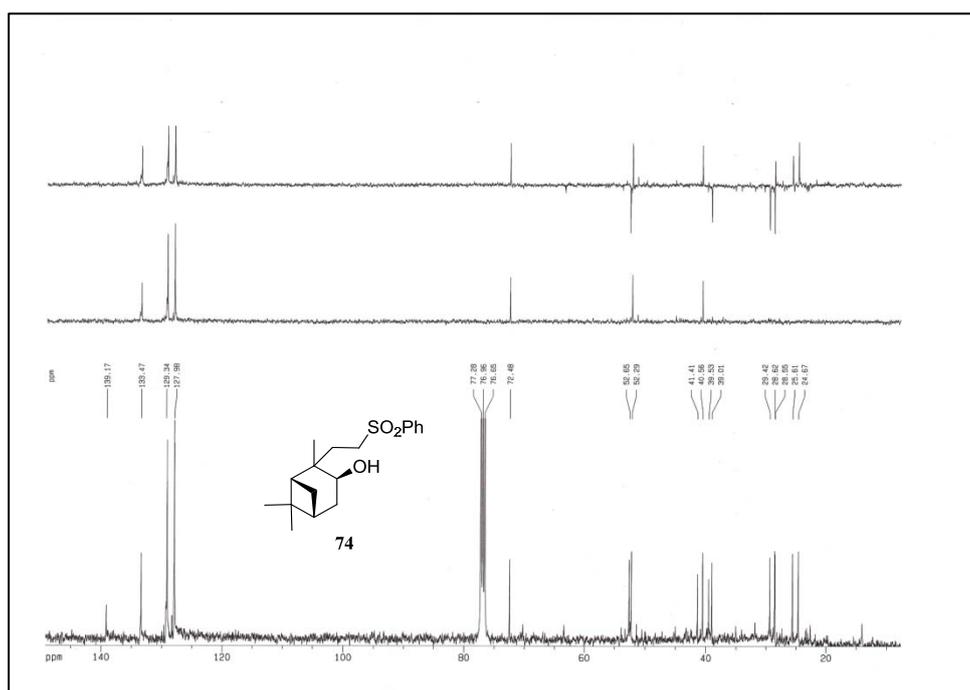
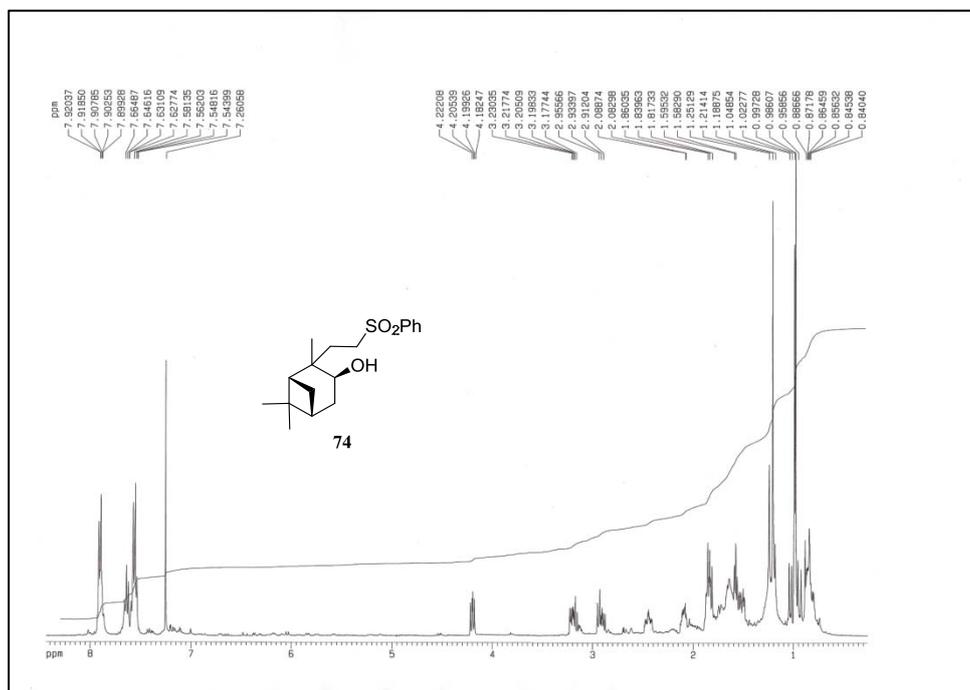
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

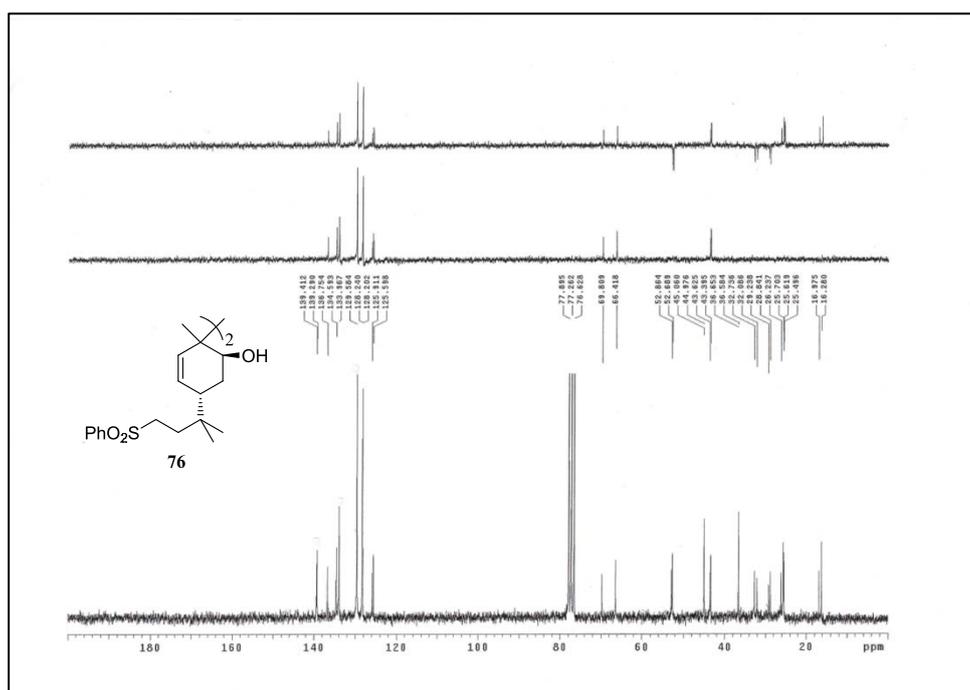
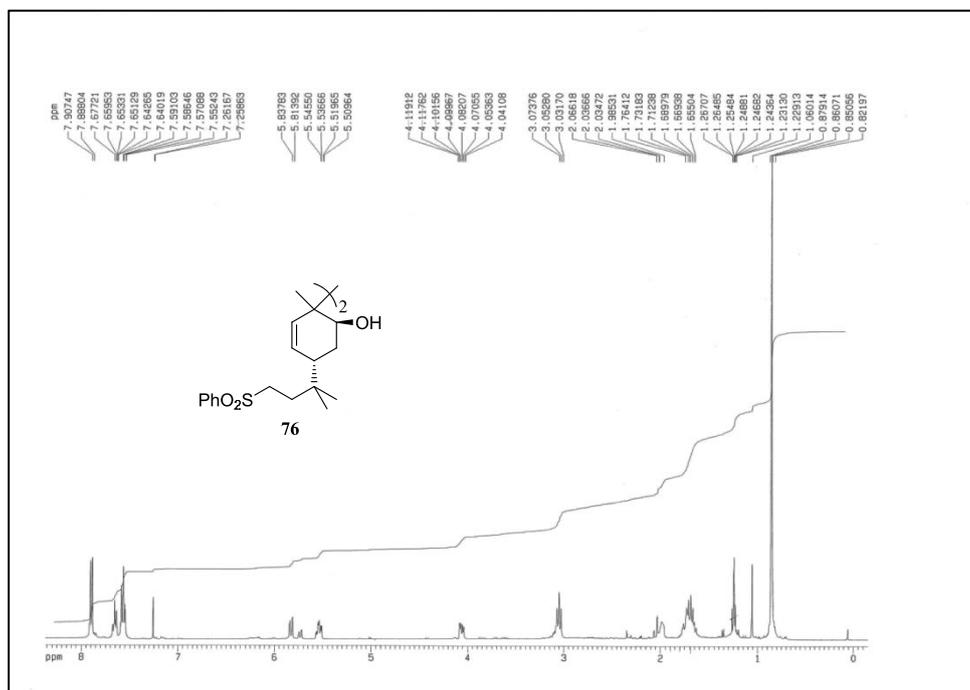


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

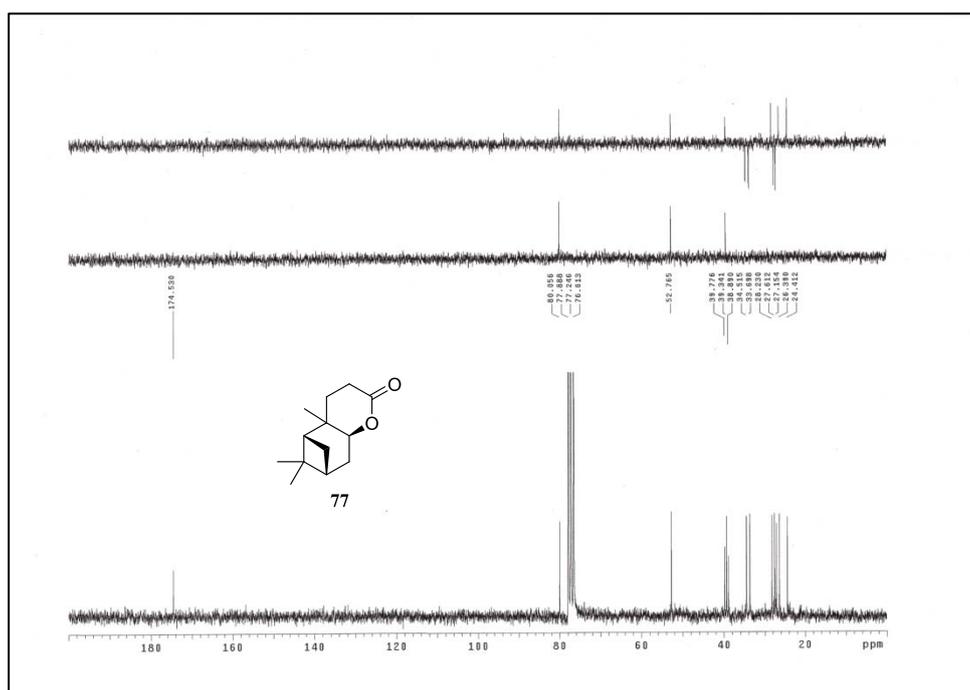
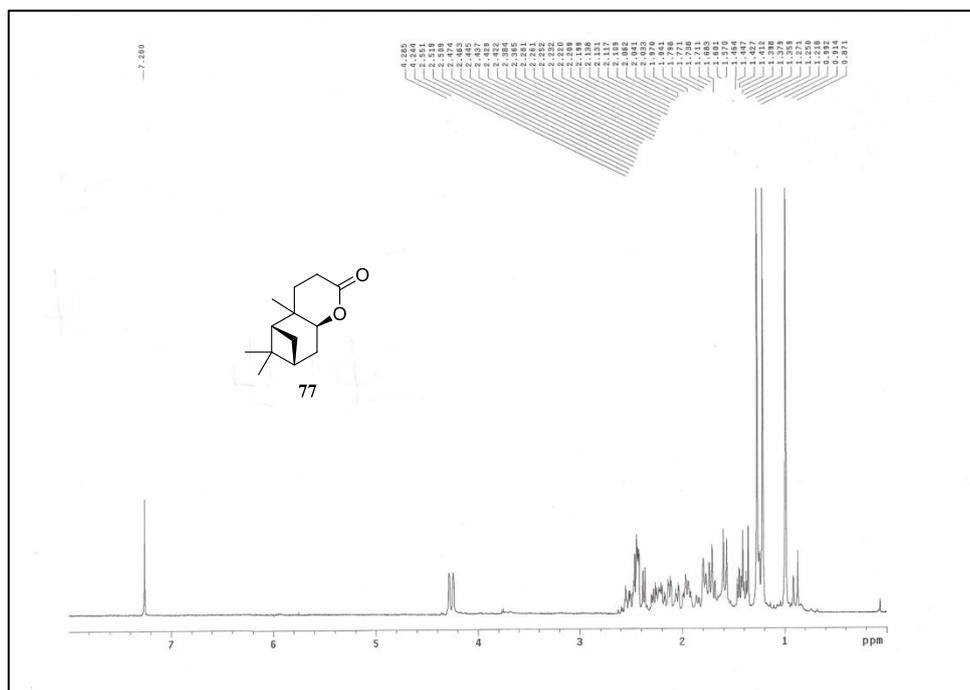




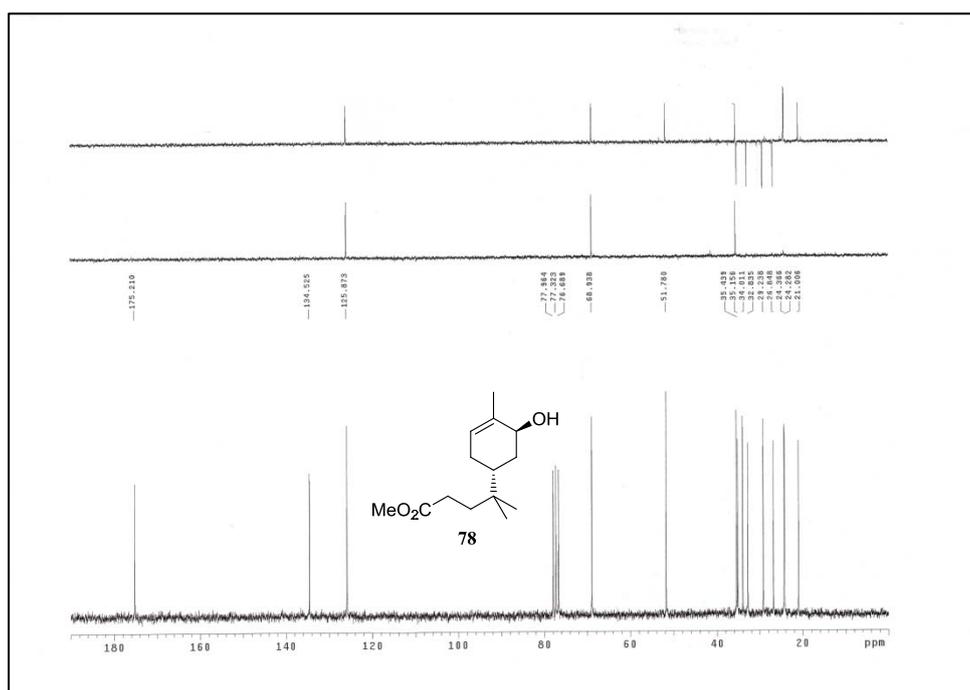
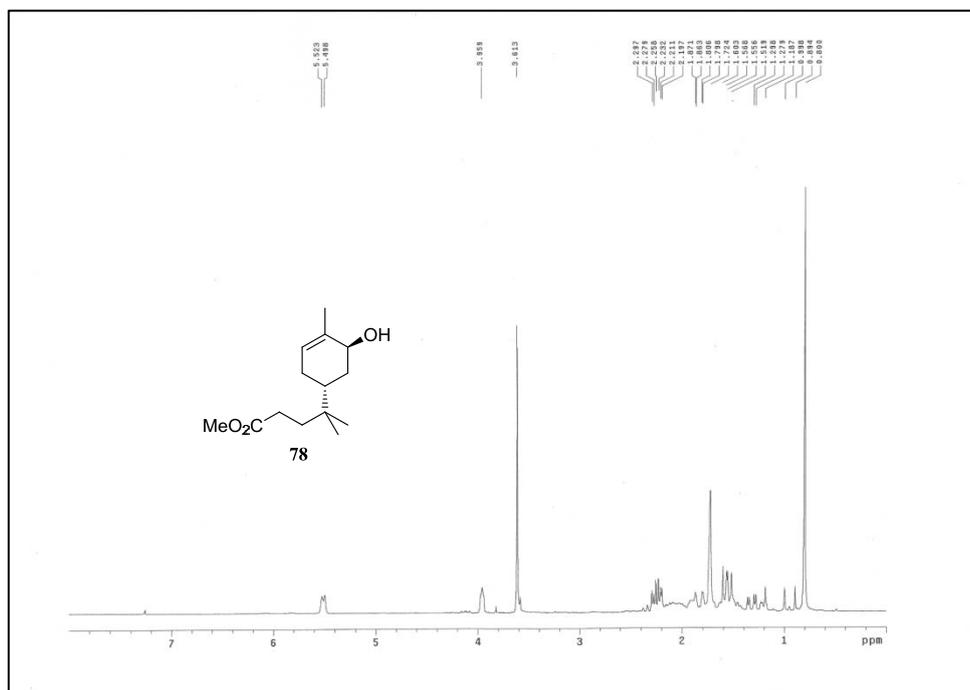
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

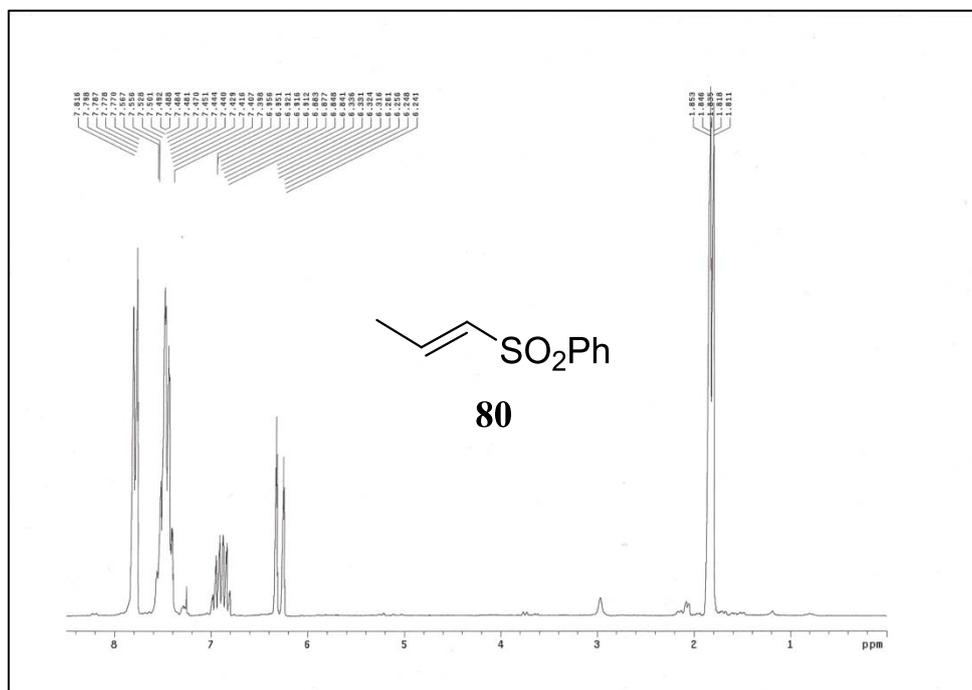


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



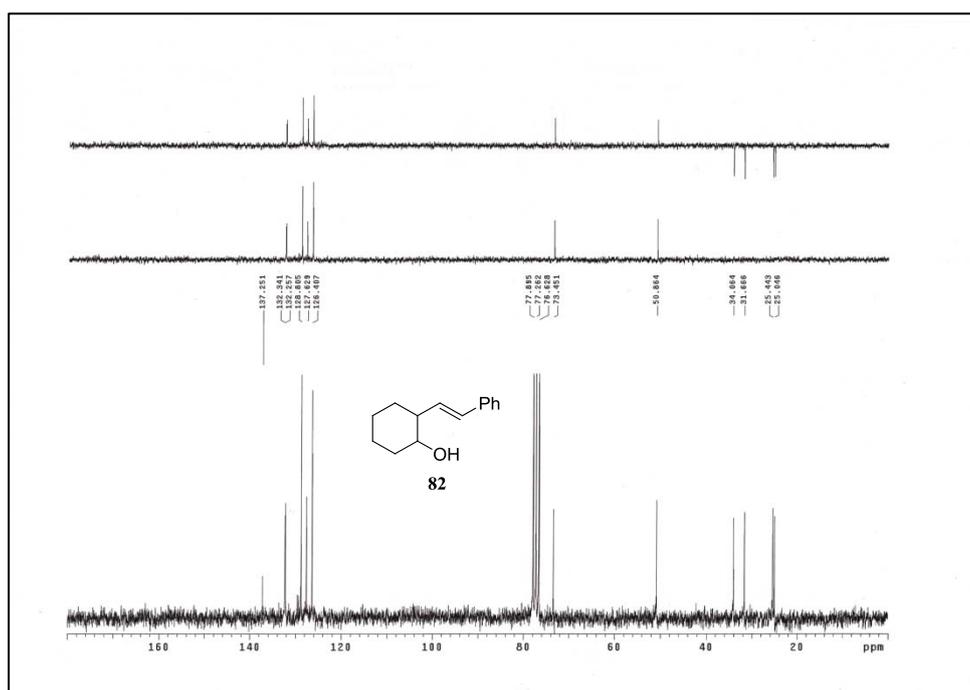
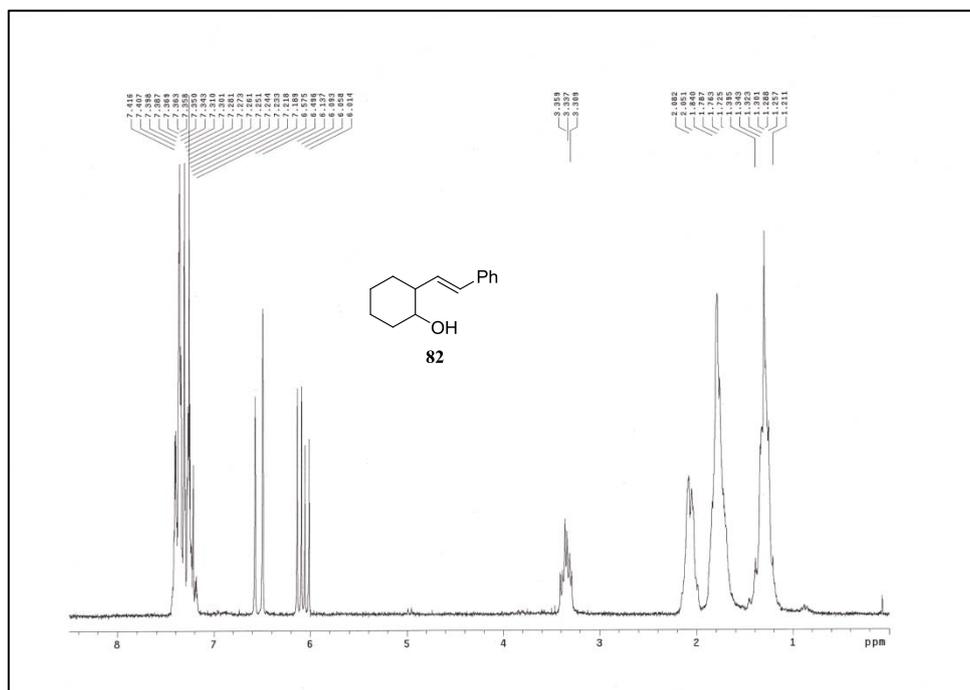


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



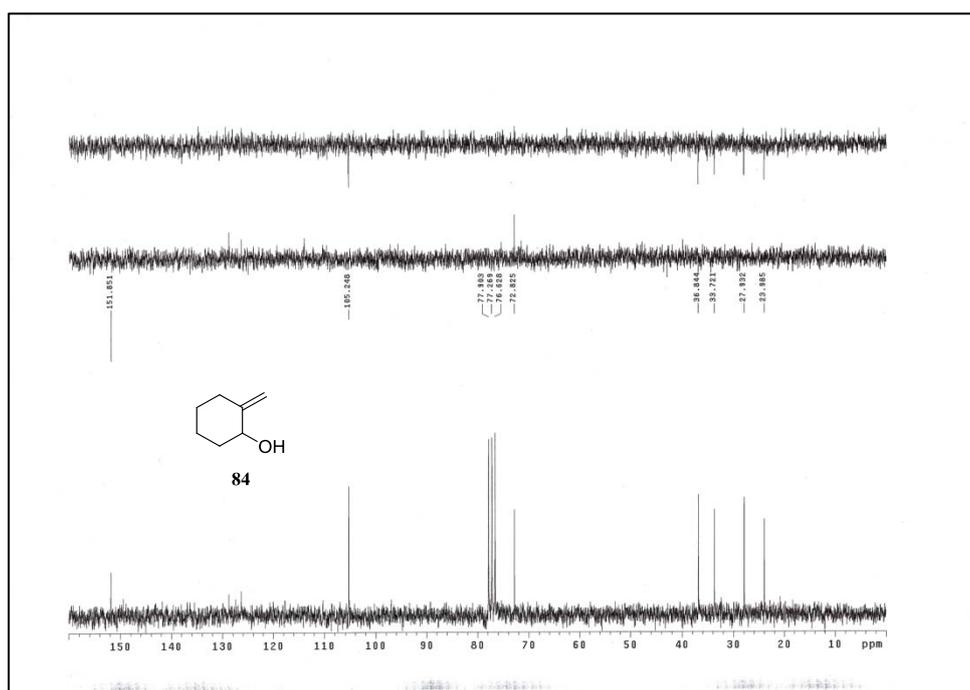
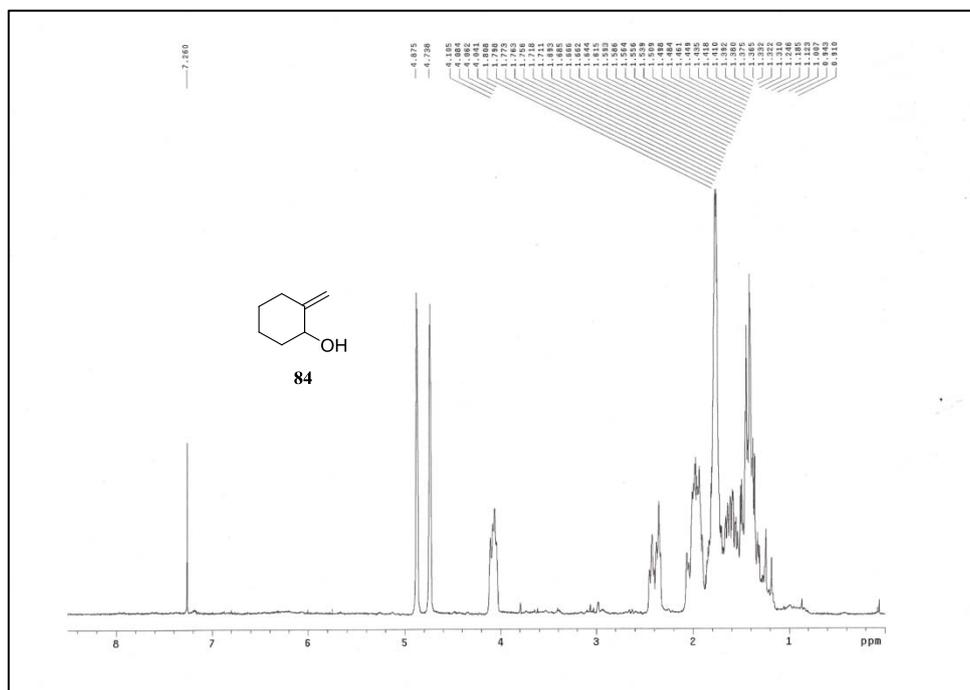


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

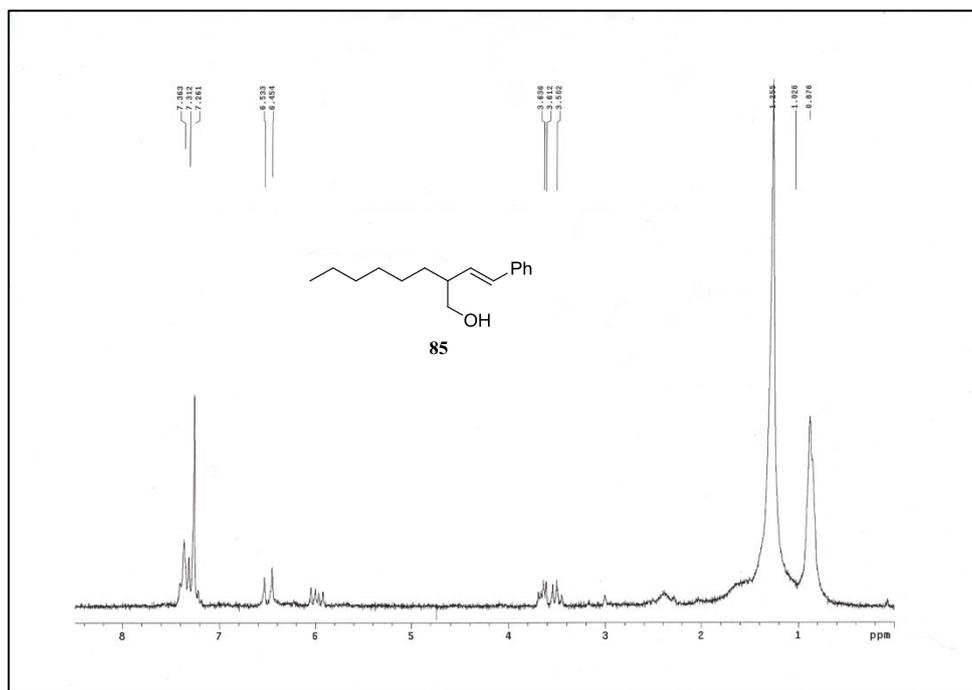




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$





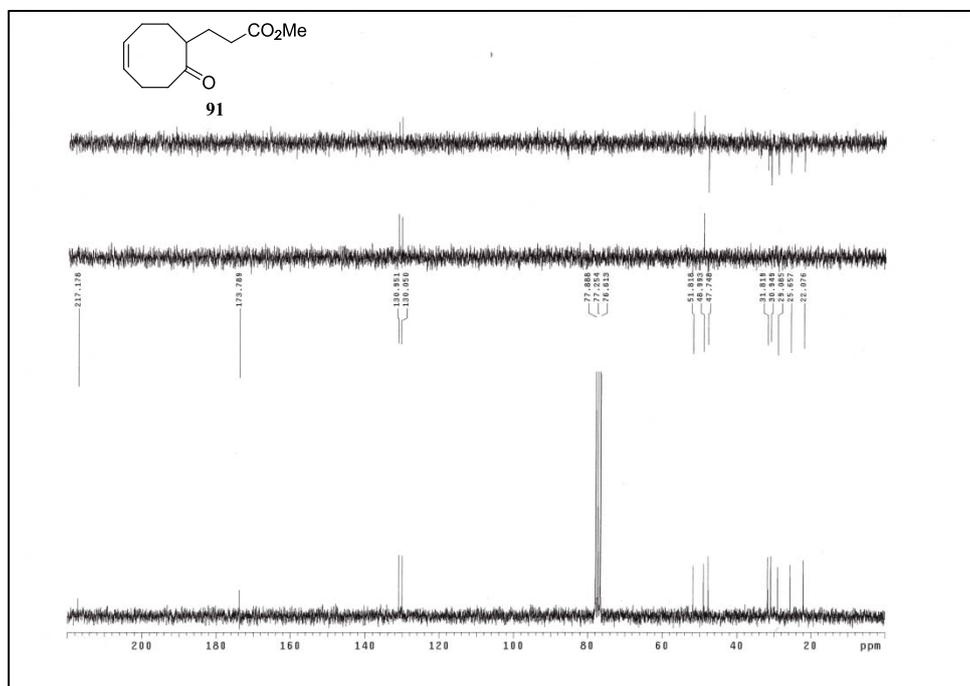
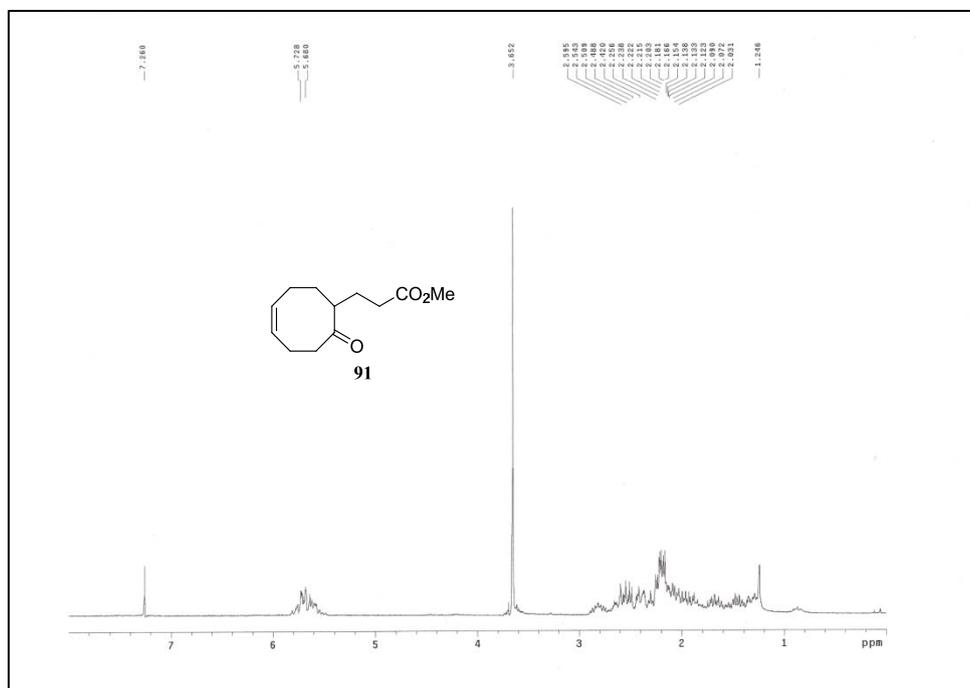




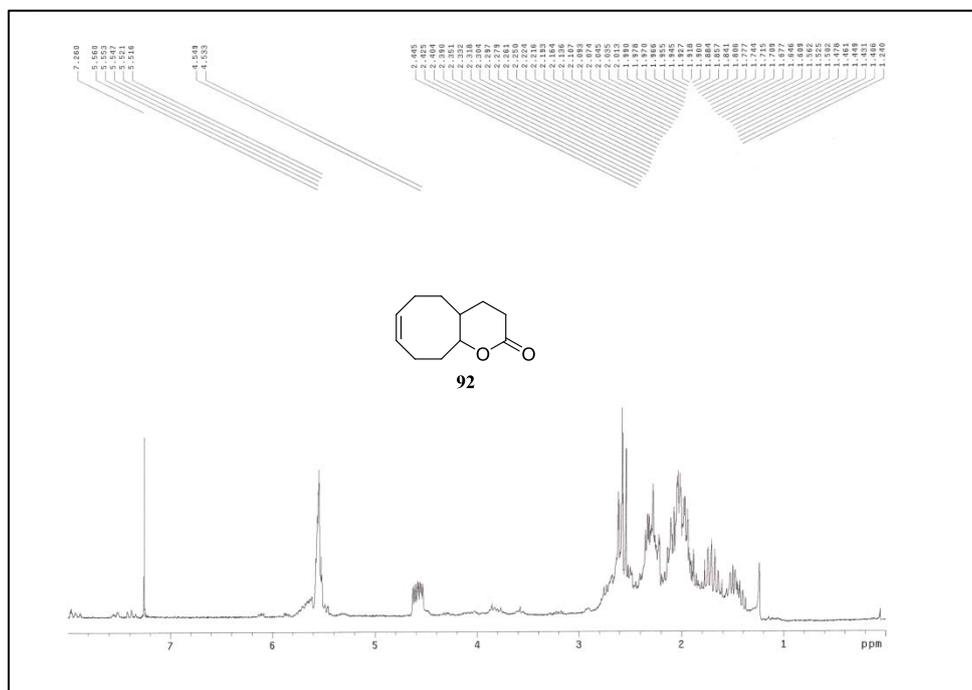




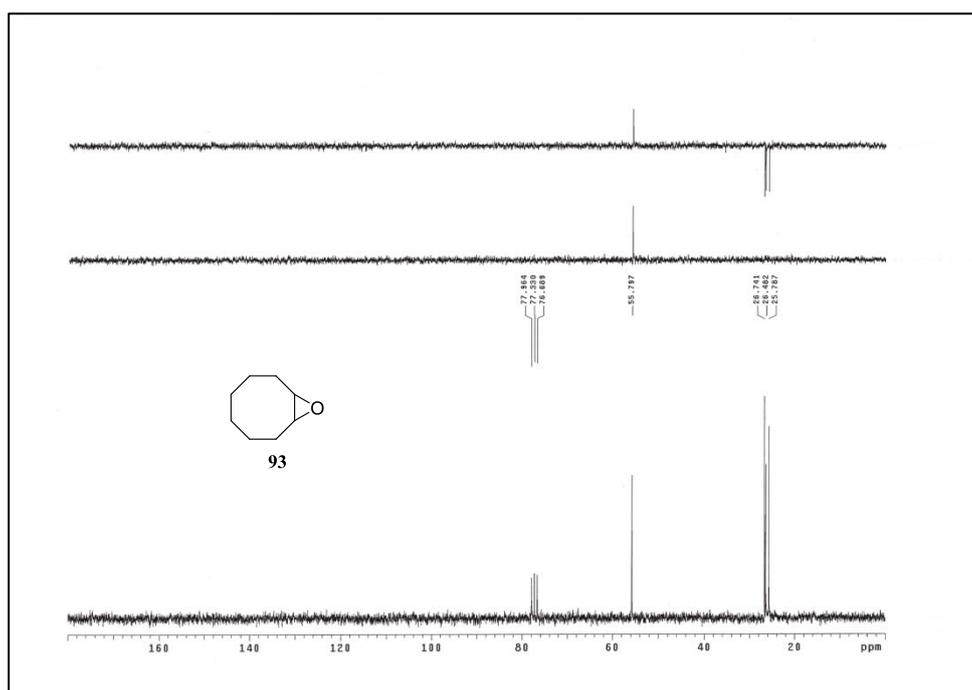
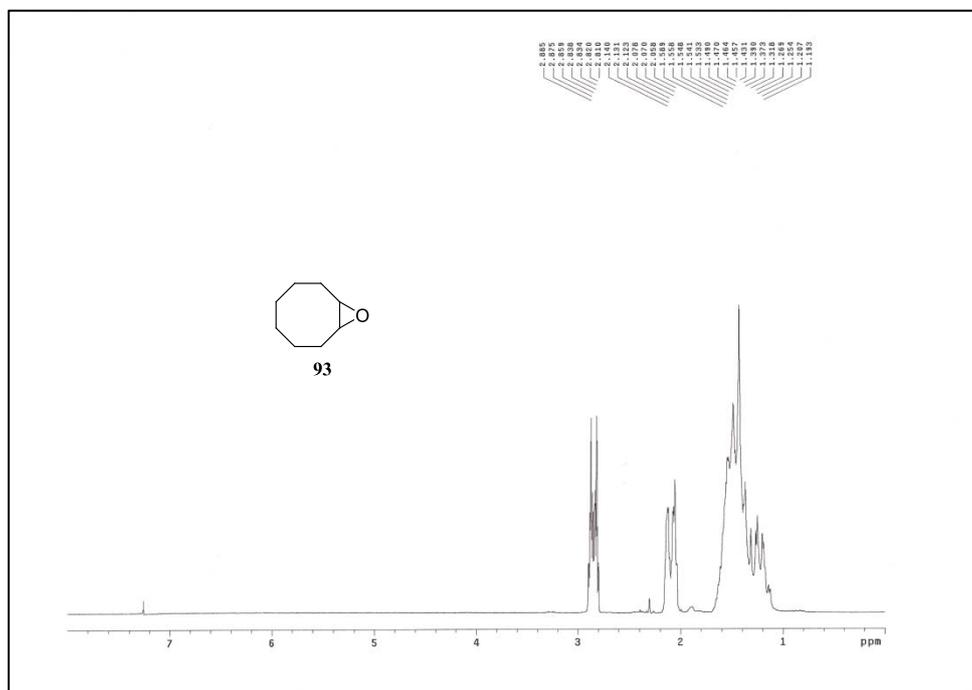
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



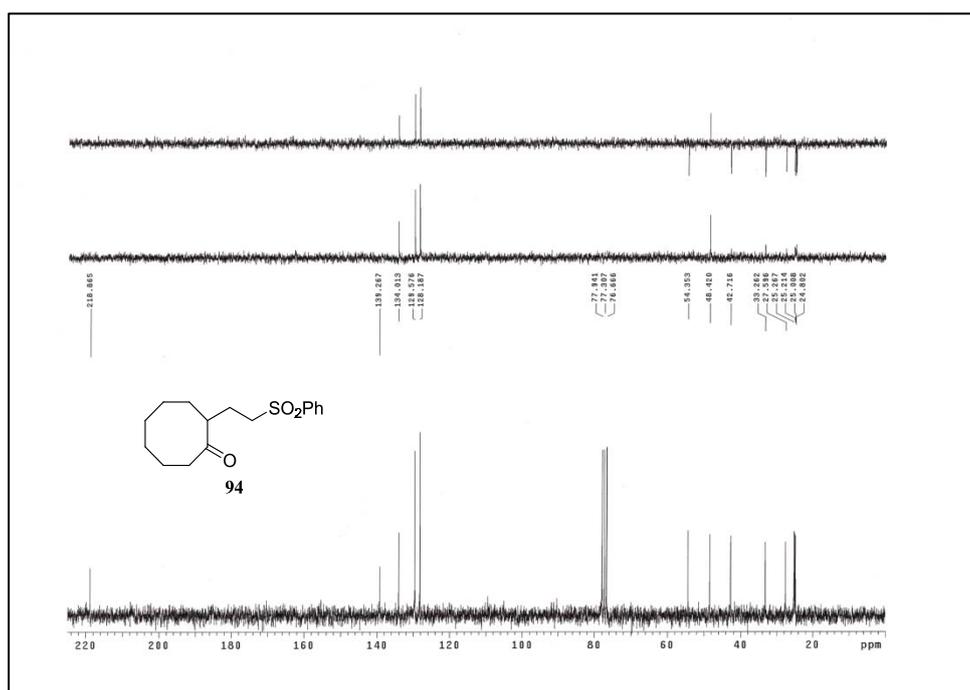
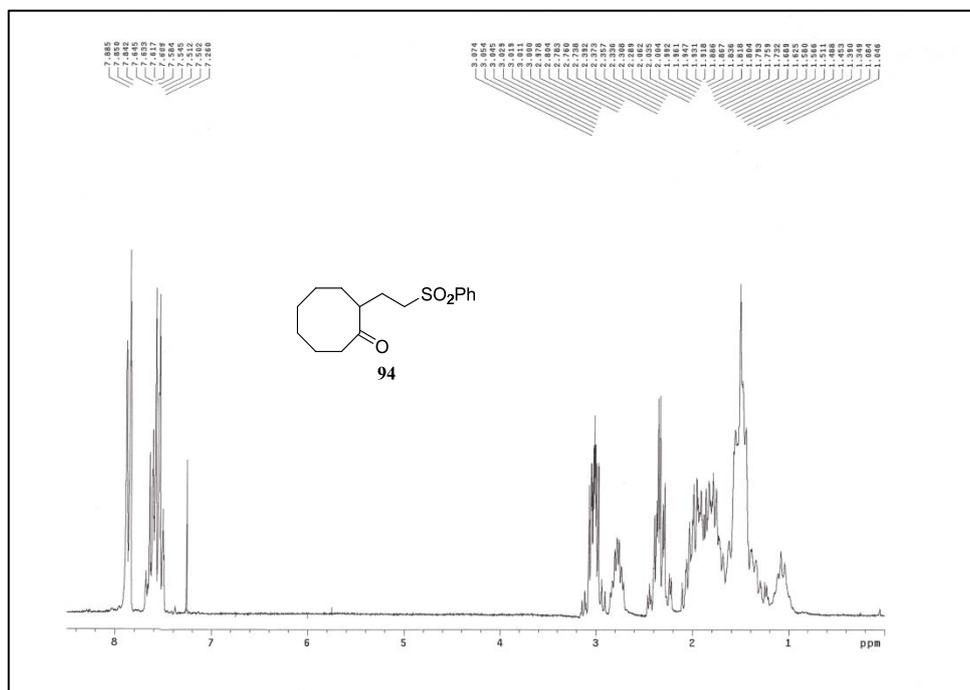
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



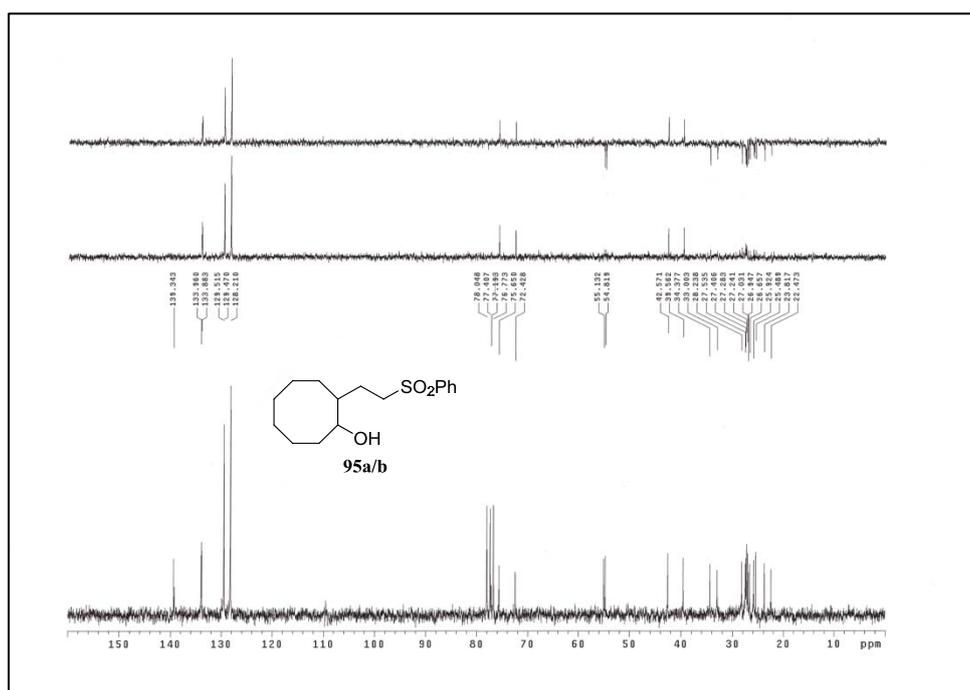
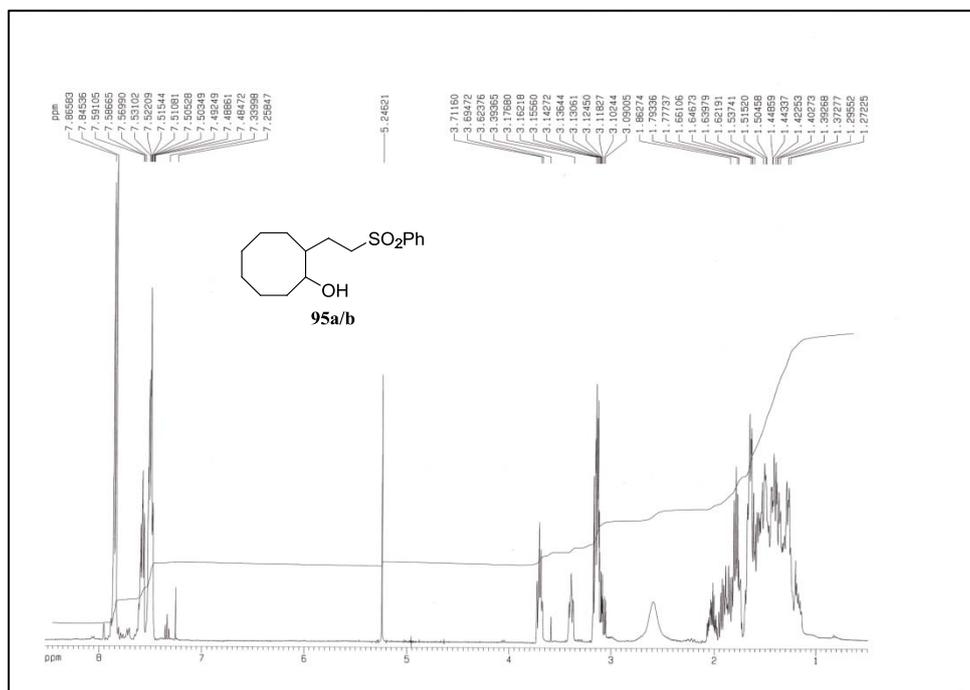
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



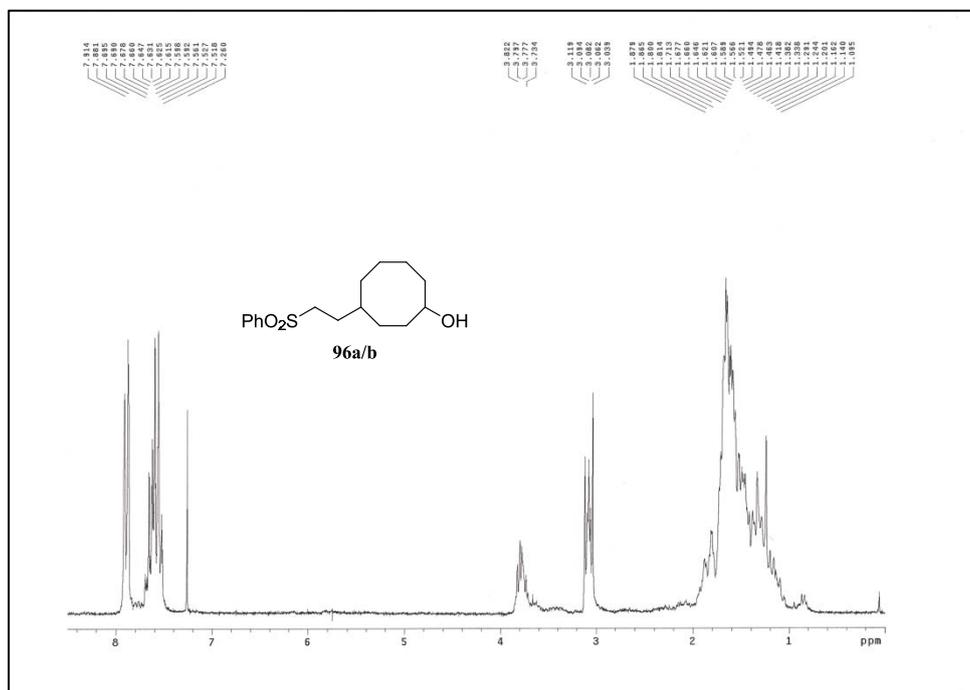
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

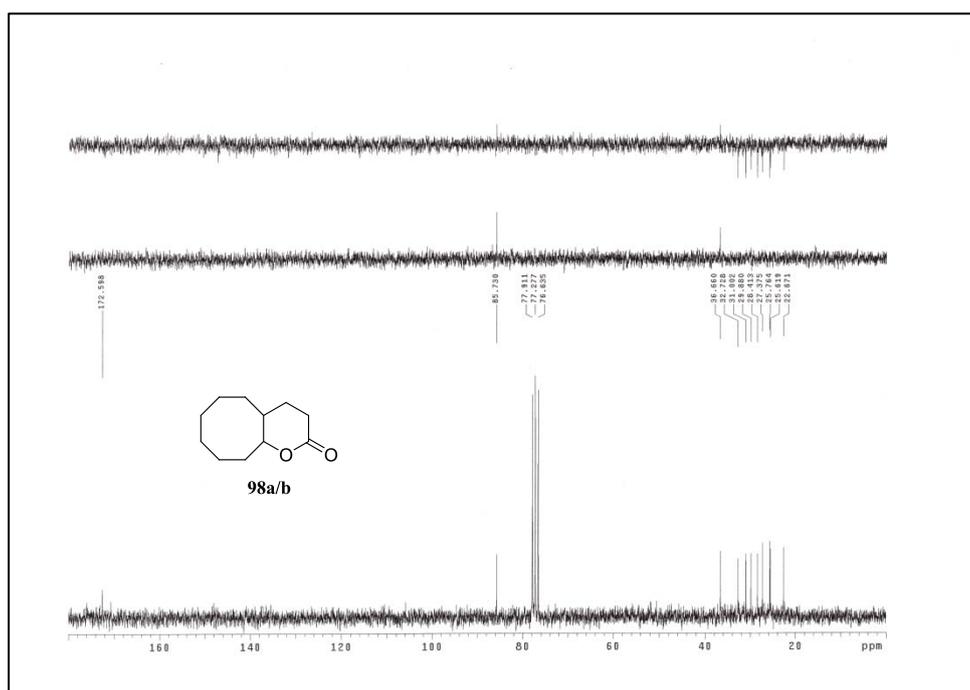
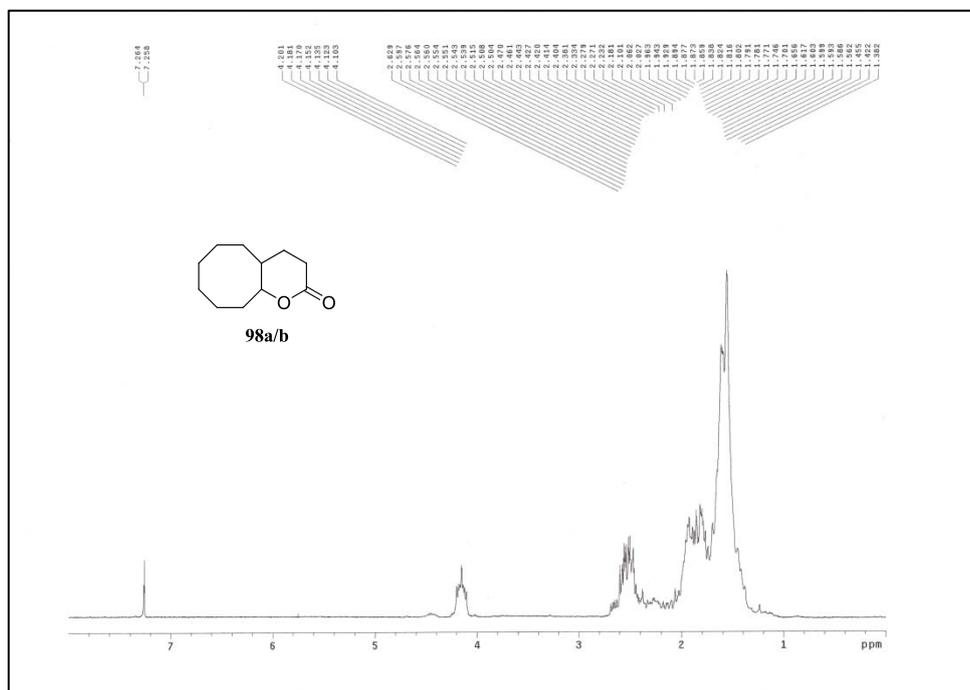


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

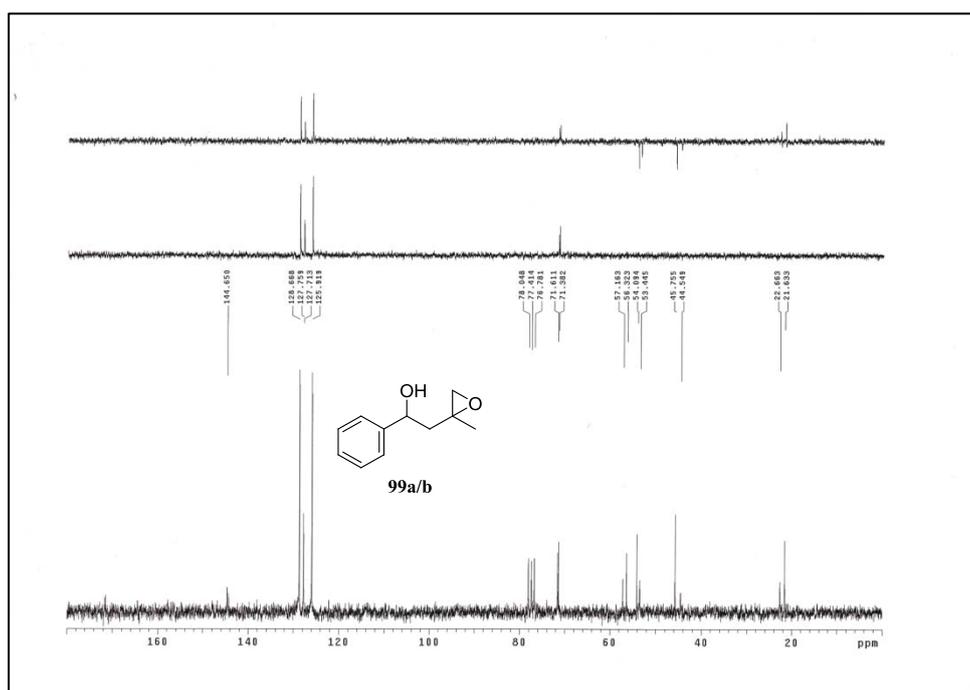
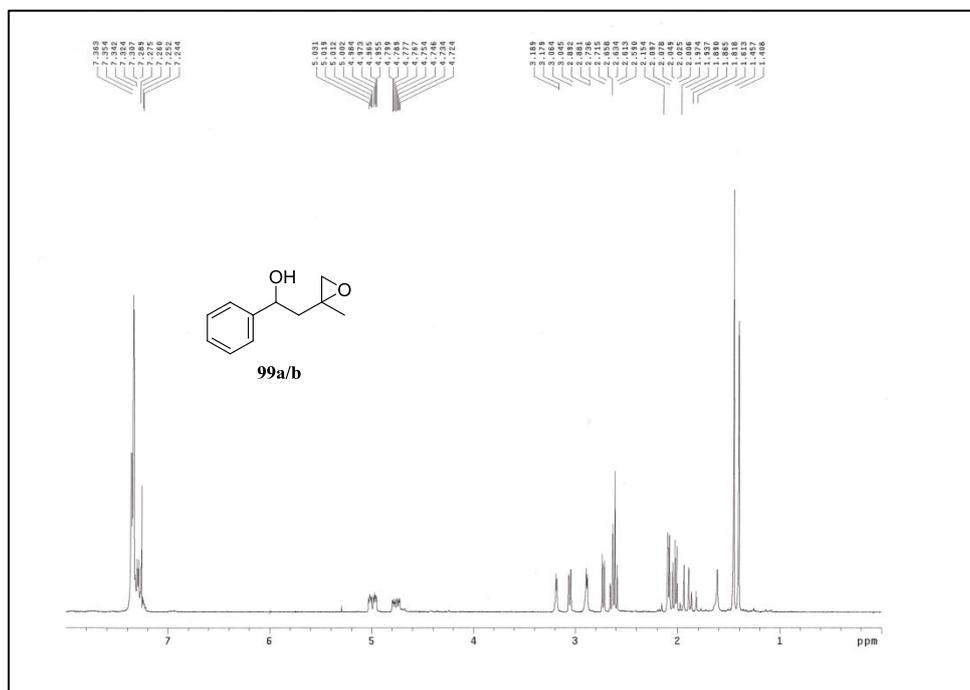




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



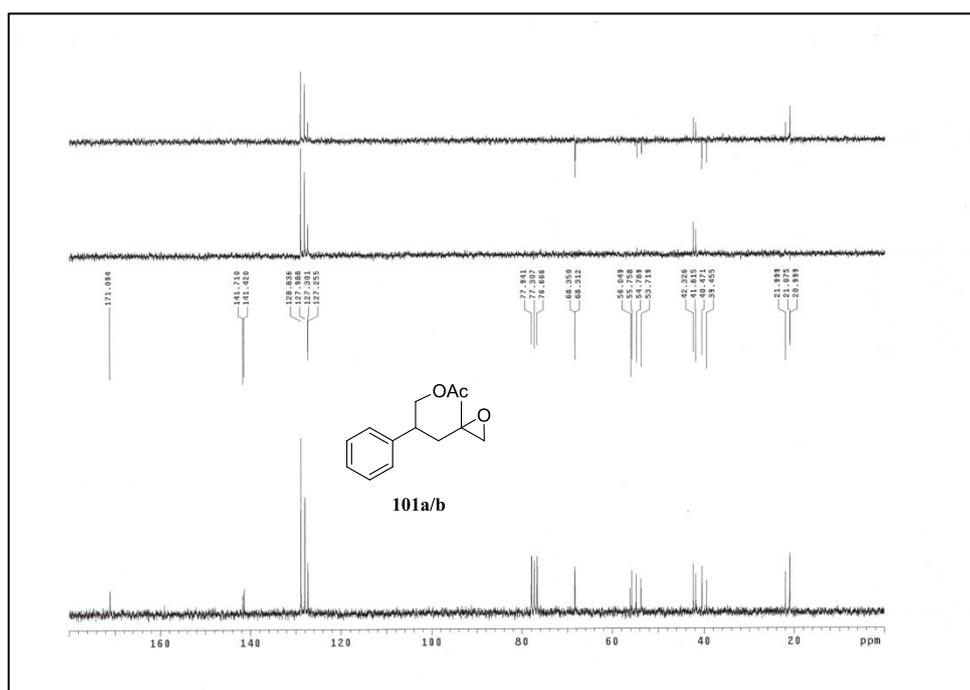
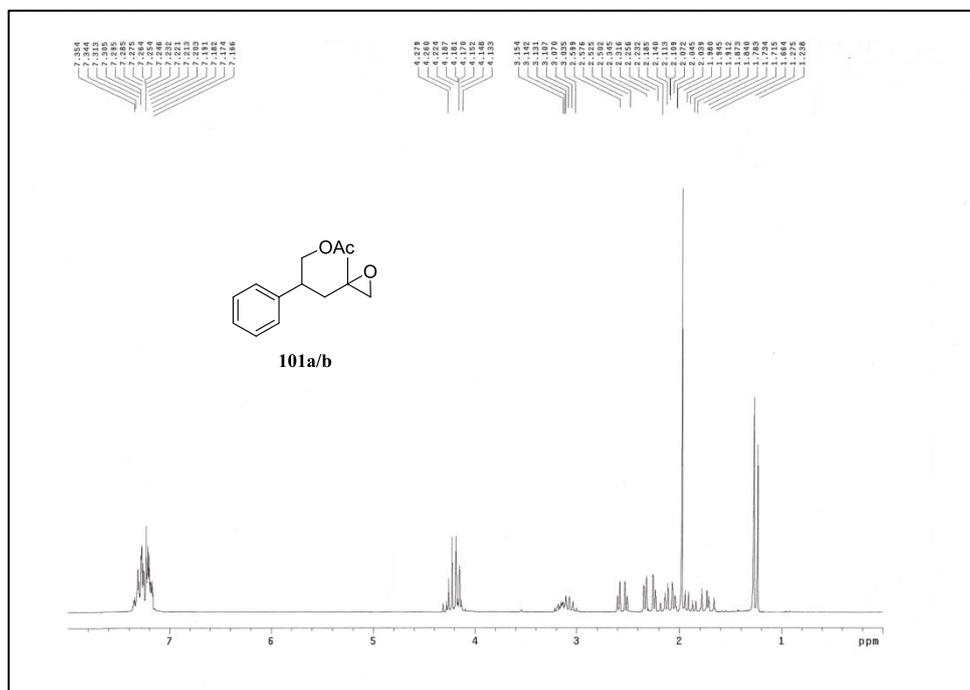
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



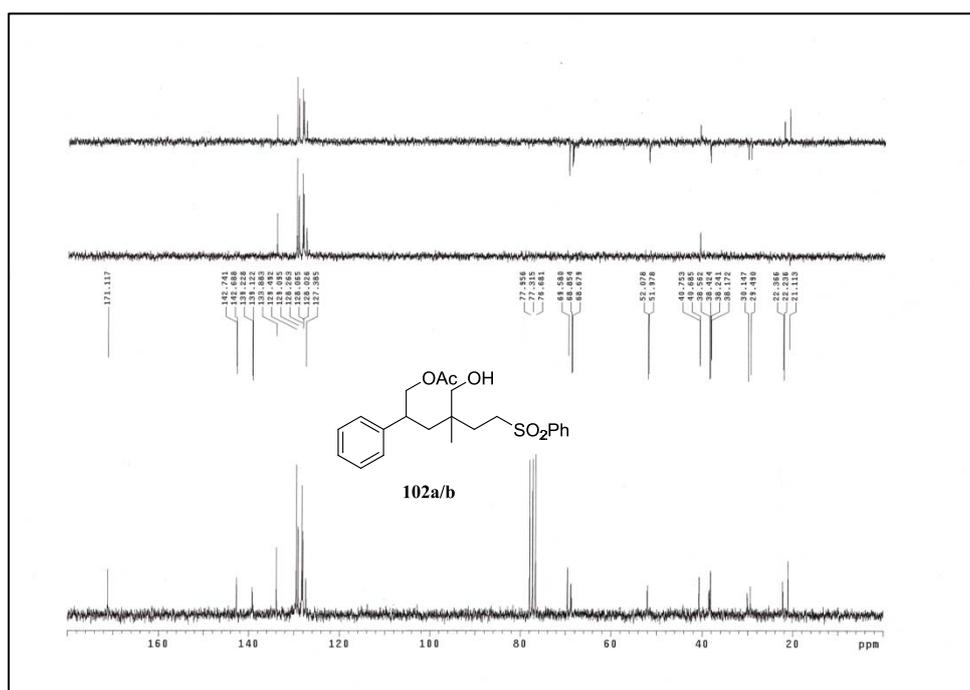
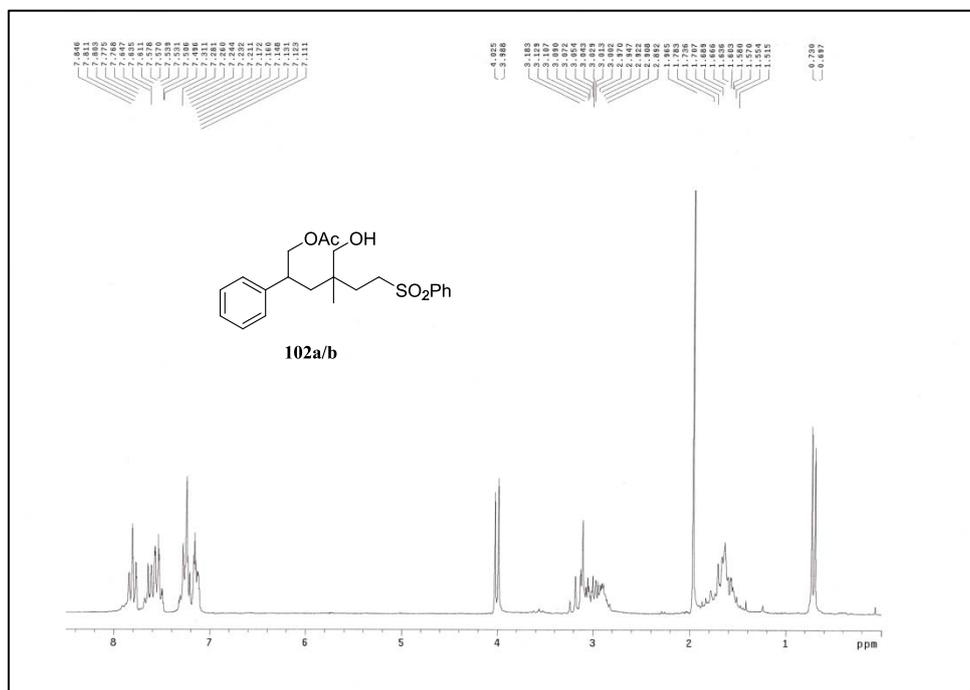




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

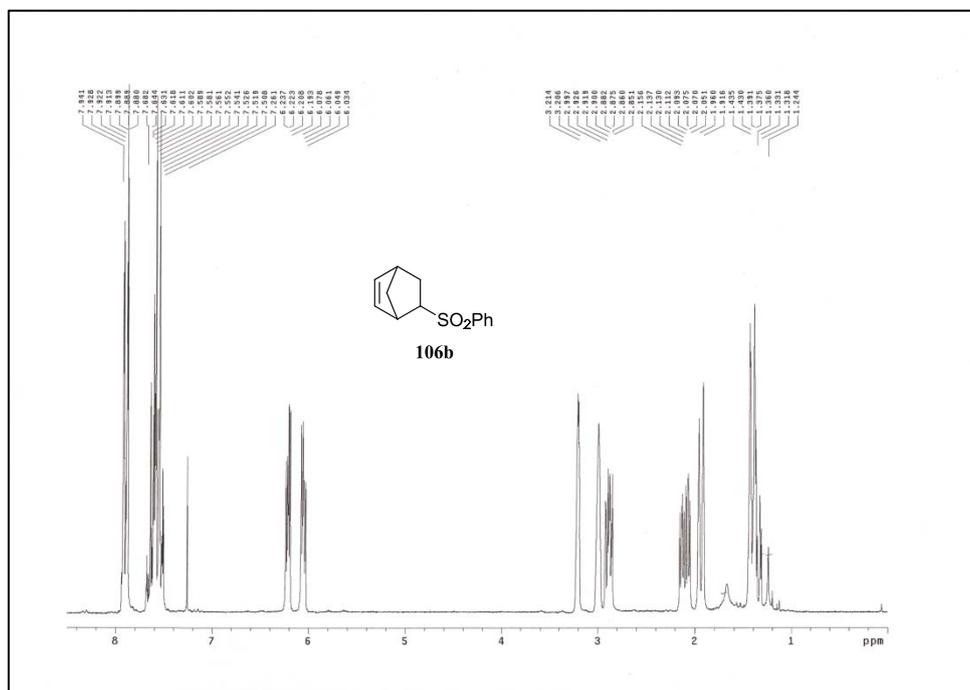


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



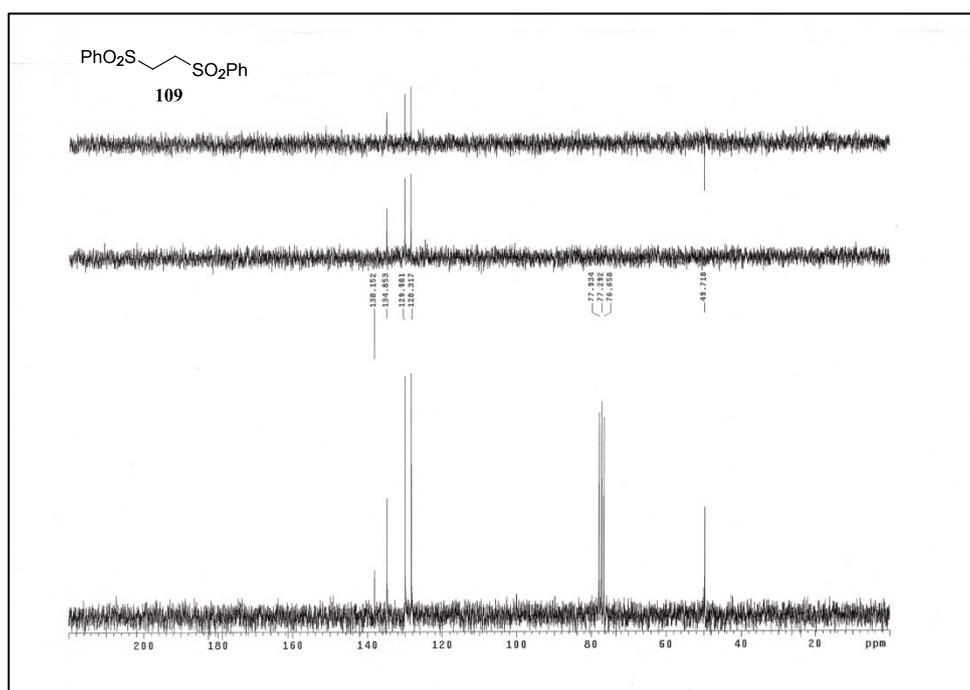
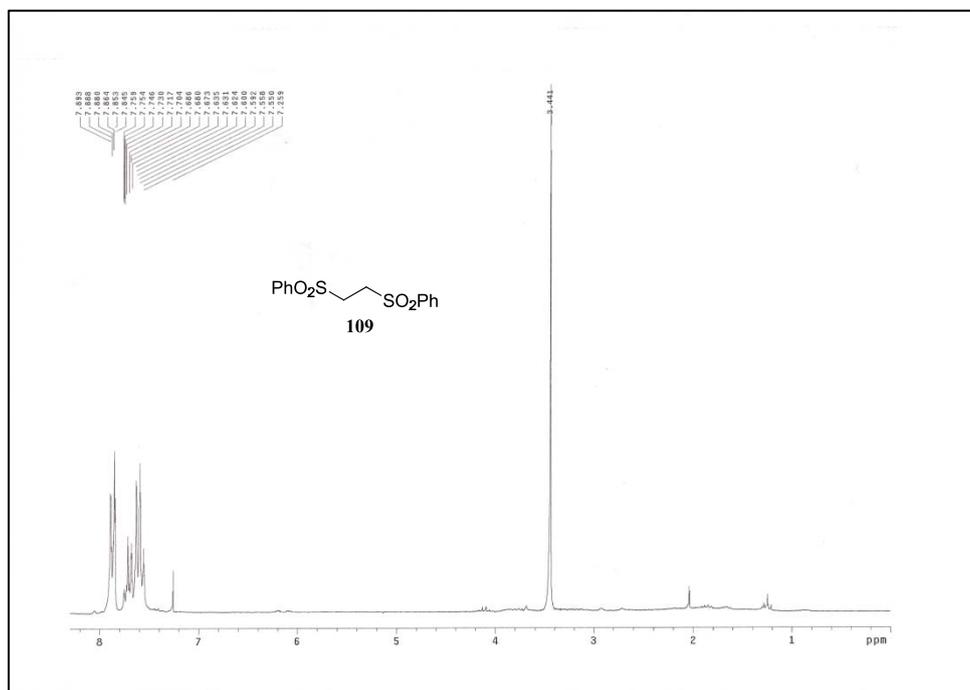


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

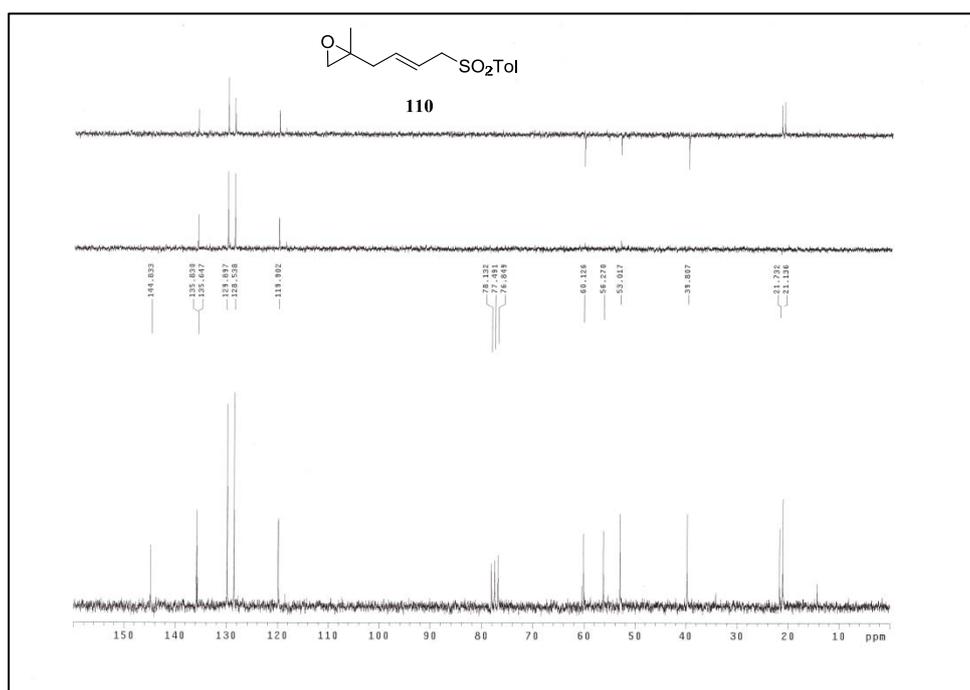
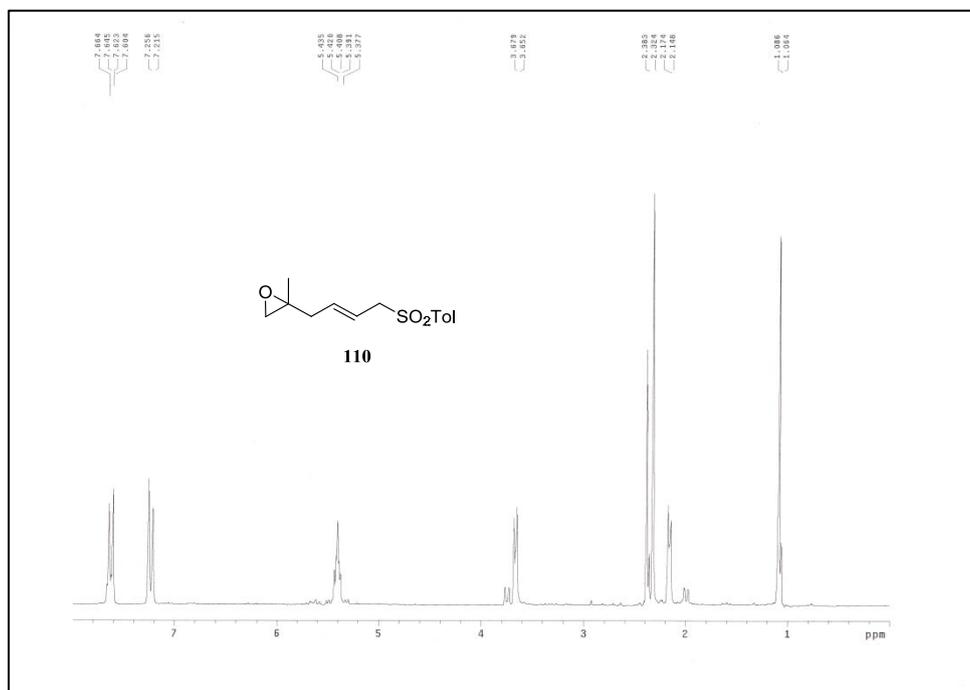




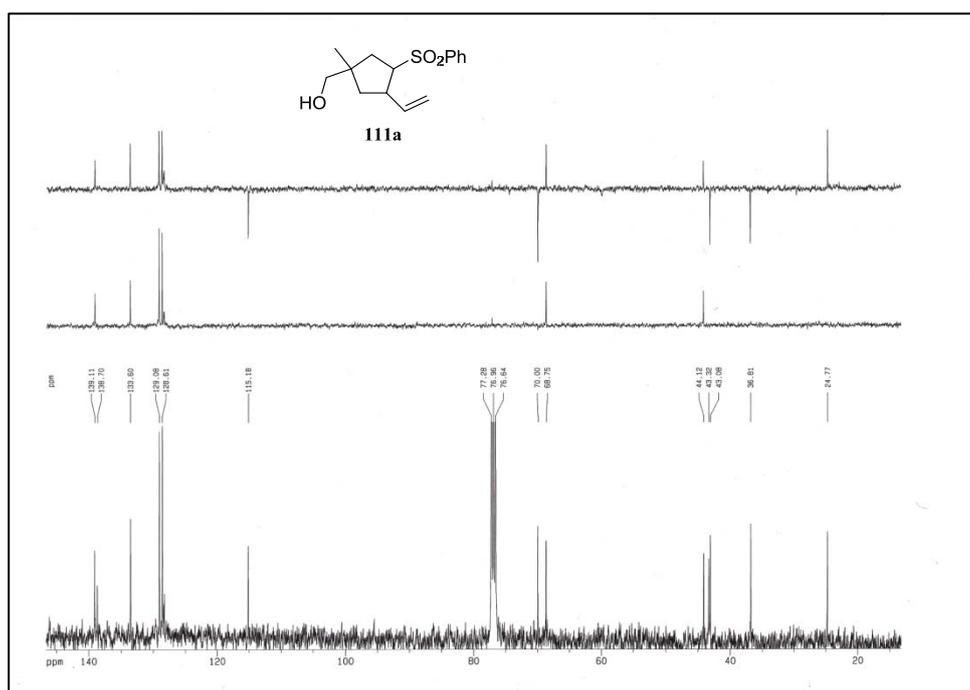
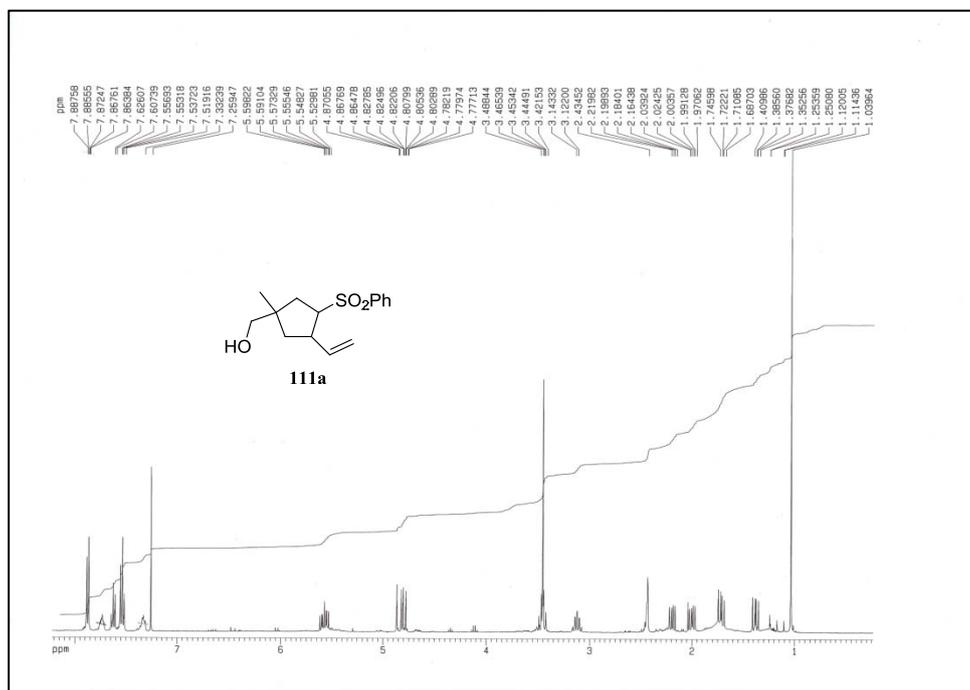
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



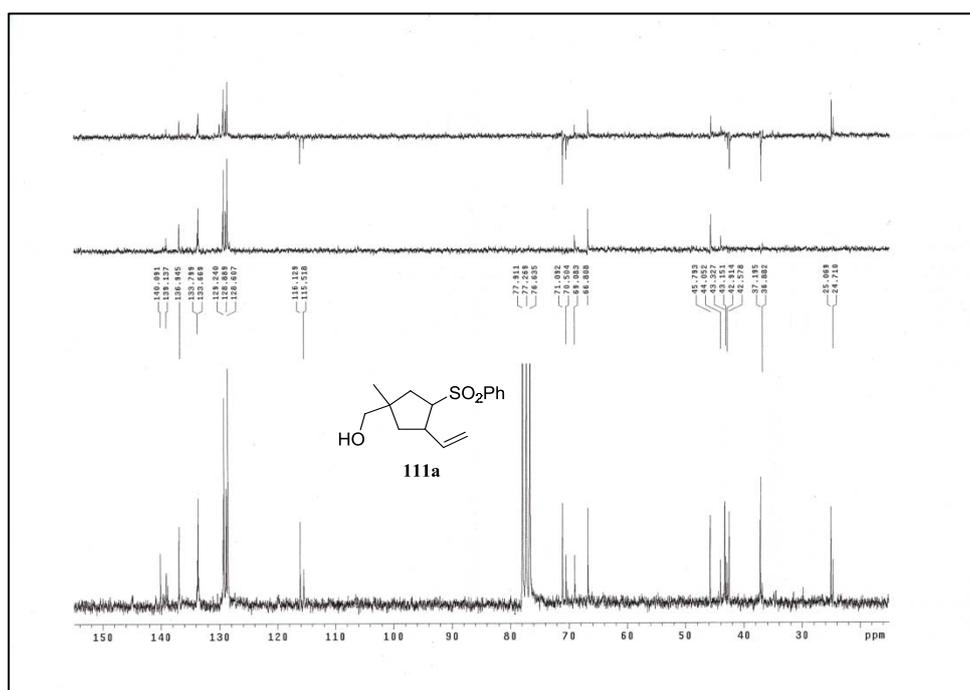
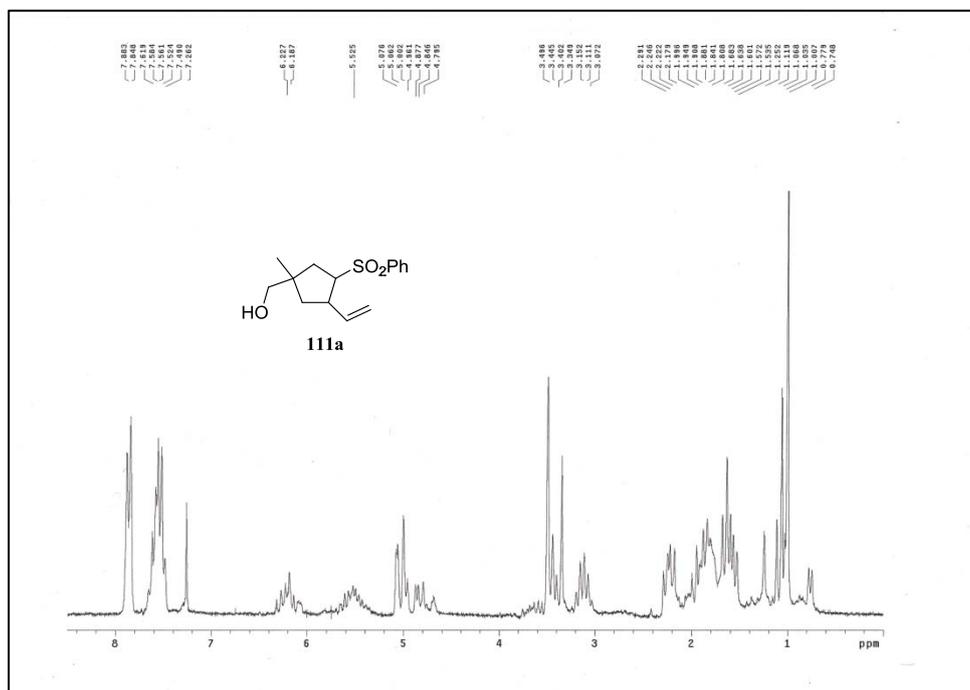
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



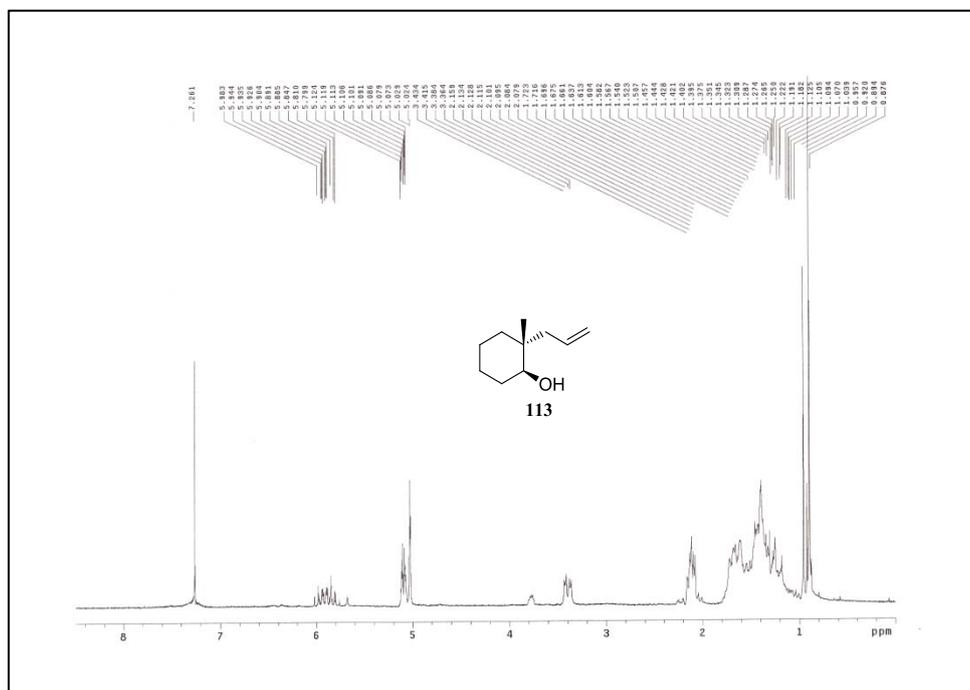
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

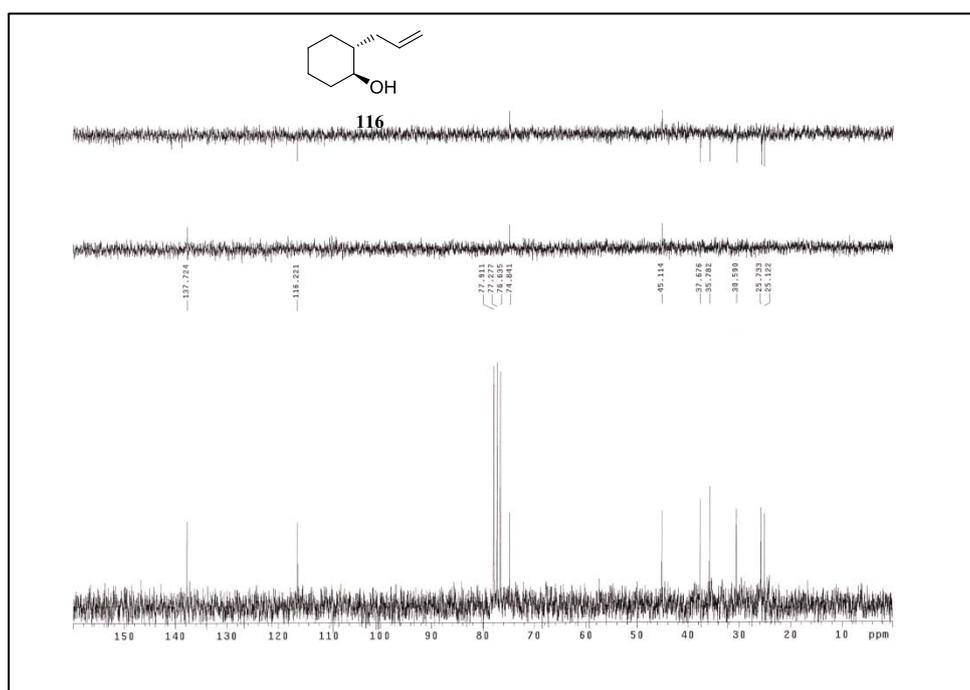
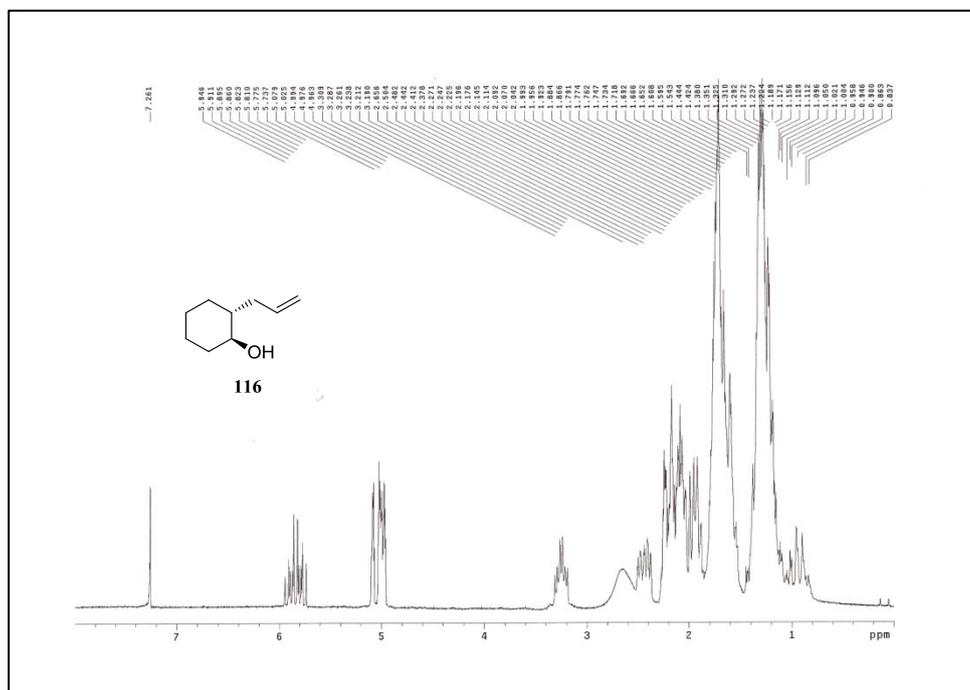


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$





Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

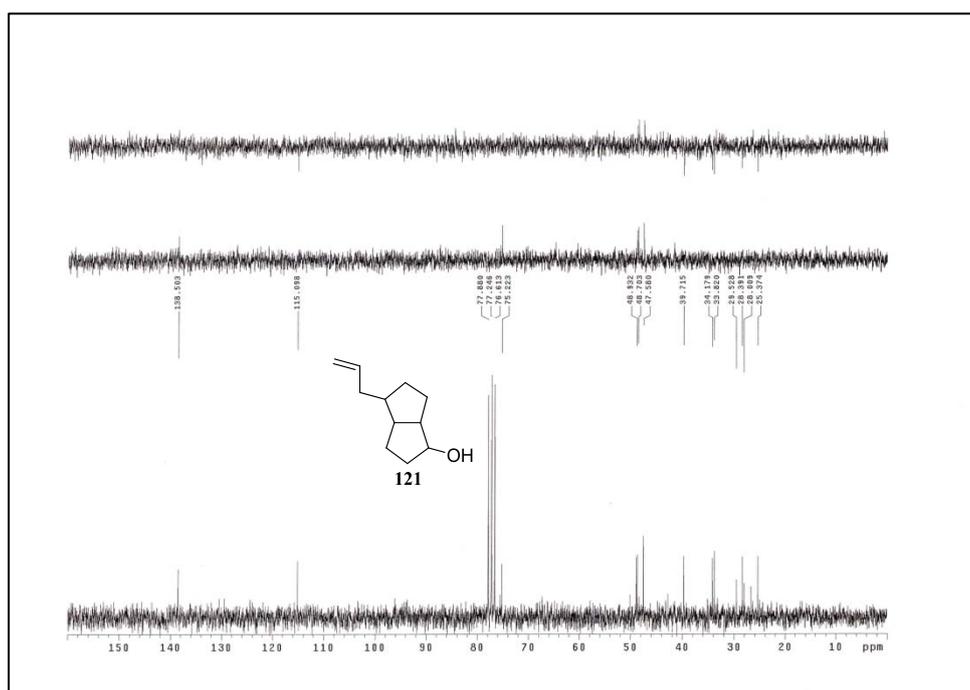
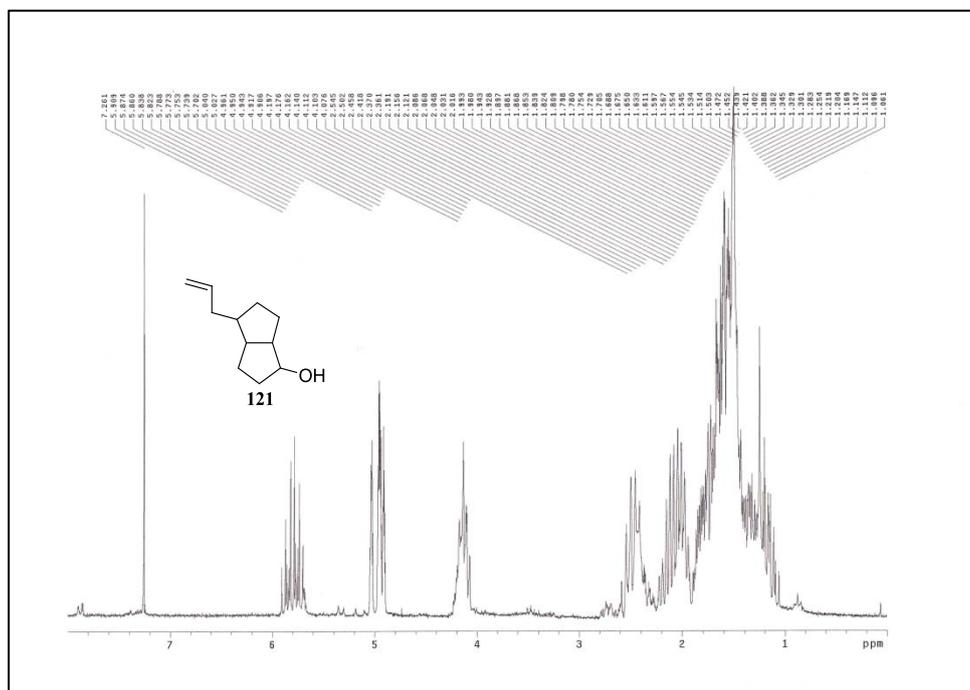




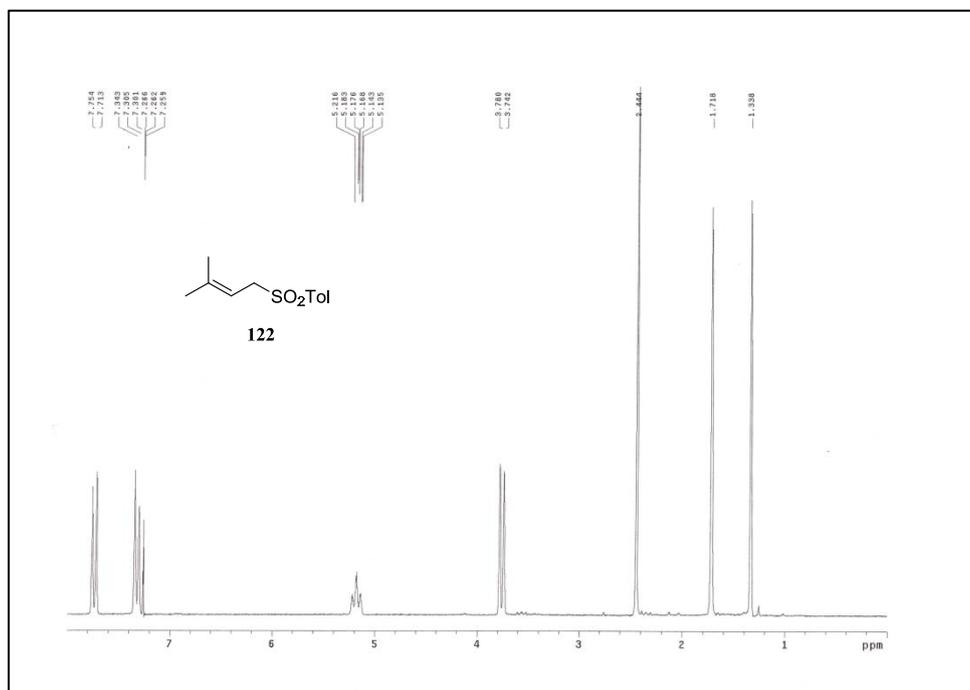




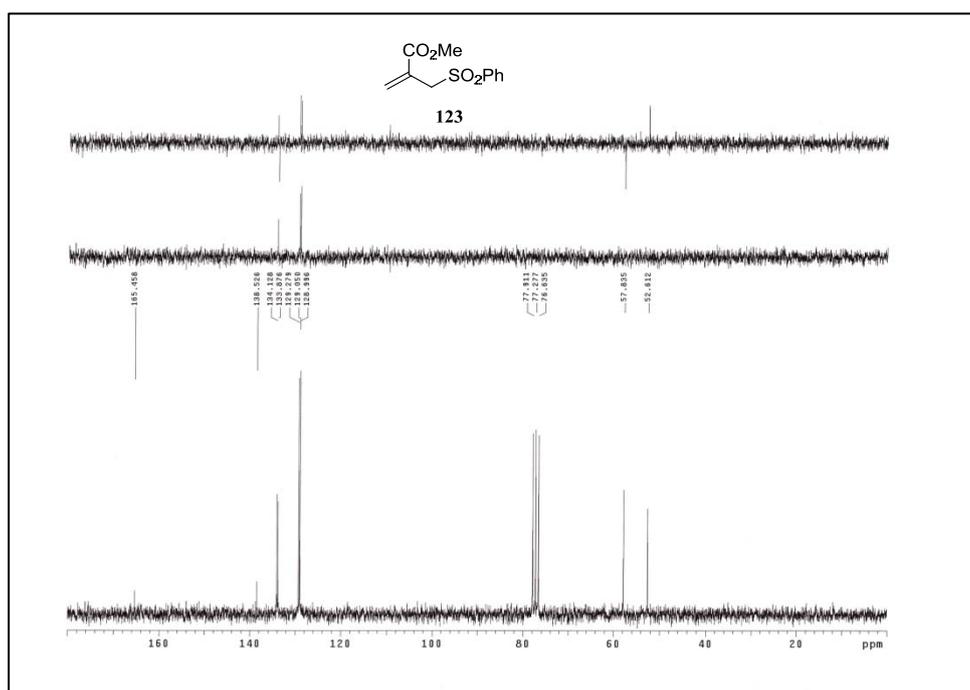
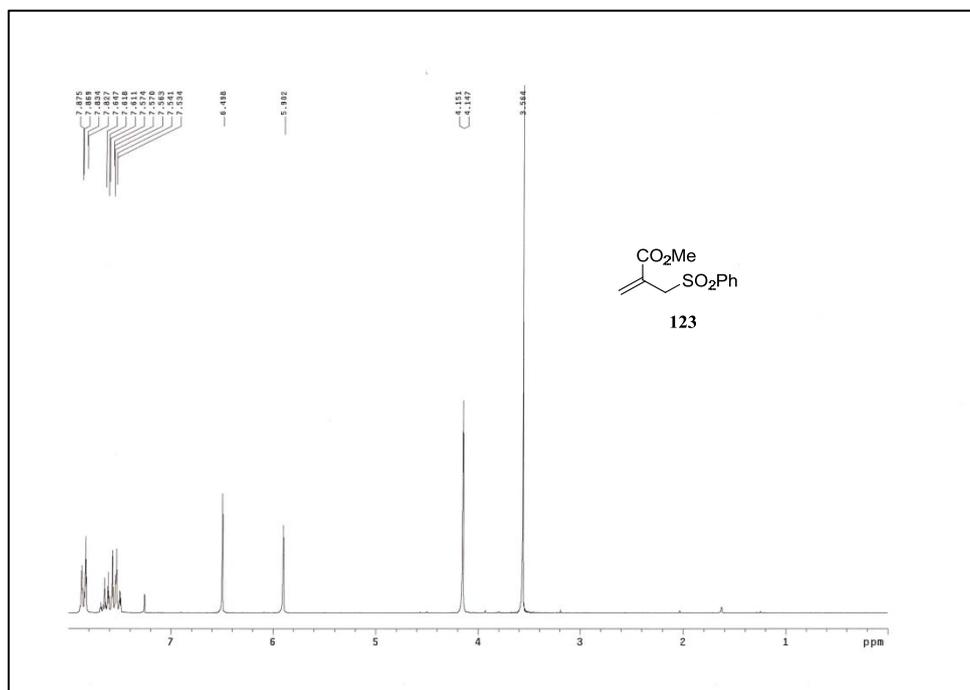
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



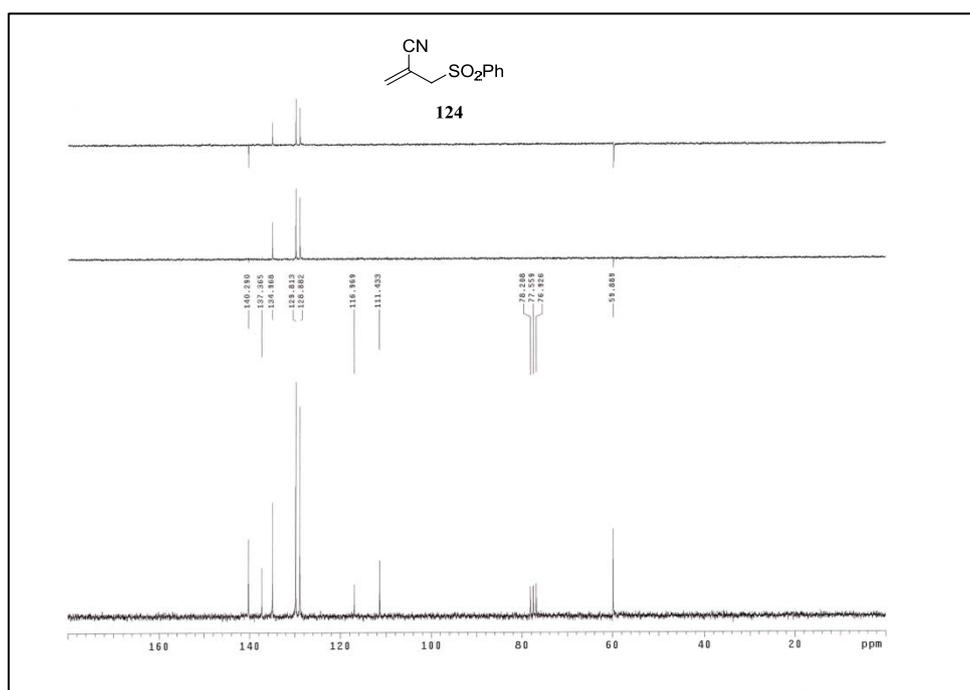
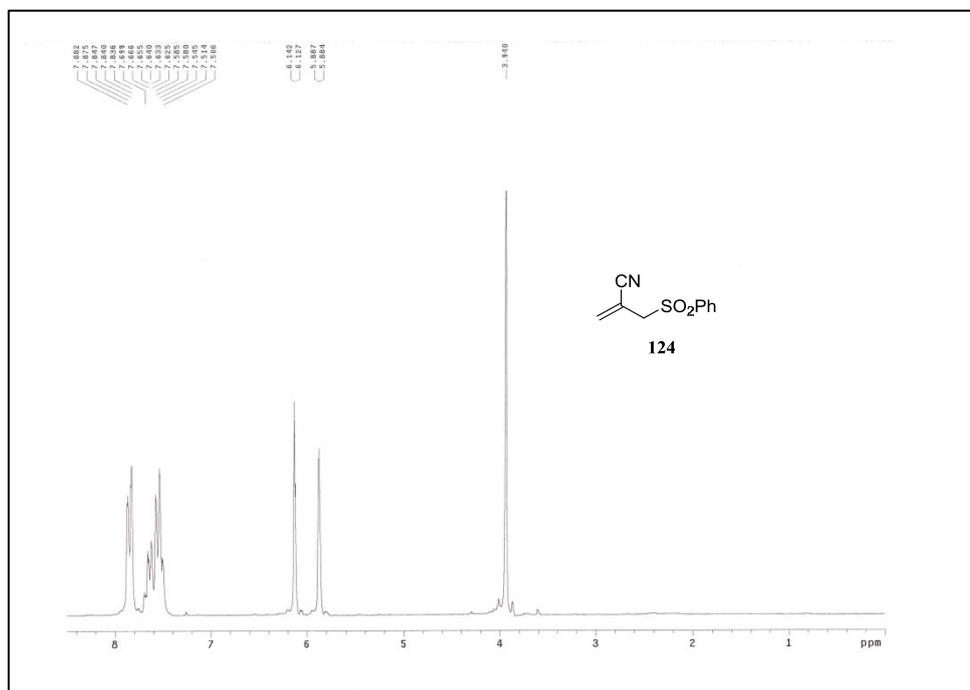
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



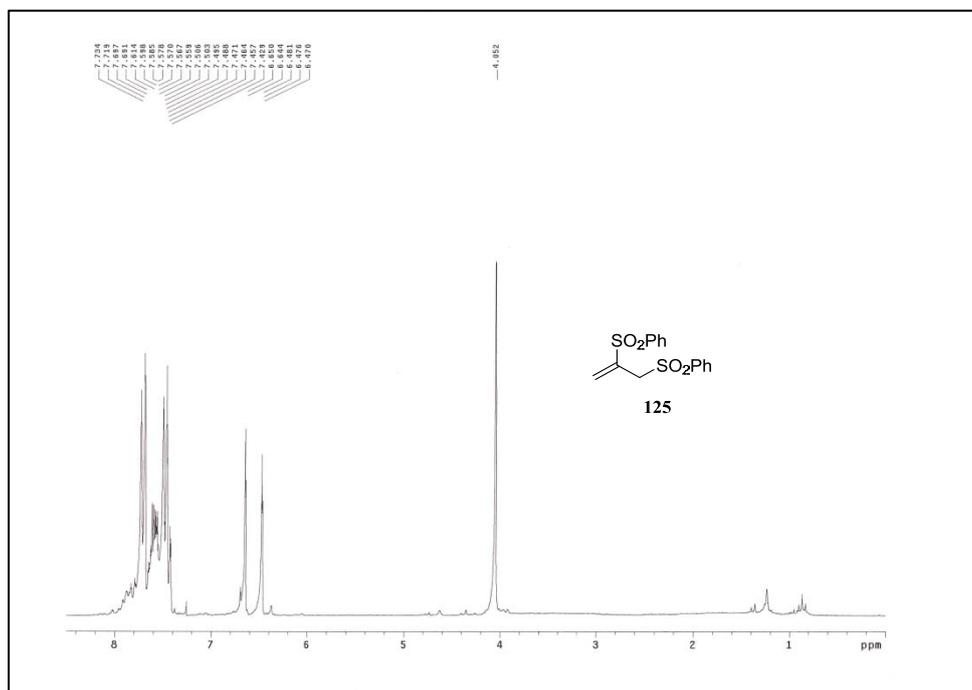
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

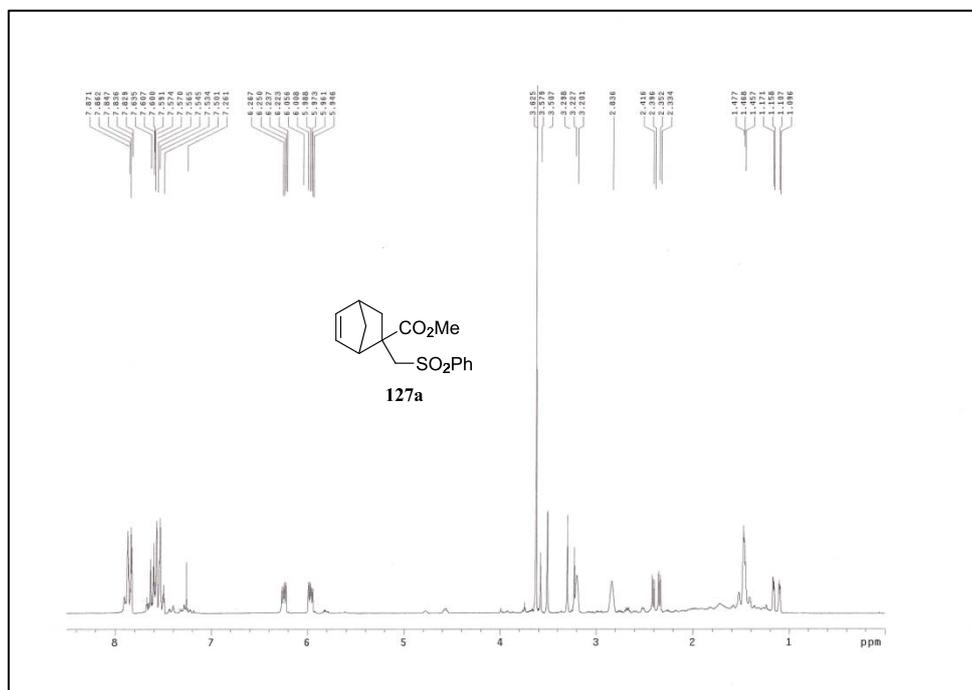


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

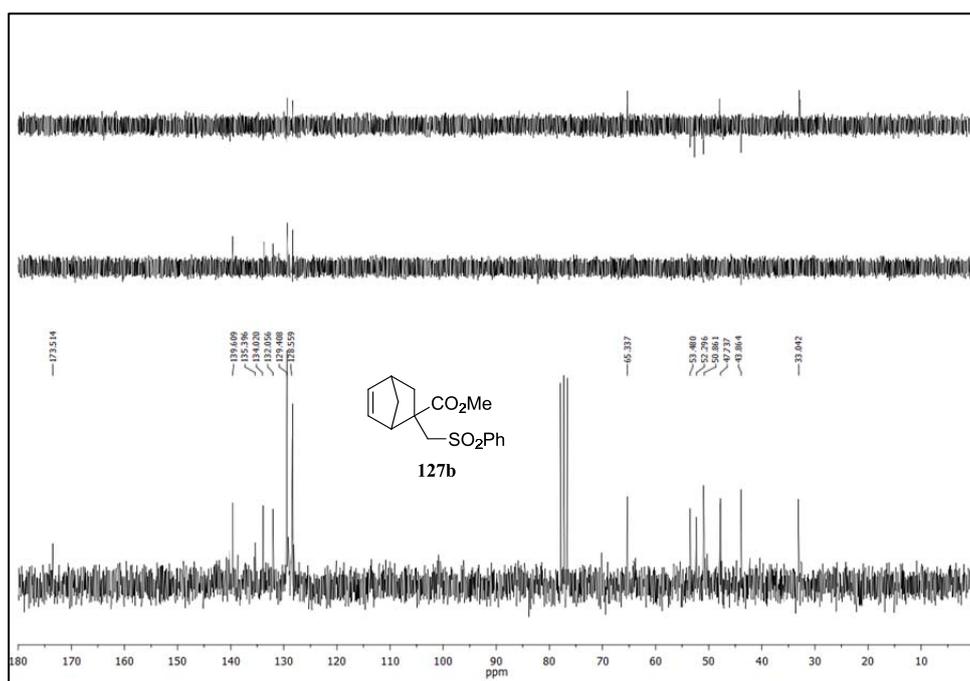
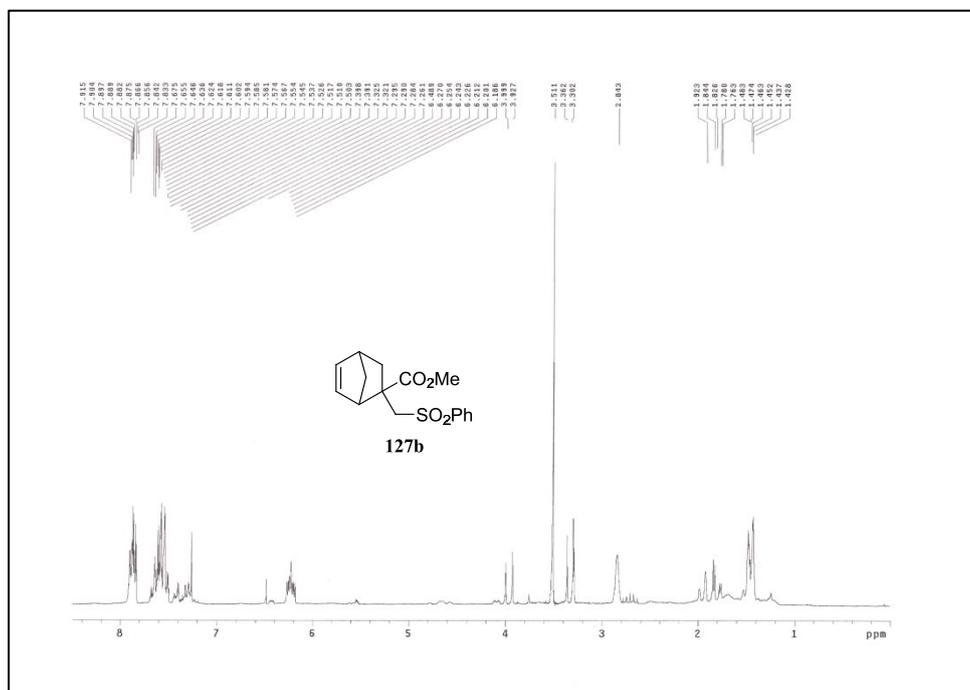




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

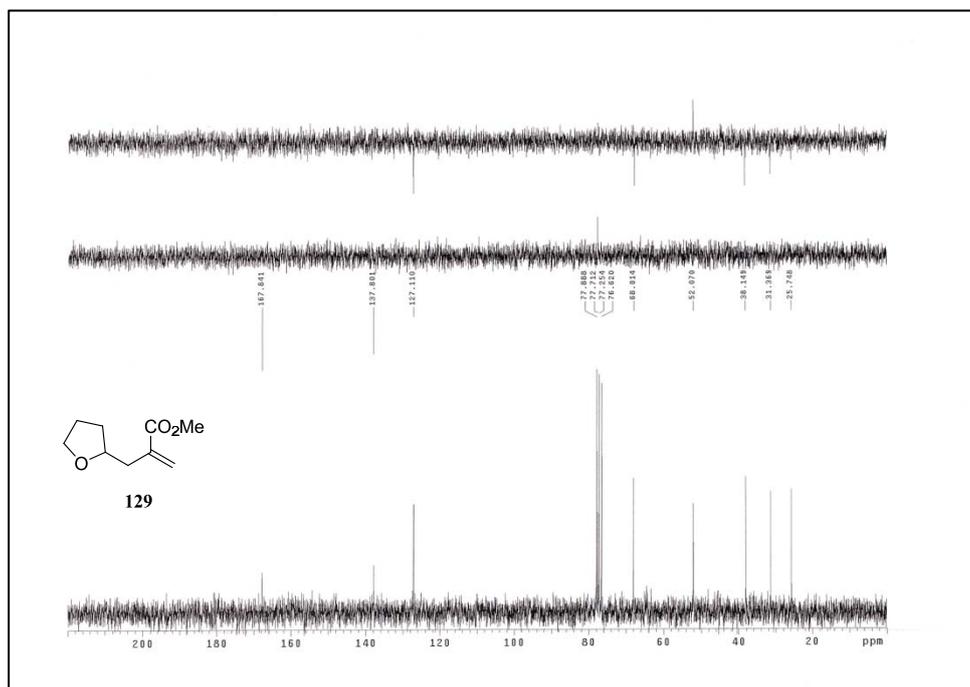
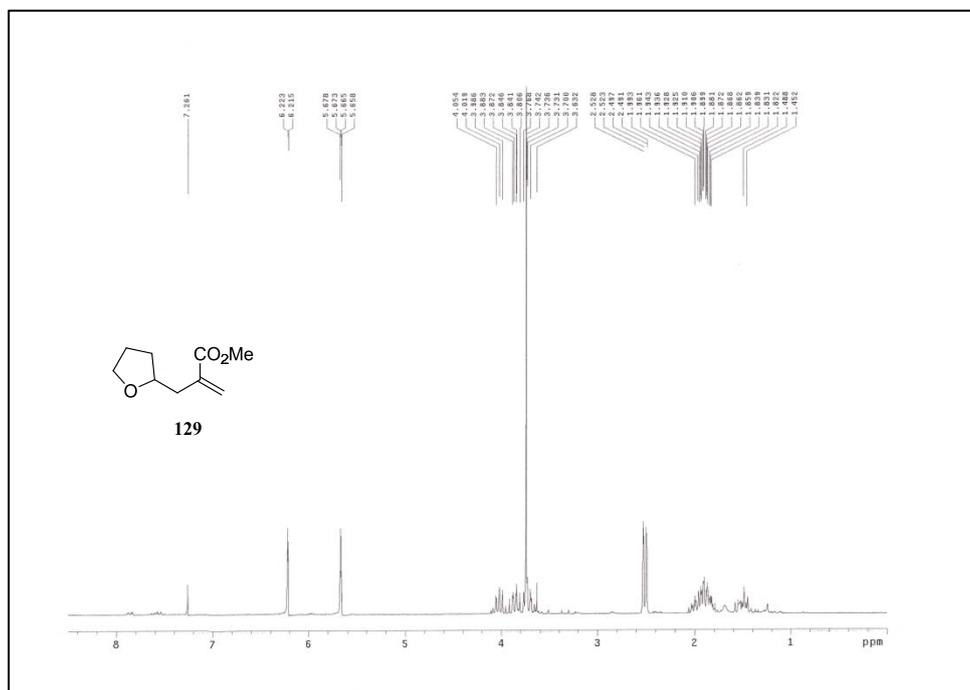


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

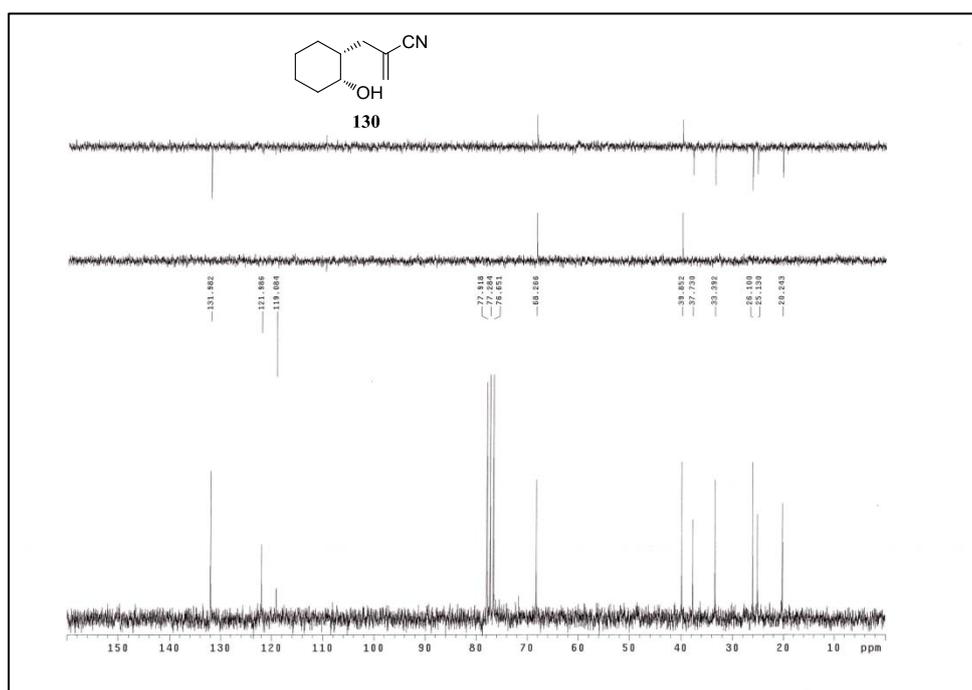
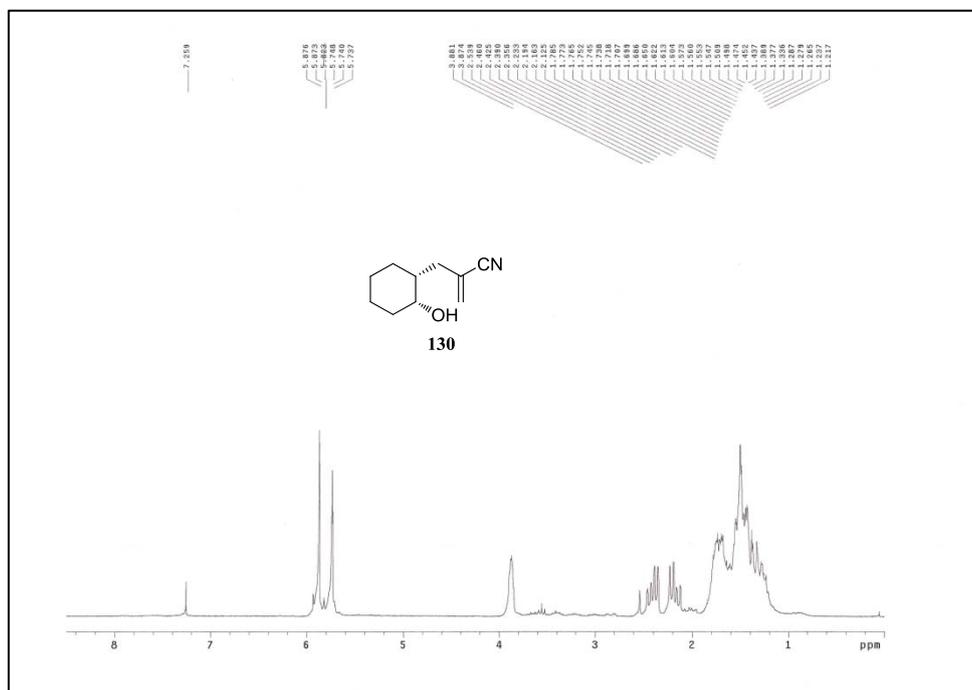




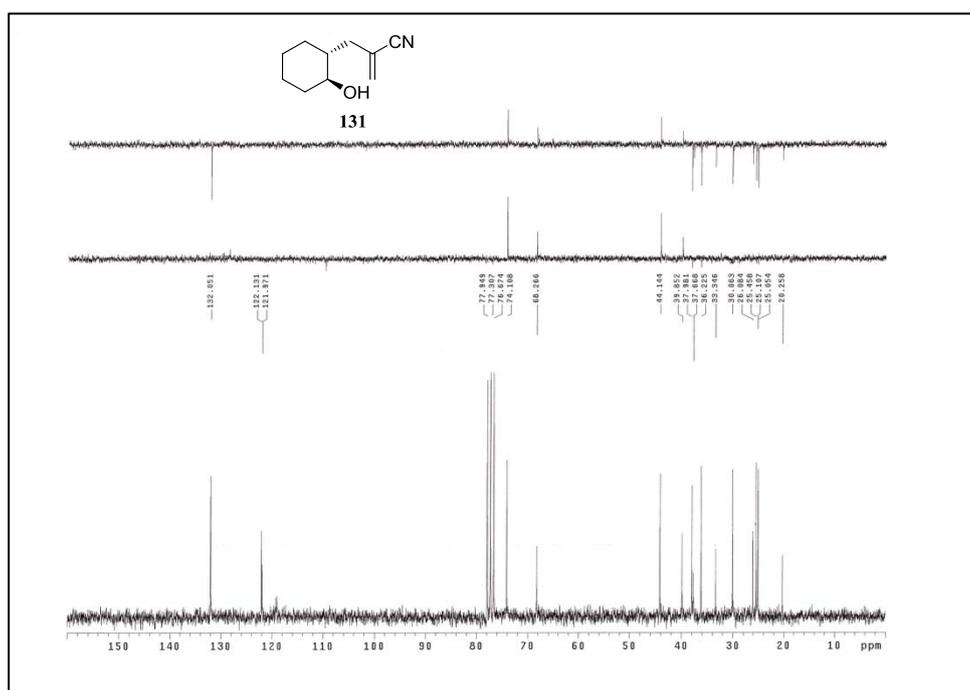
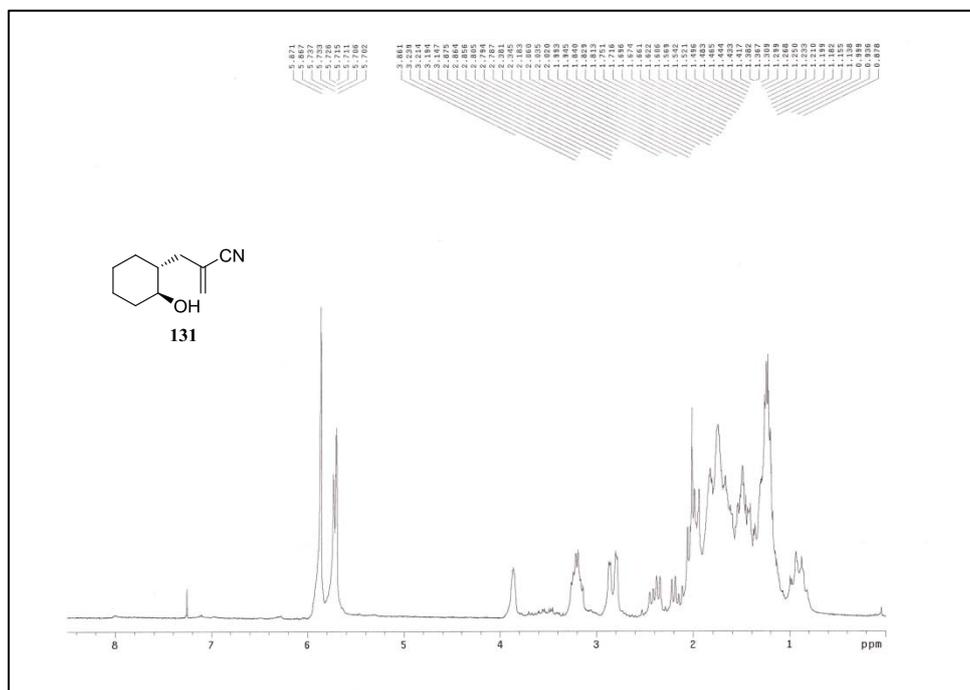
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



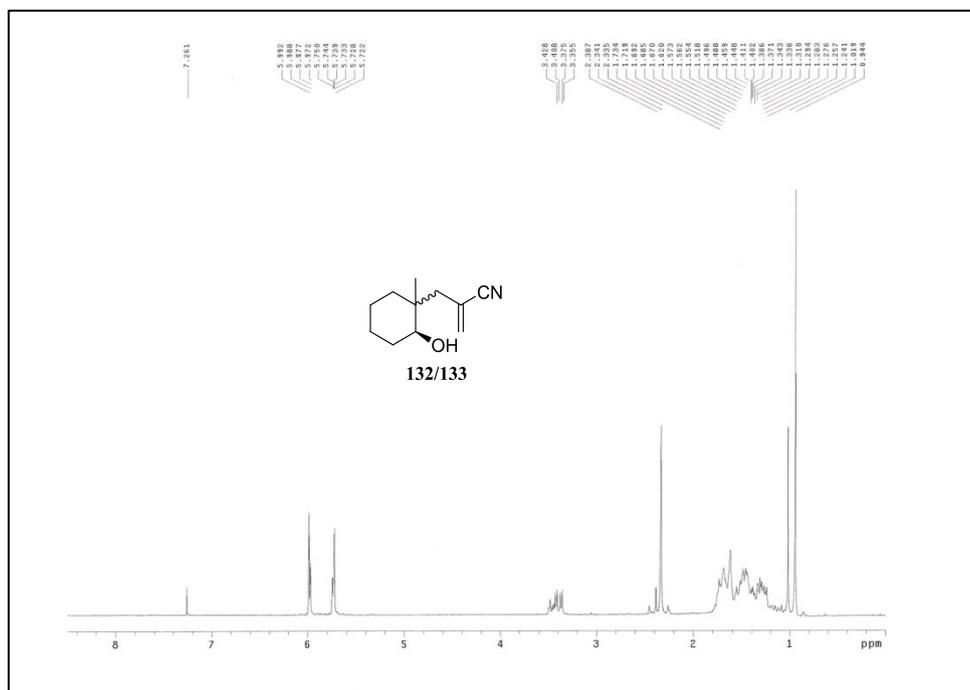
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



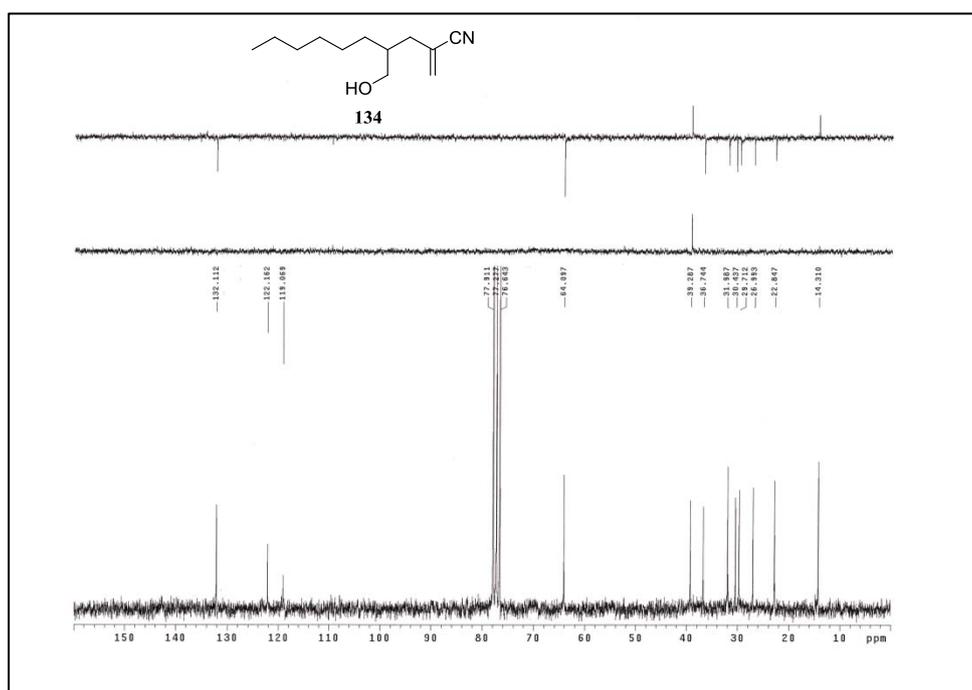
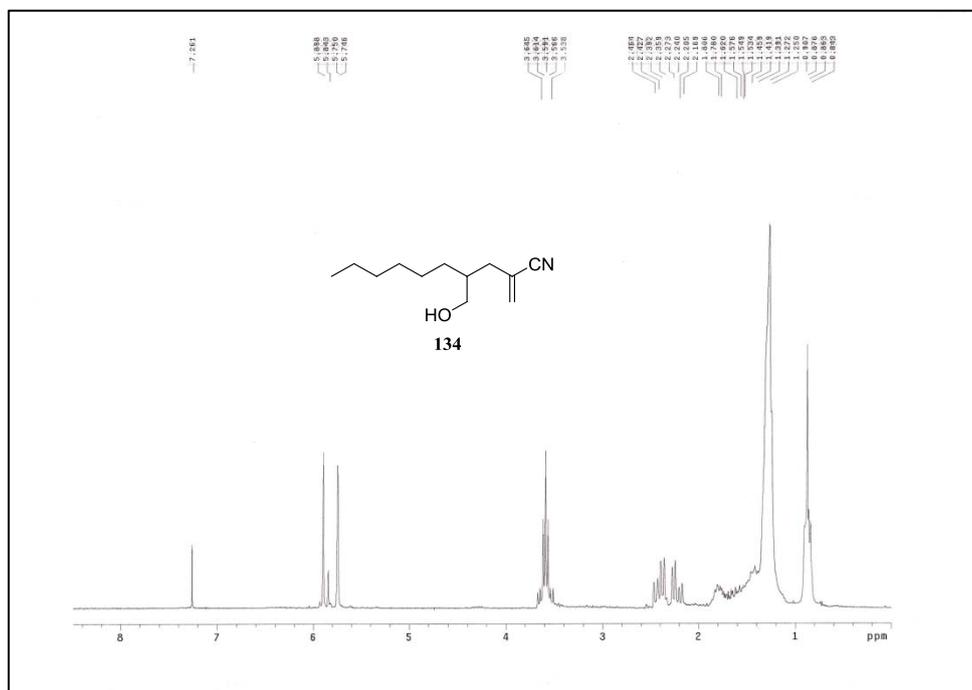
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

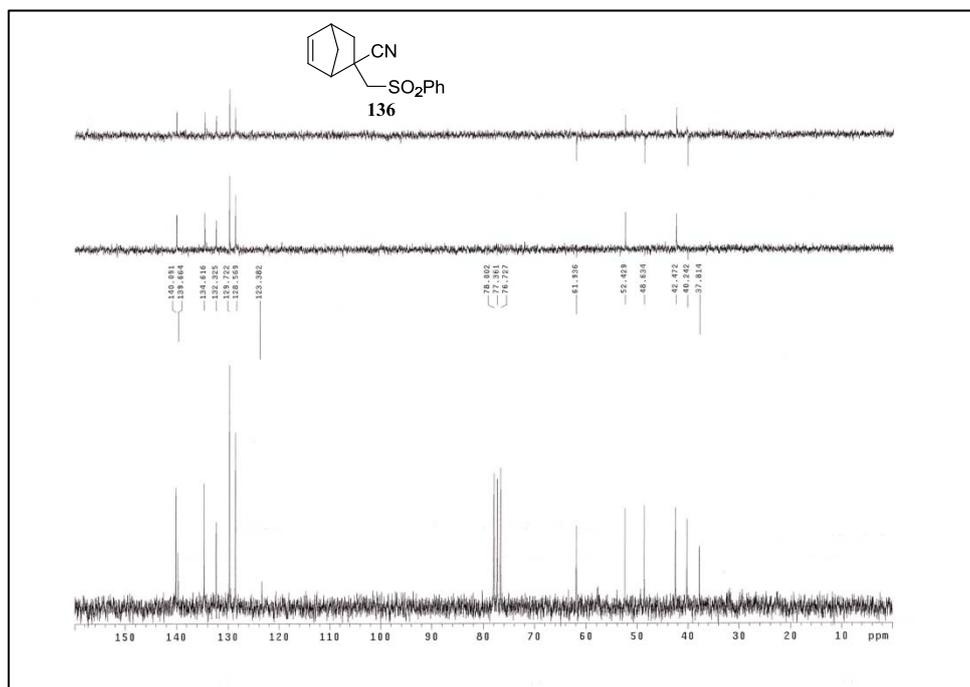
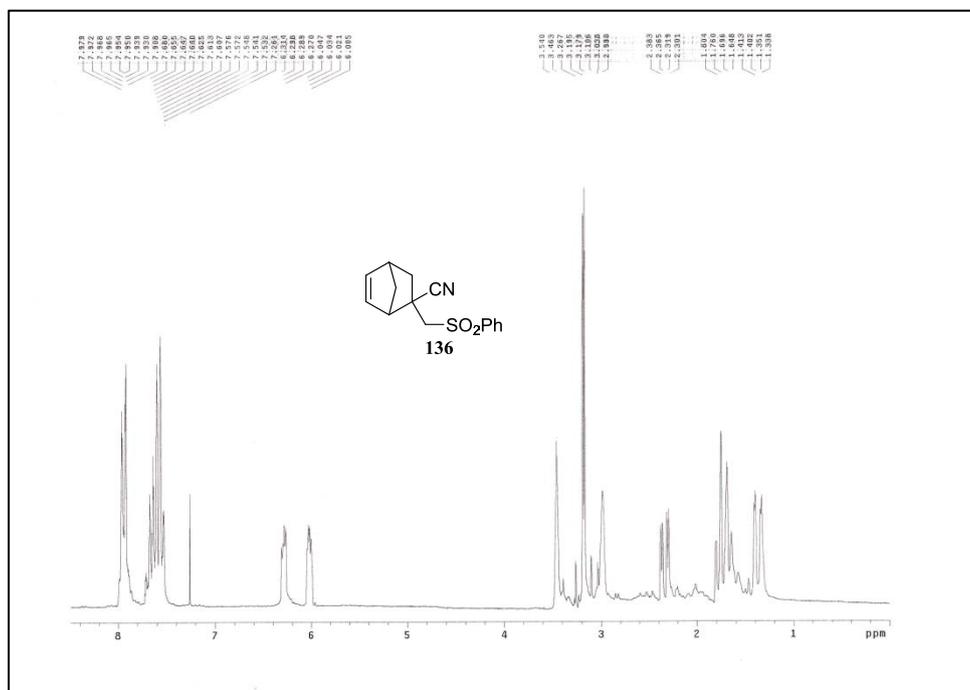


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



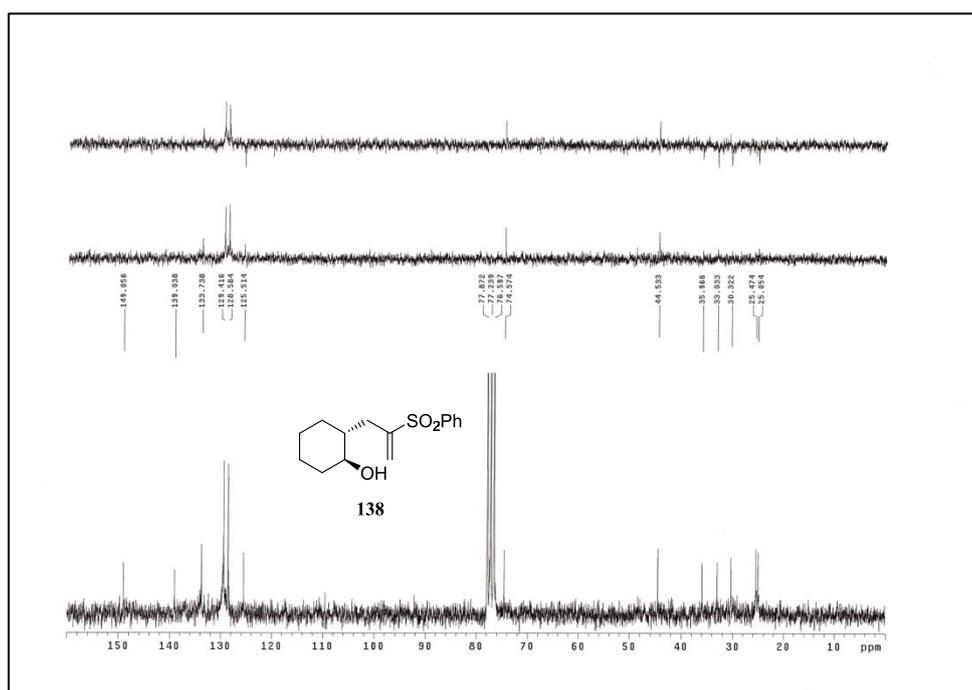
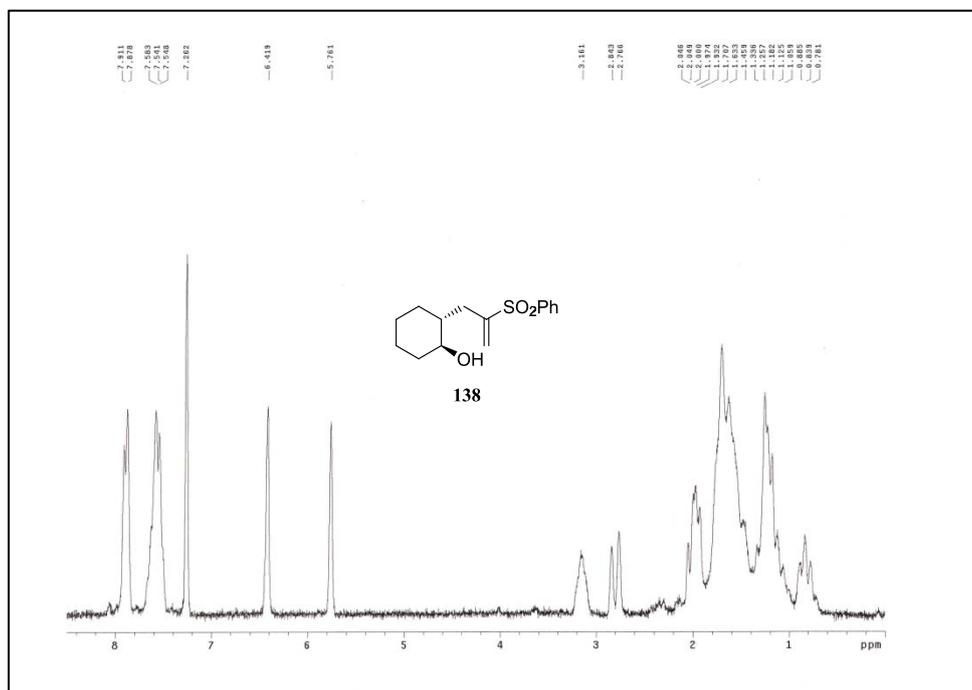


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

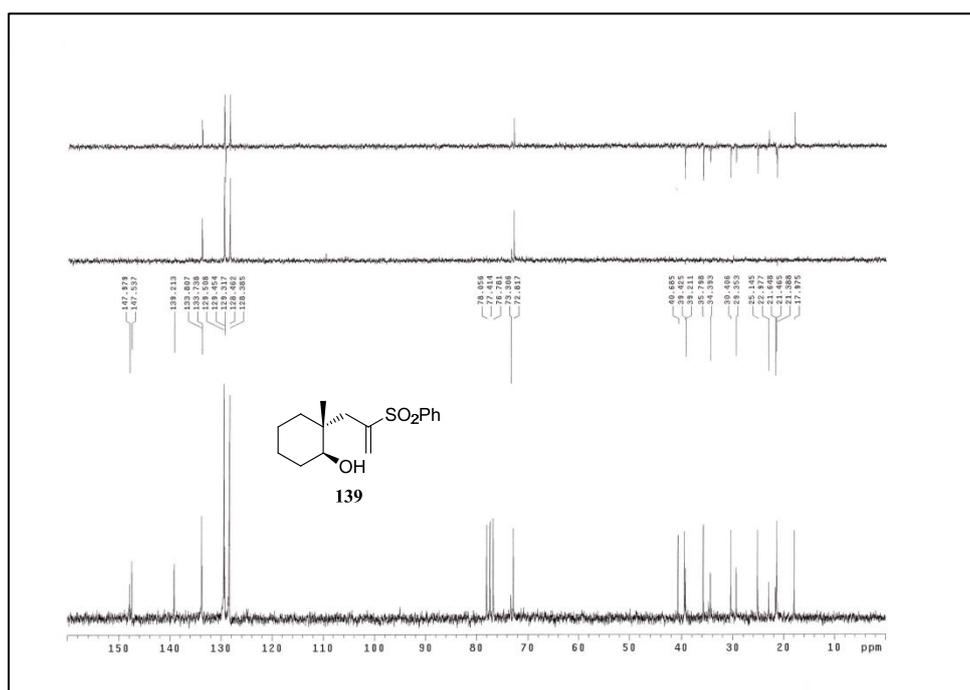
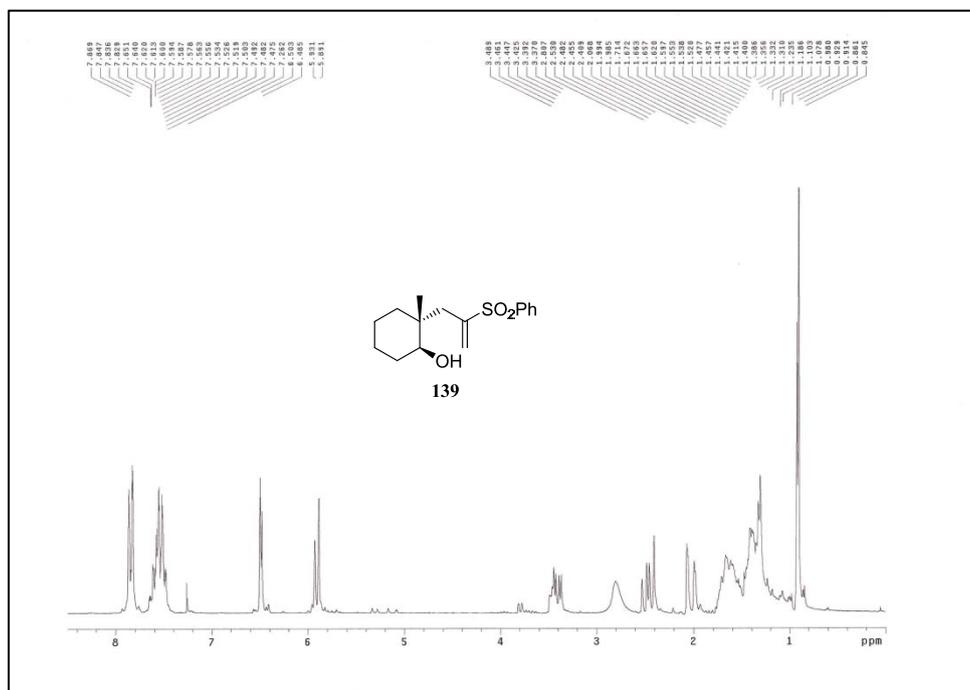




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

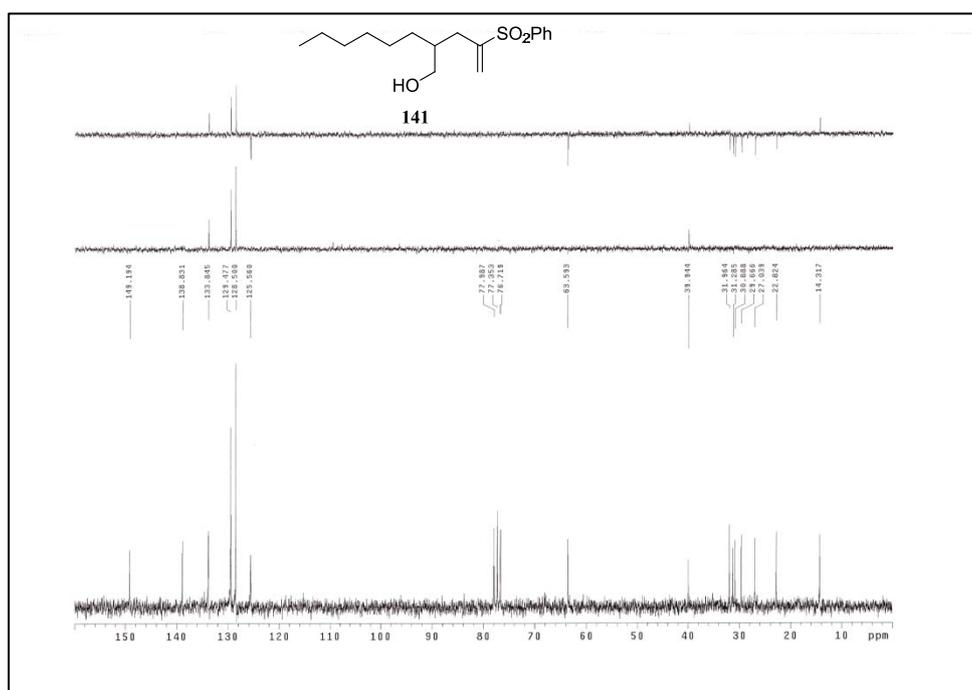
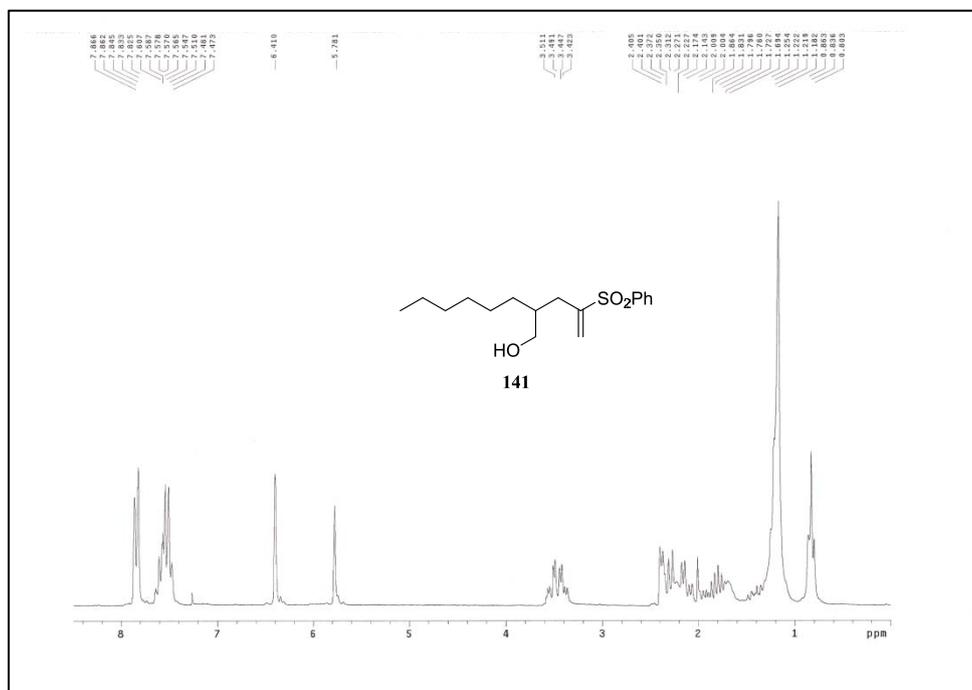


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

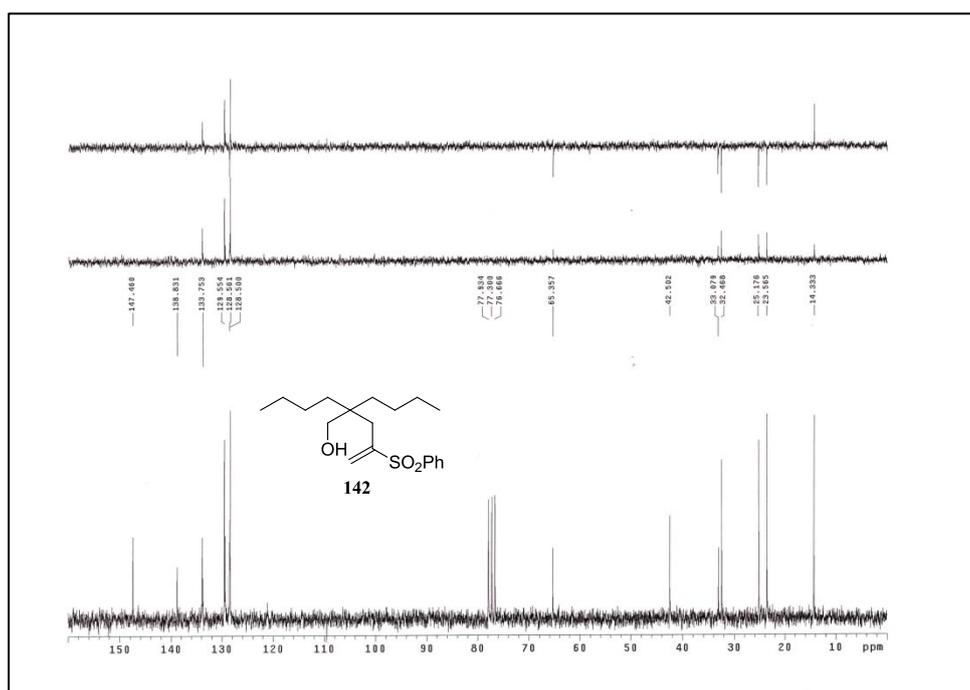
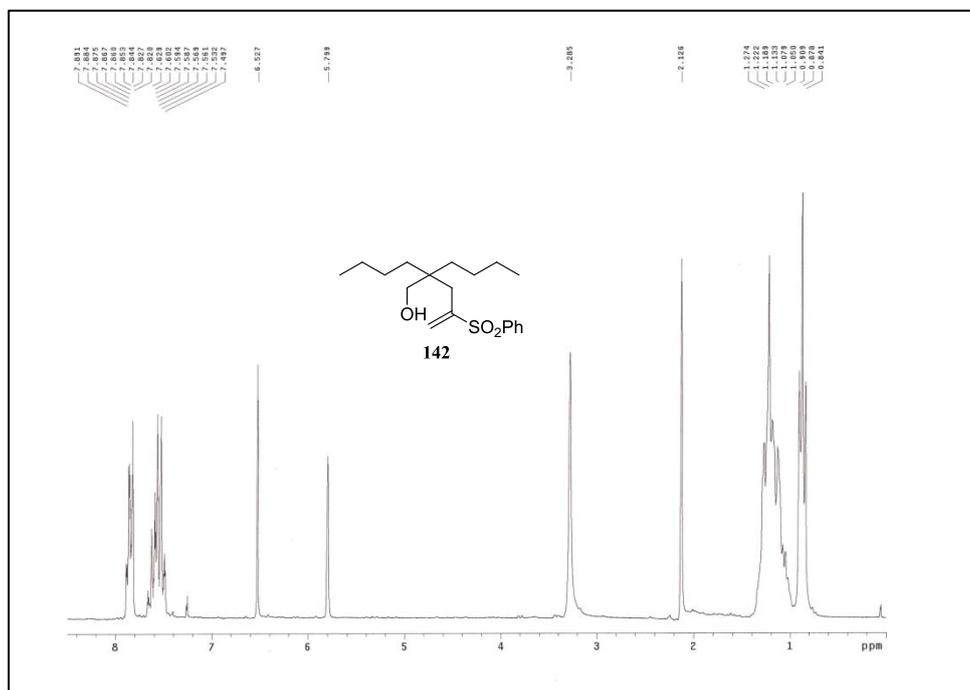




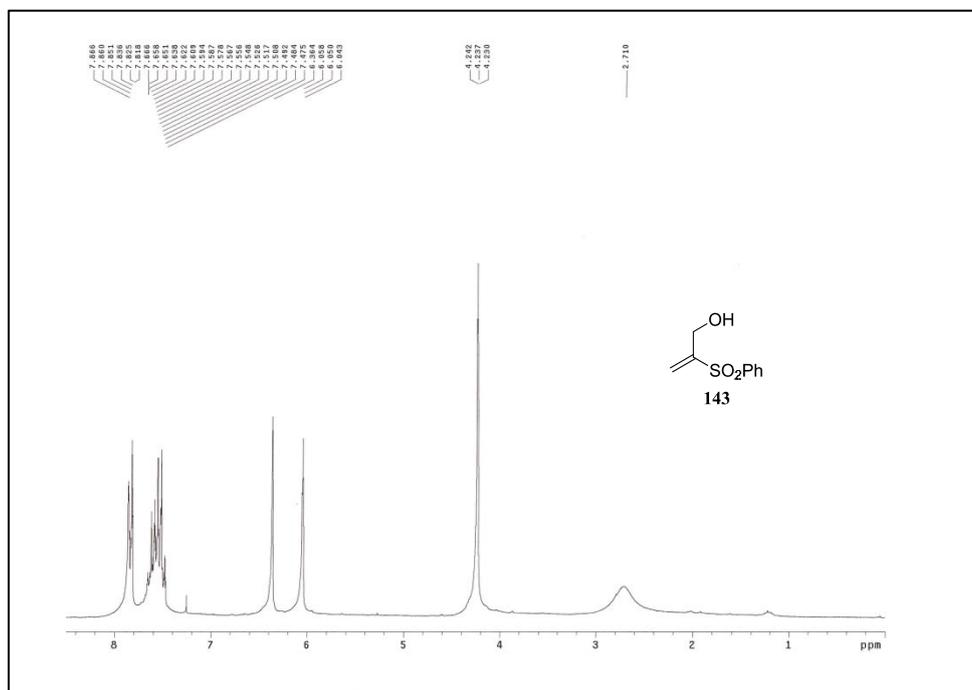
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

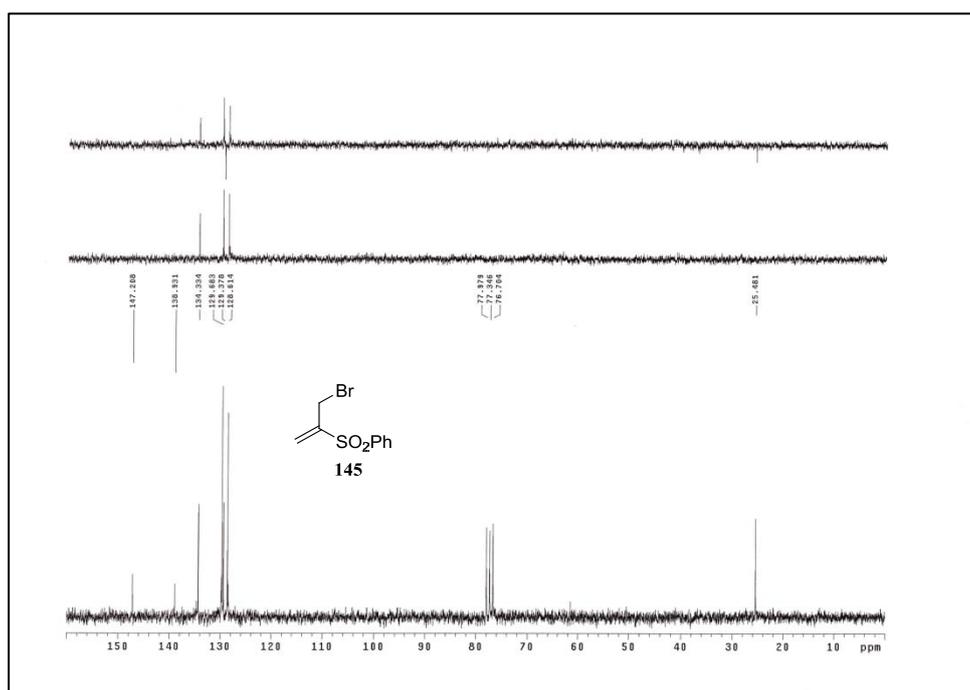
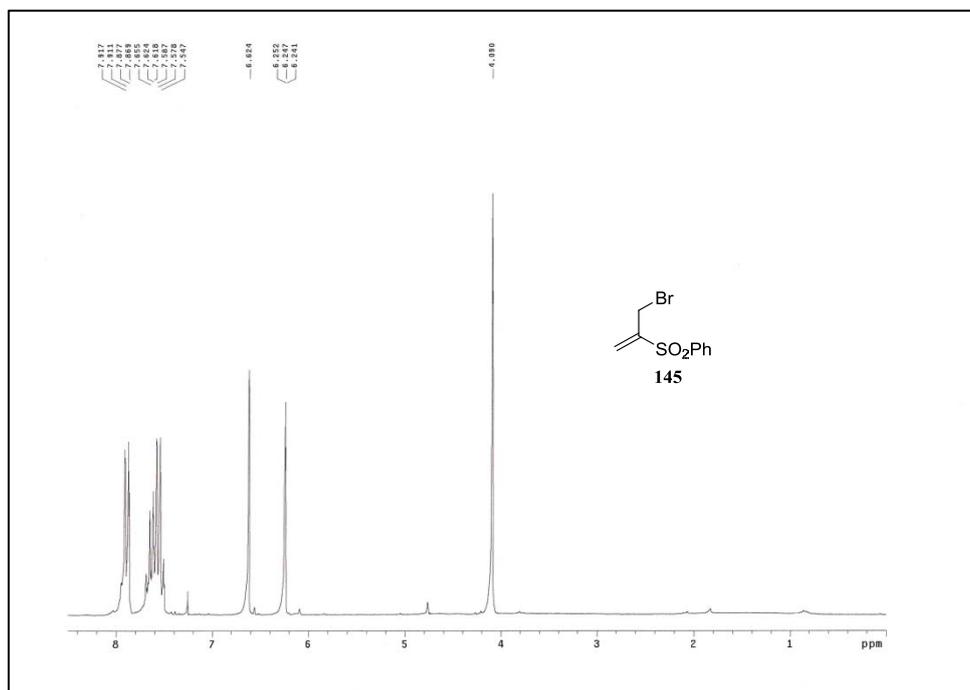


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

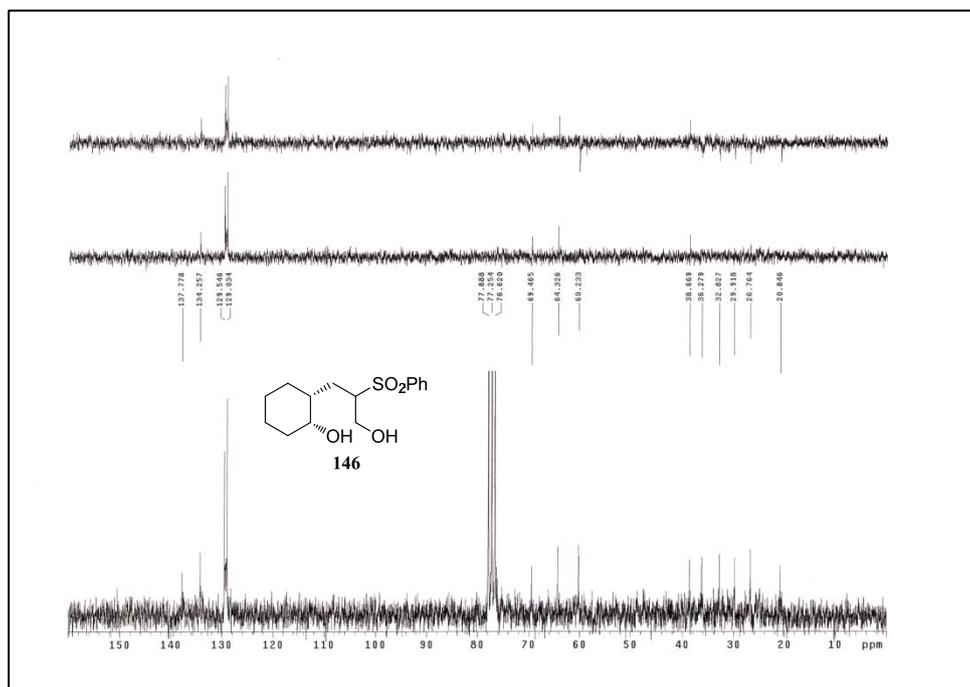
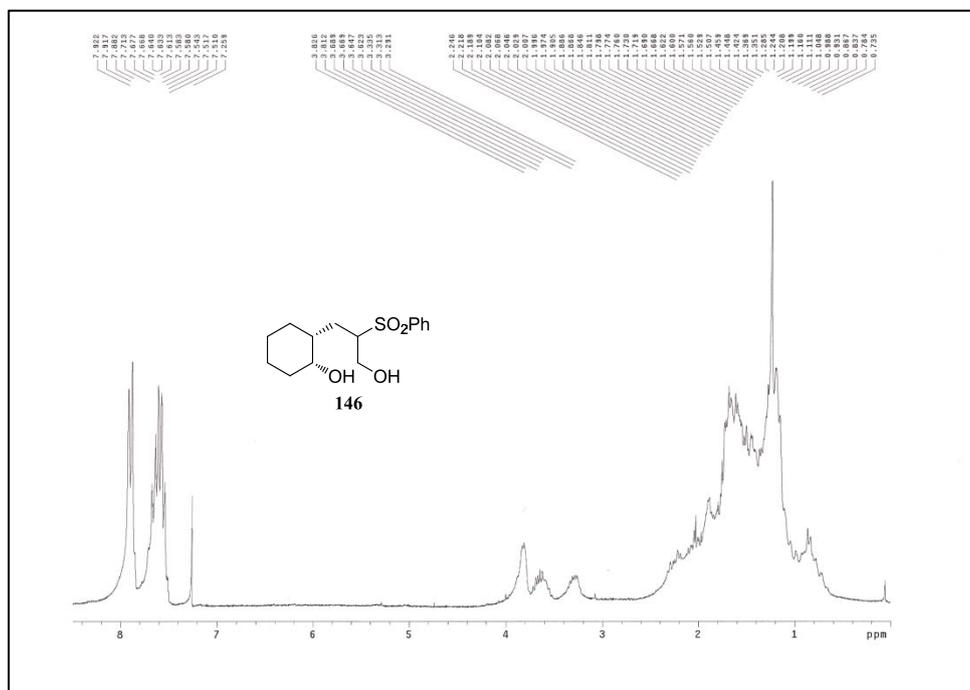




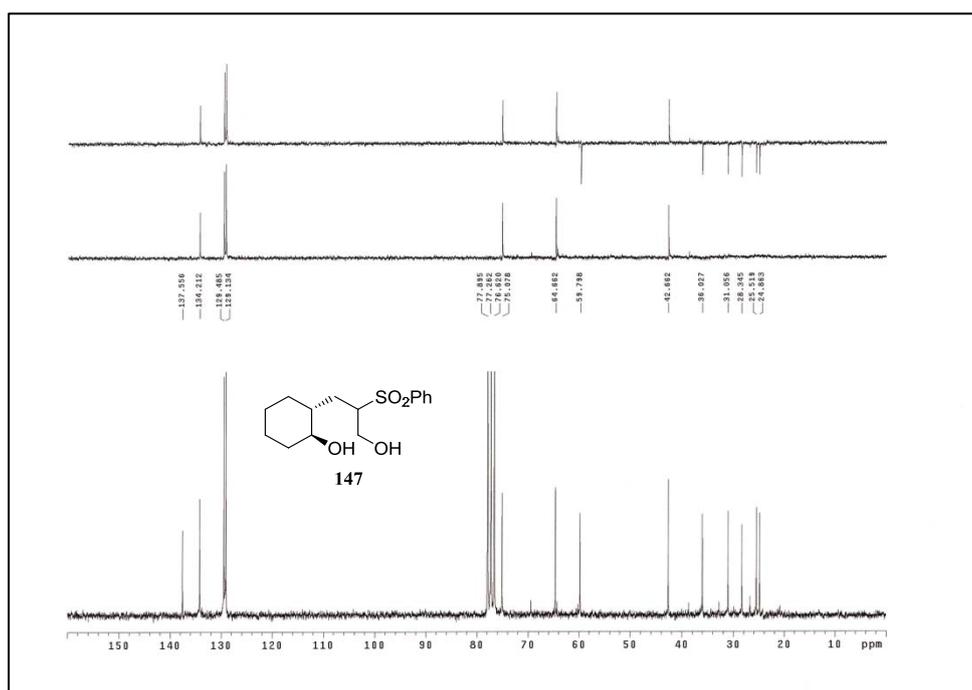
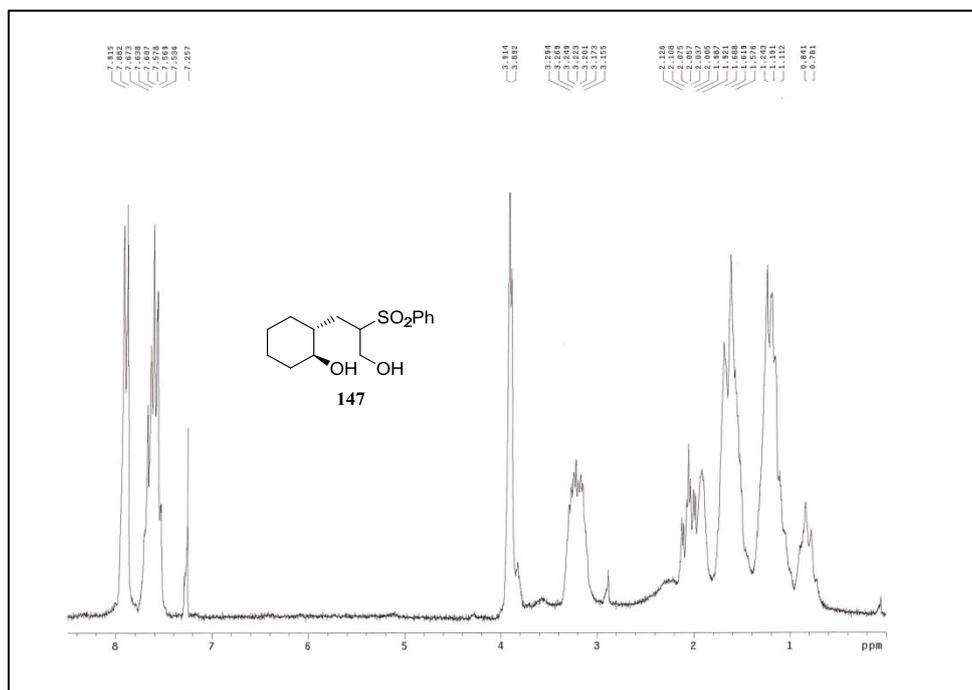
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

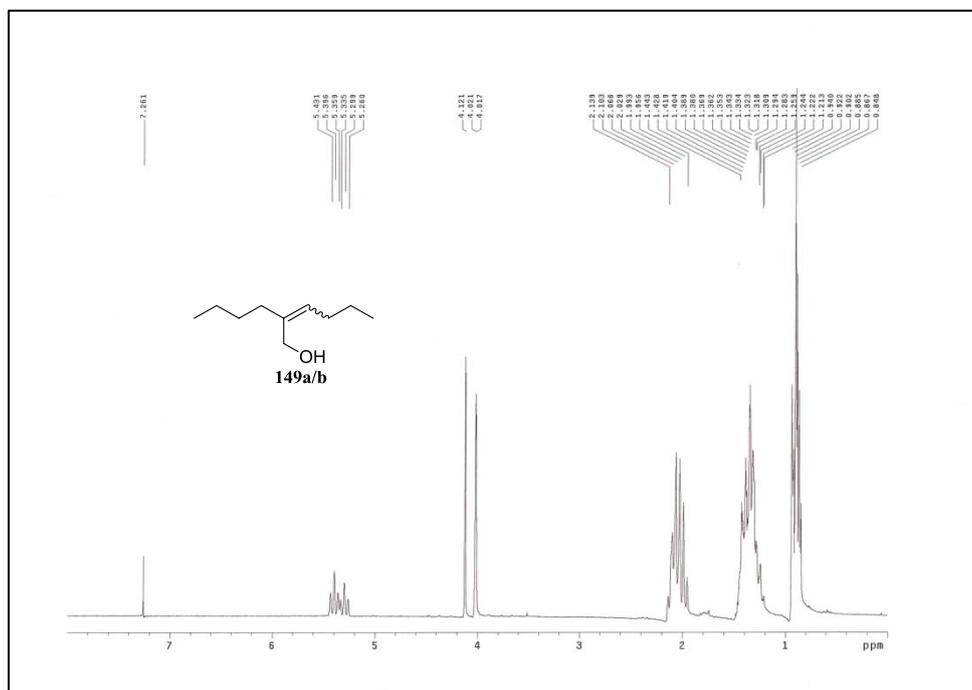


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

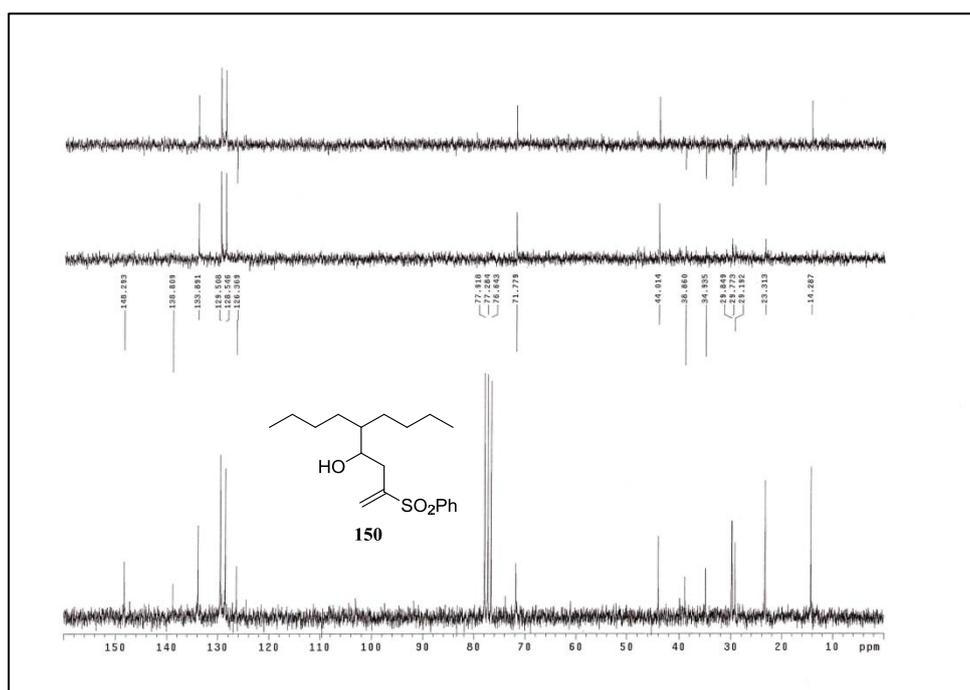
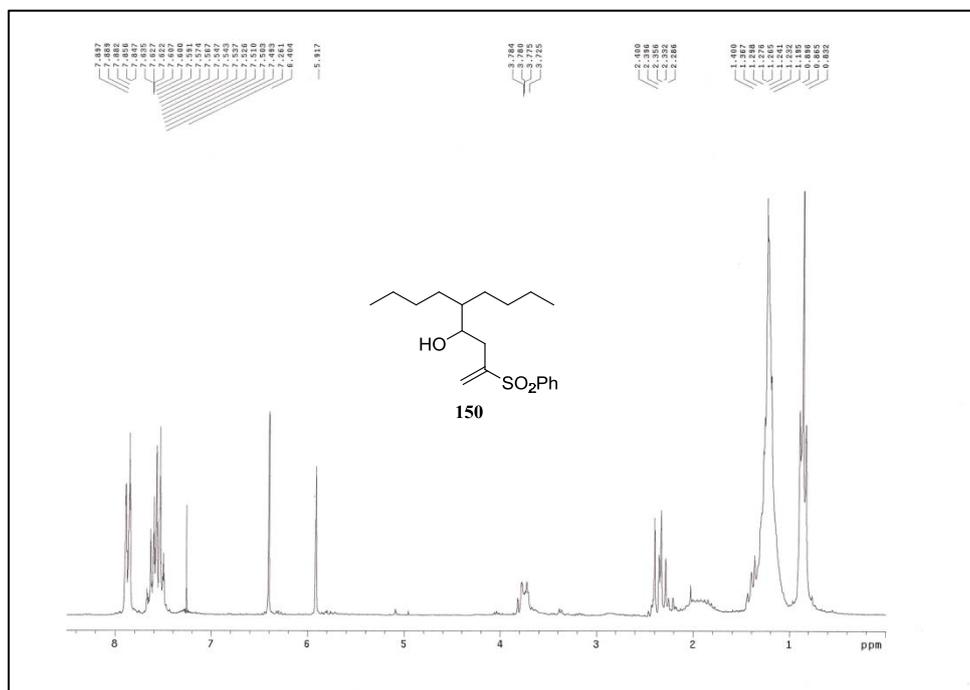




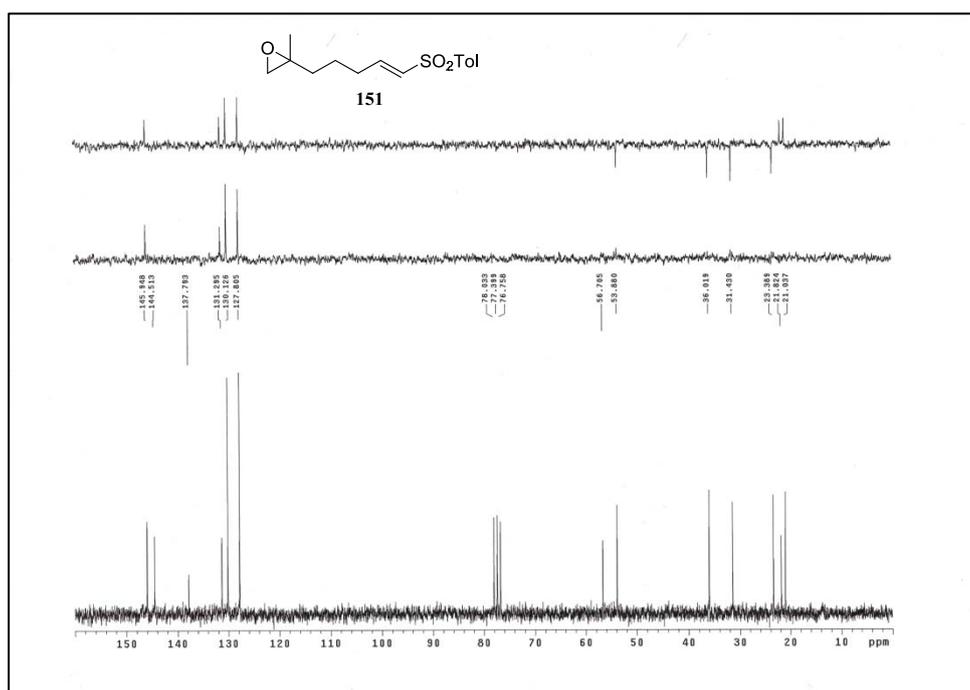
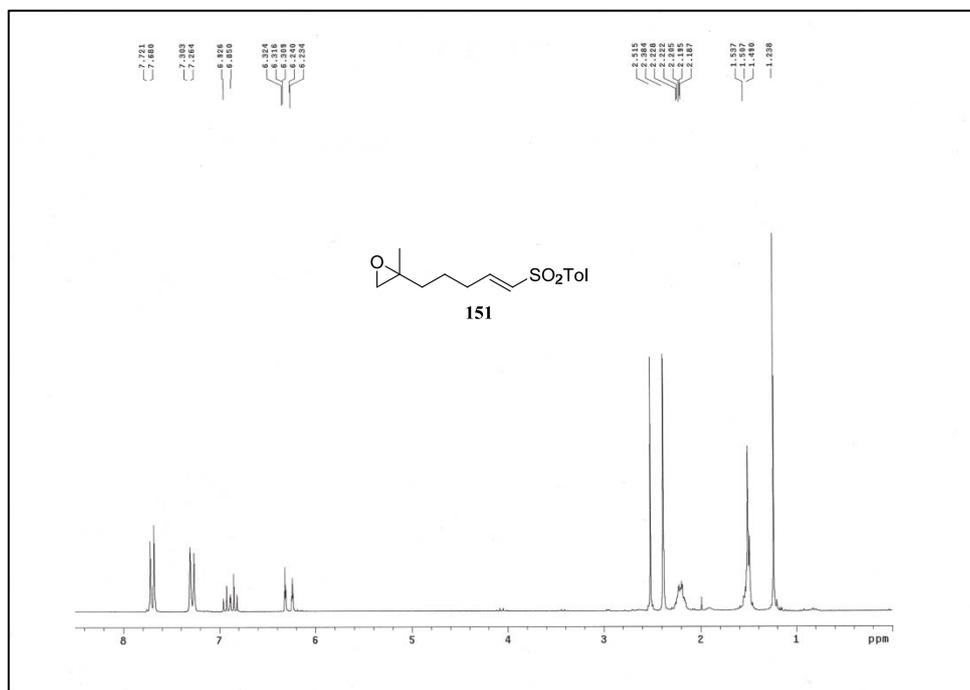
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



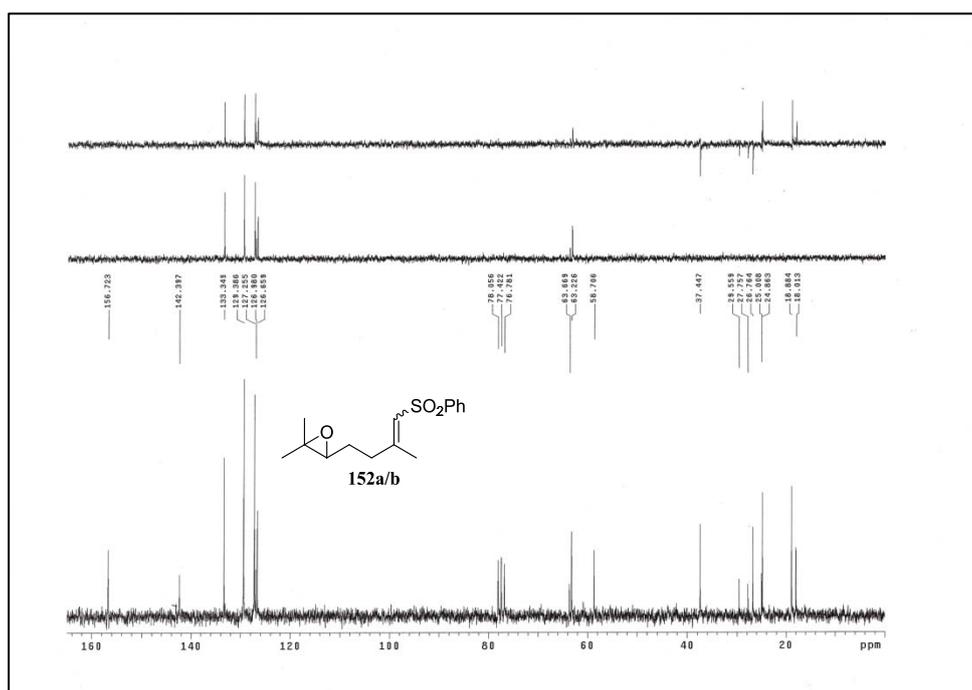
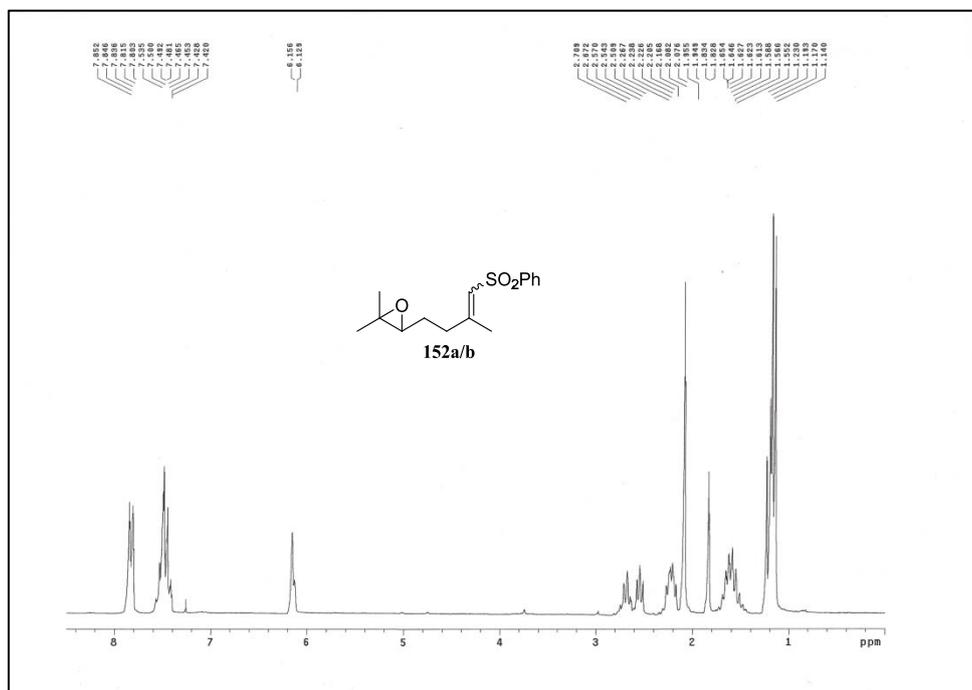
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



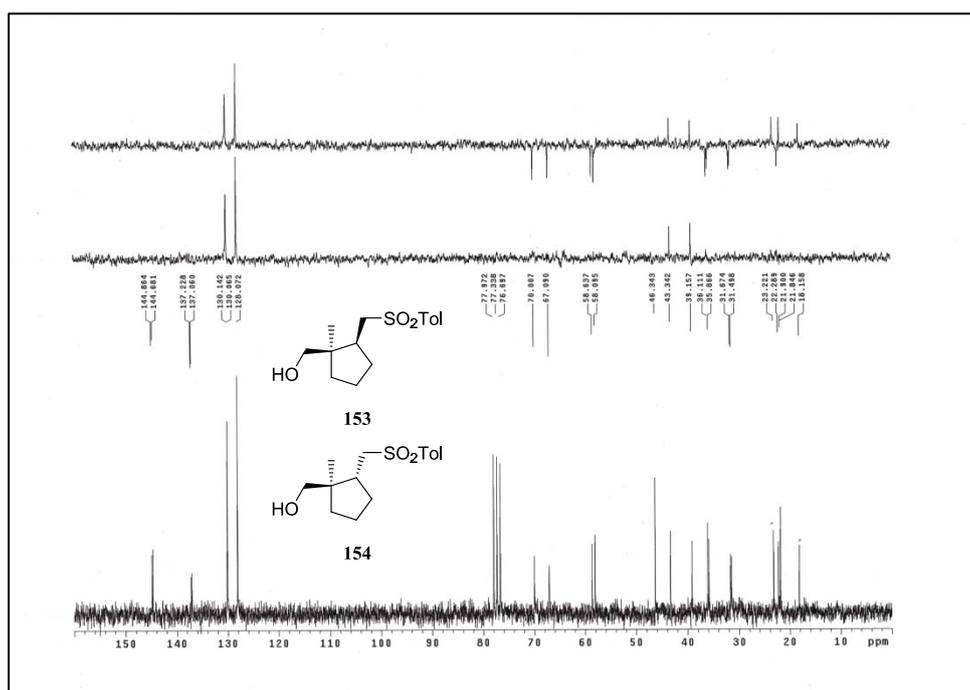
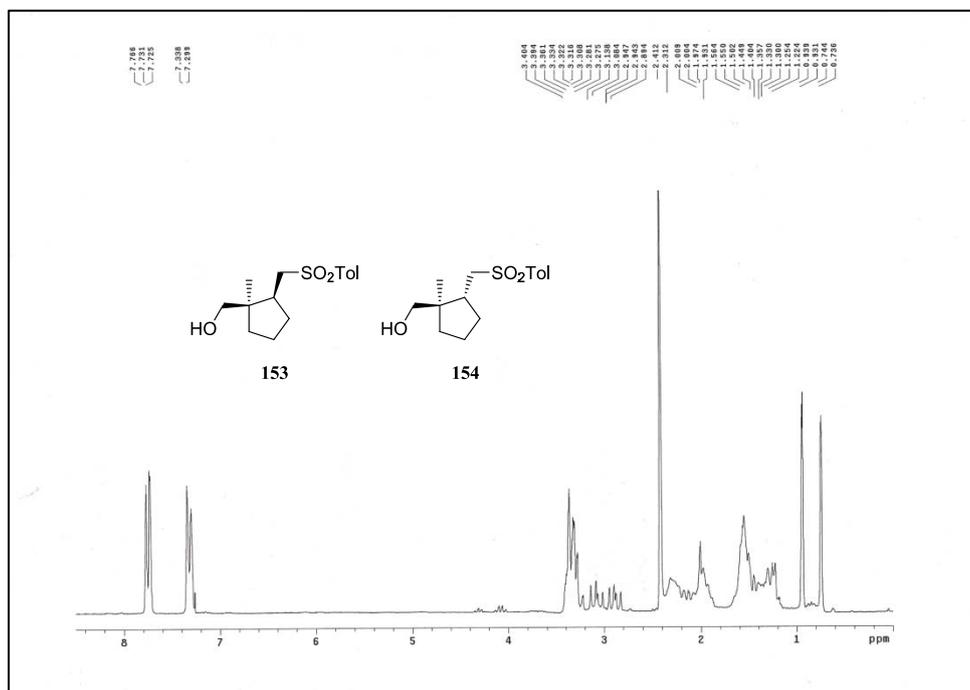
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

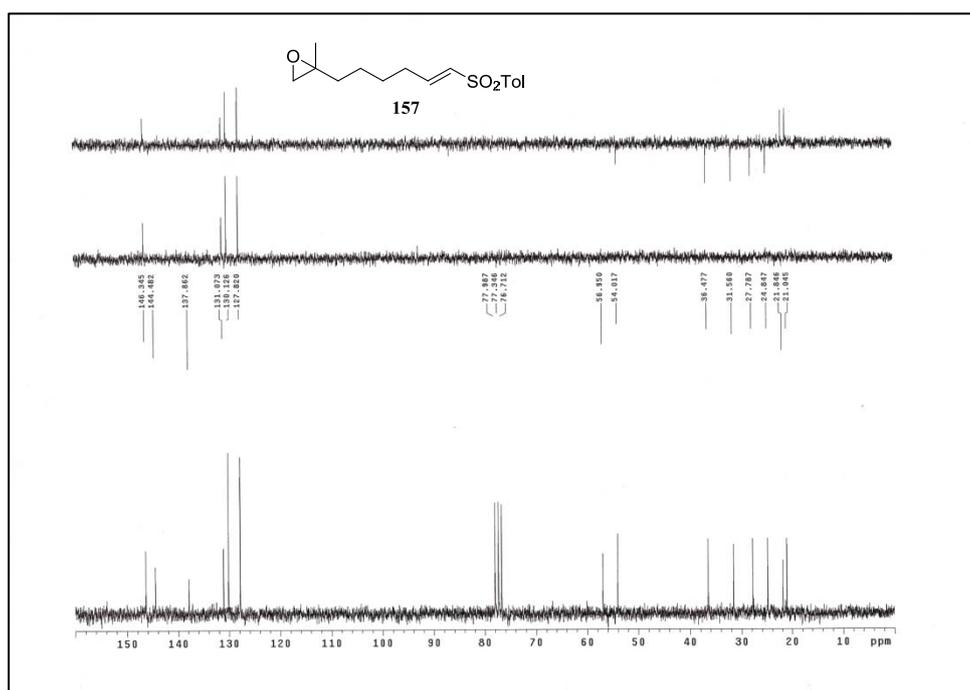
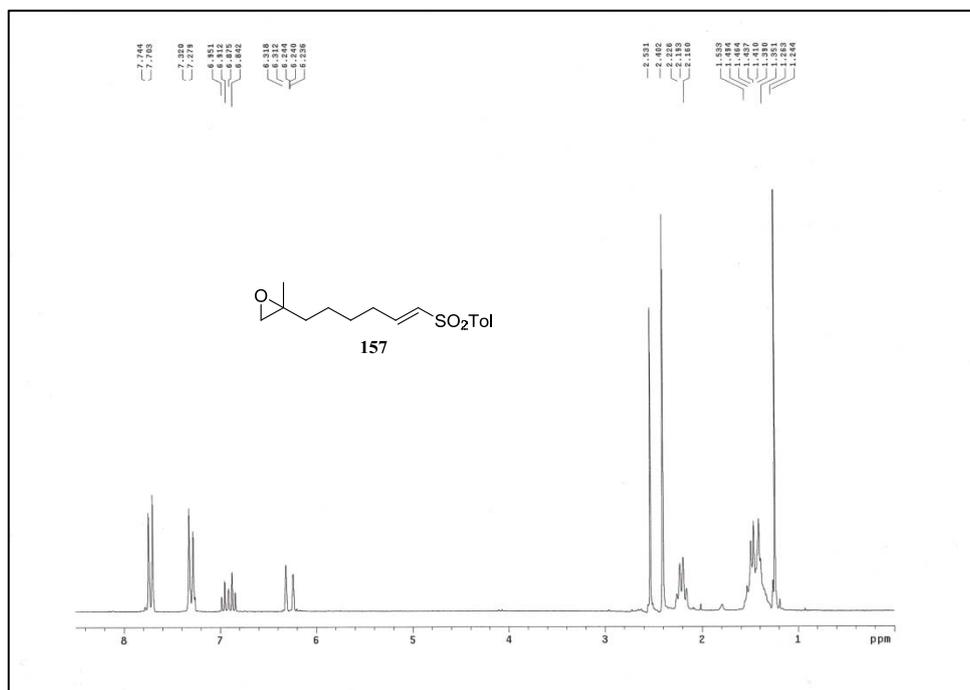


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

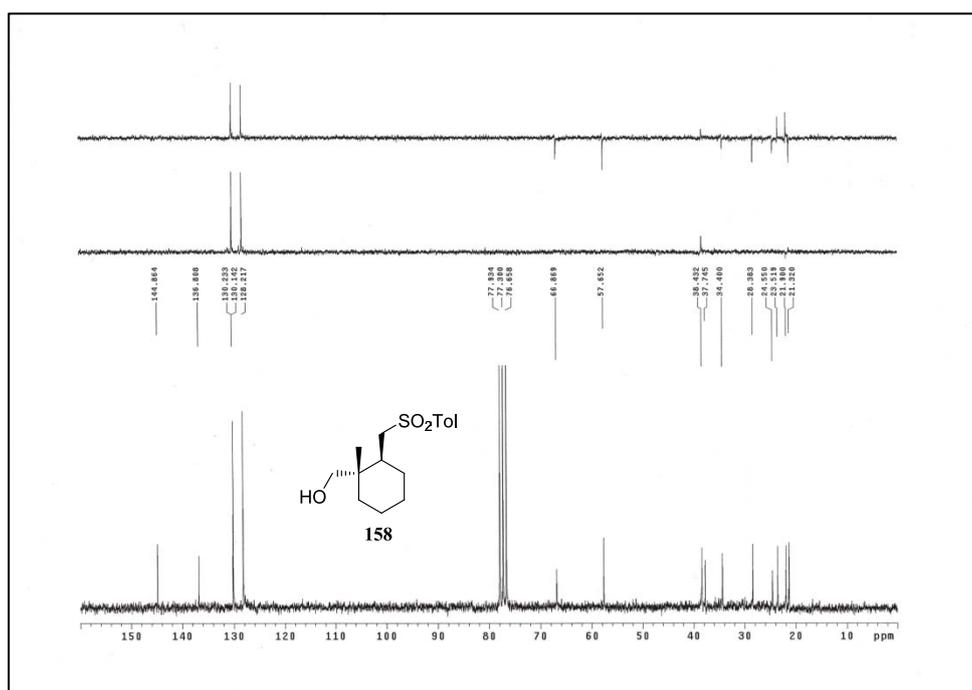
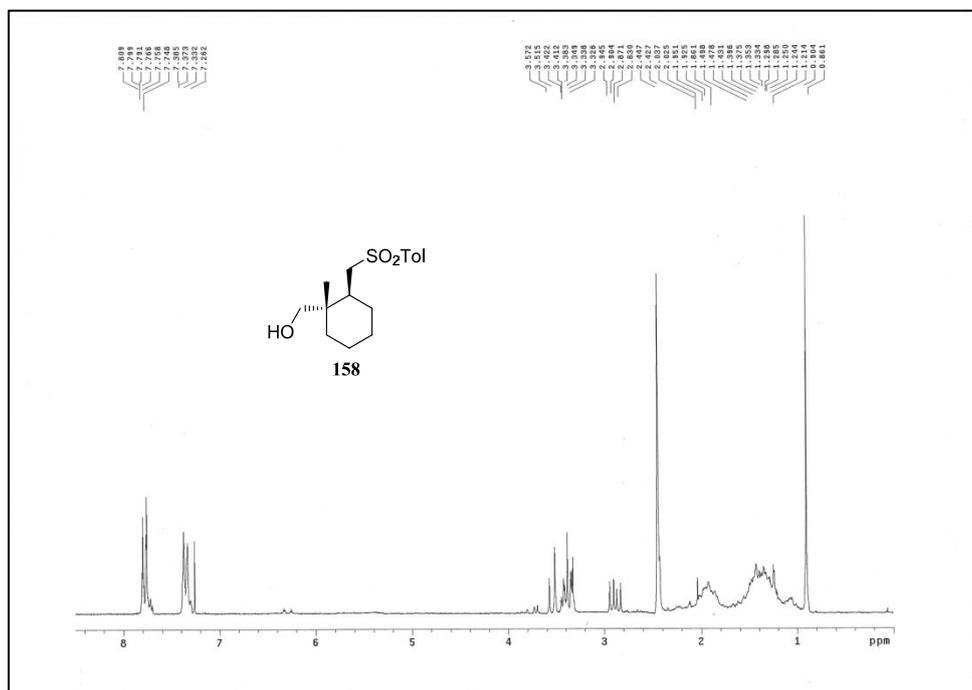




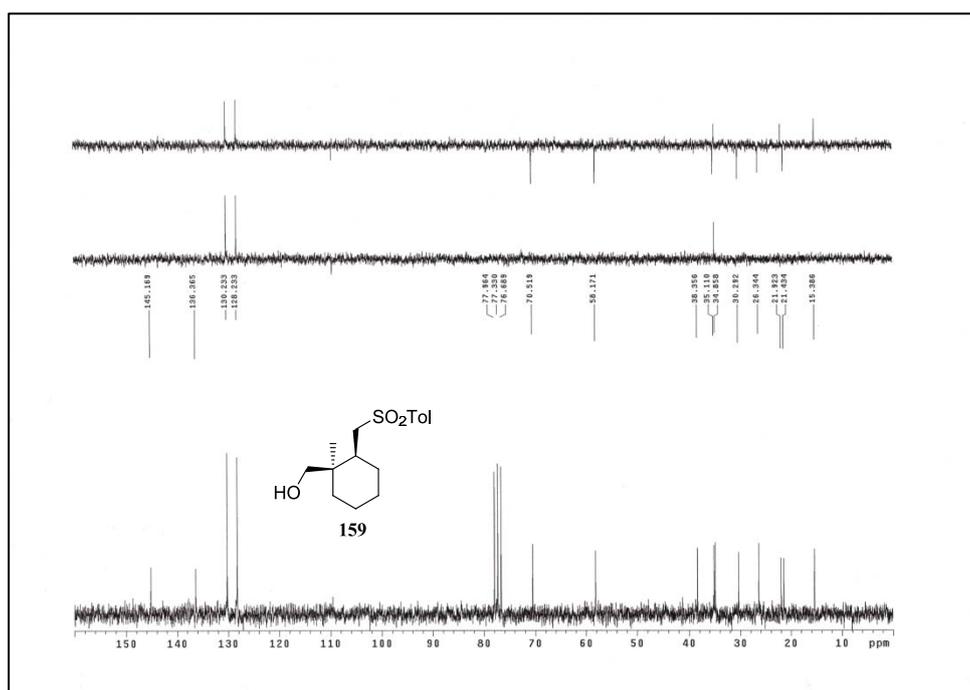
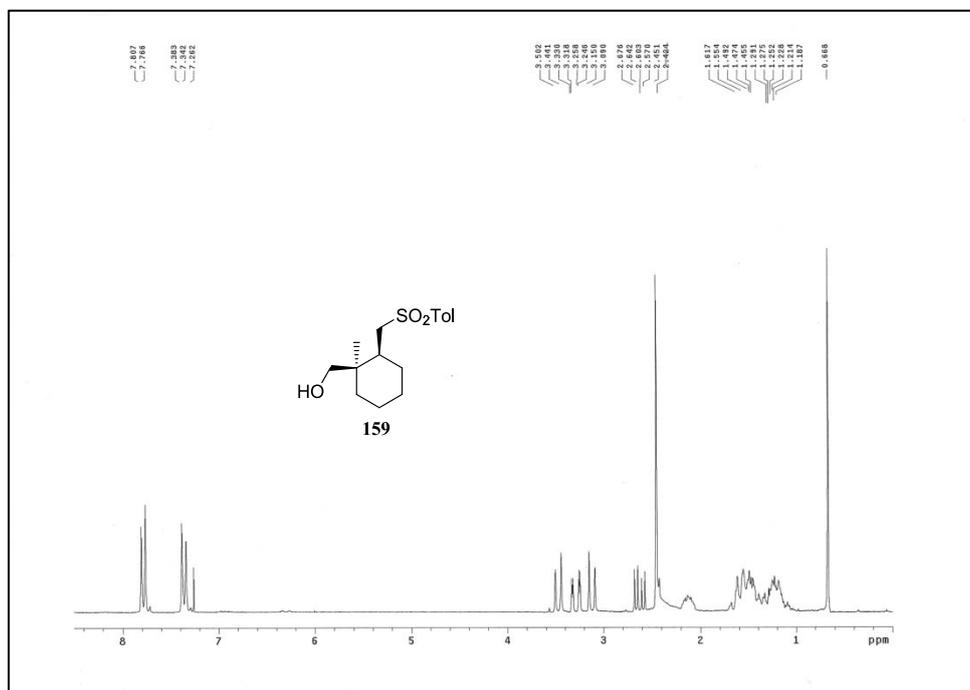
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

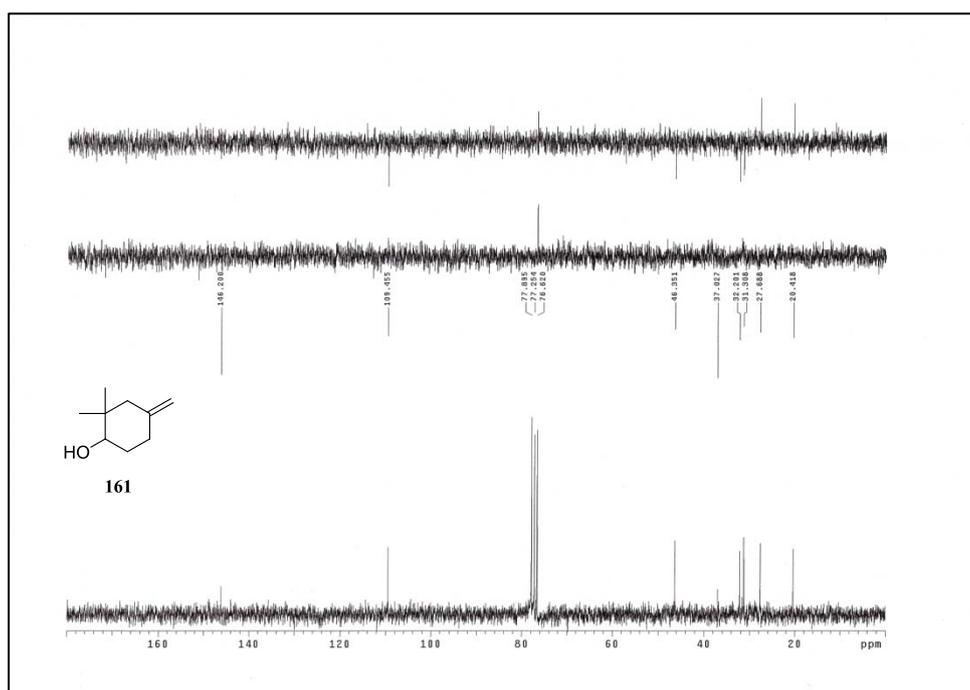
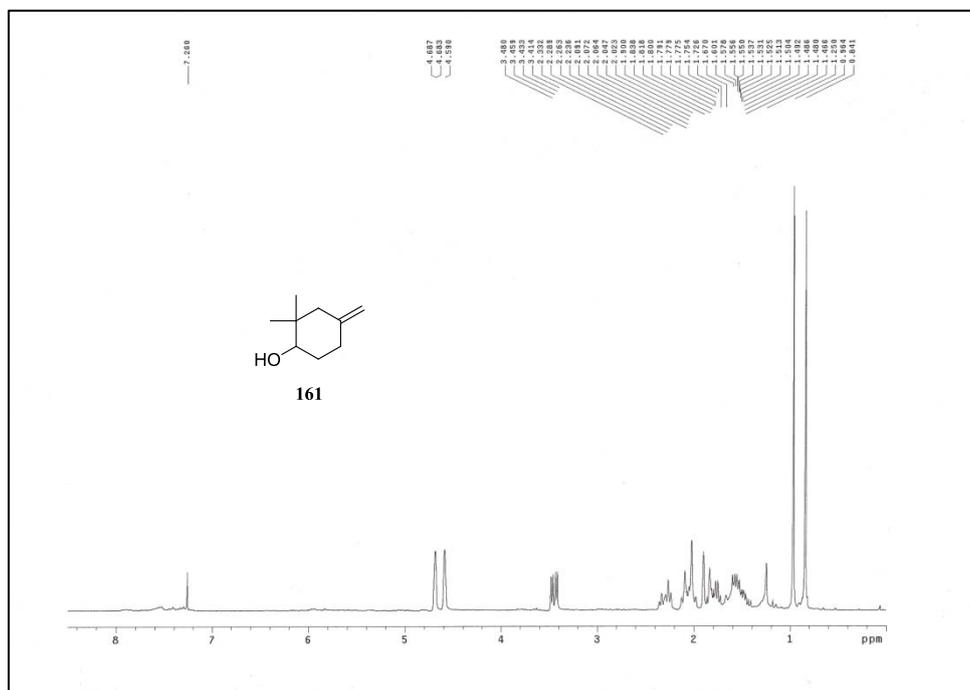


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

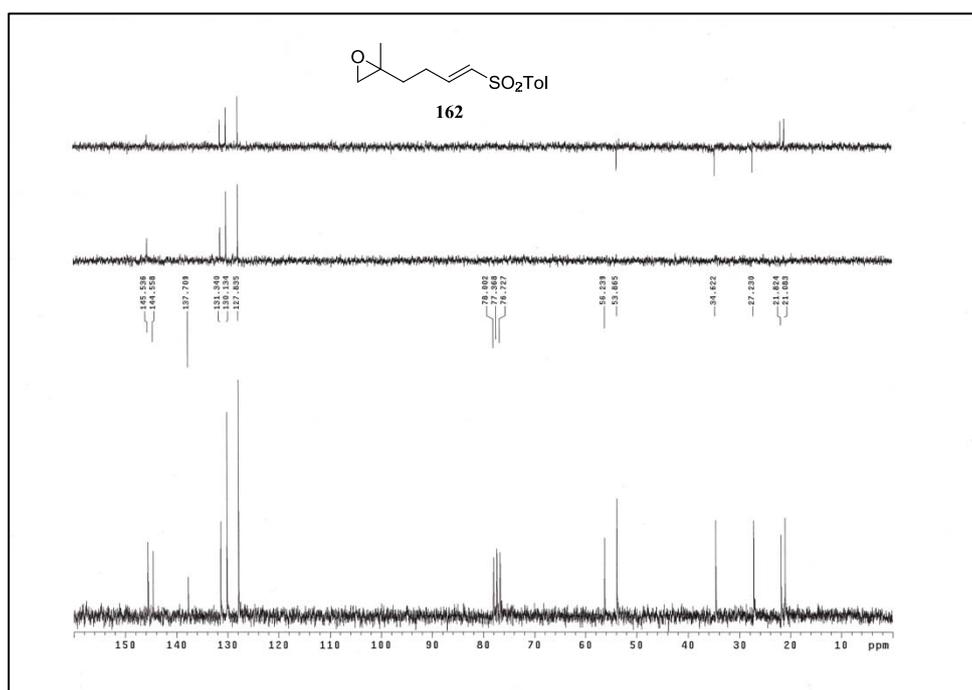
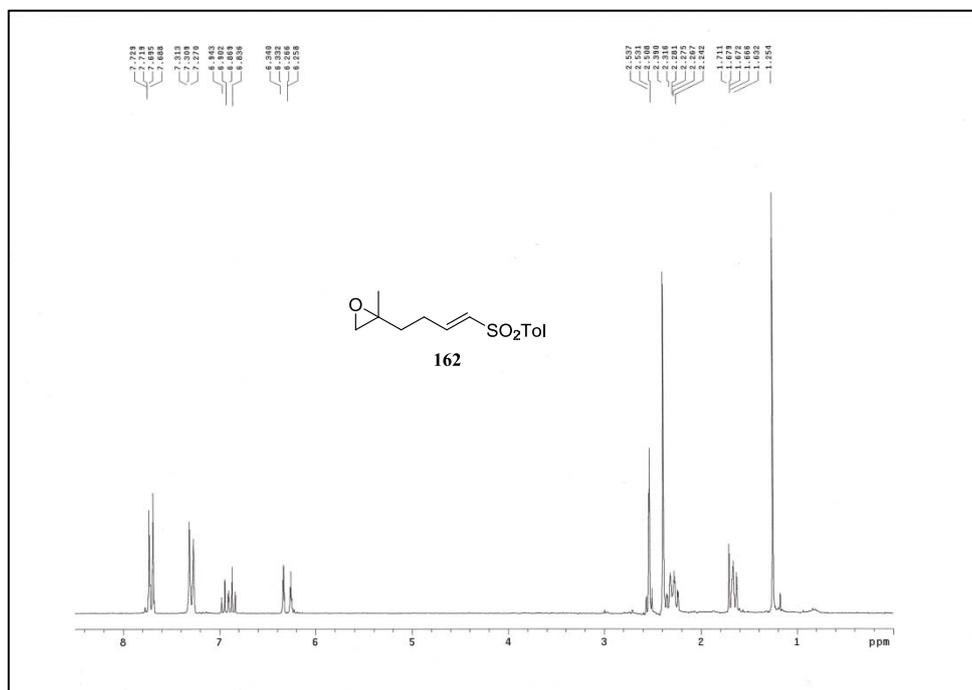




Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

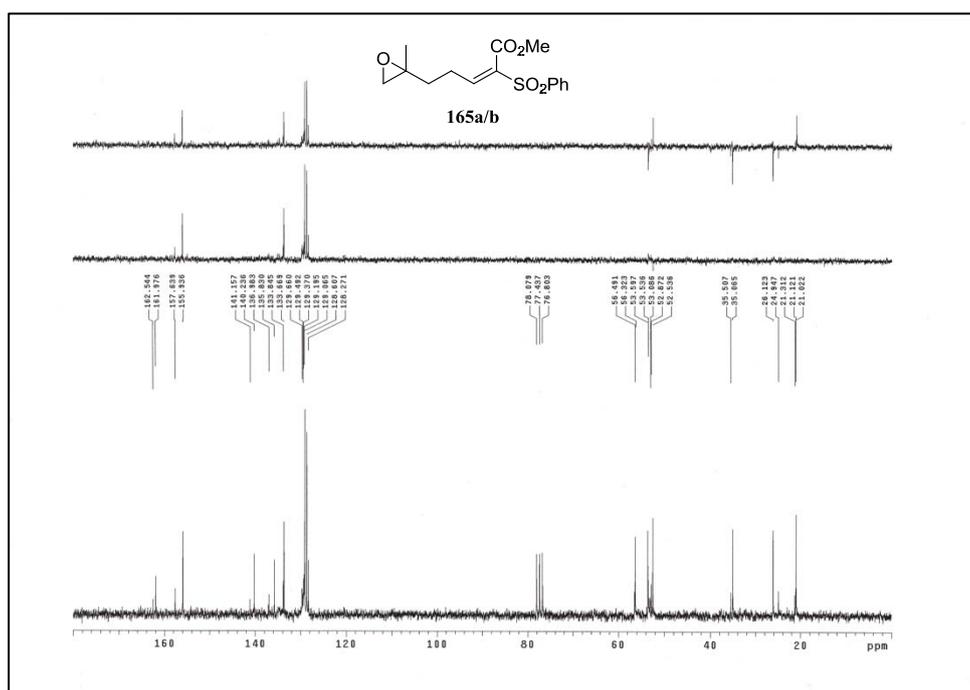
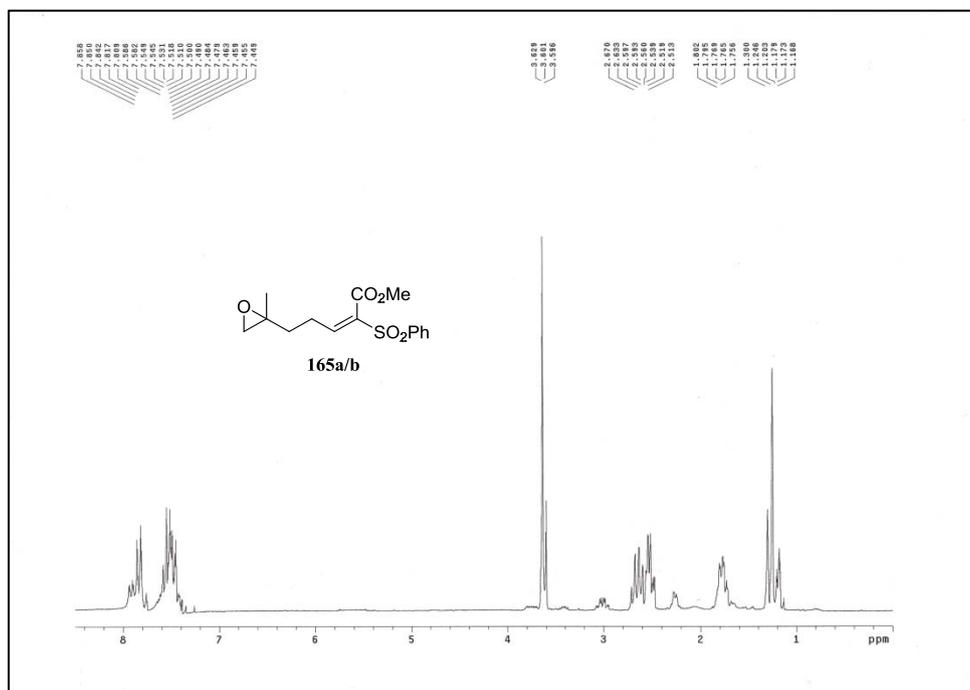


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

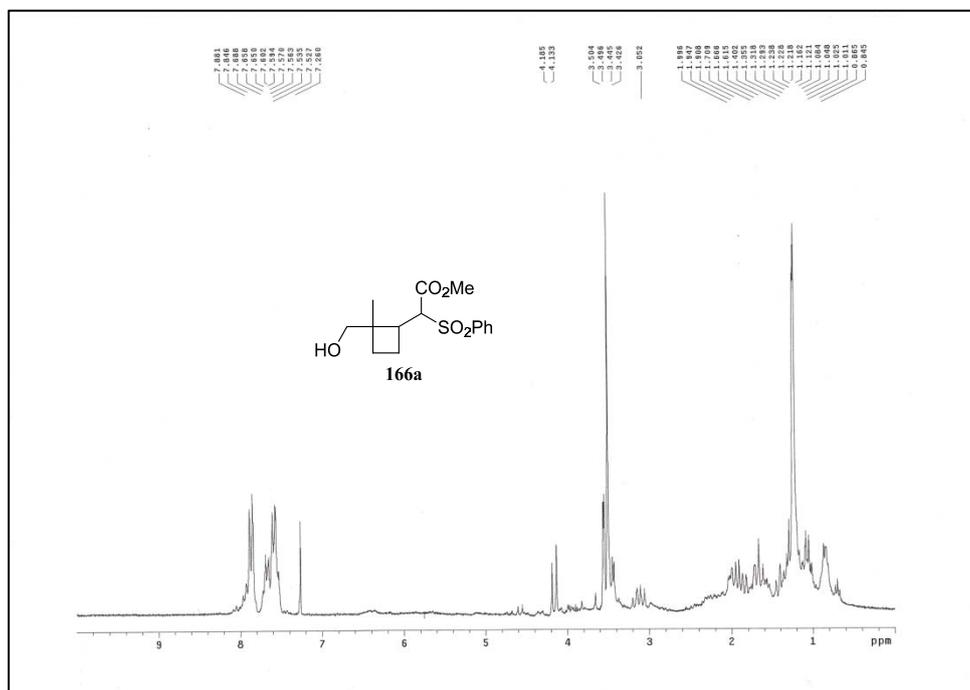




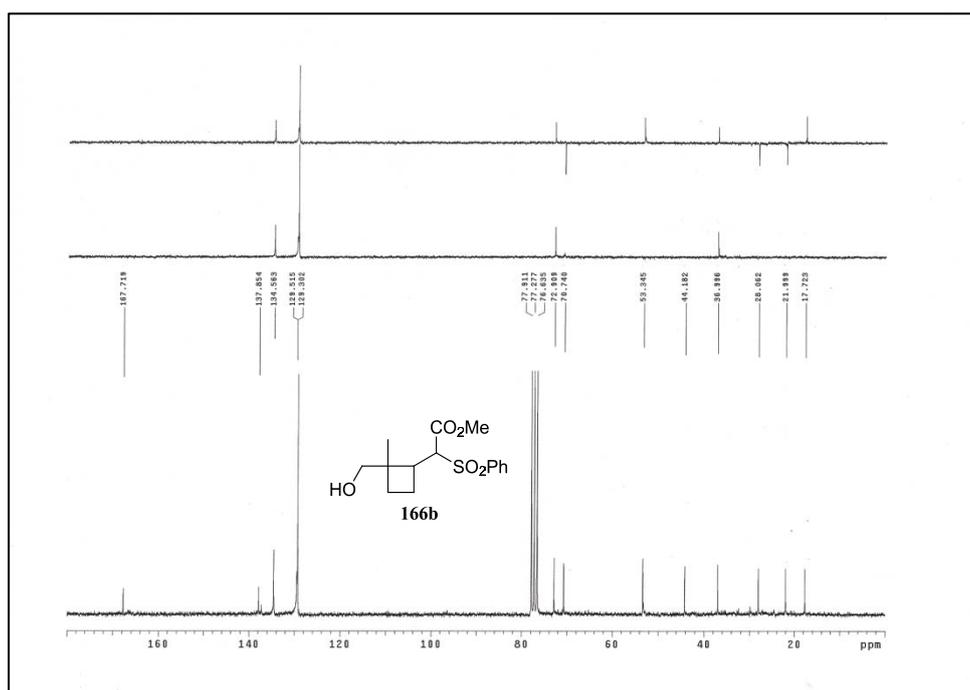
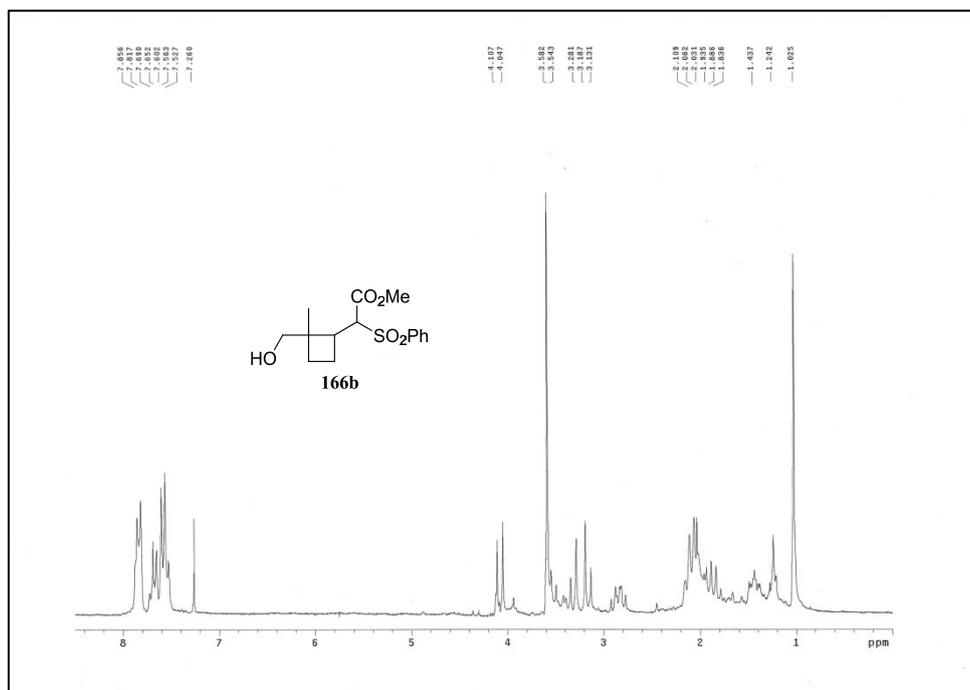
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



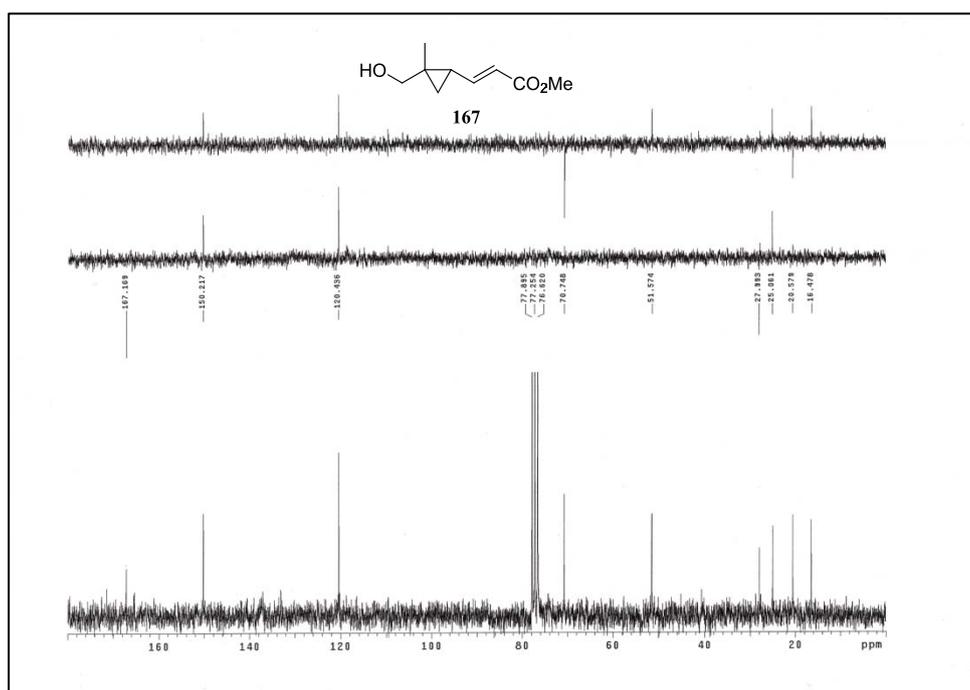
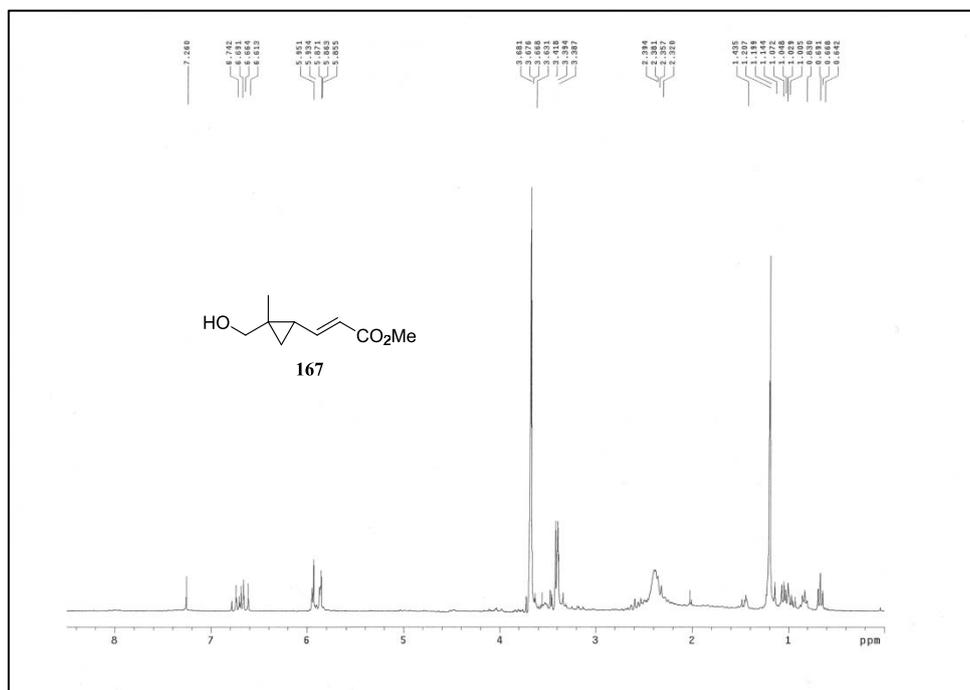
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

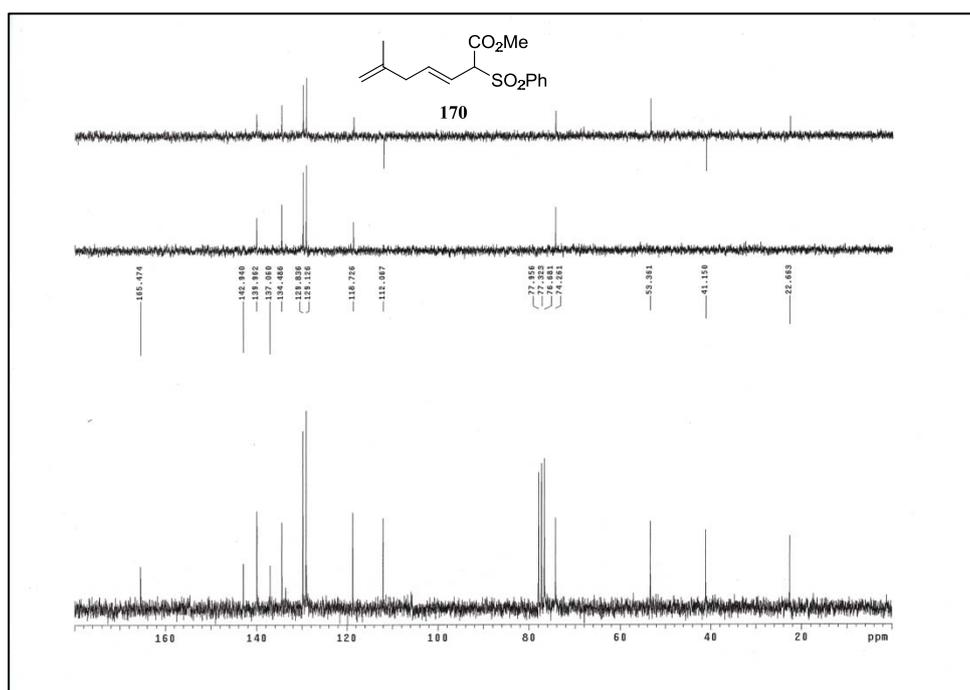
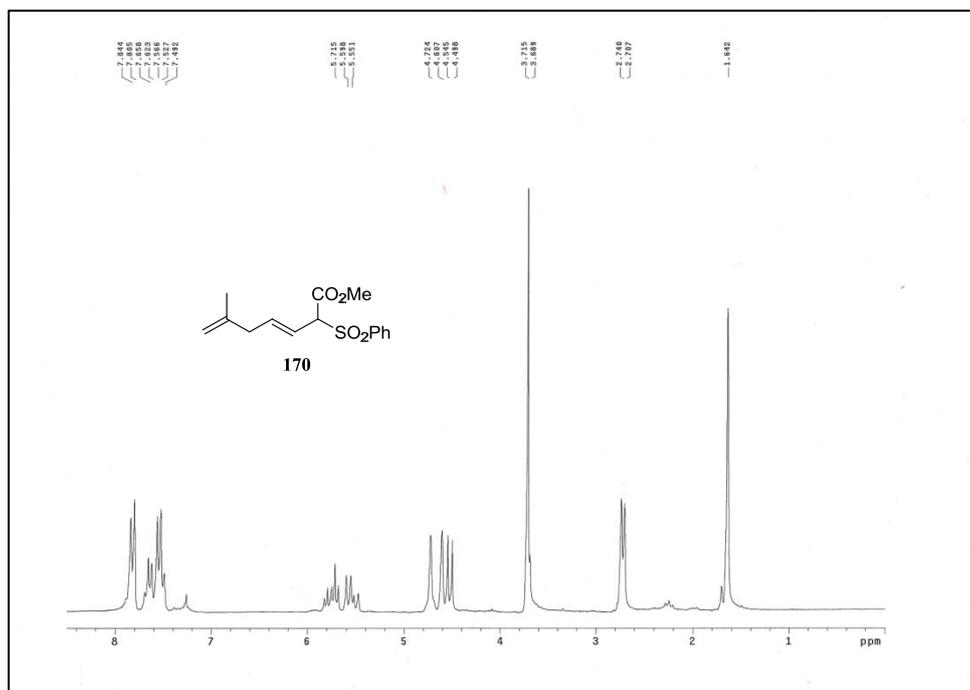


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

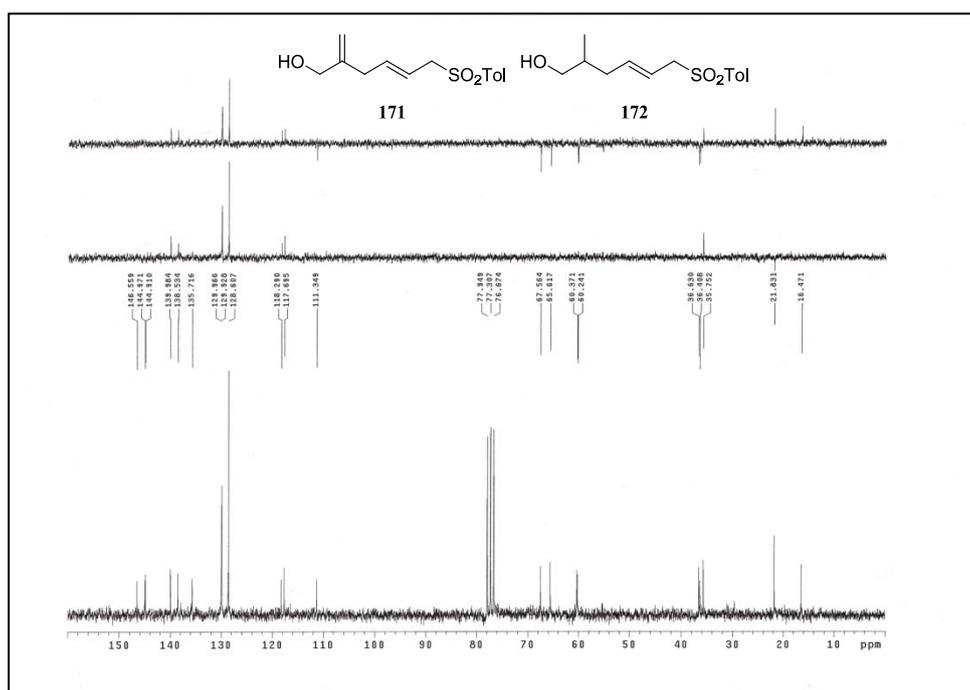
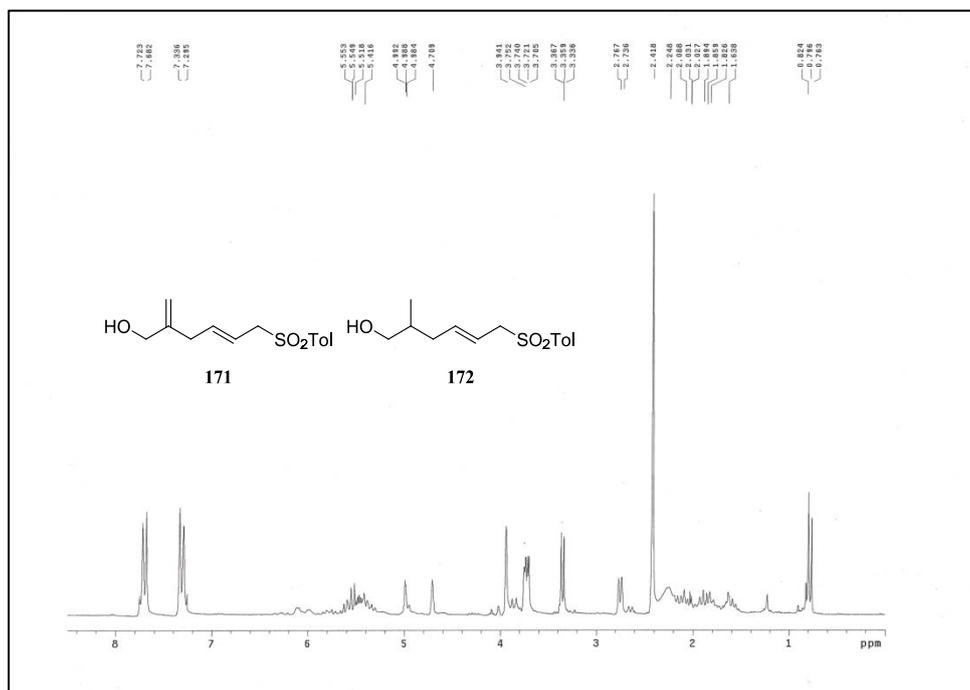




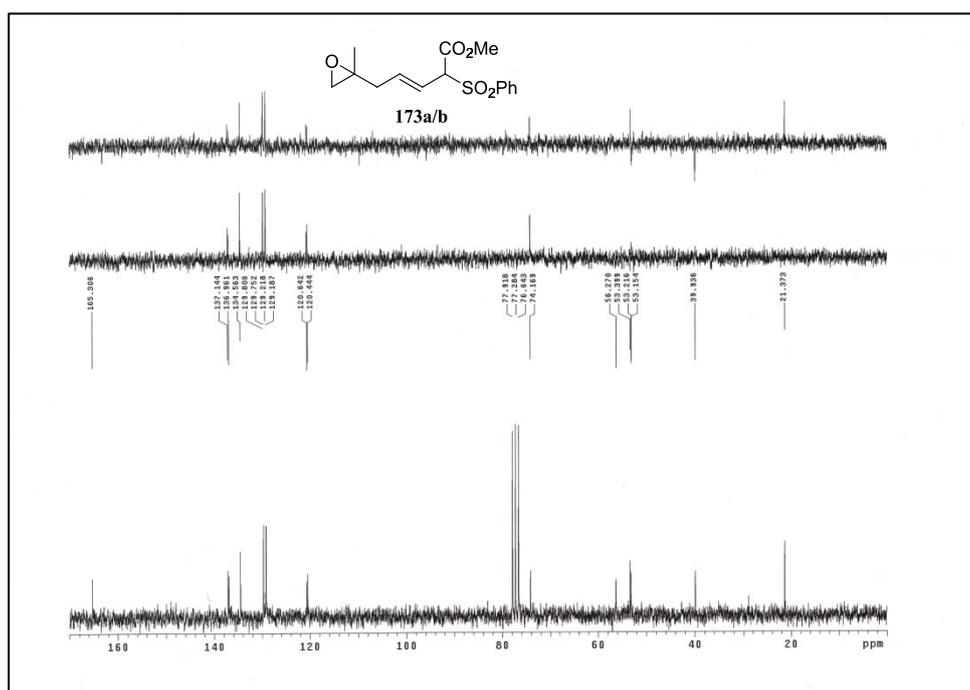
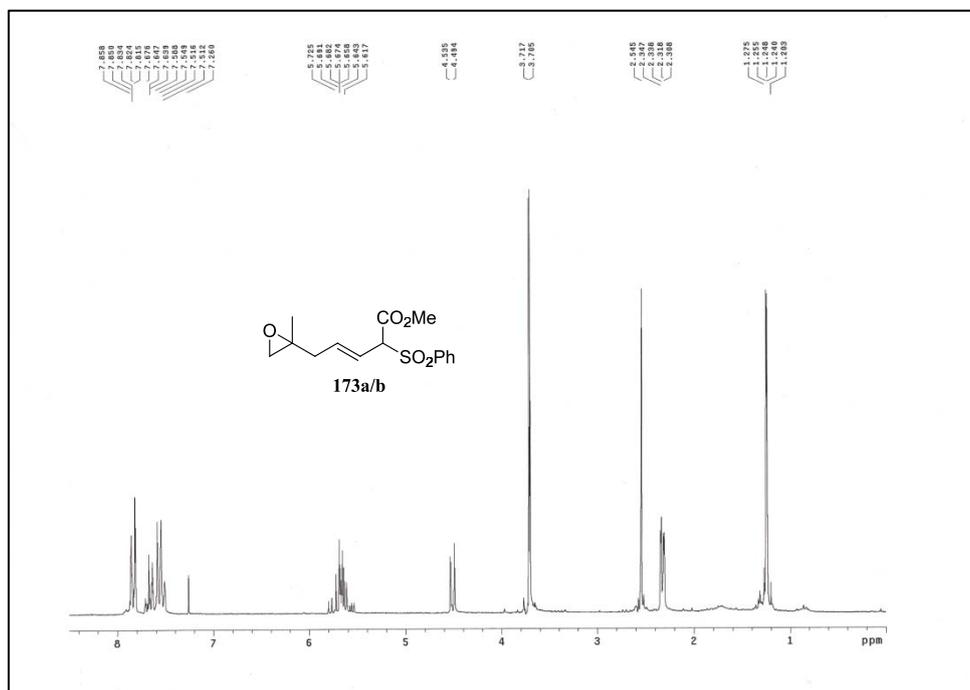
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



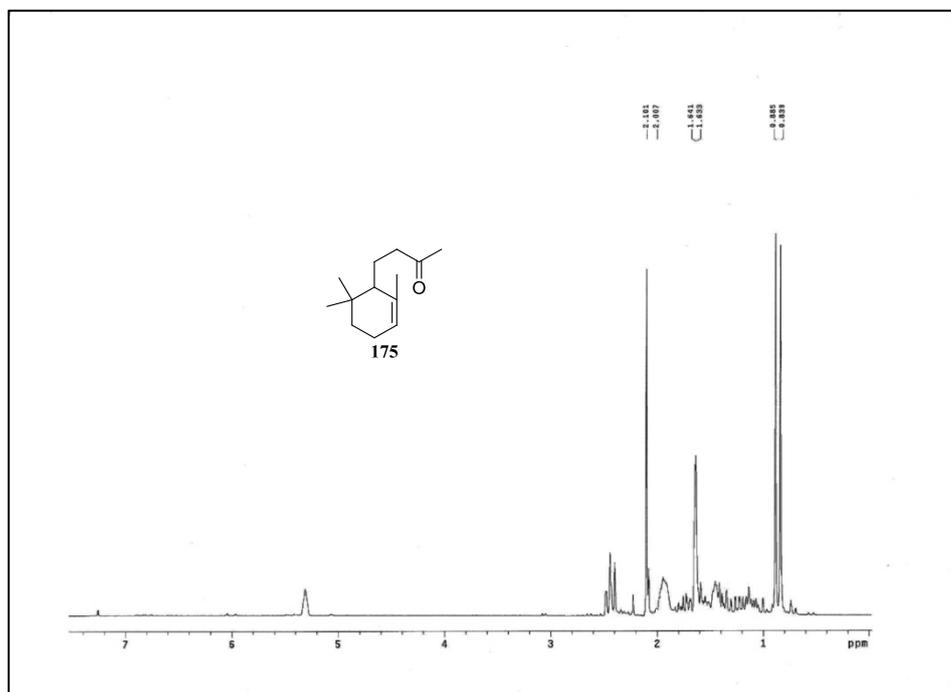
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



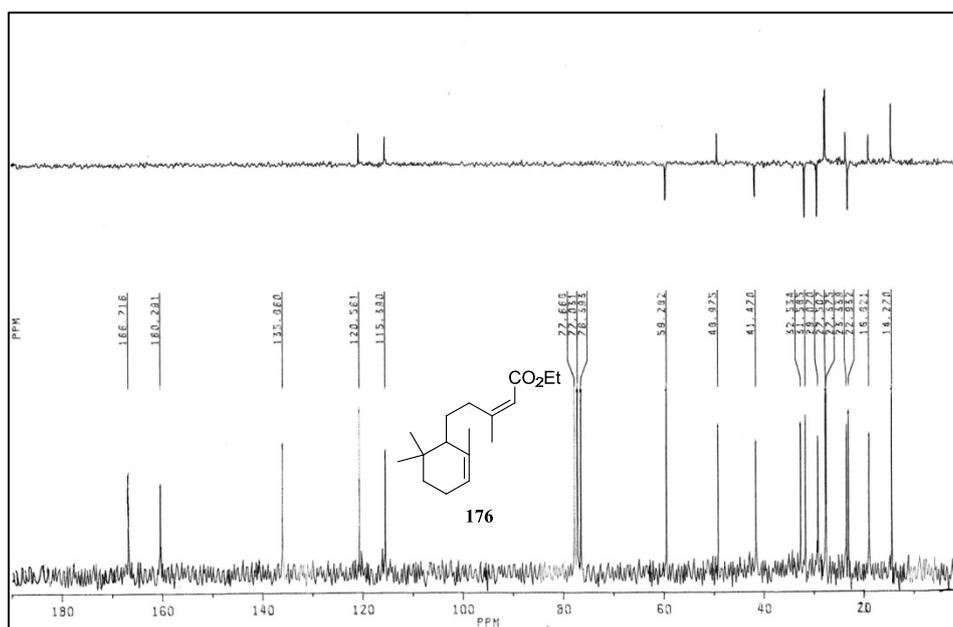
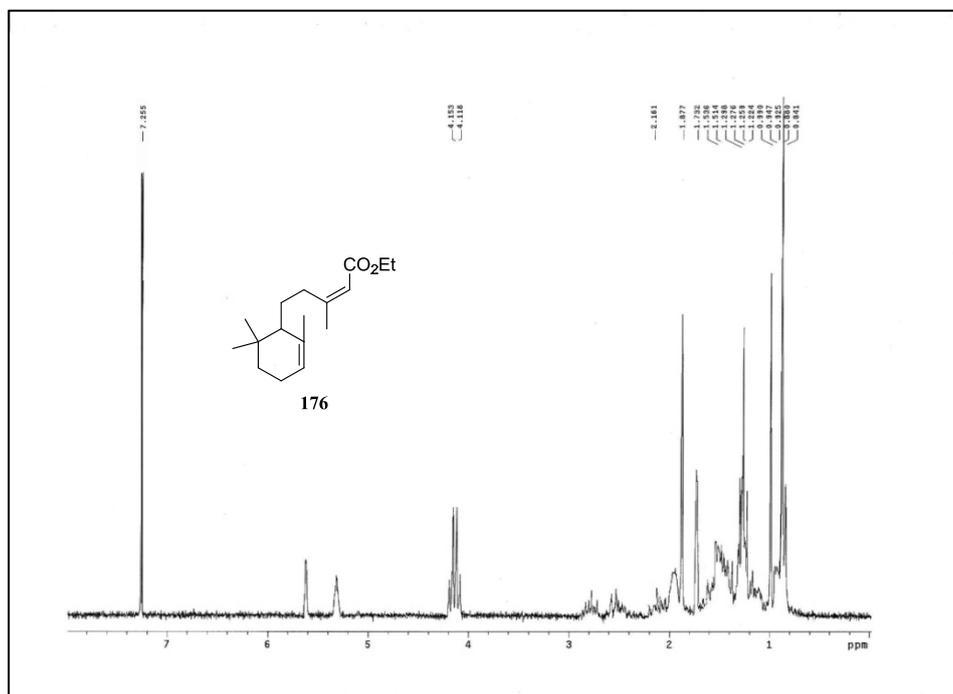
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



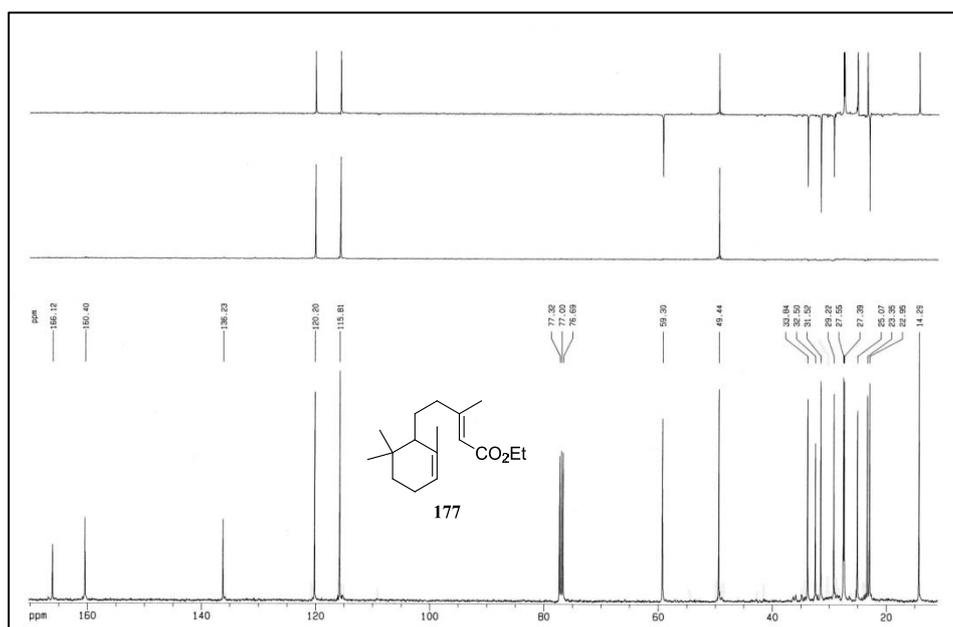
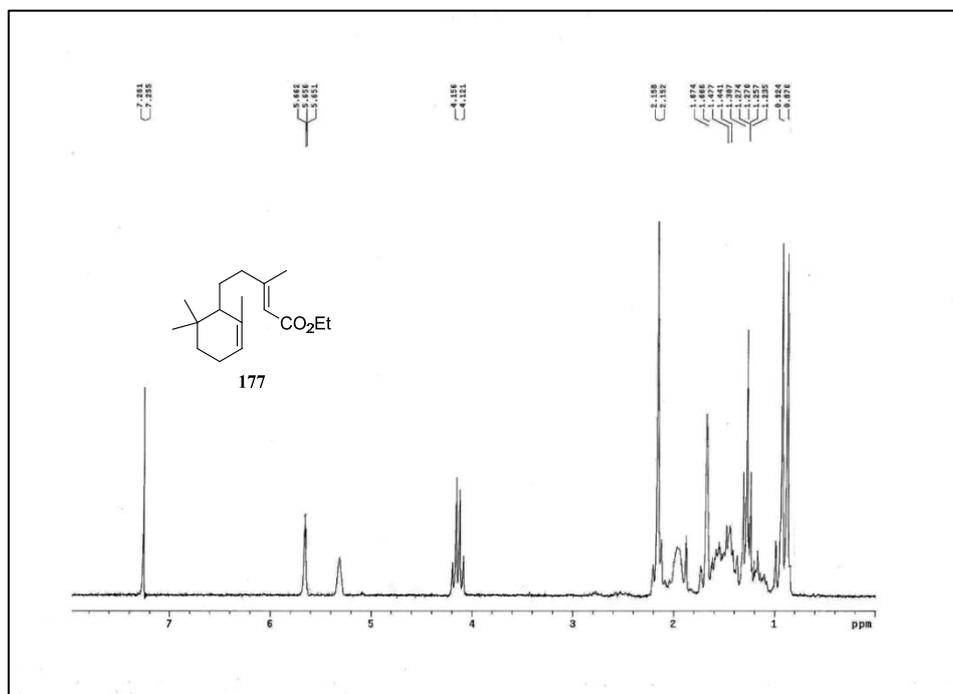
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



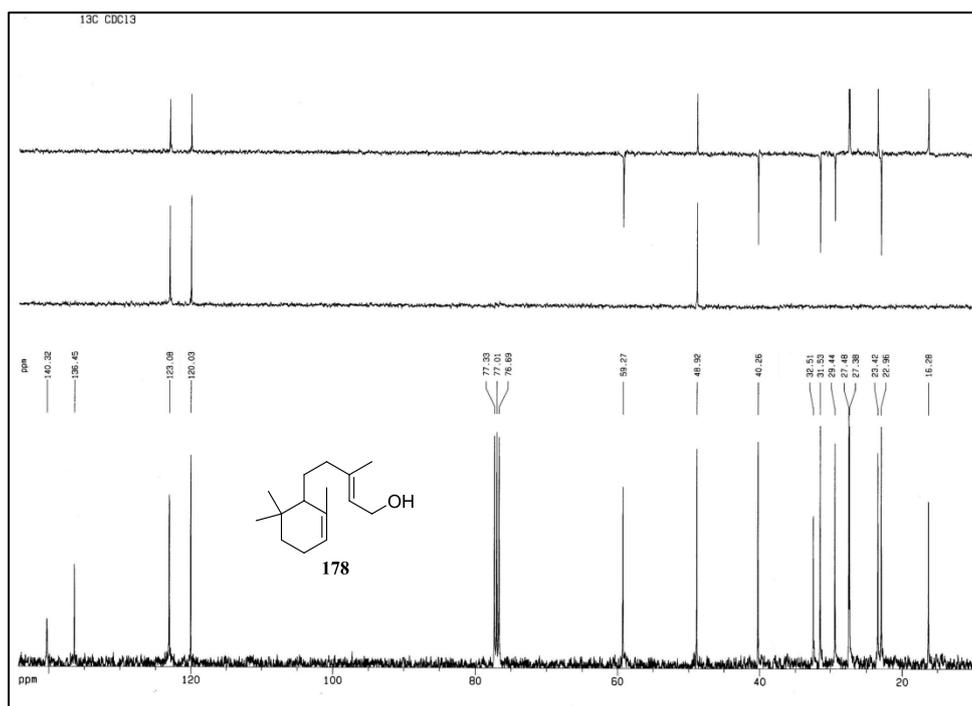
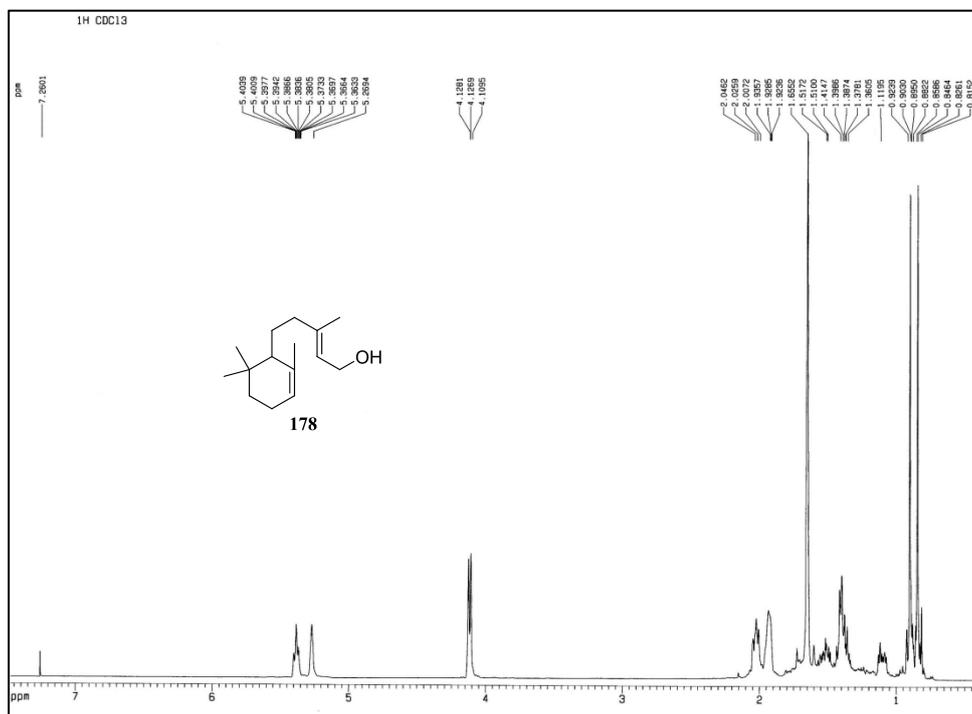
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



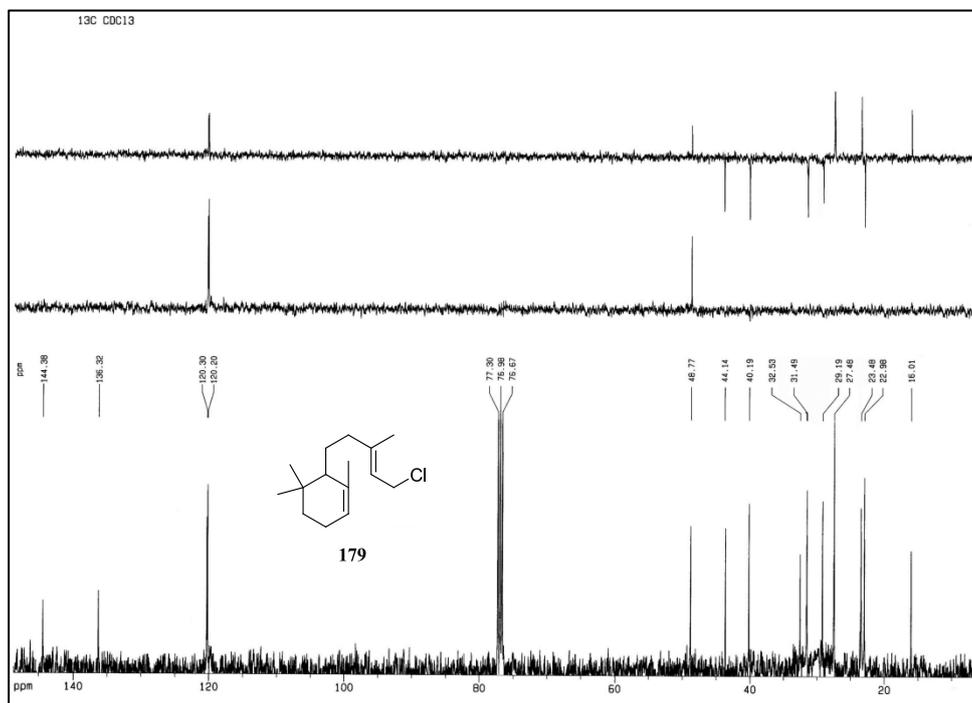
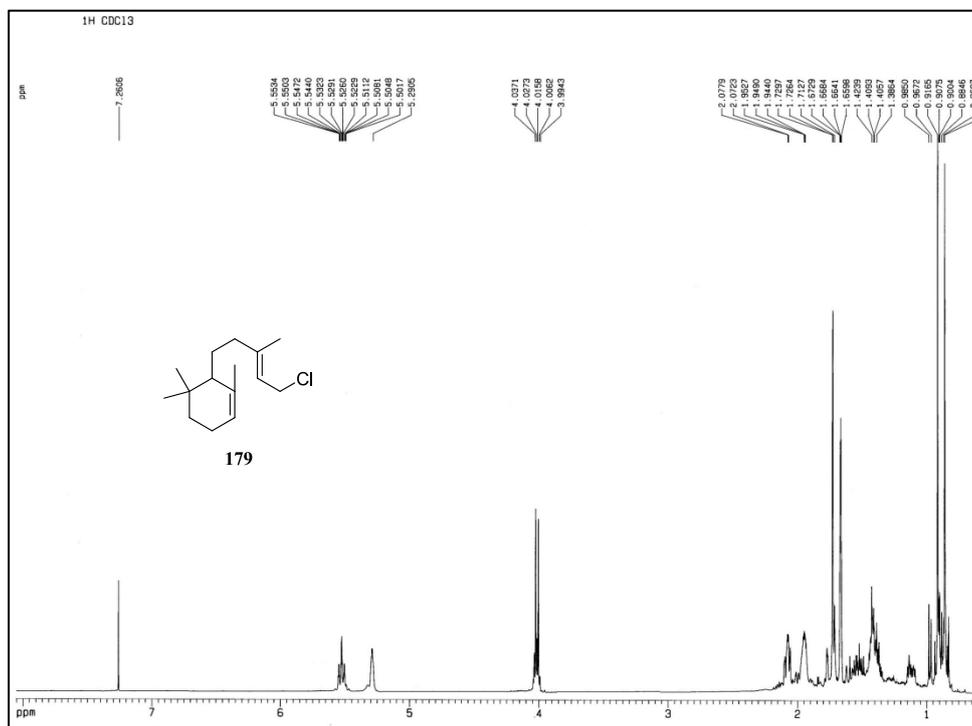
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



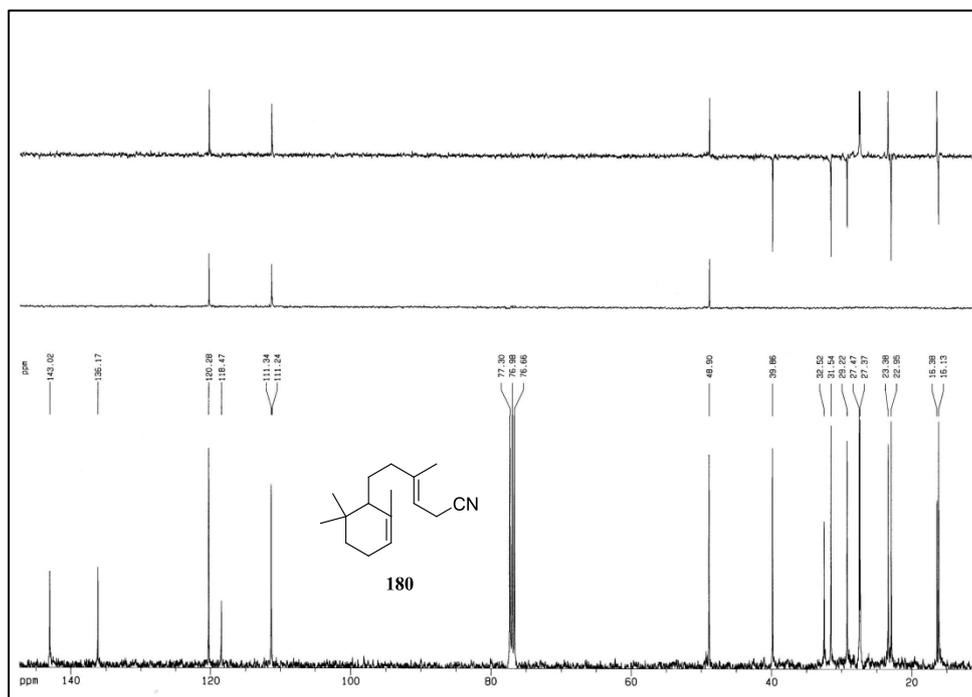
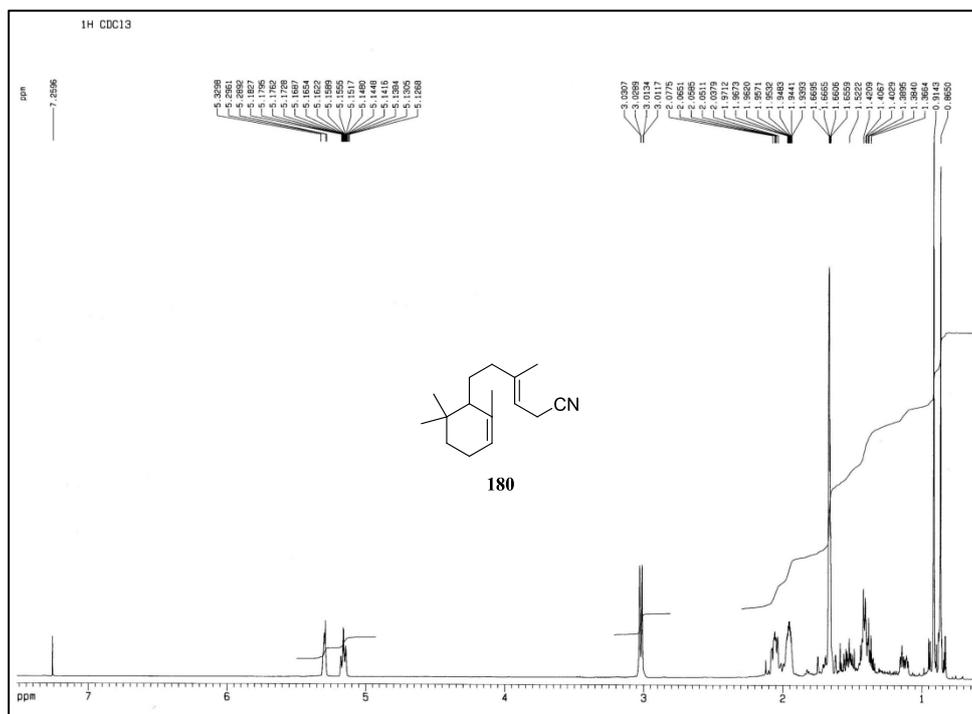
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

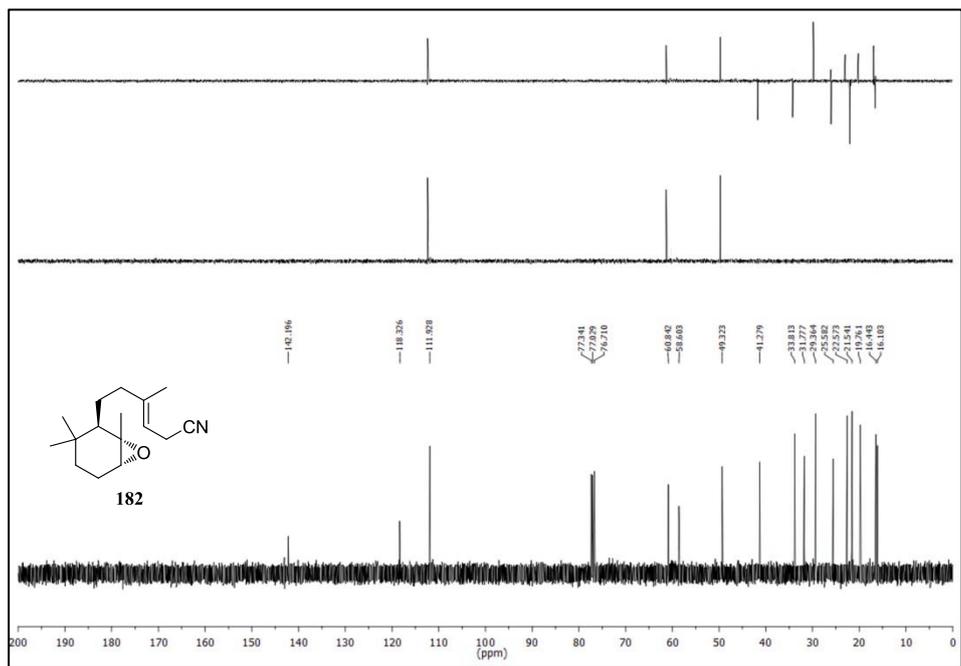
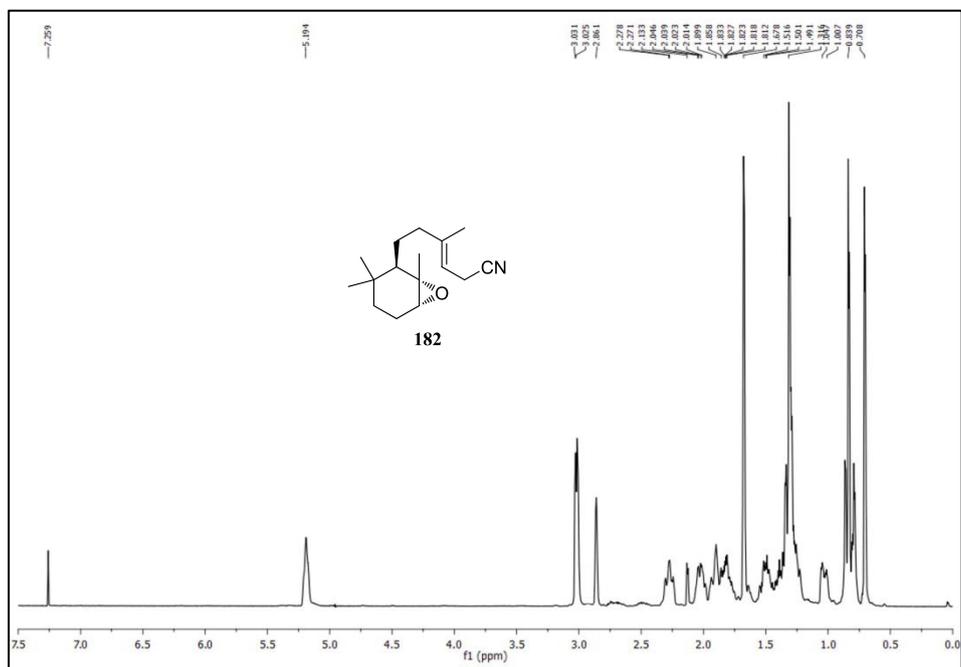


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



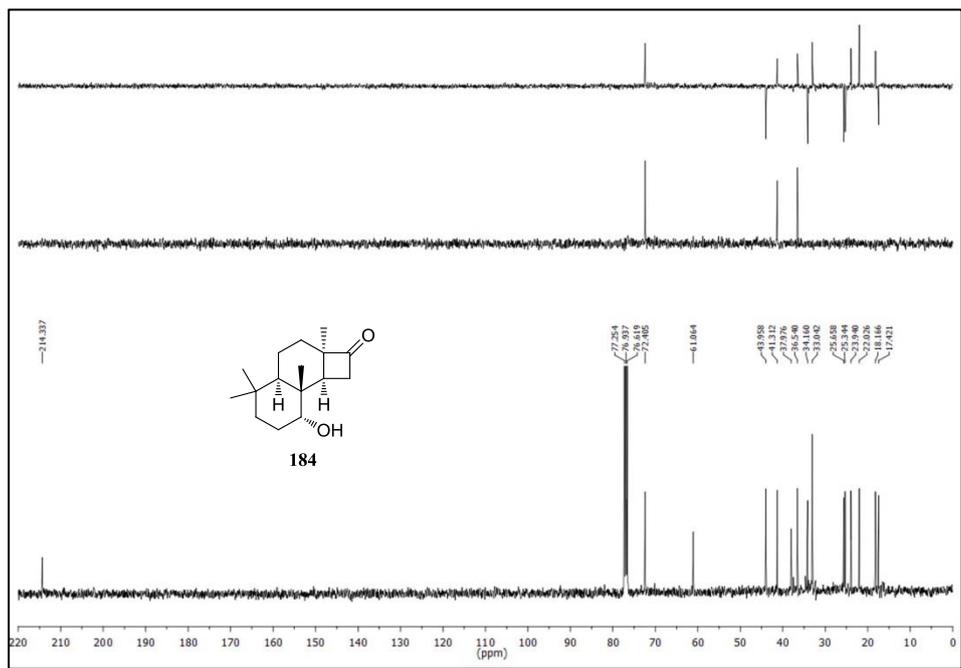
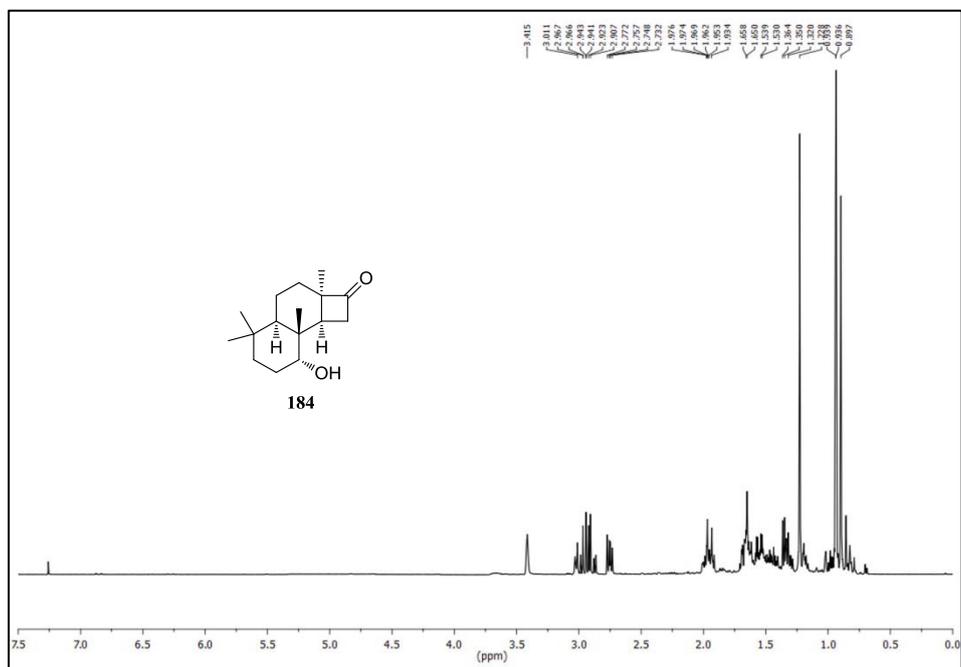


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

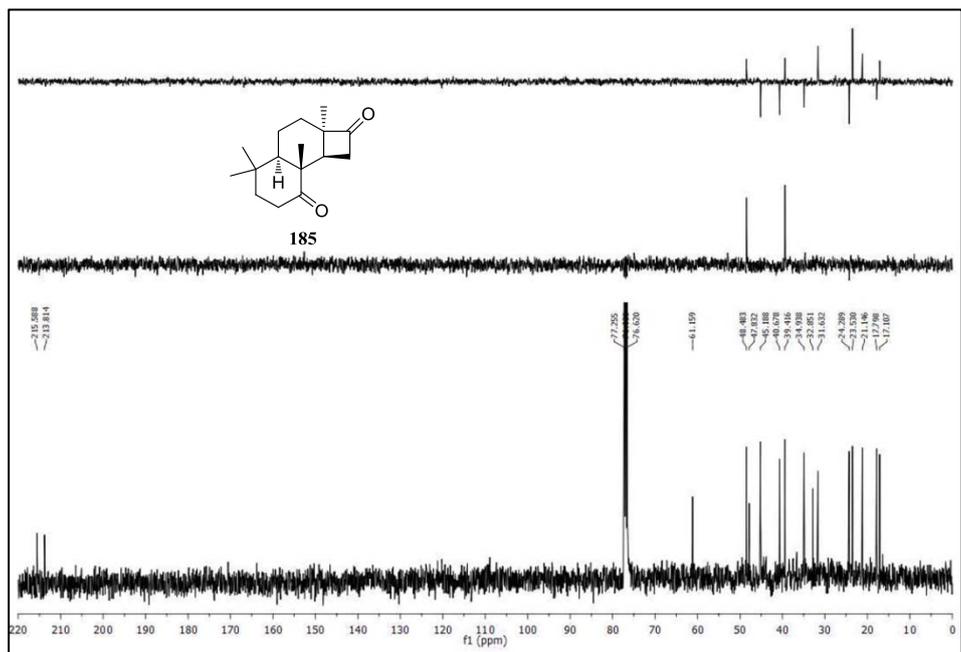
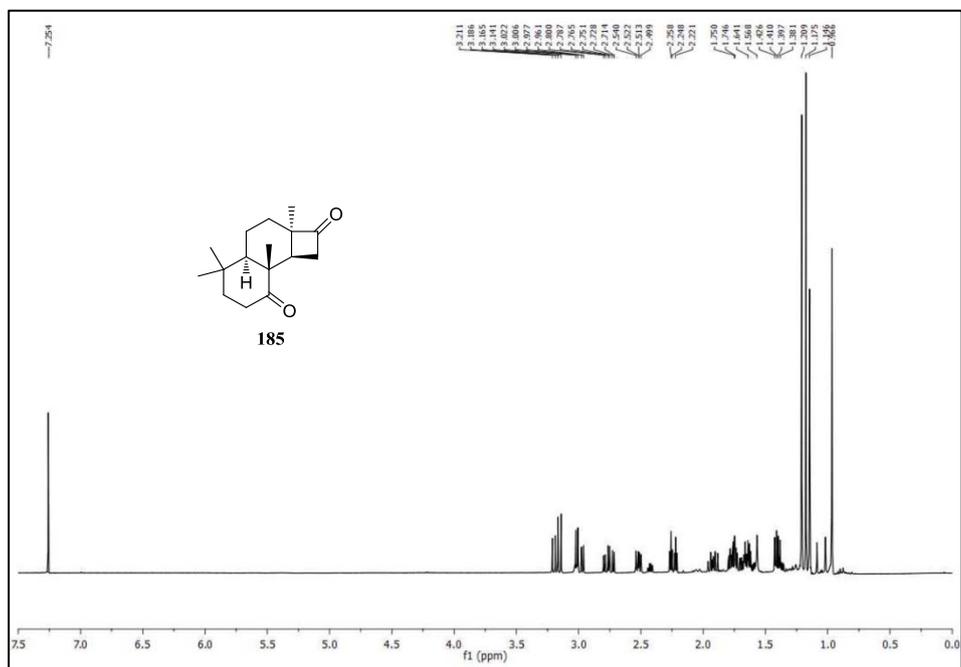




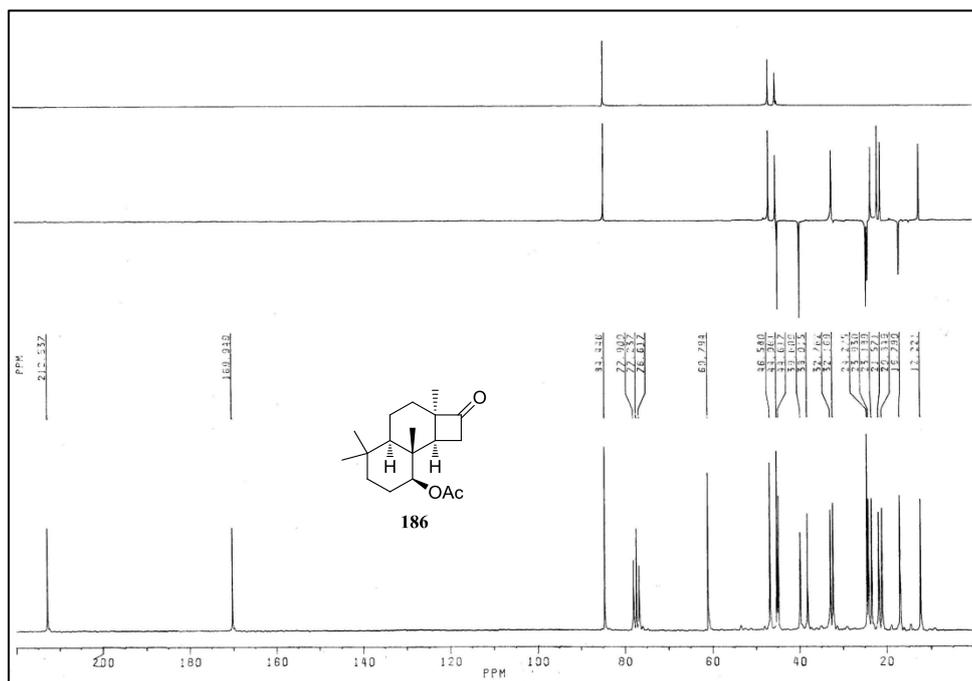
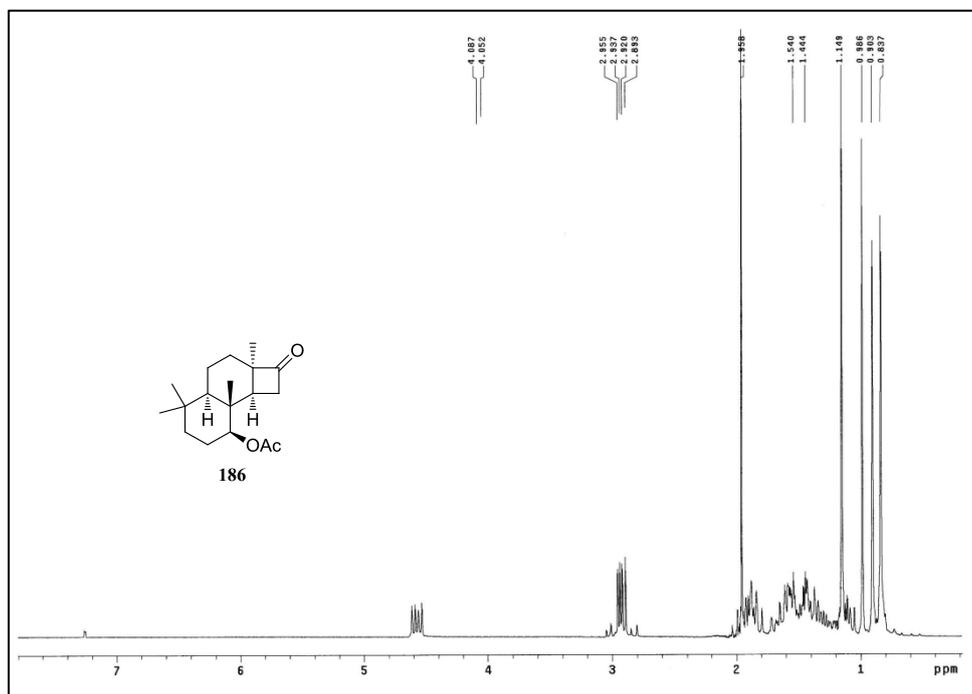
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



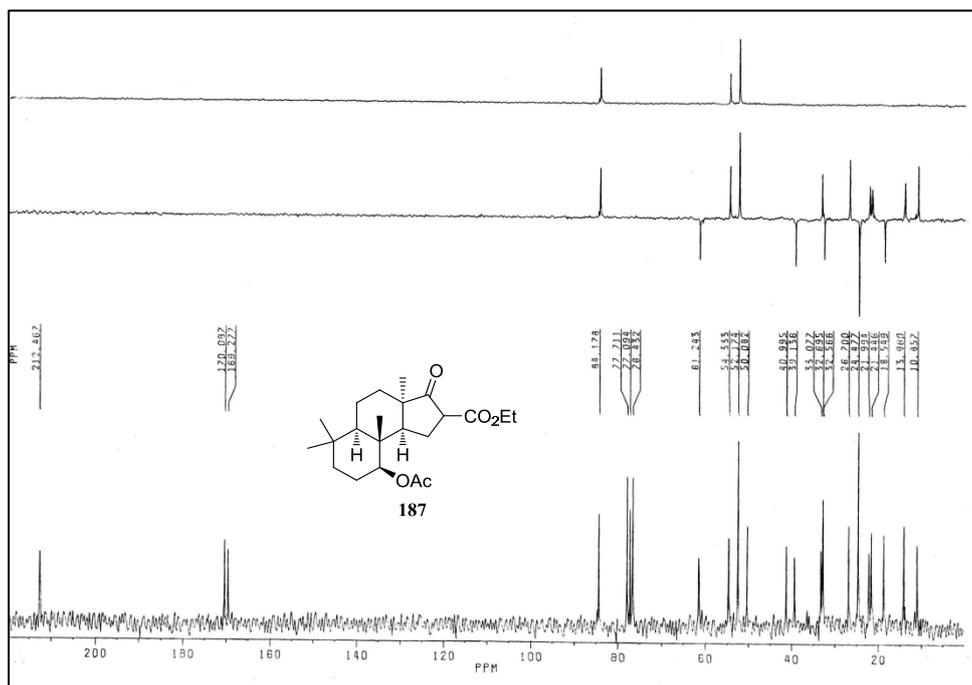
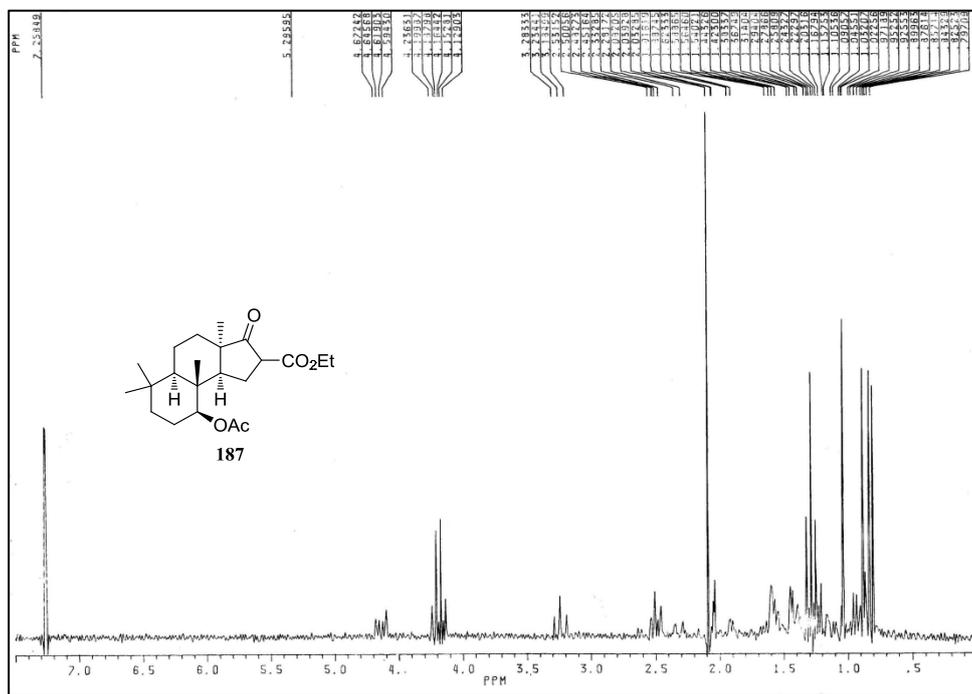
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

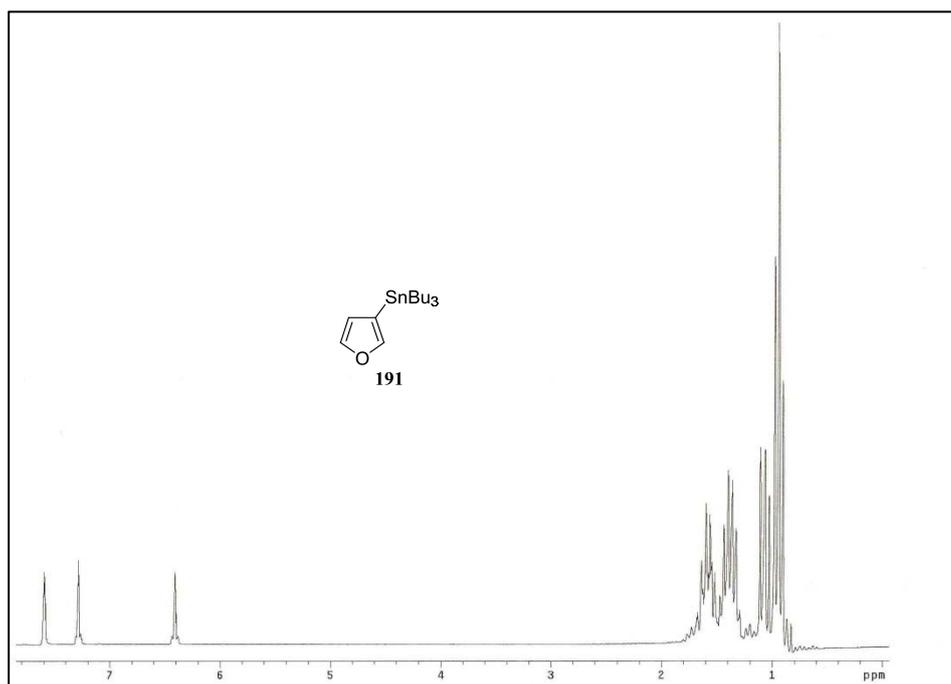
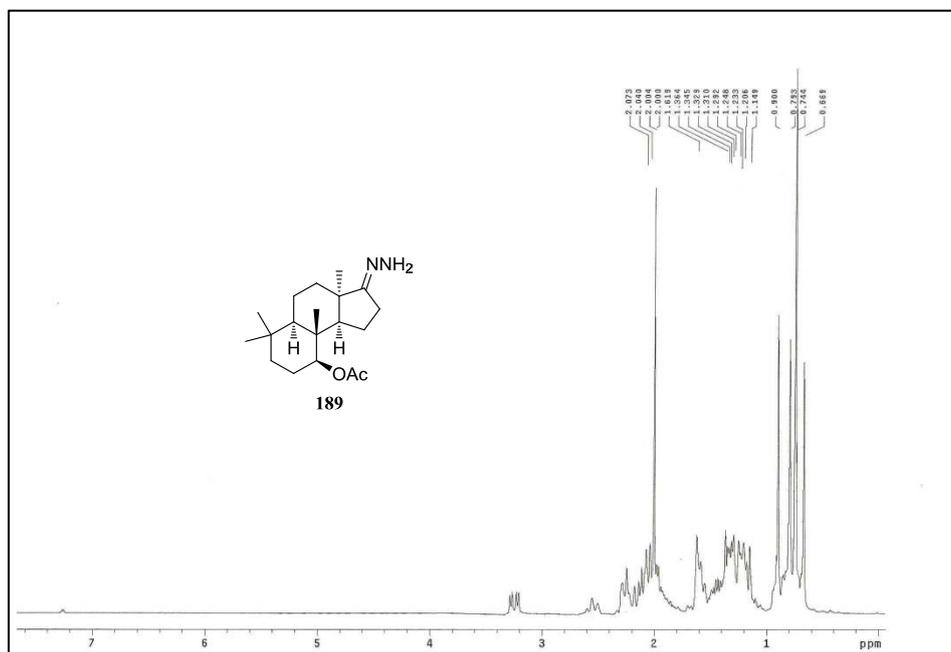


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

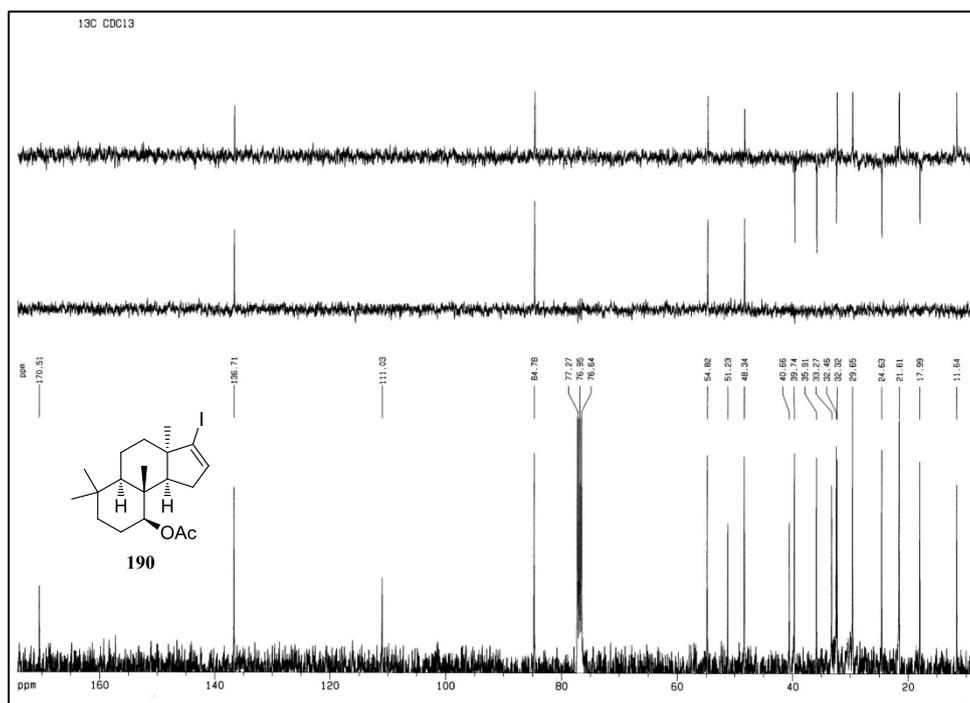
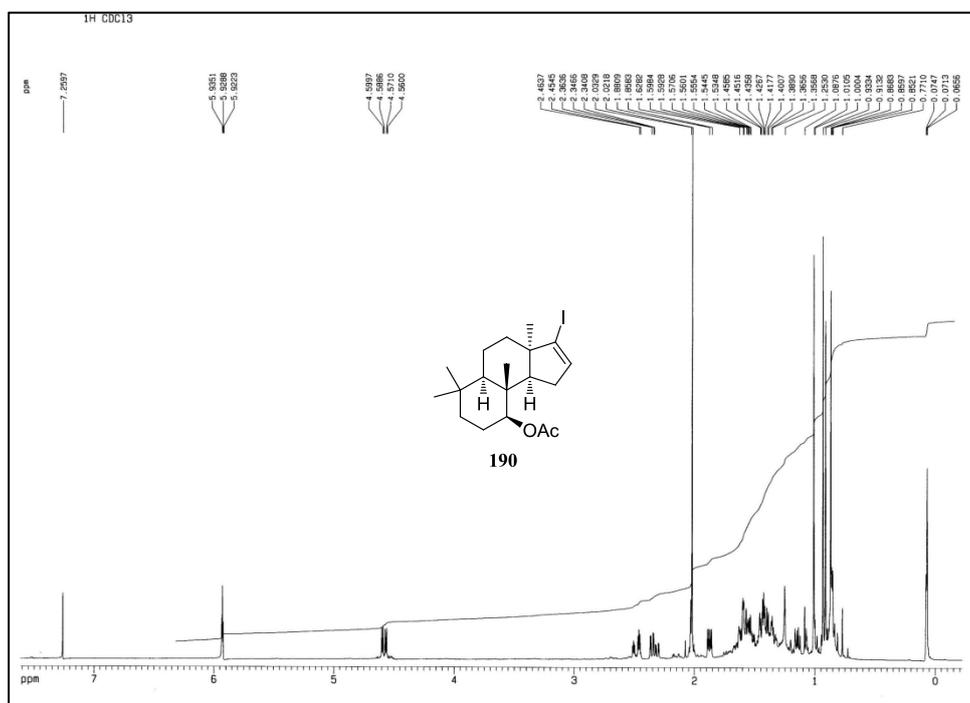




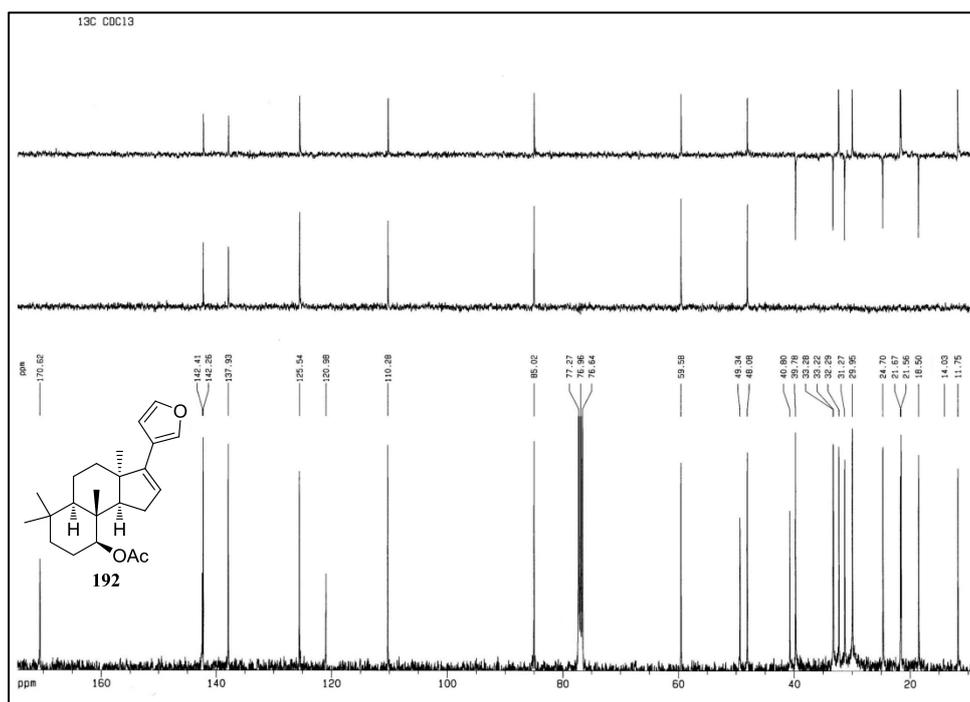
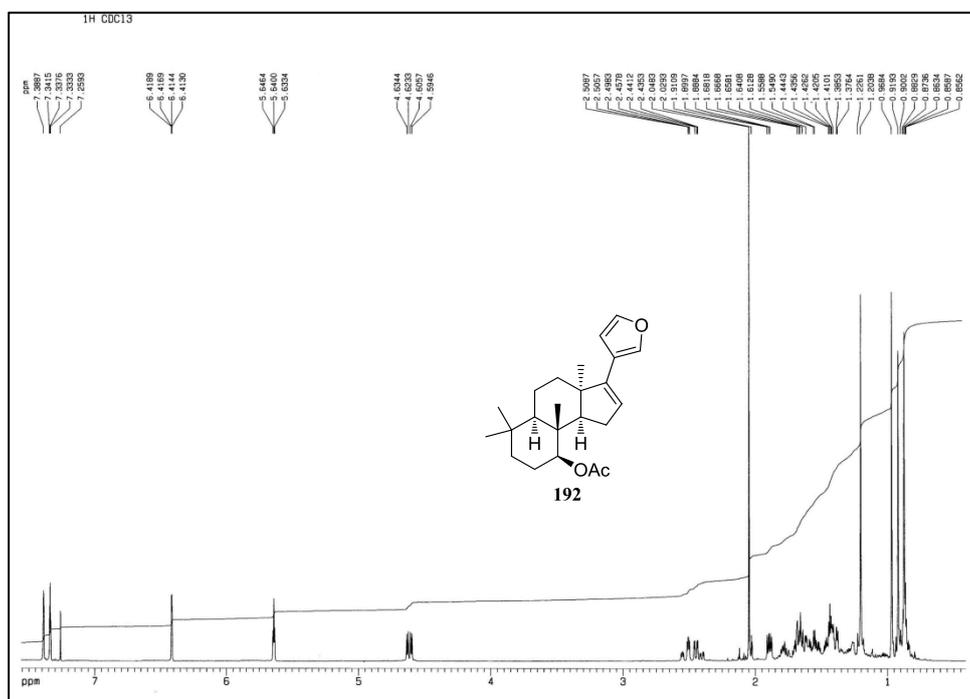
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



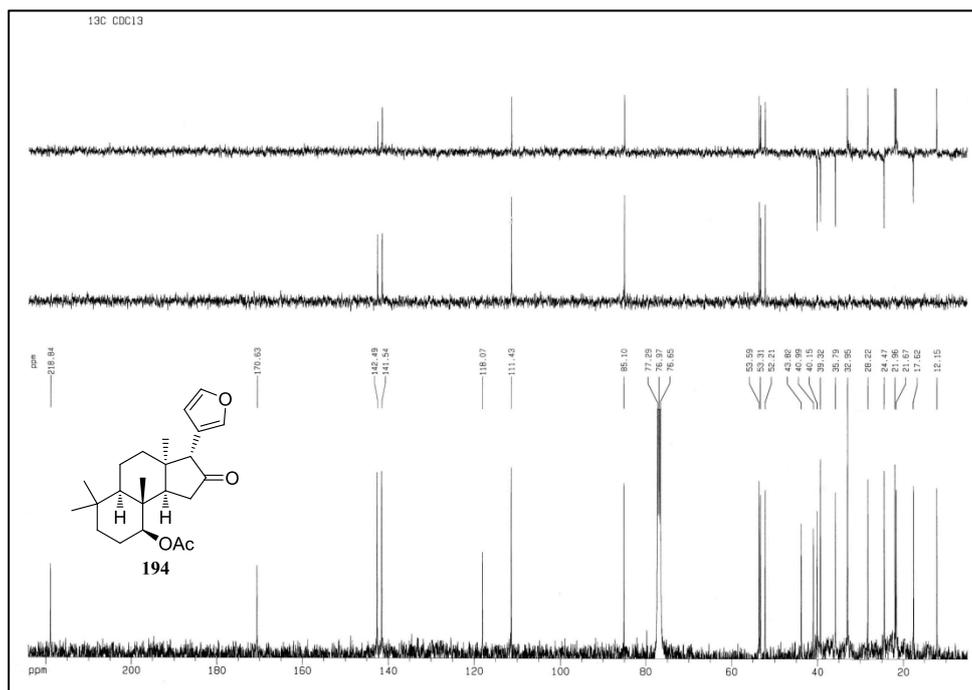
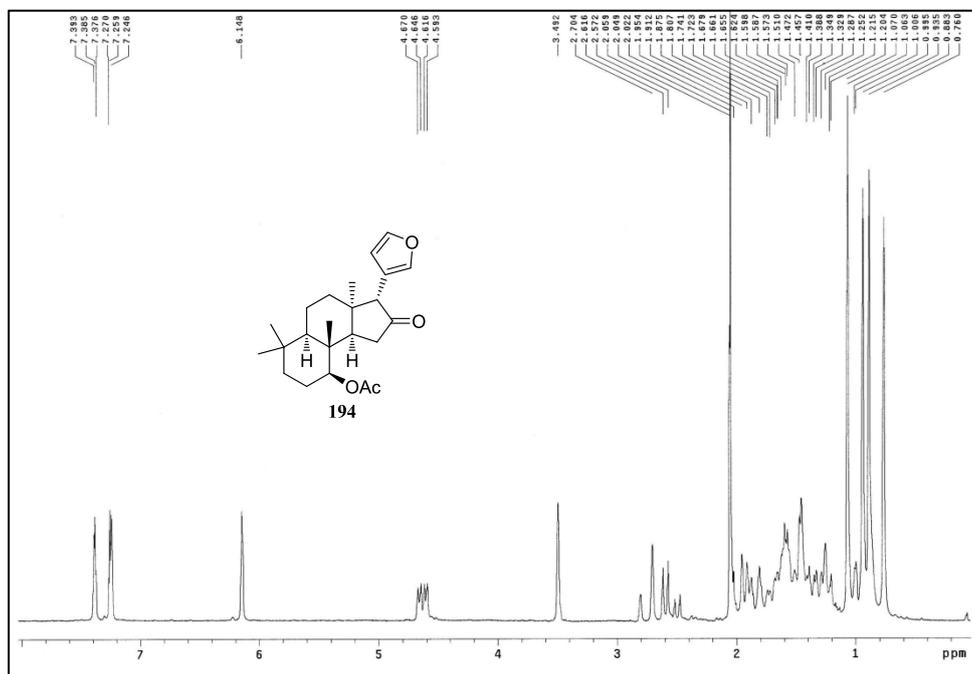
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



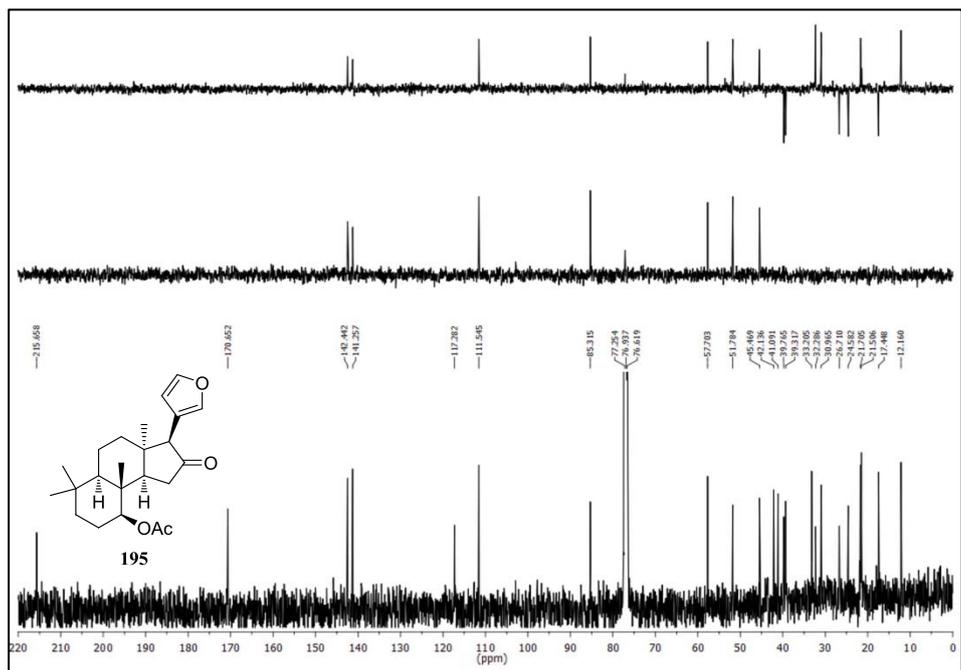
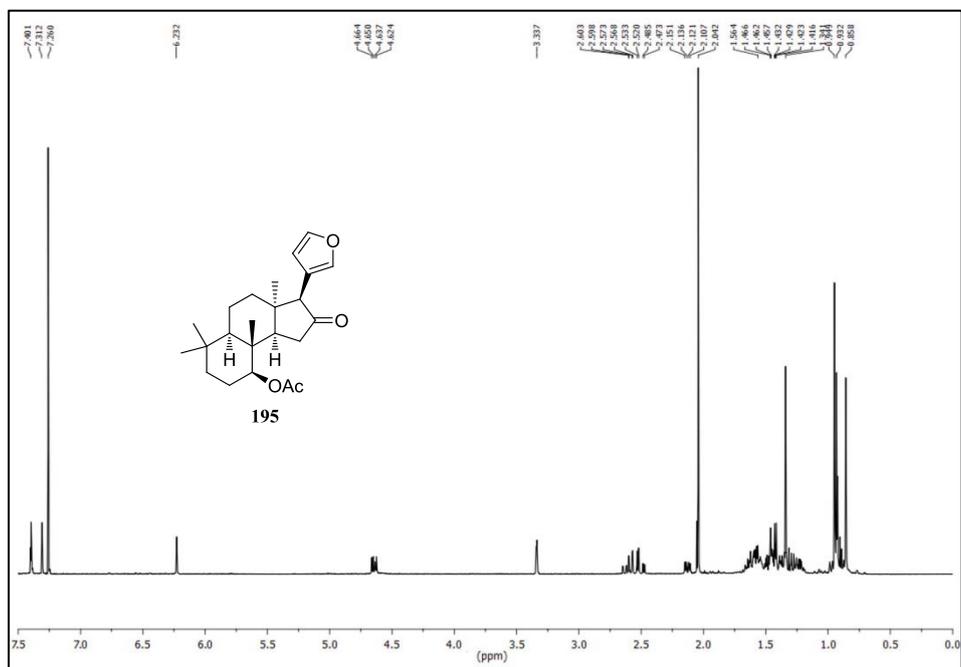
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



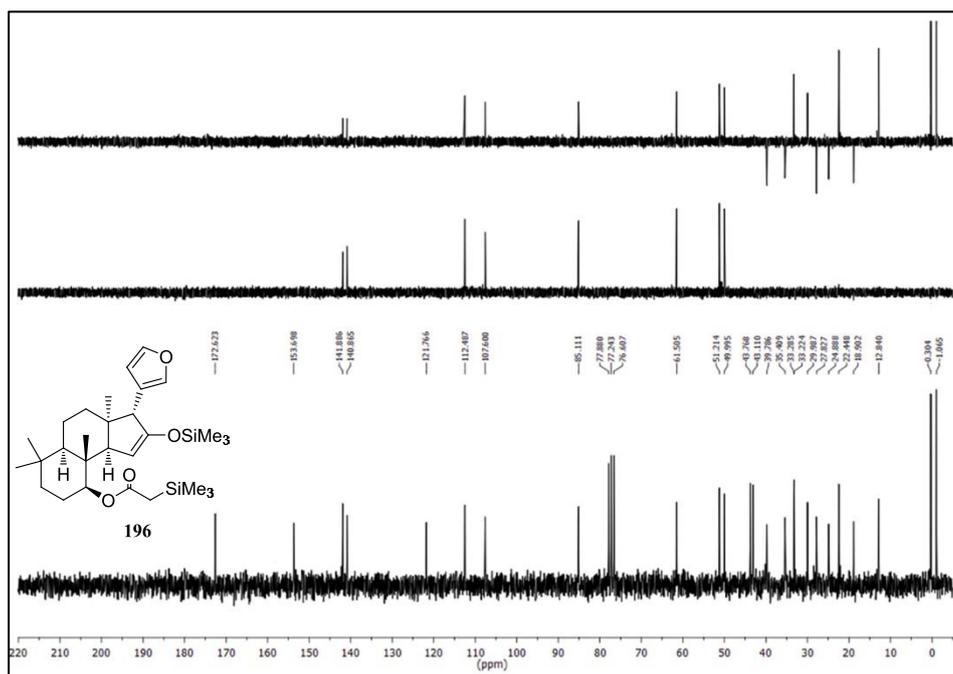
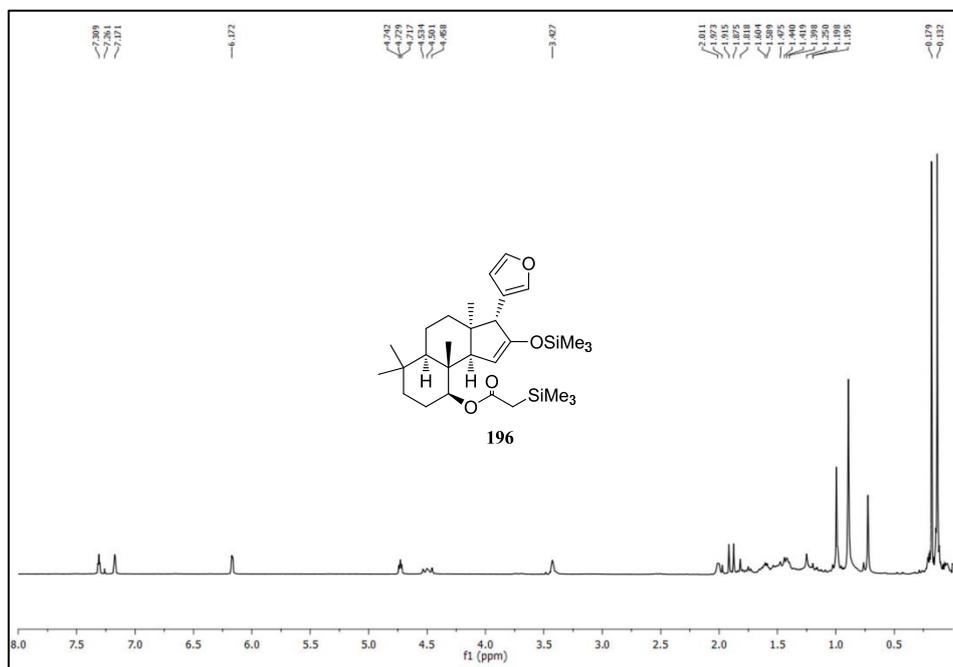
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



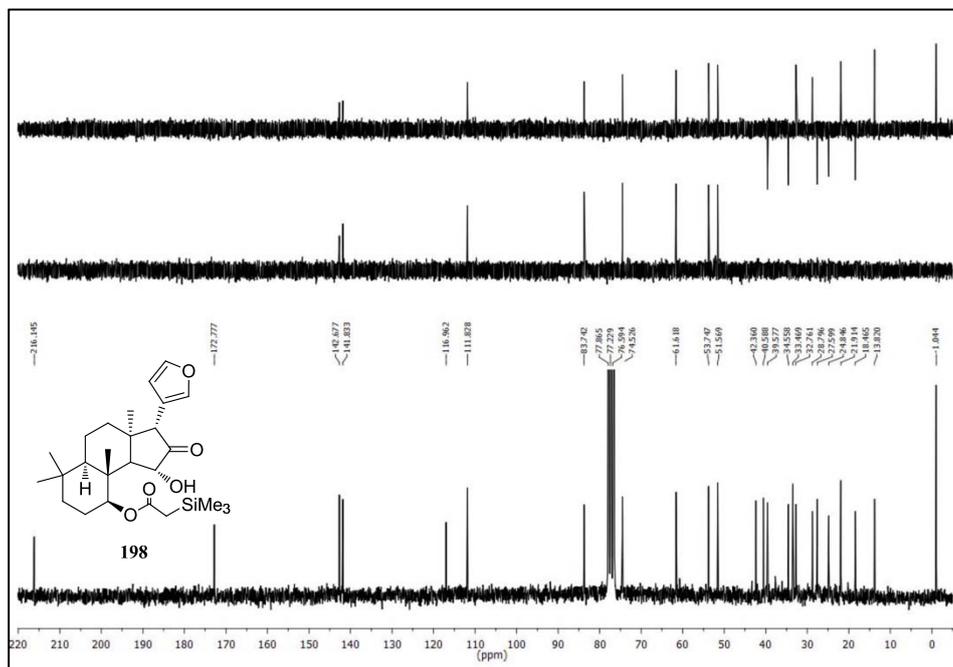
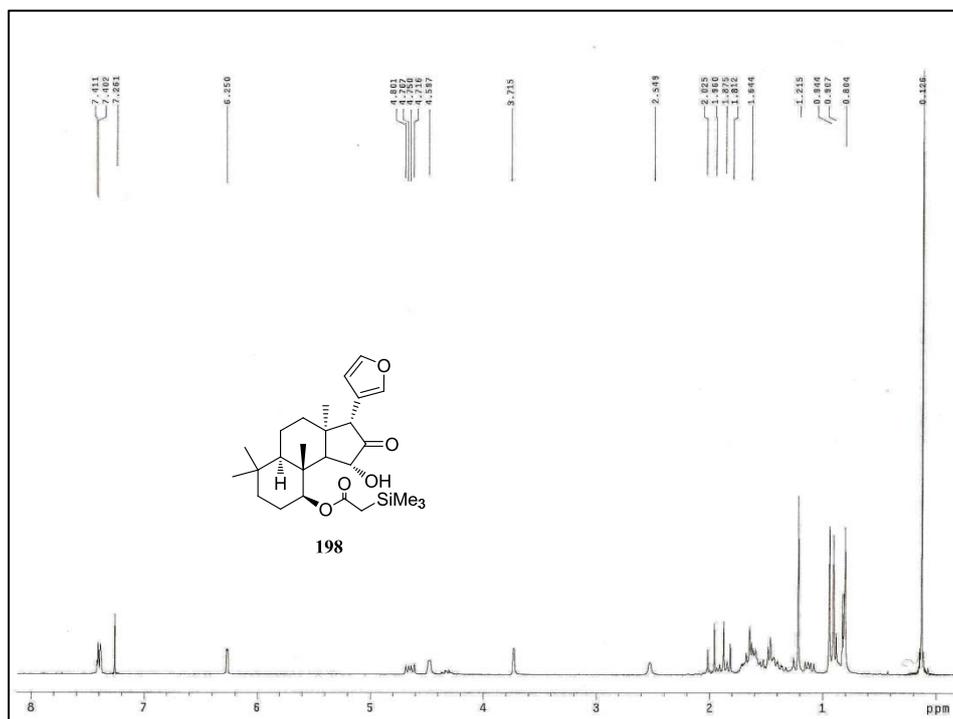
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



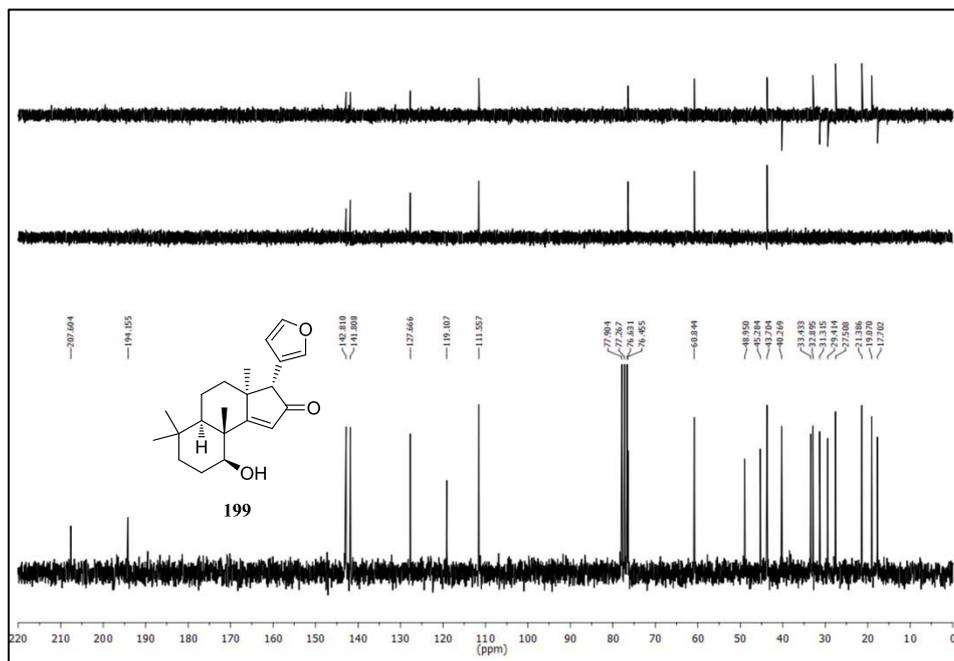
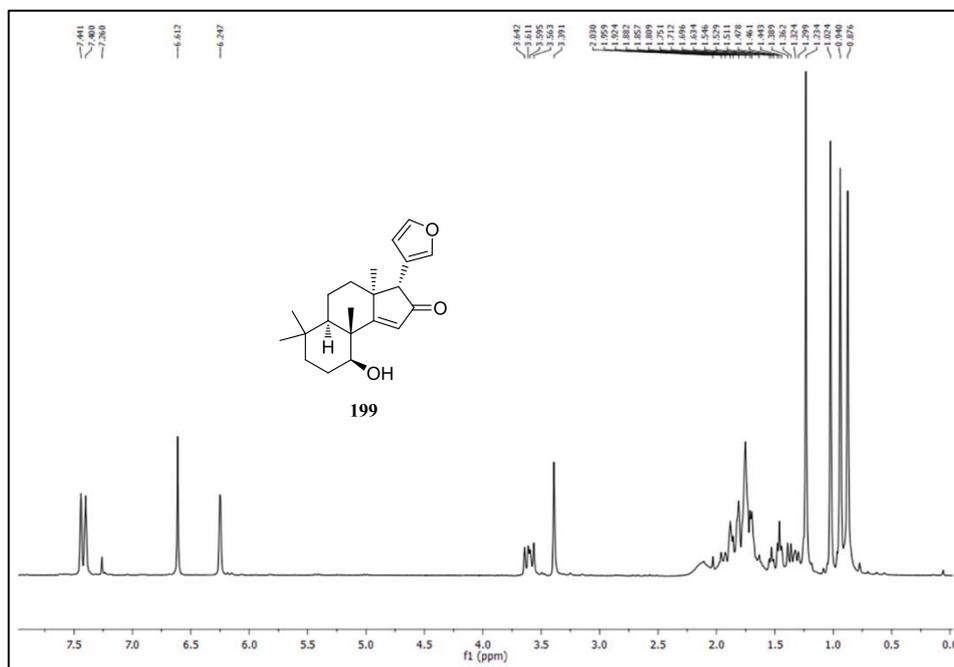
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



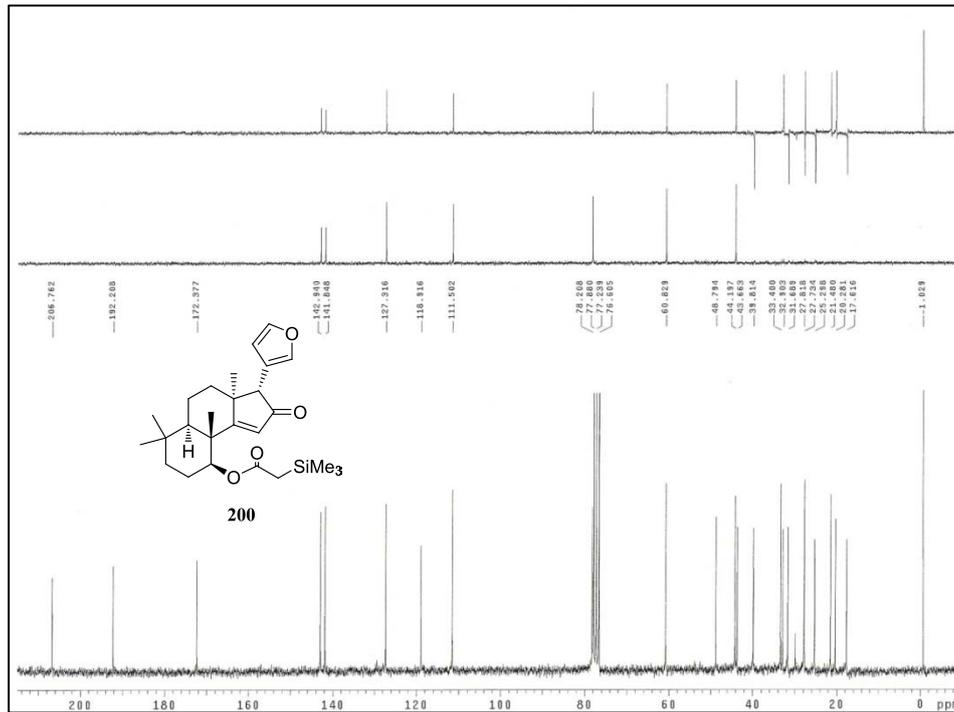
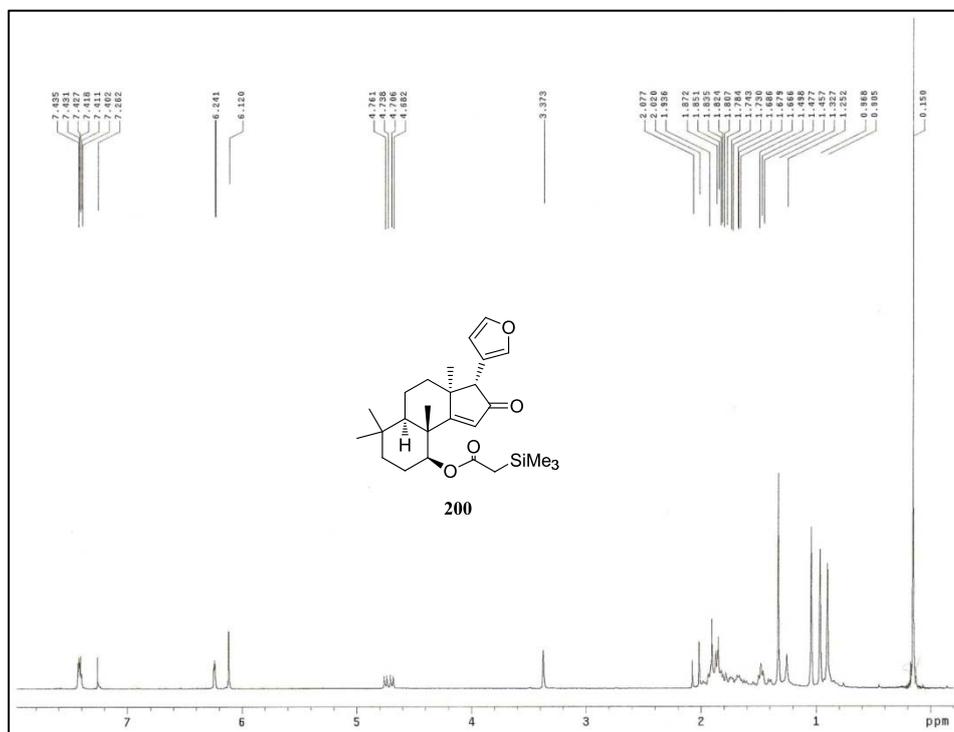
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



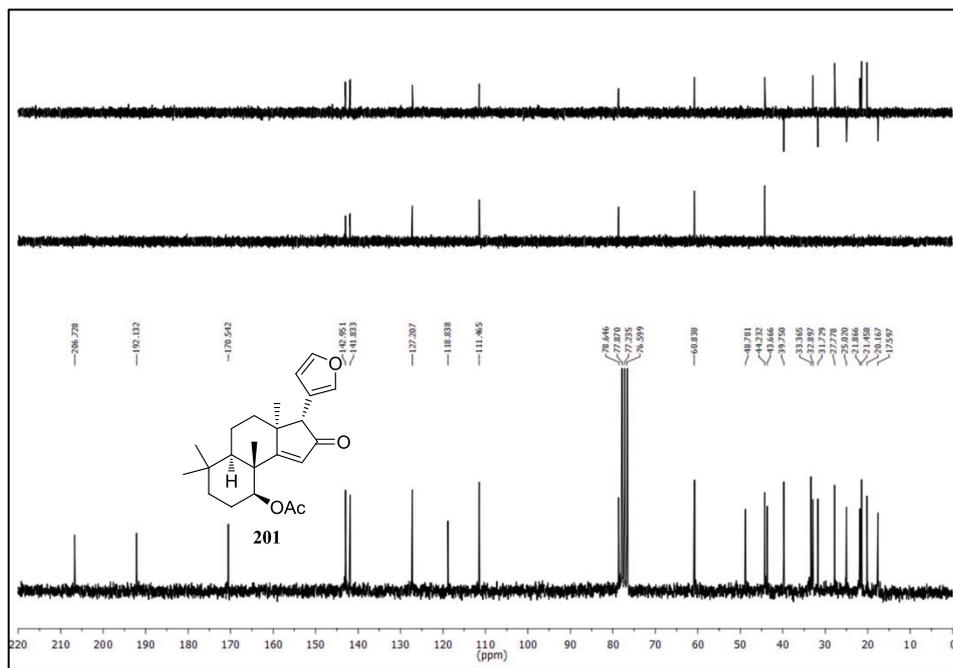
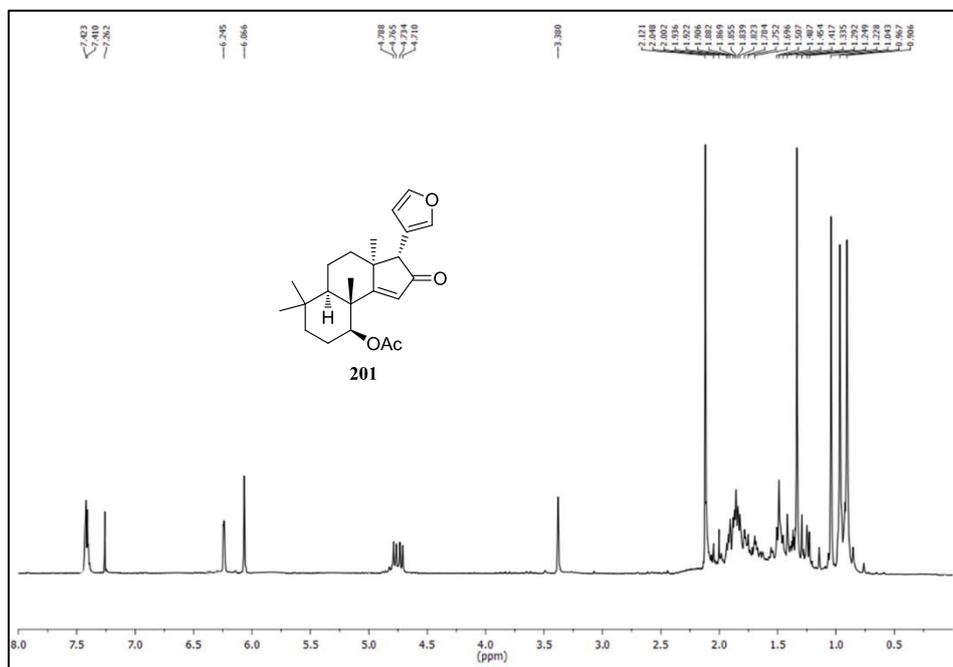
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



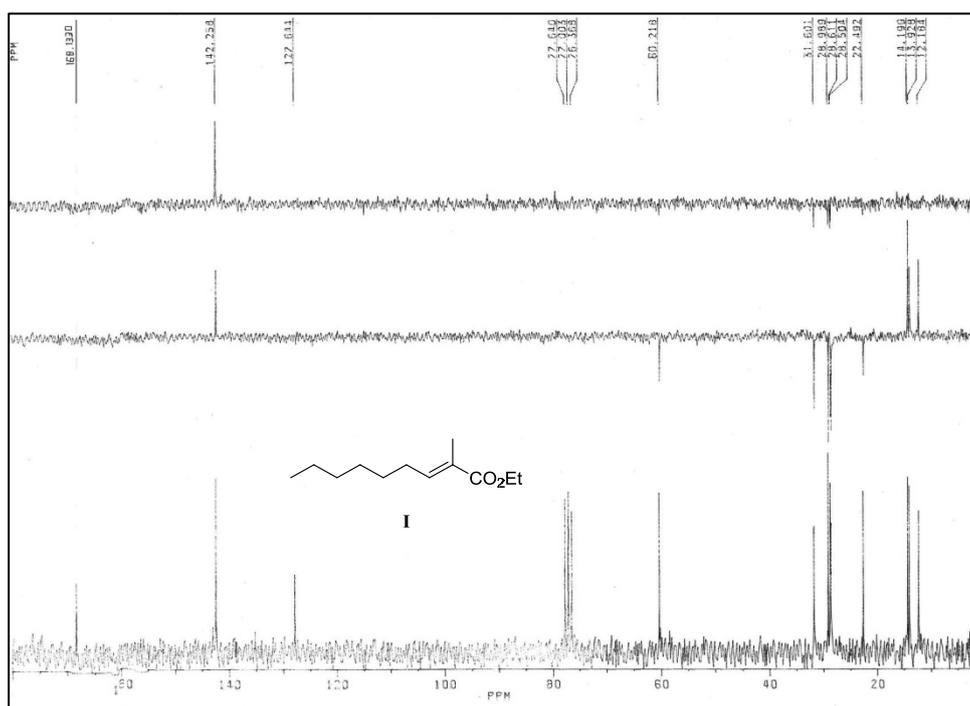
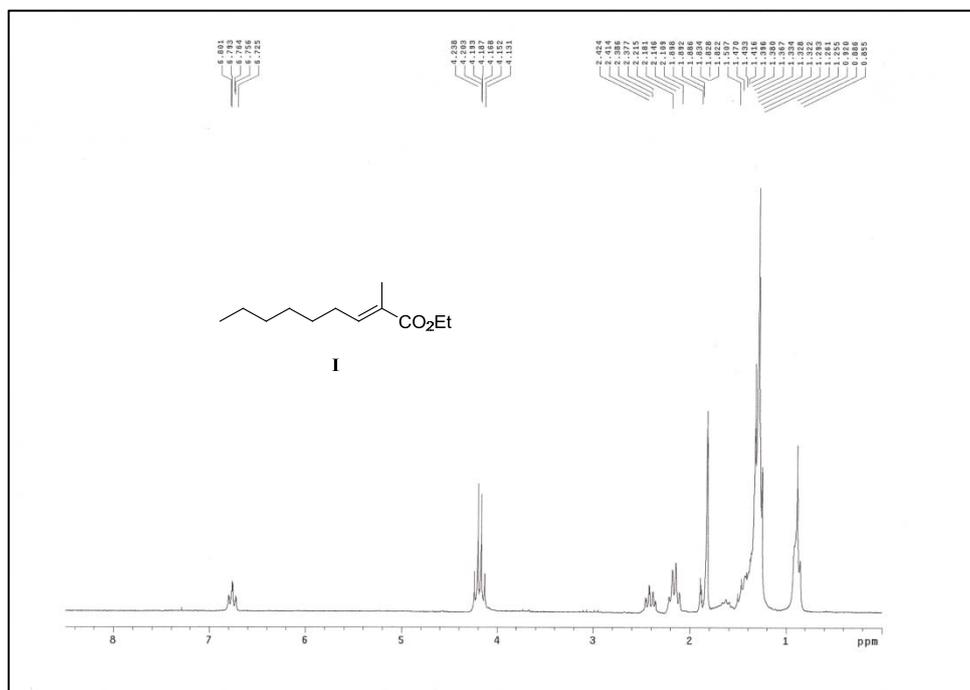
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

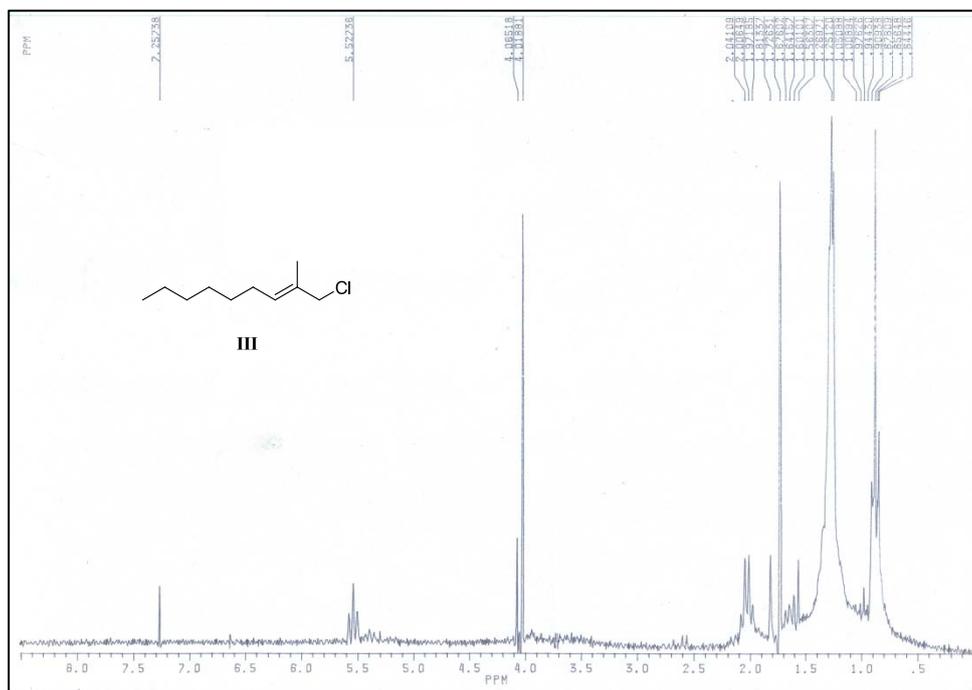


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

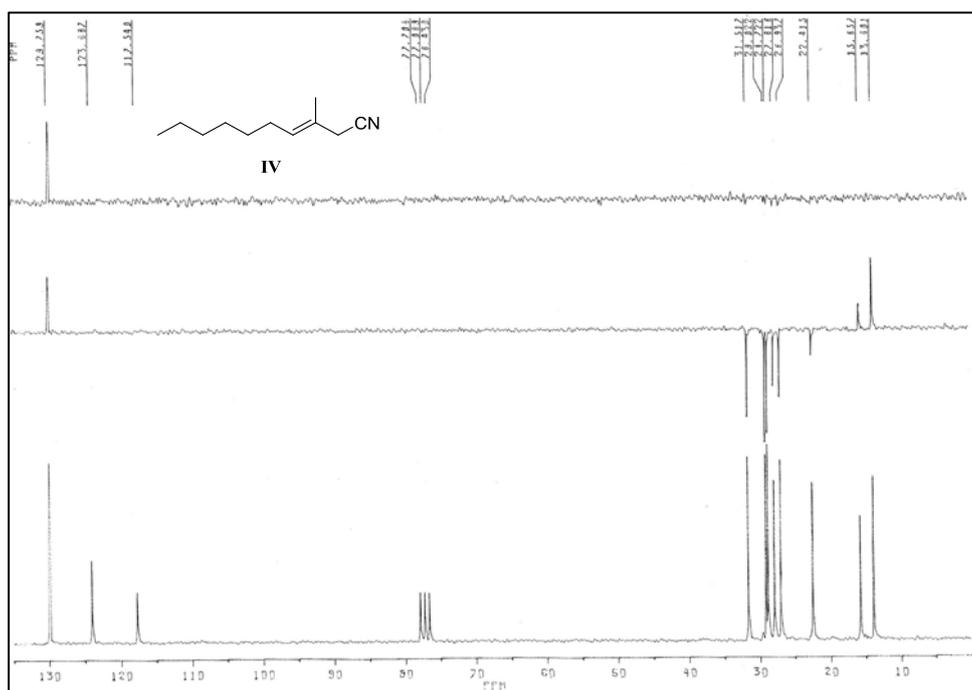
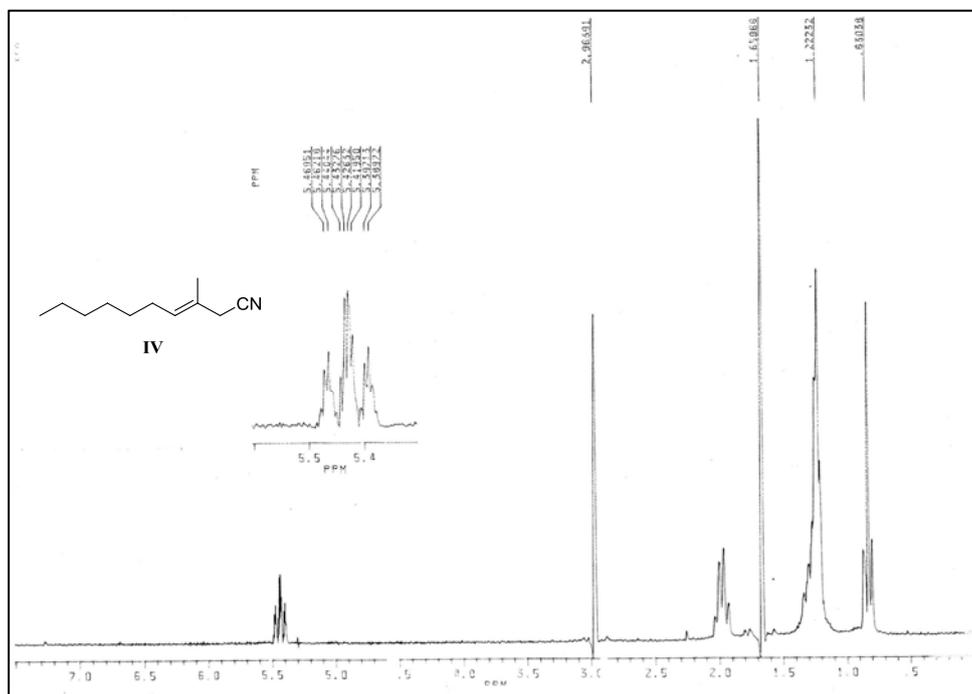




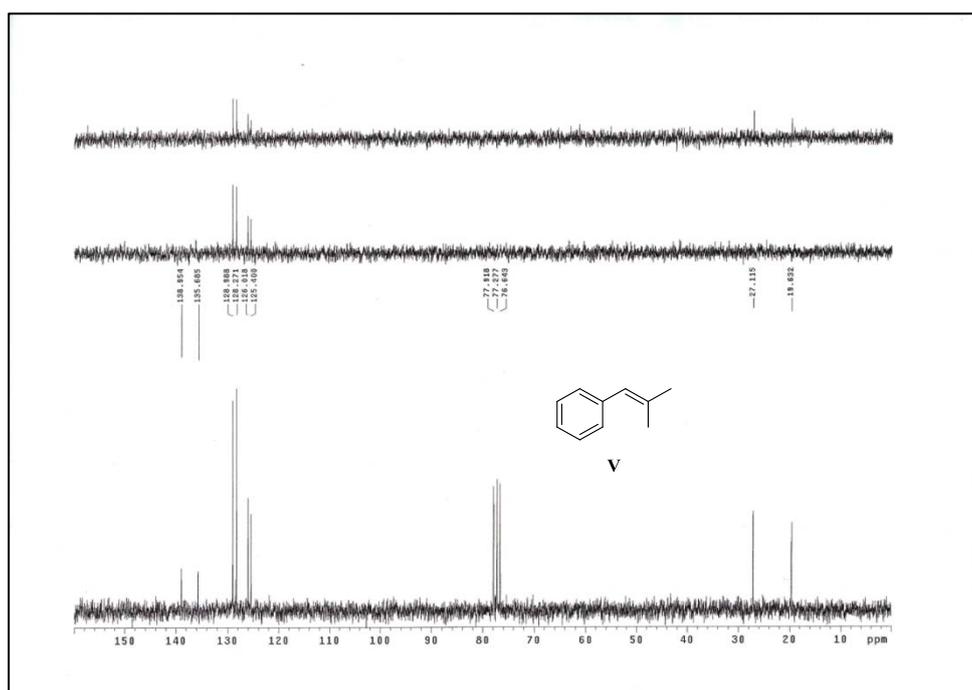
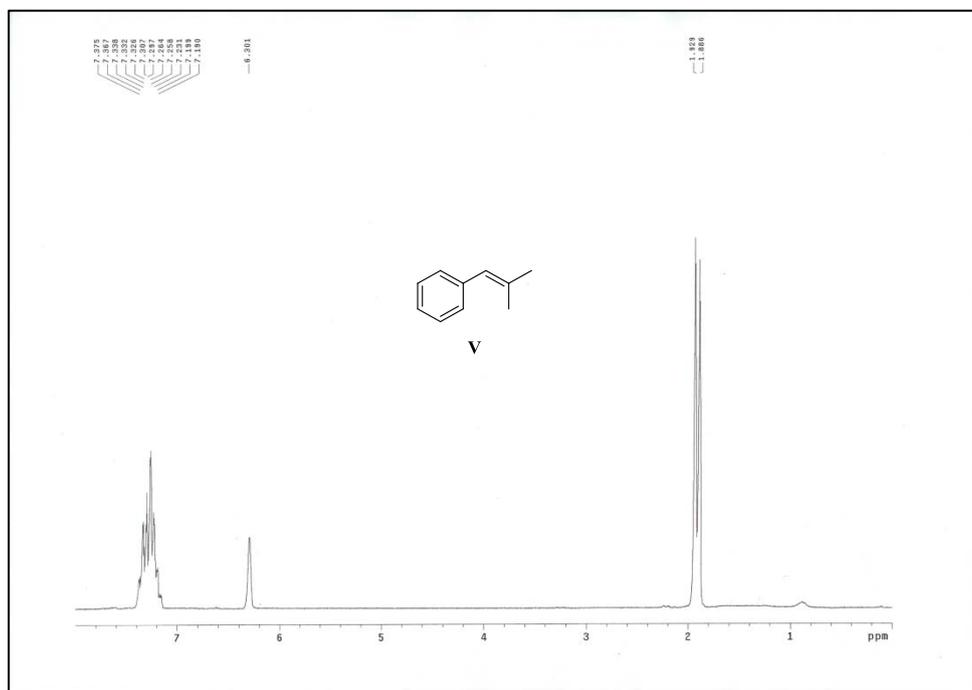
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



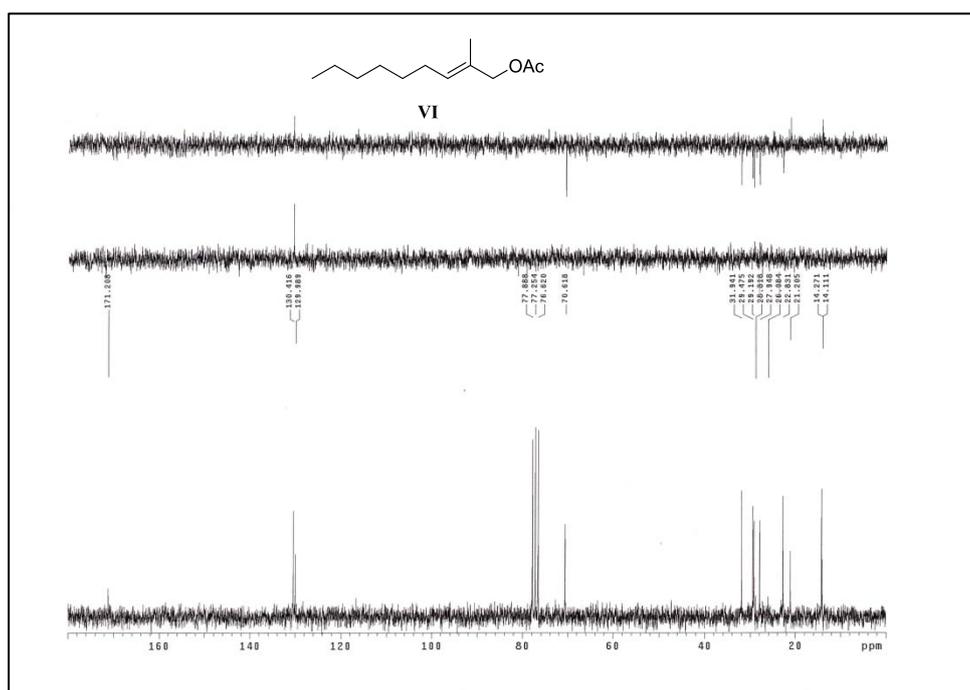
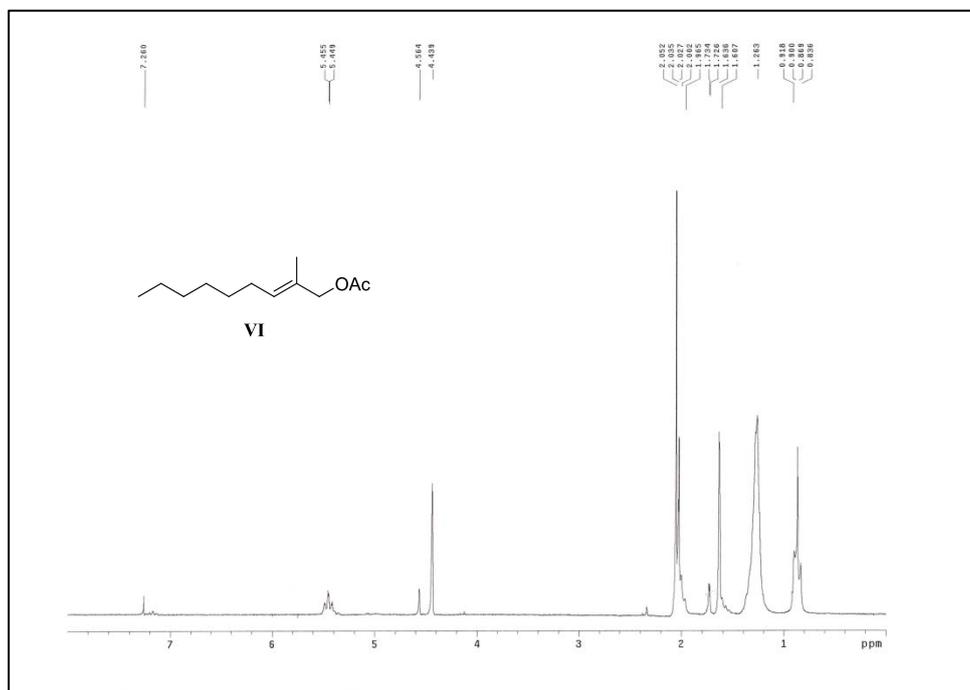
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



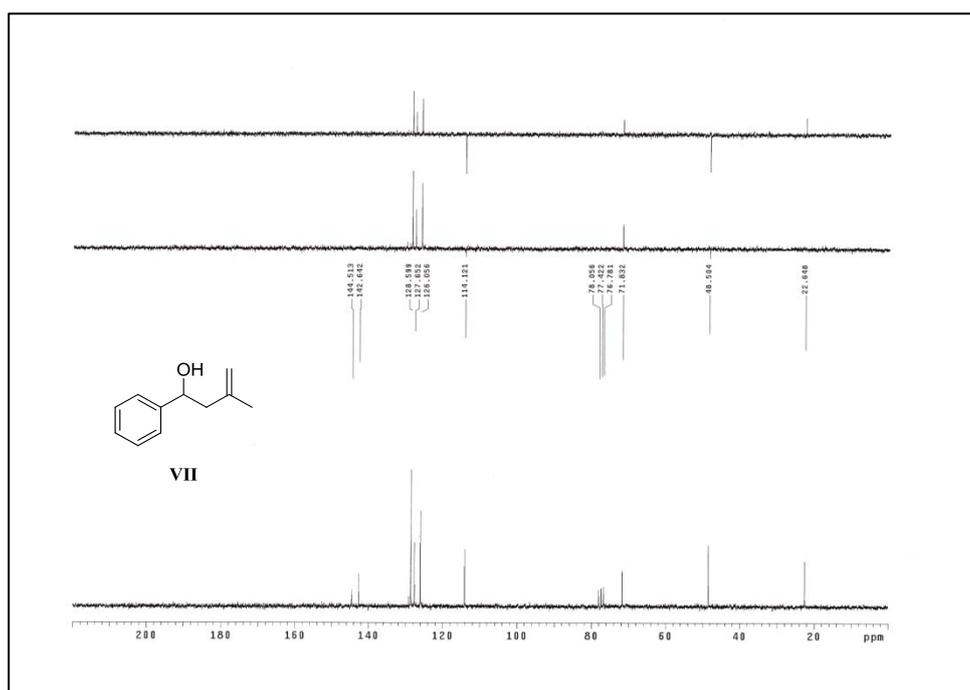
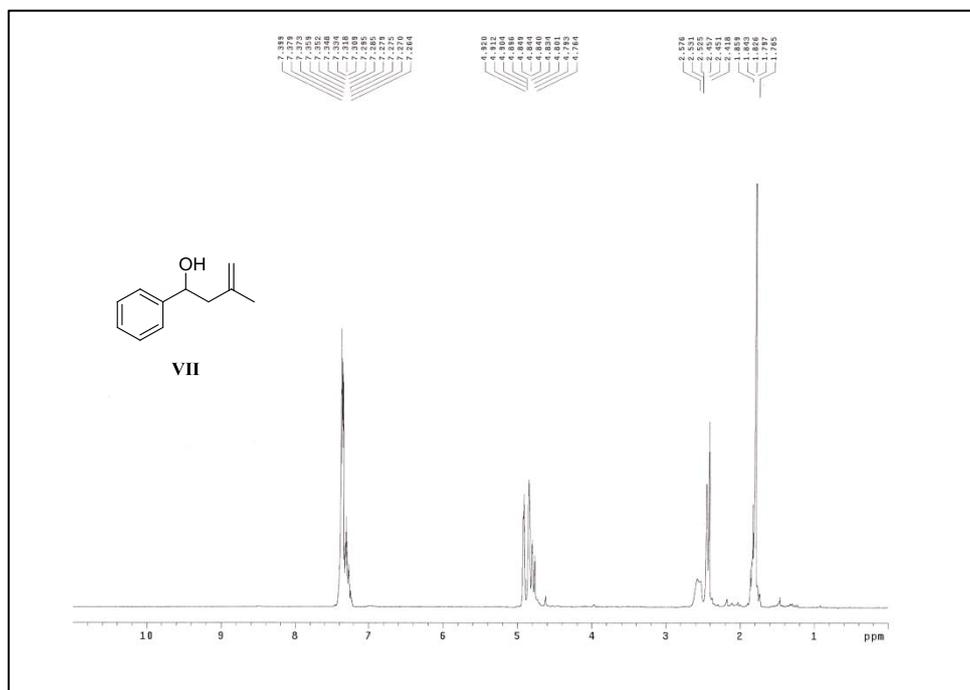
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



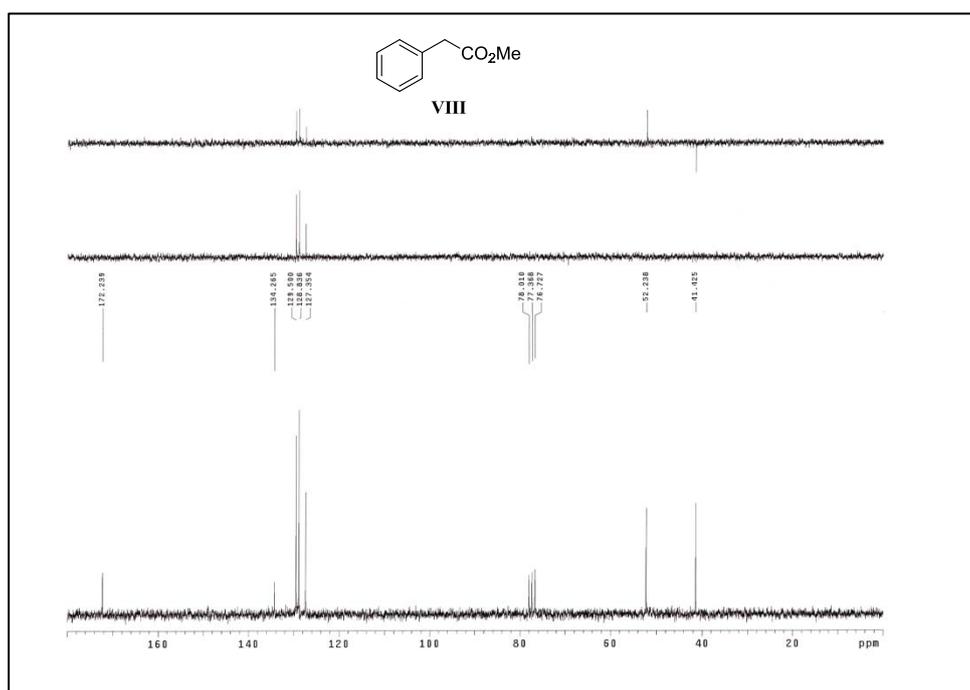
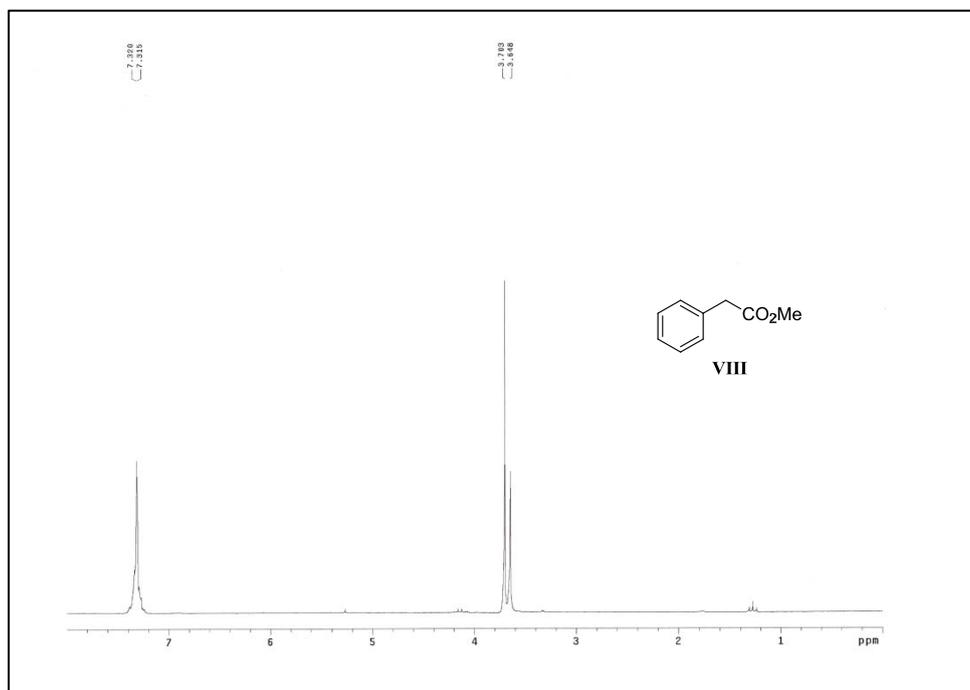
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

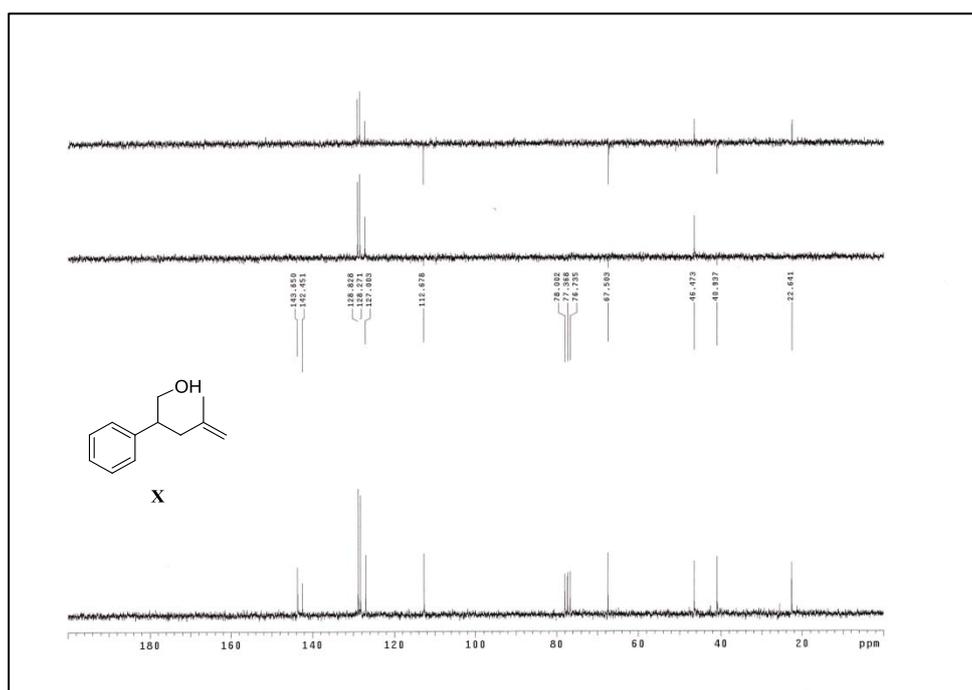
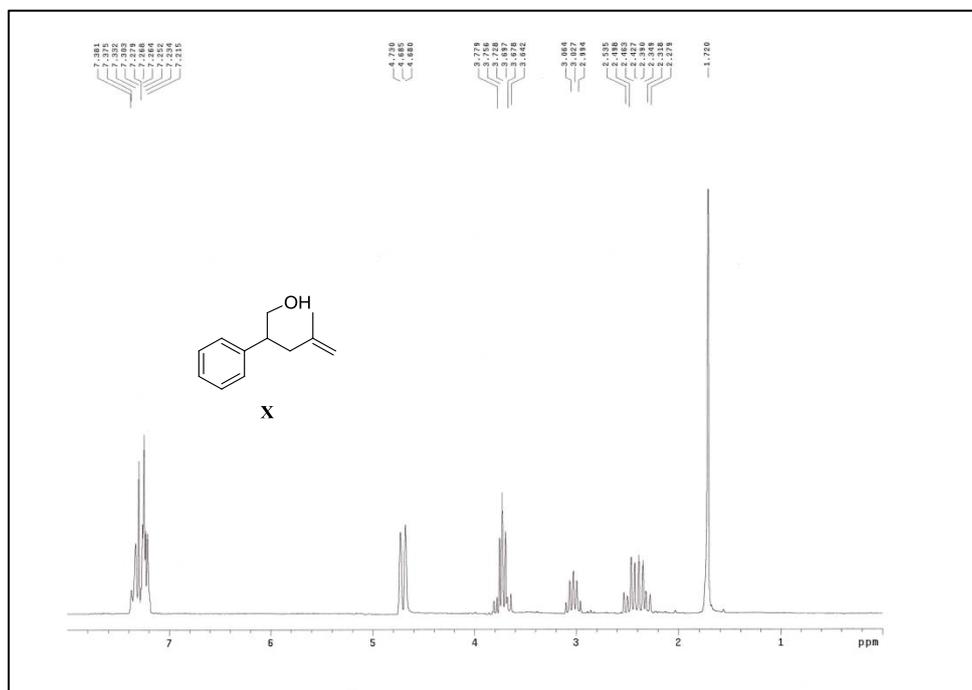


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

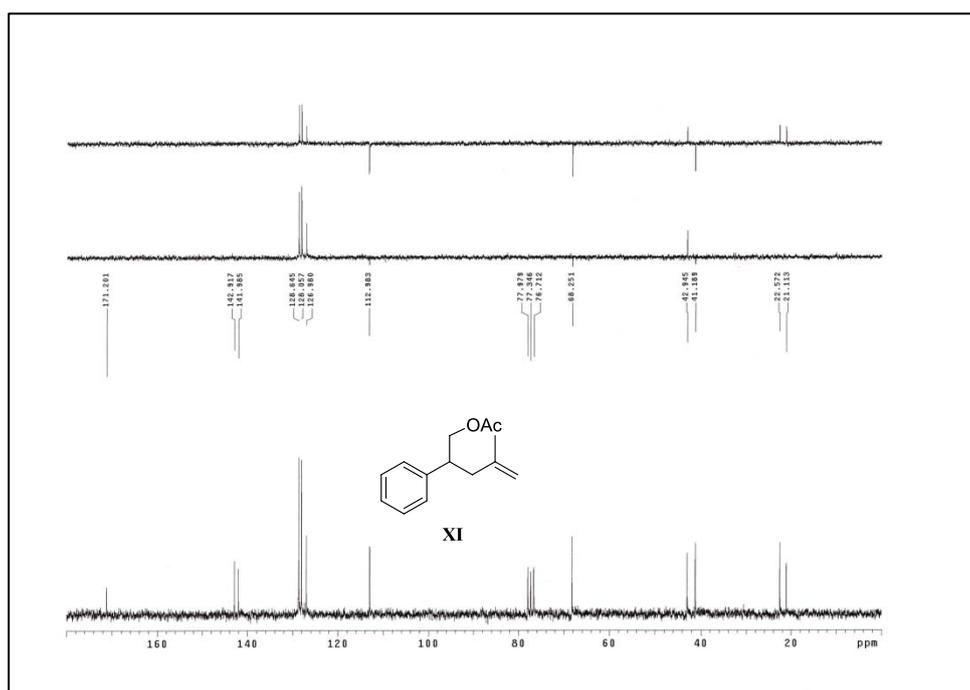
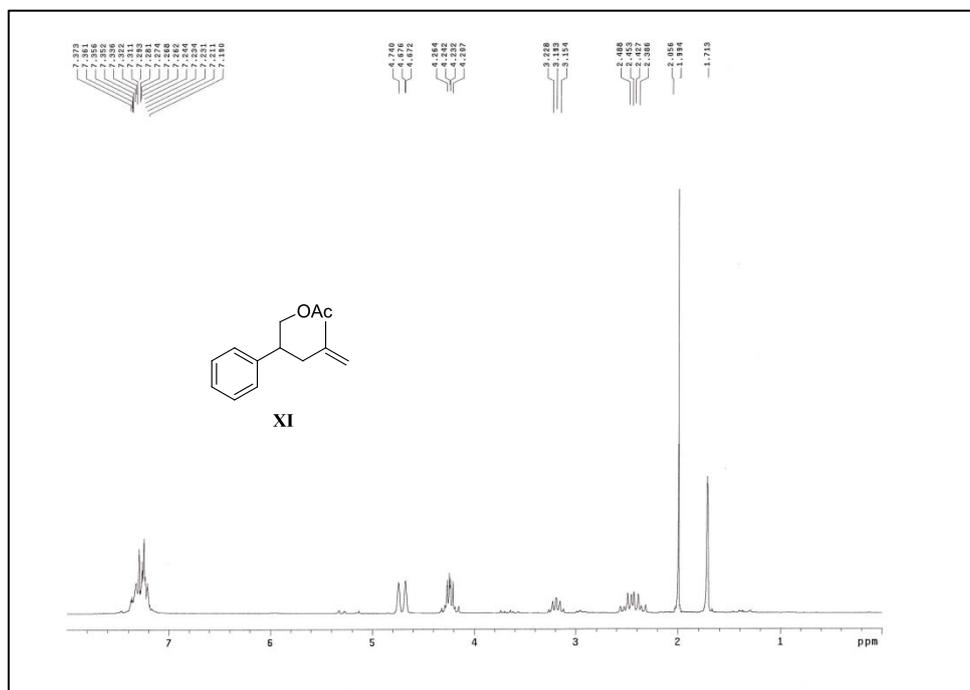




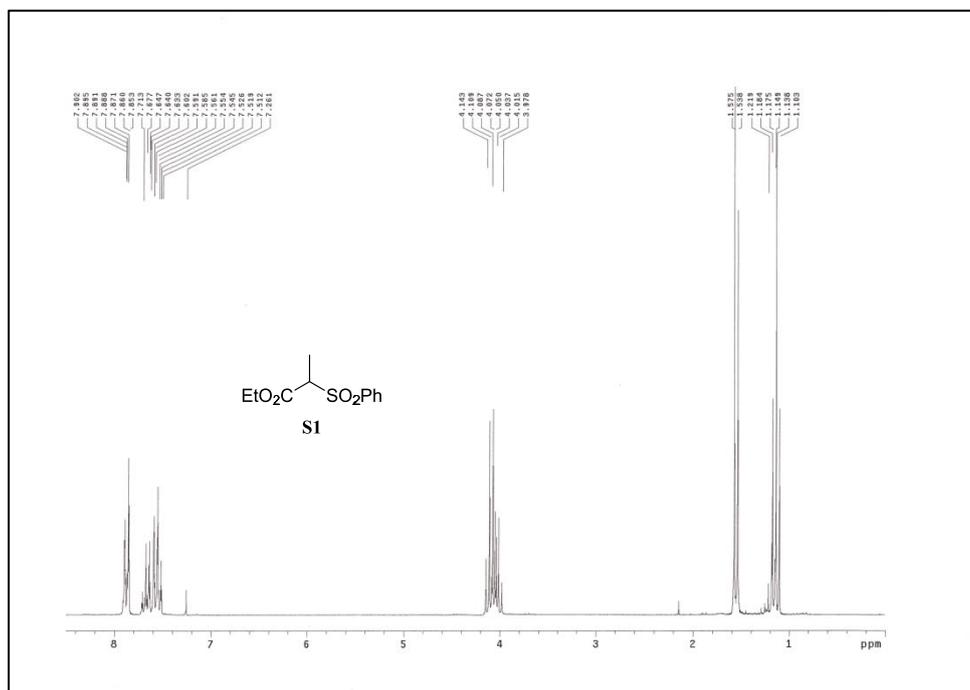
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



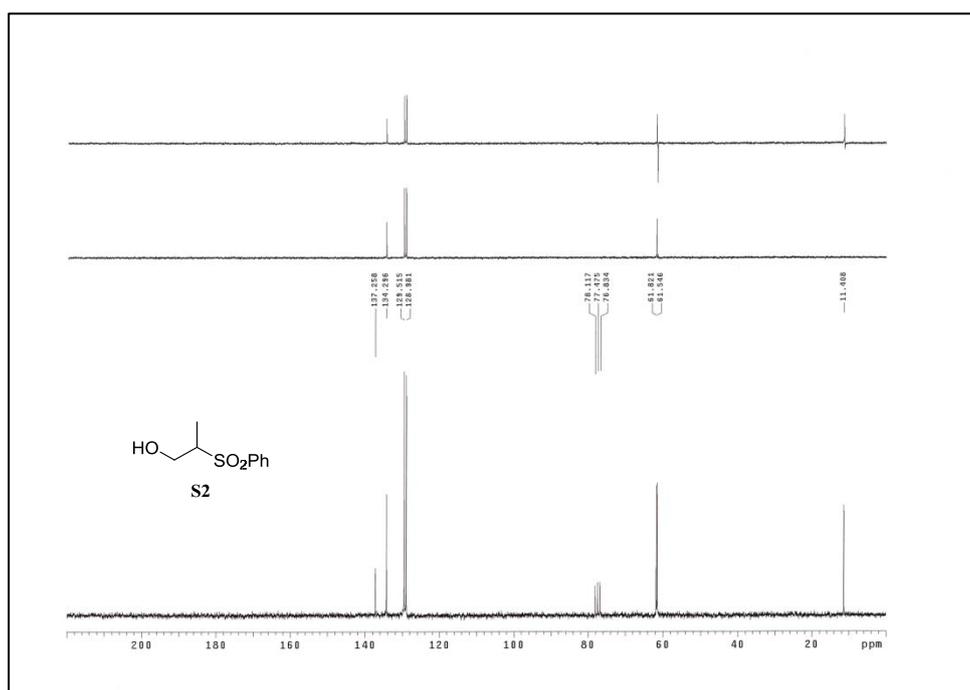
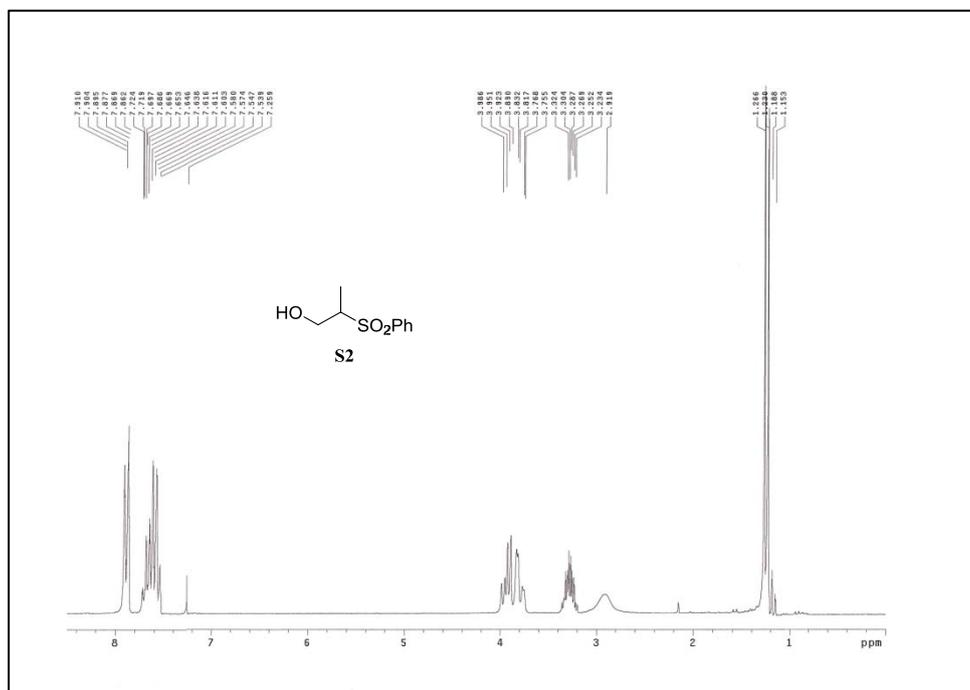
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



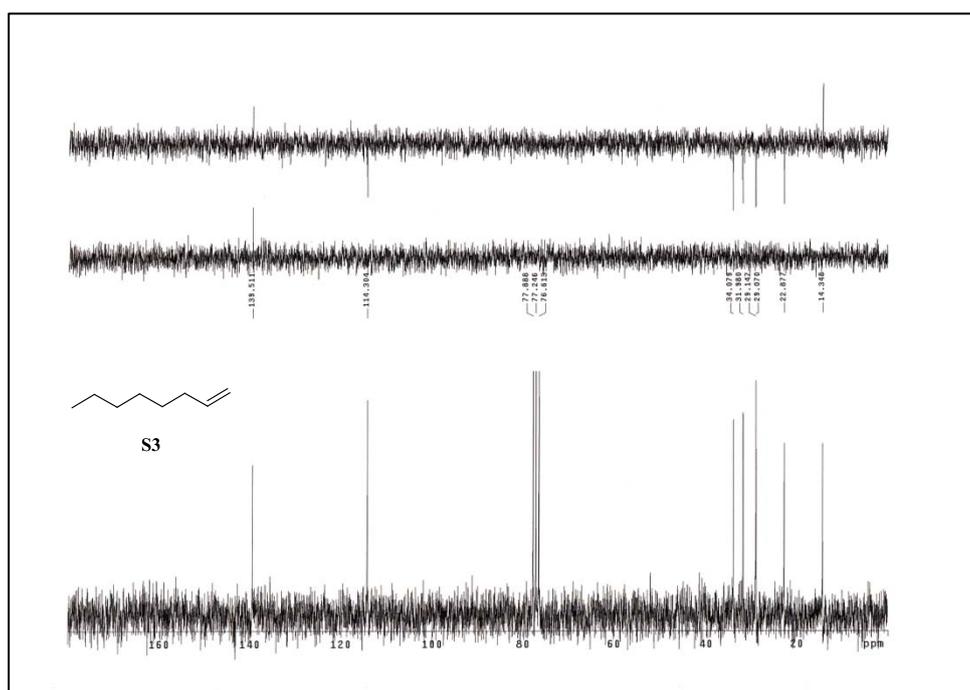
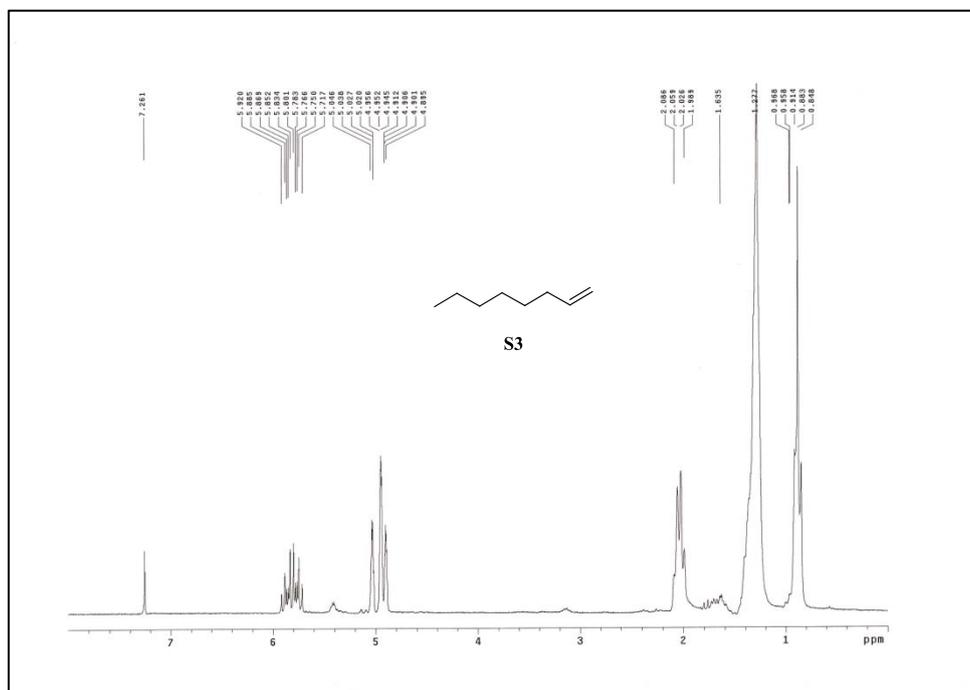
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



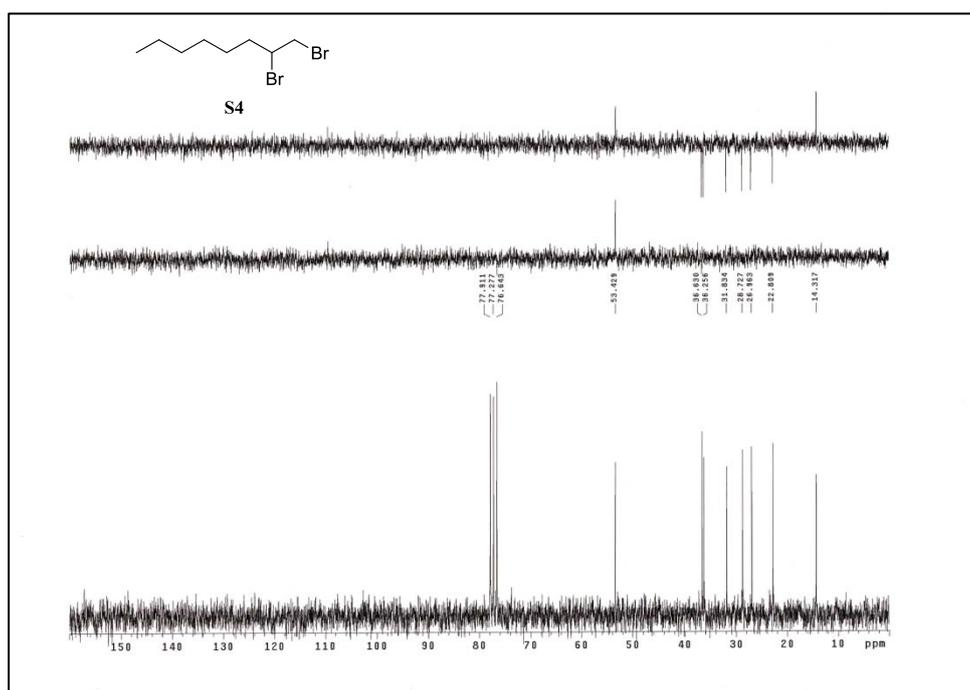
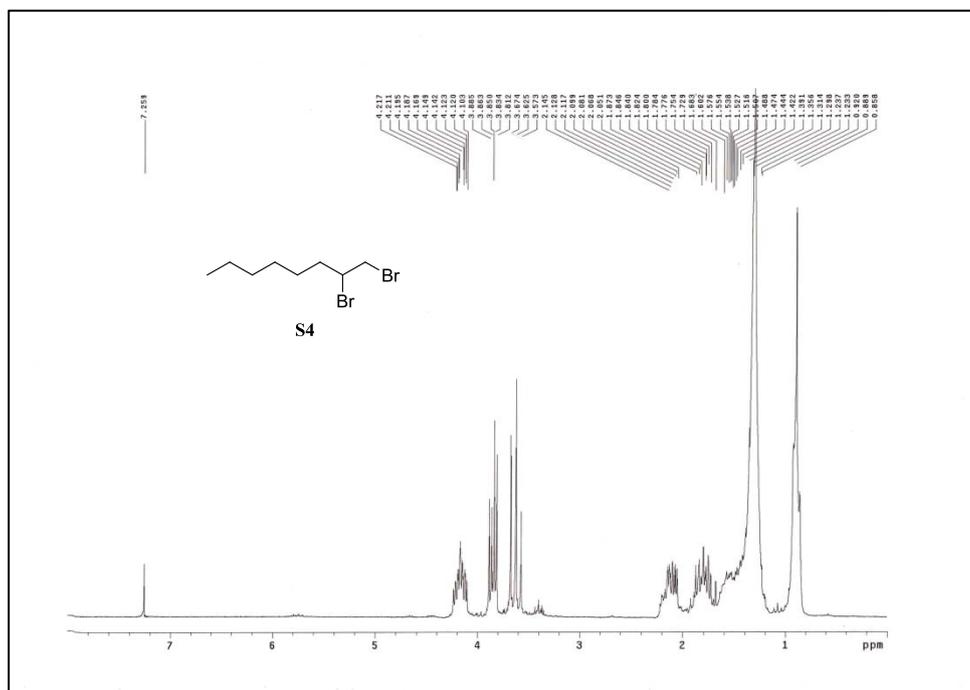
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

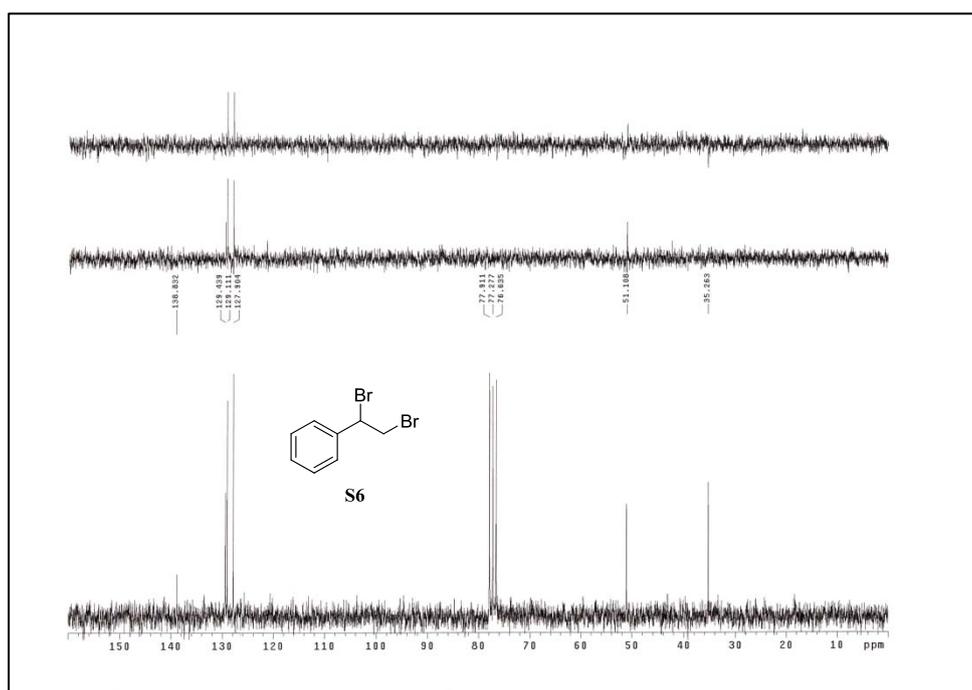
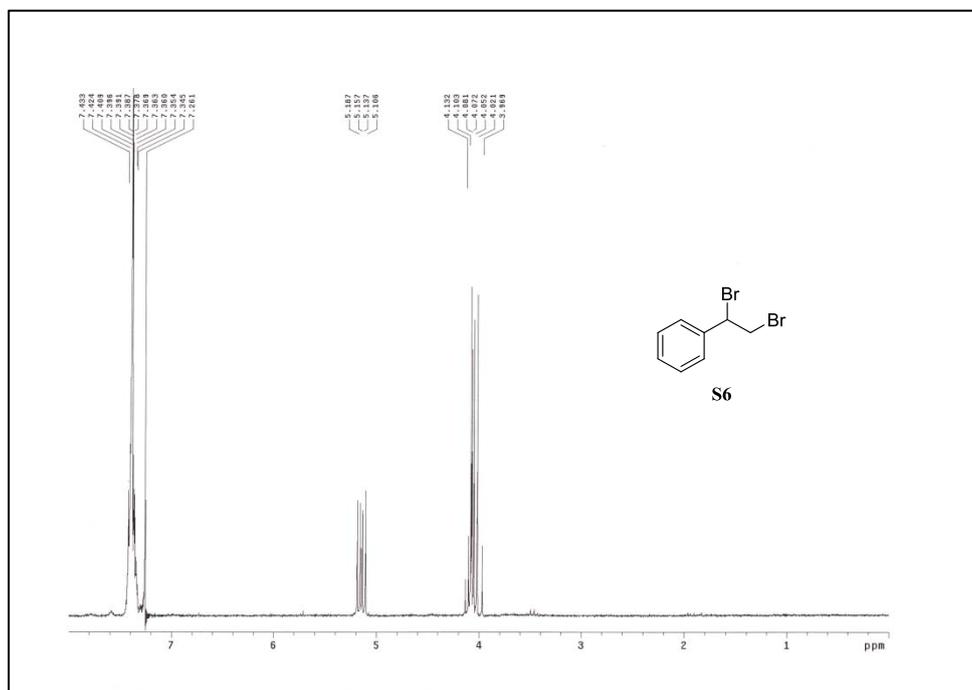


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

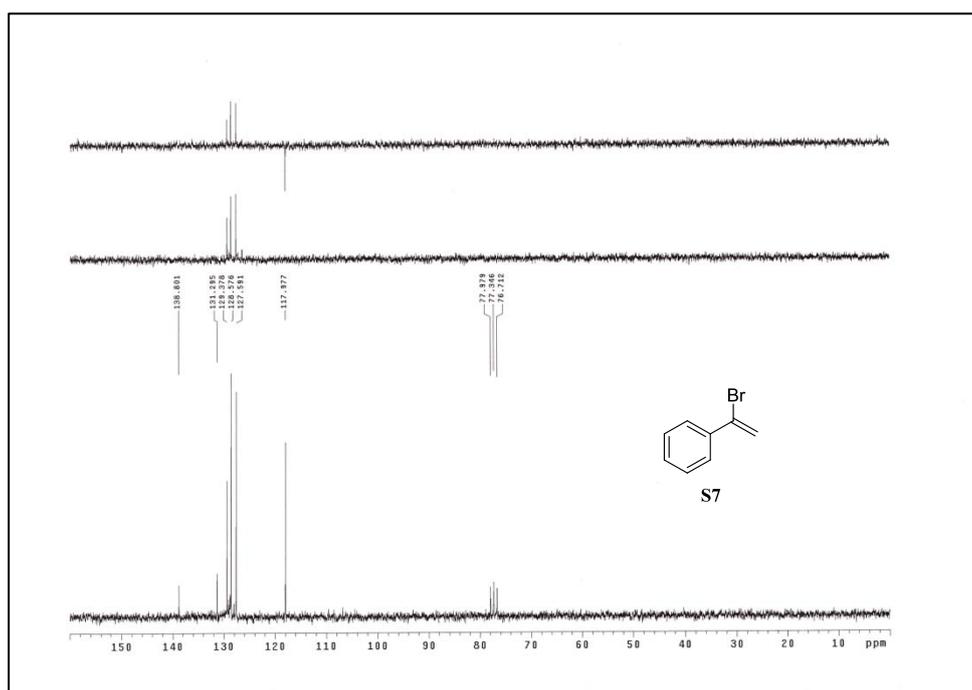
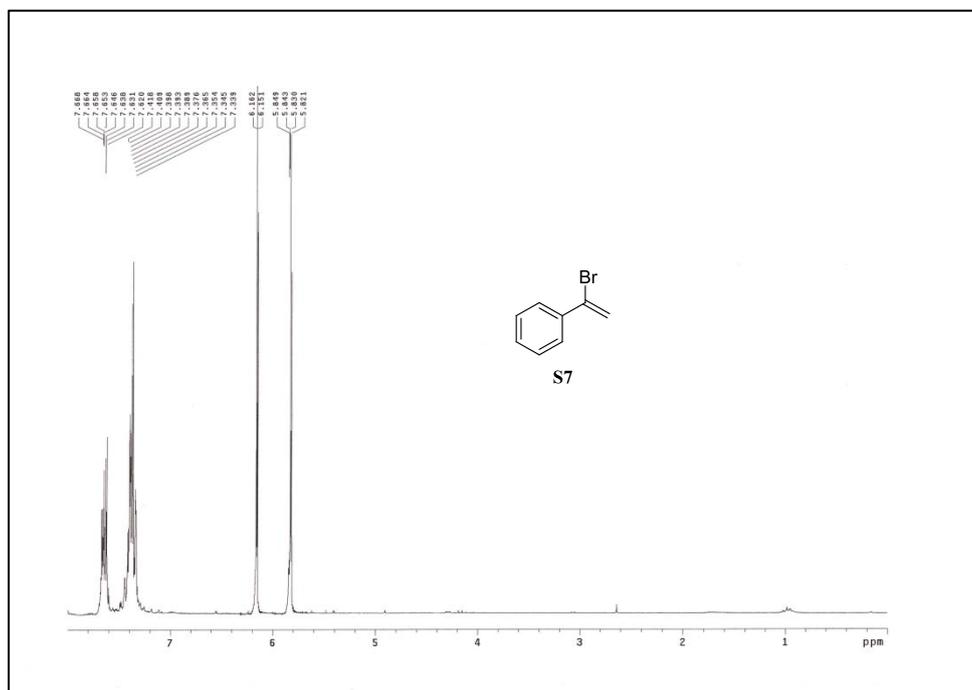




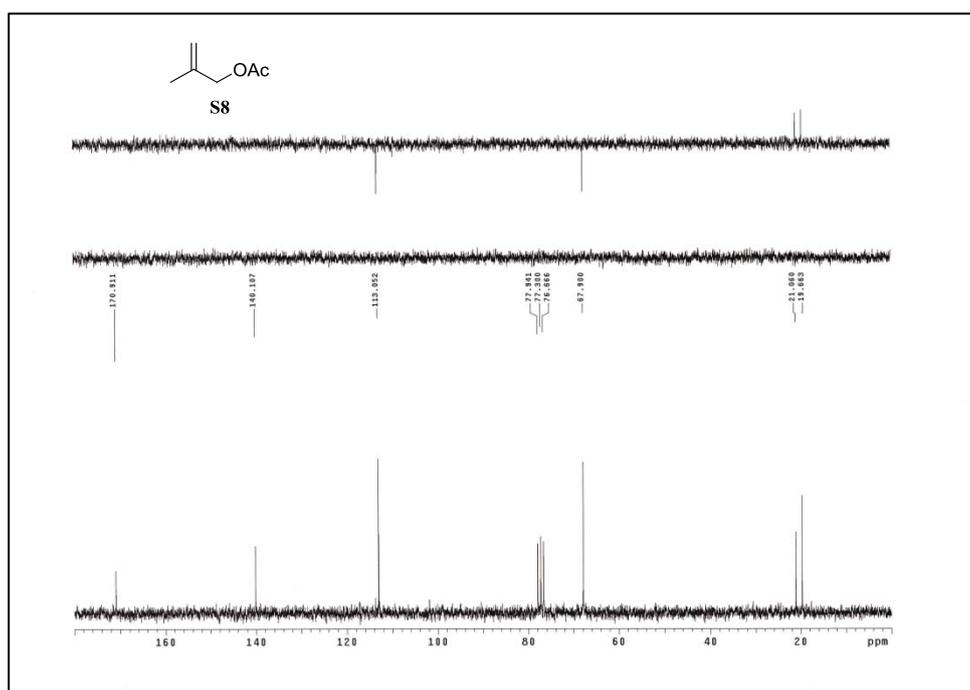
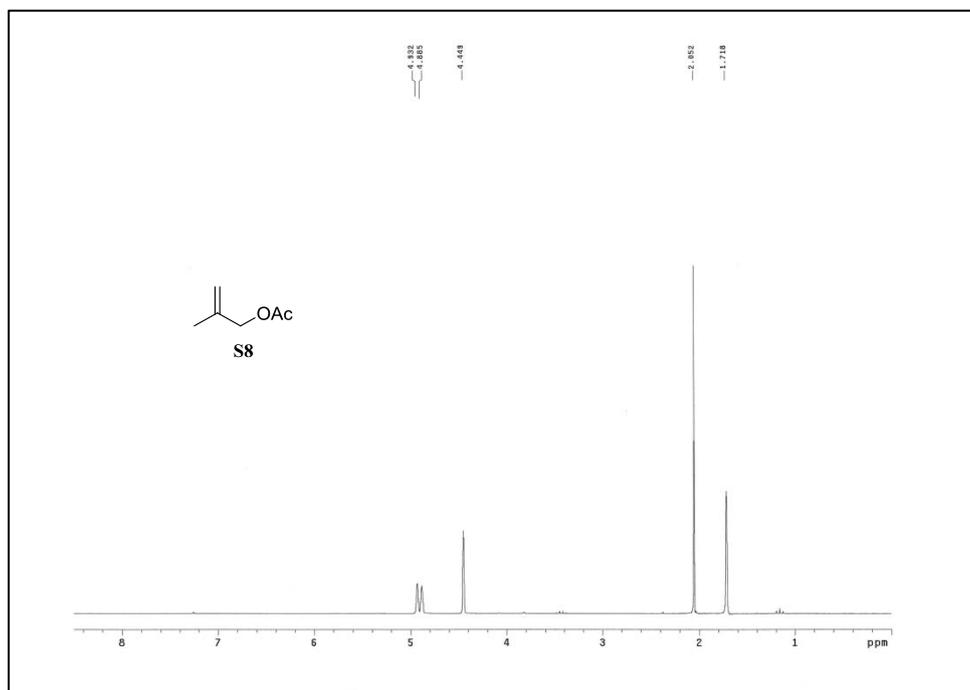
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



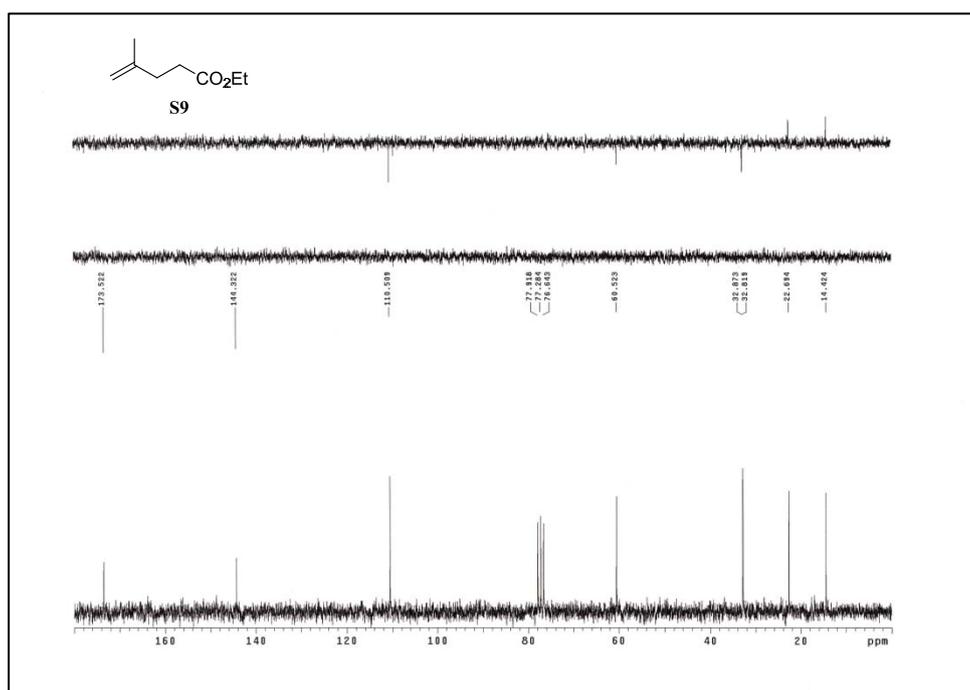
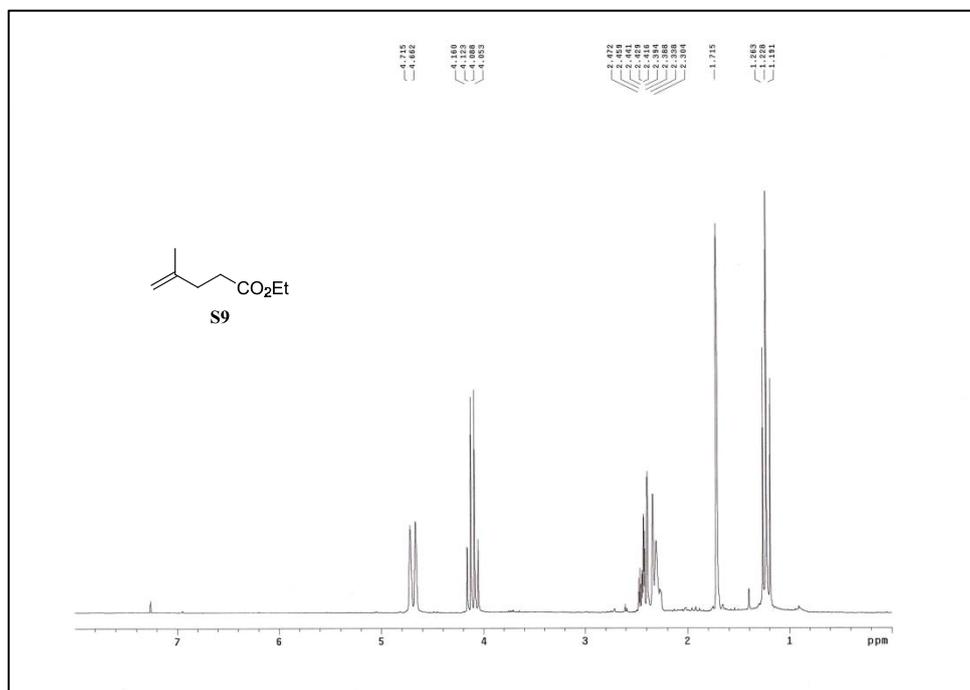
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



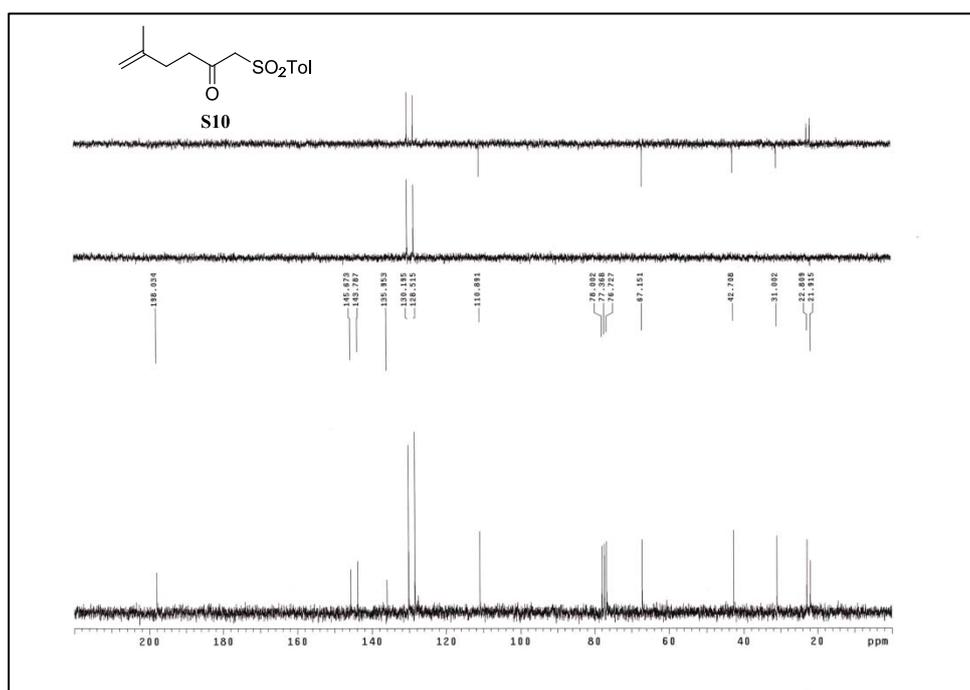
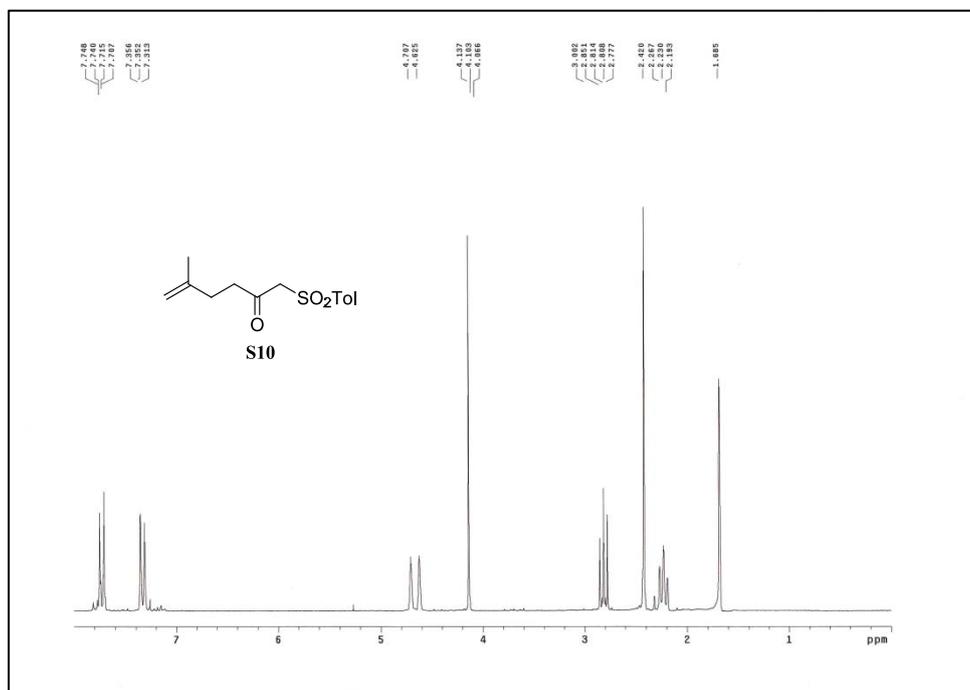
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



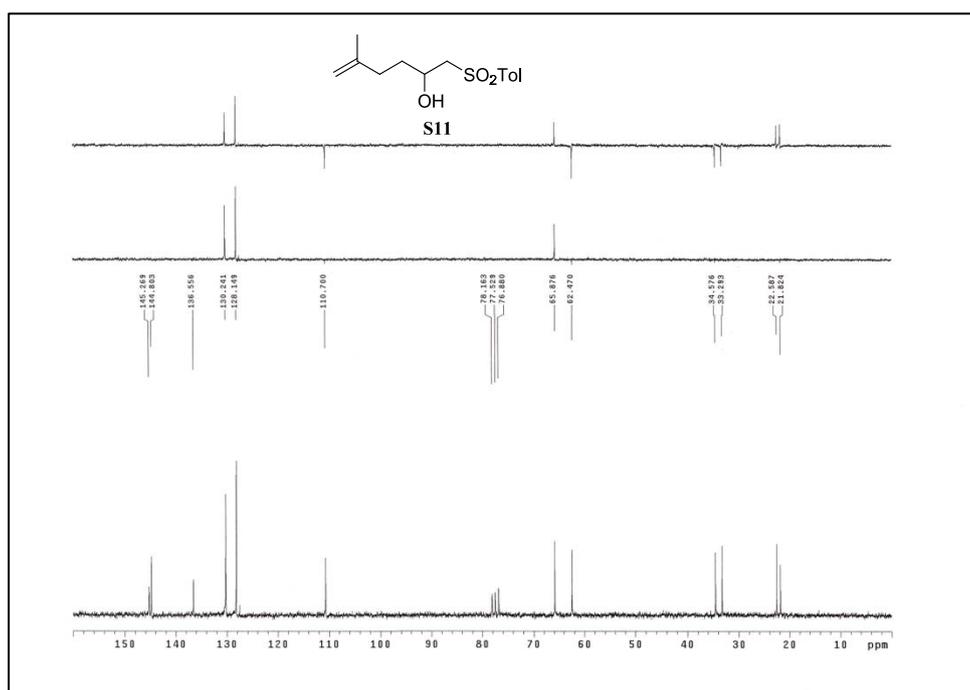
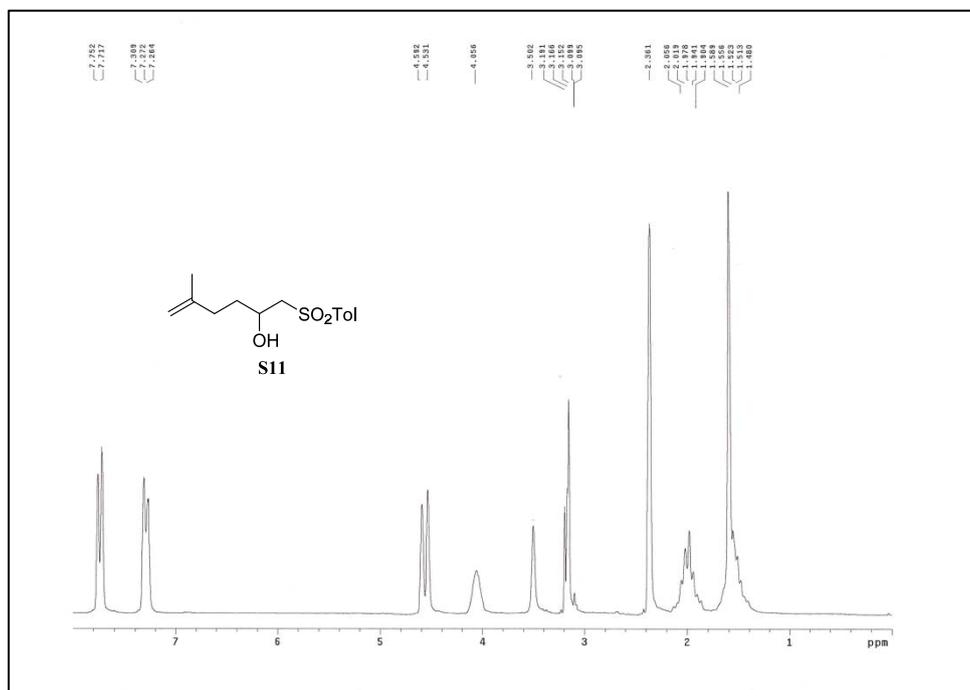
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



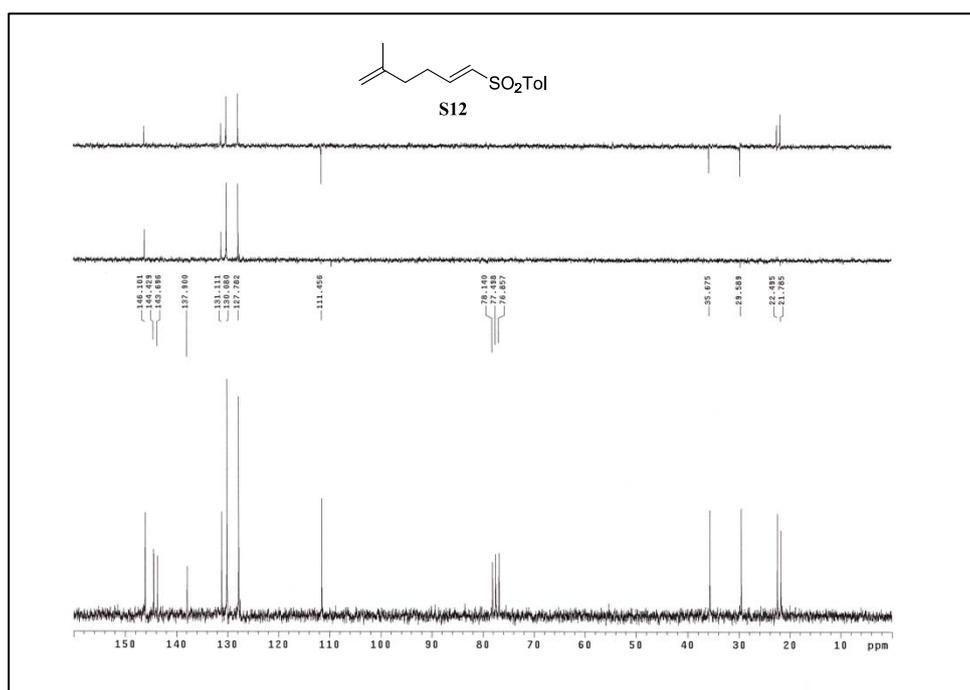
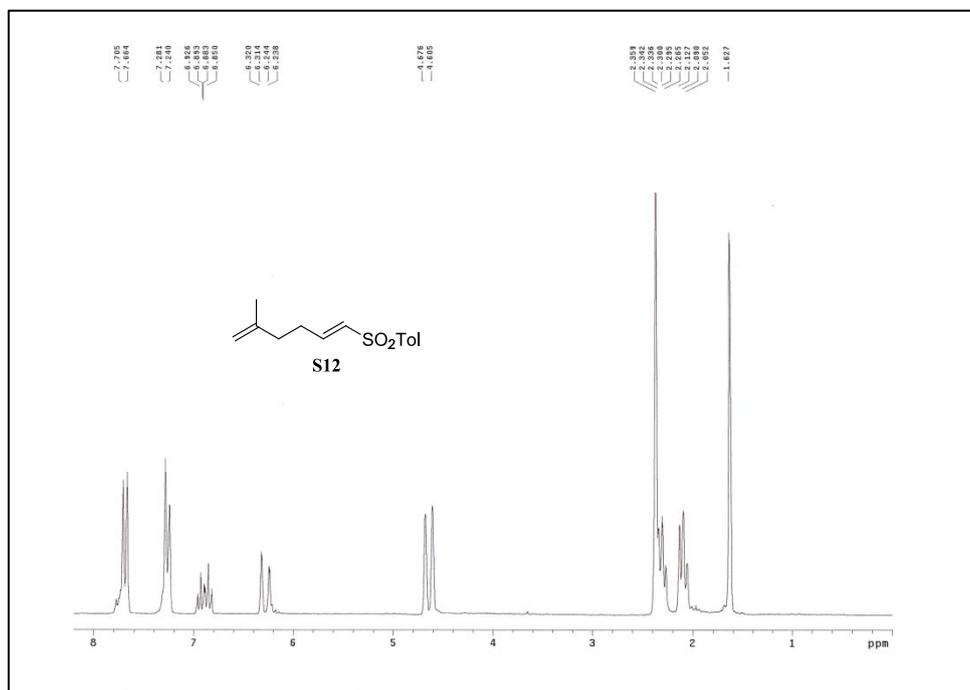
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



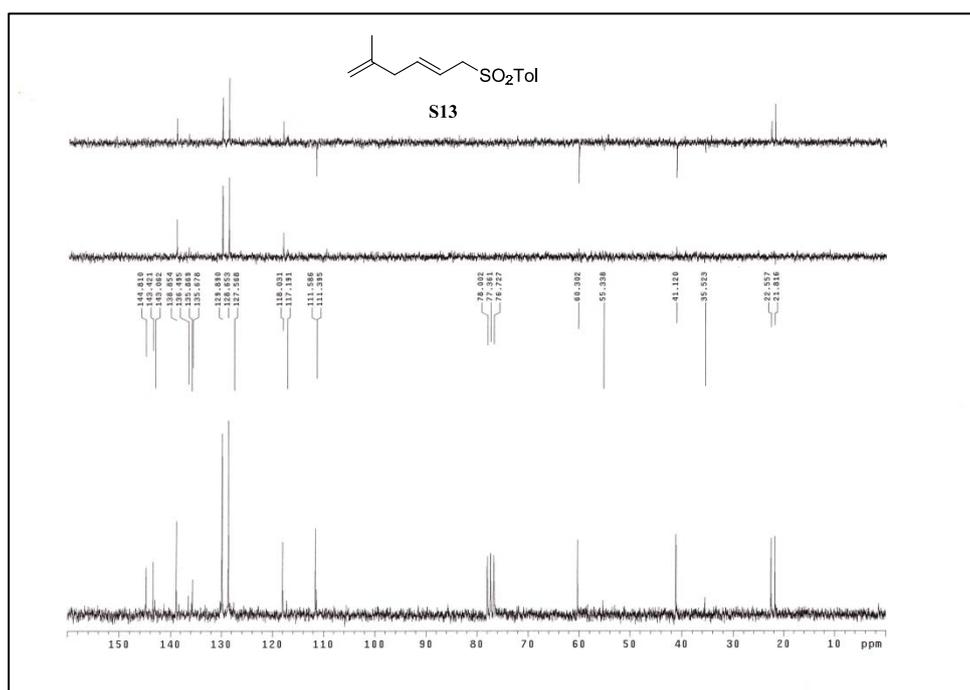
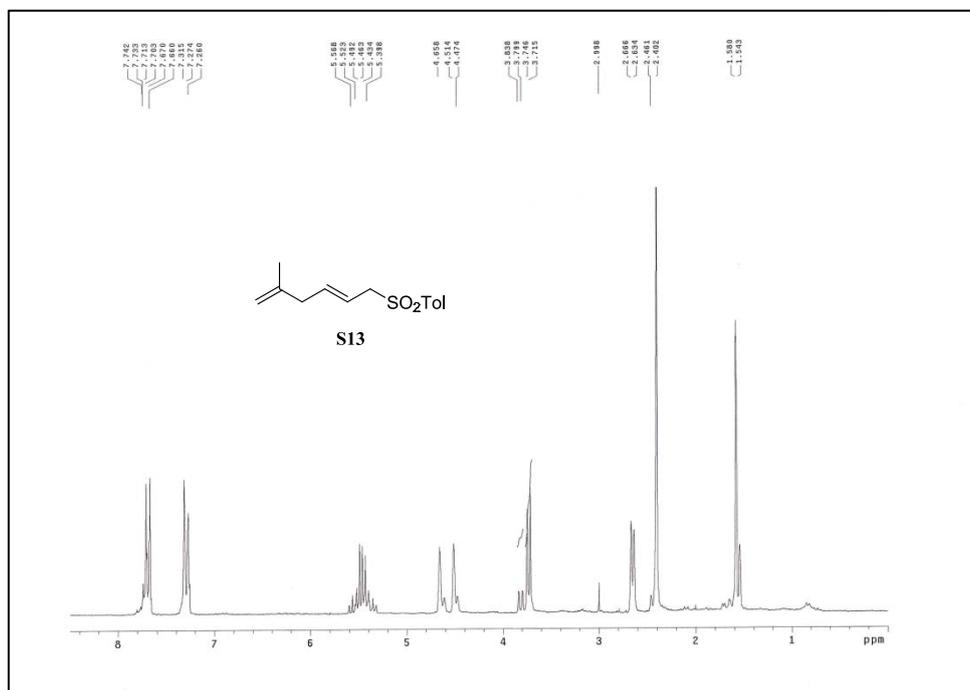
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



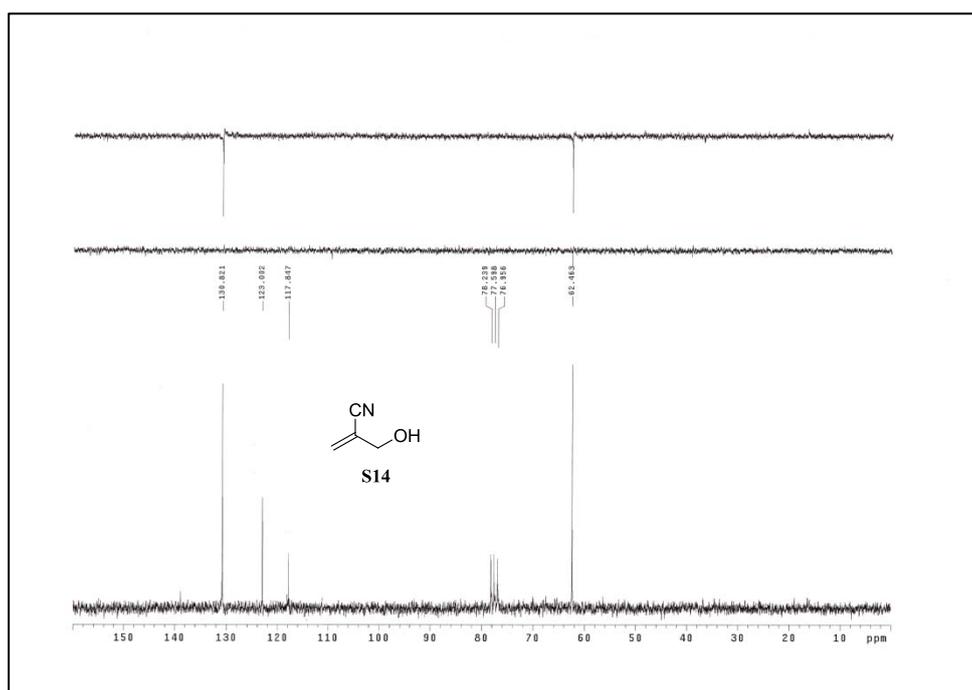
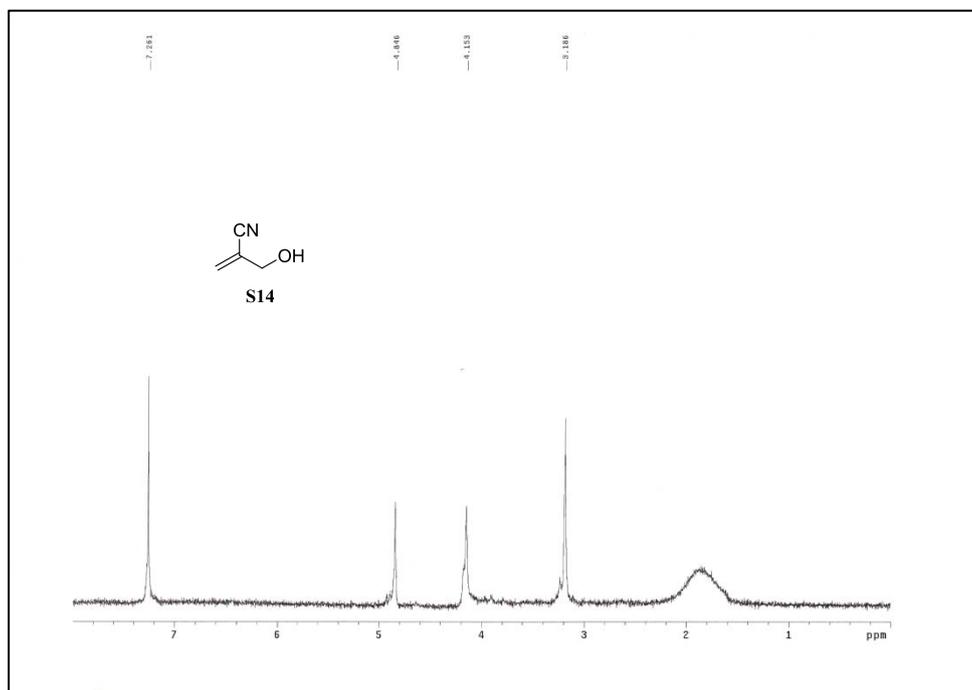
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



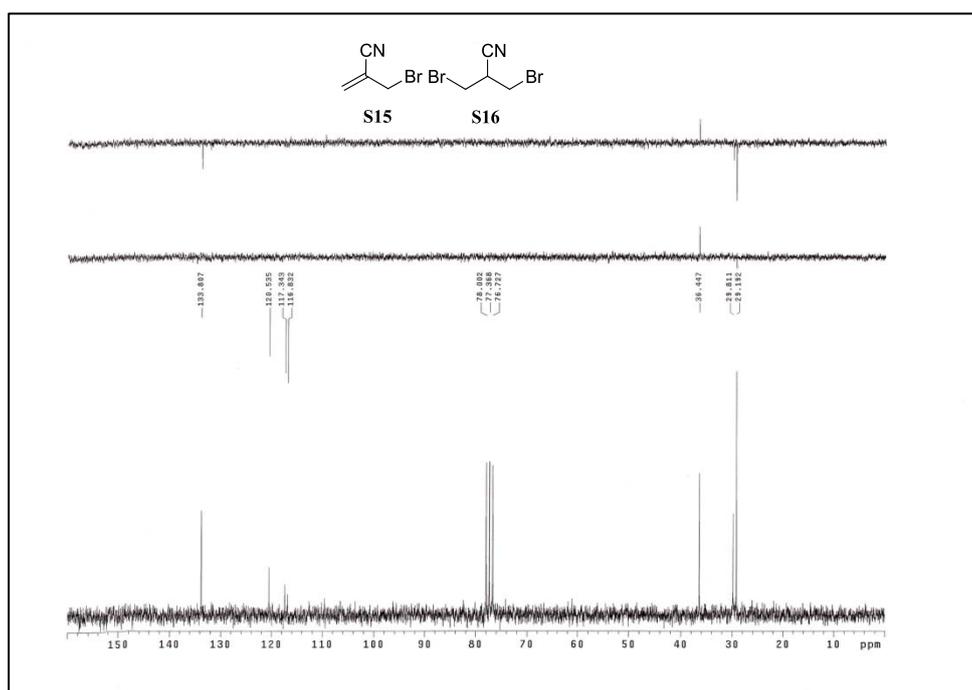
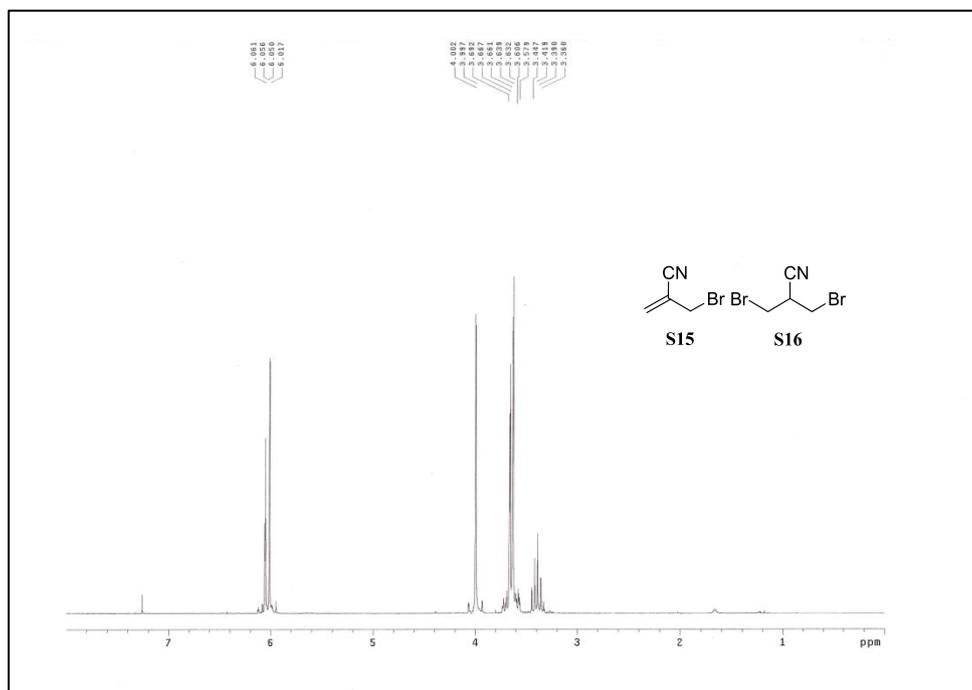
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



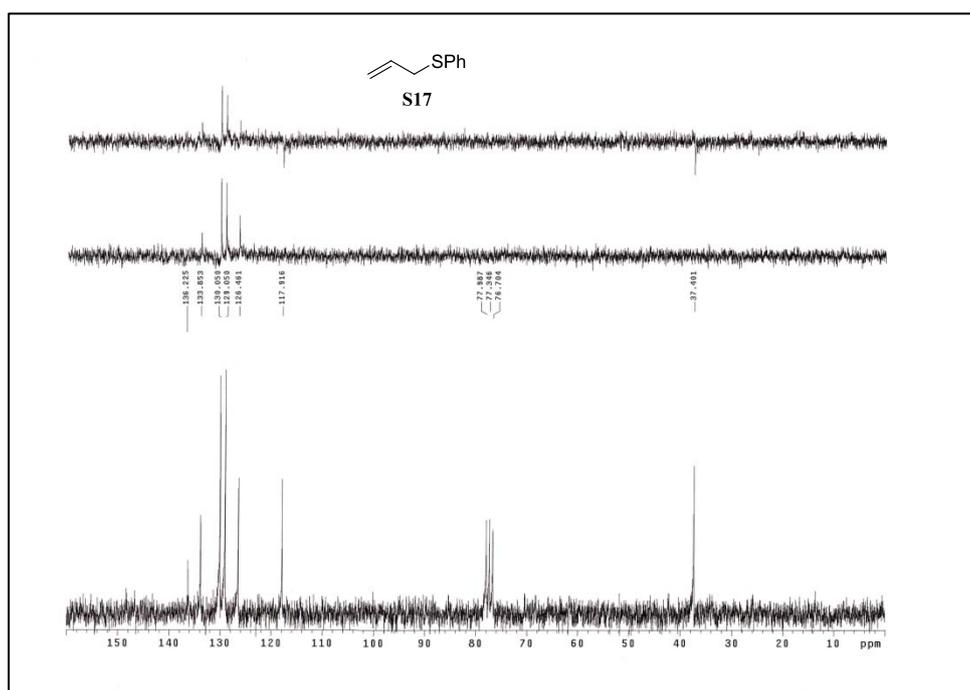
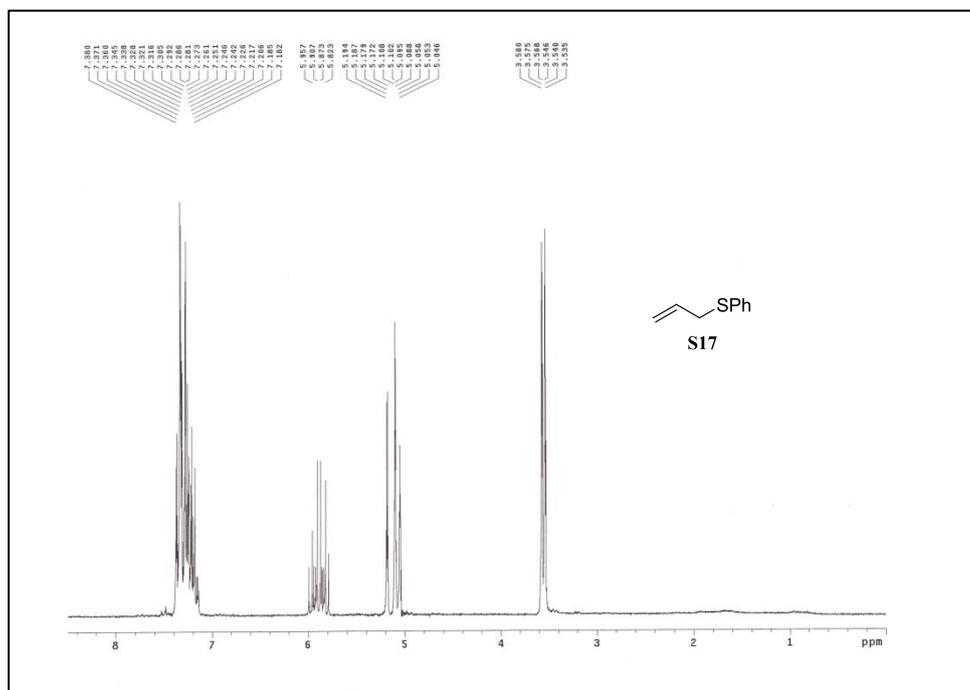
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



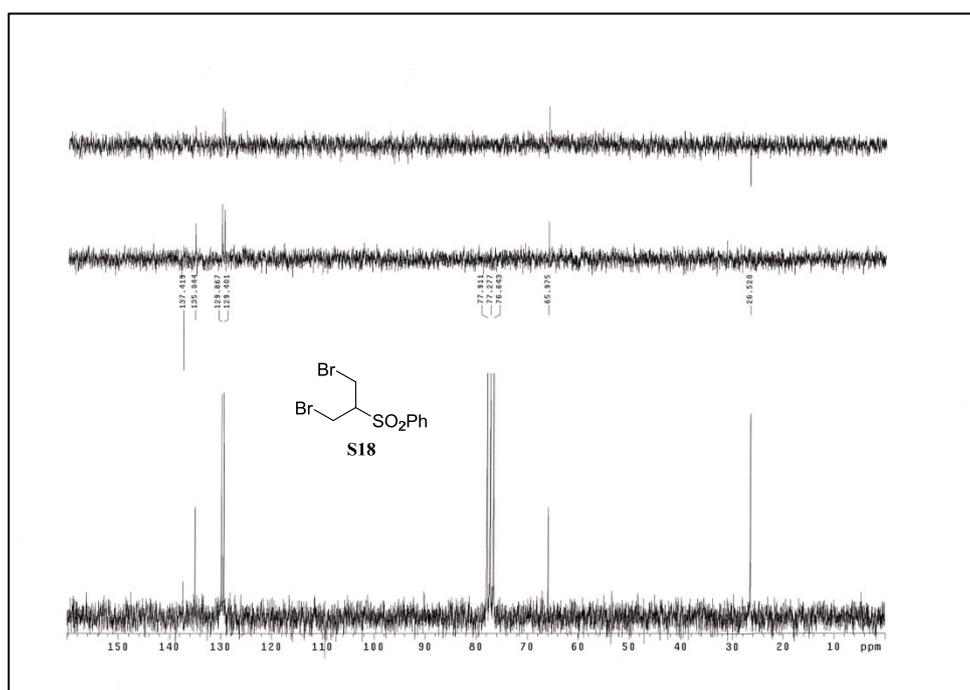
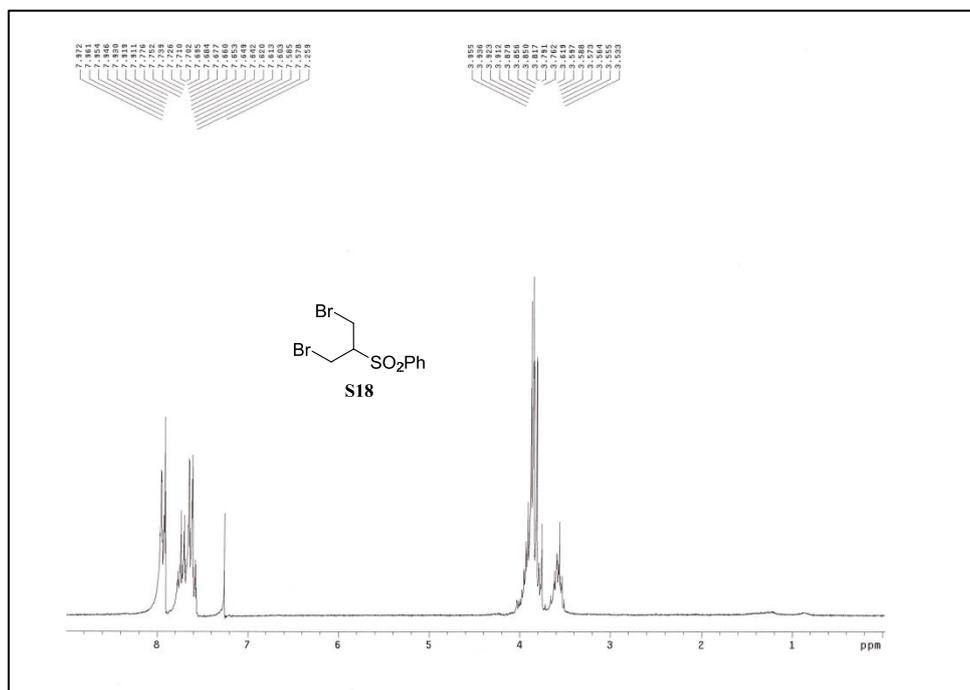
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



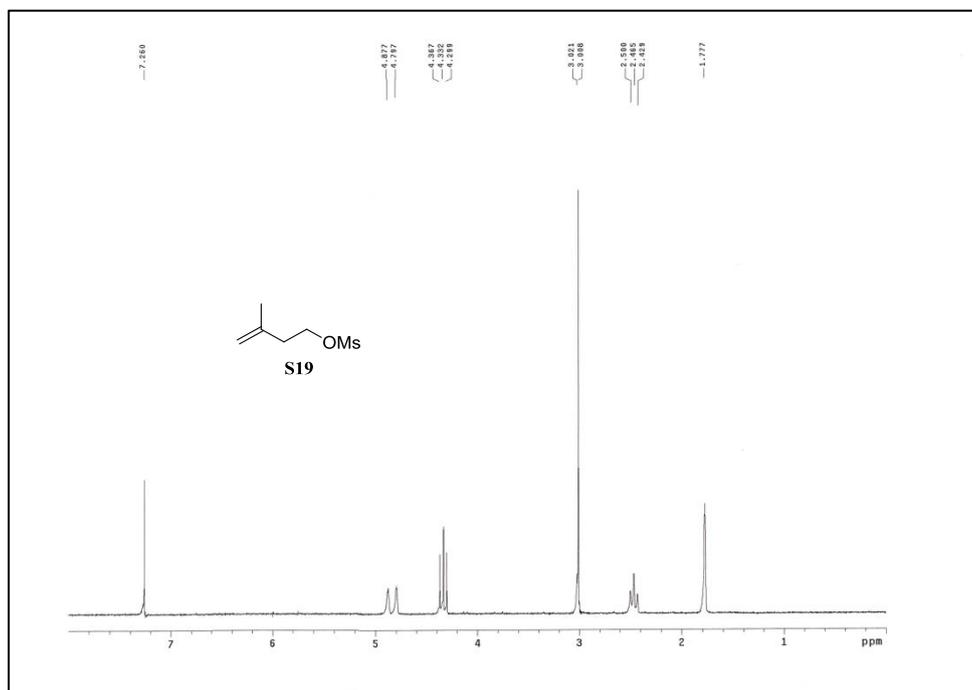
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



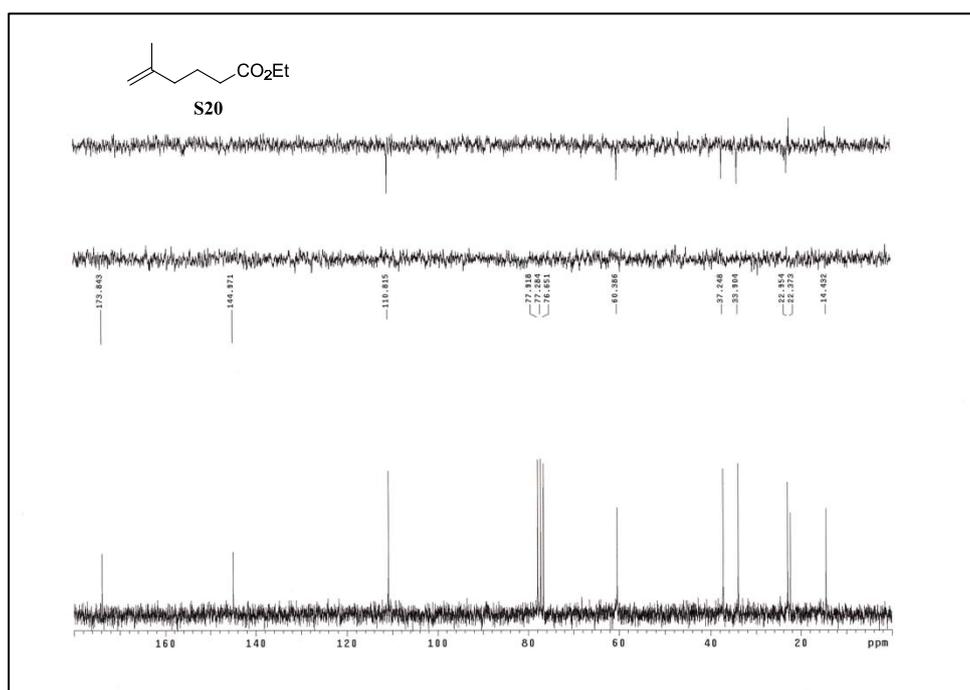
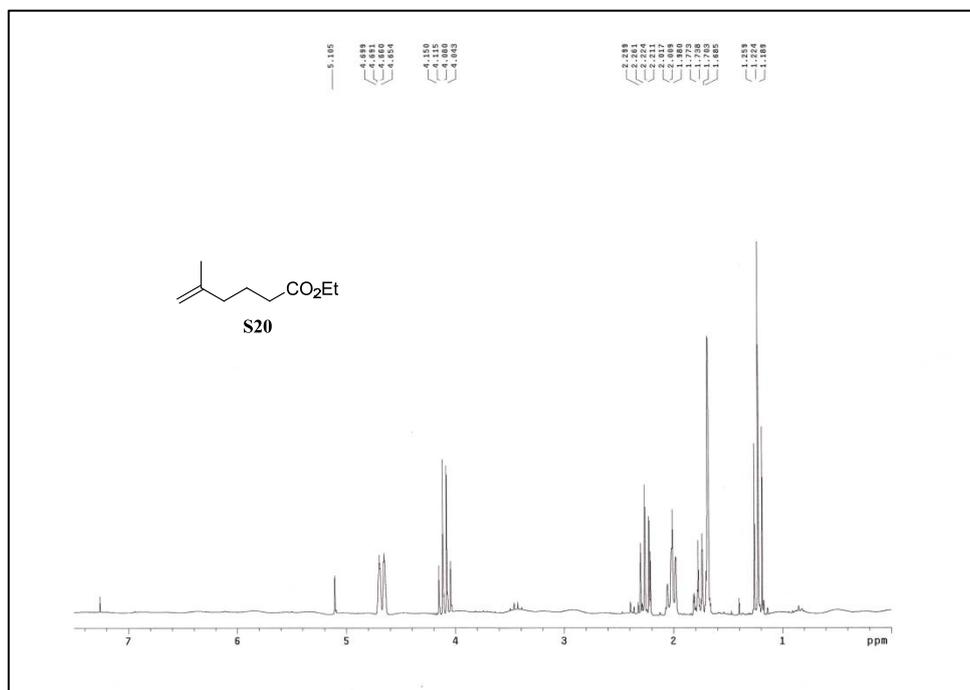
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



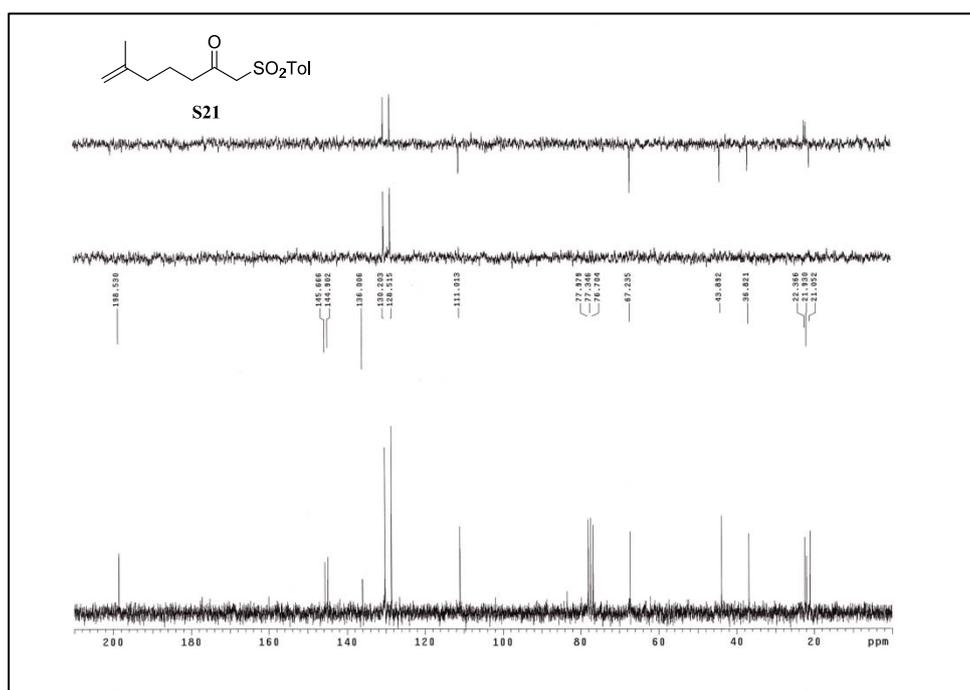
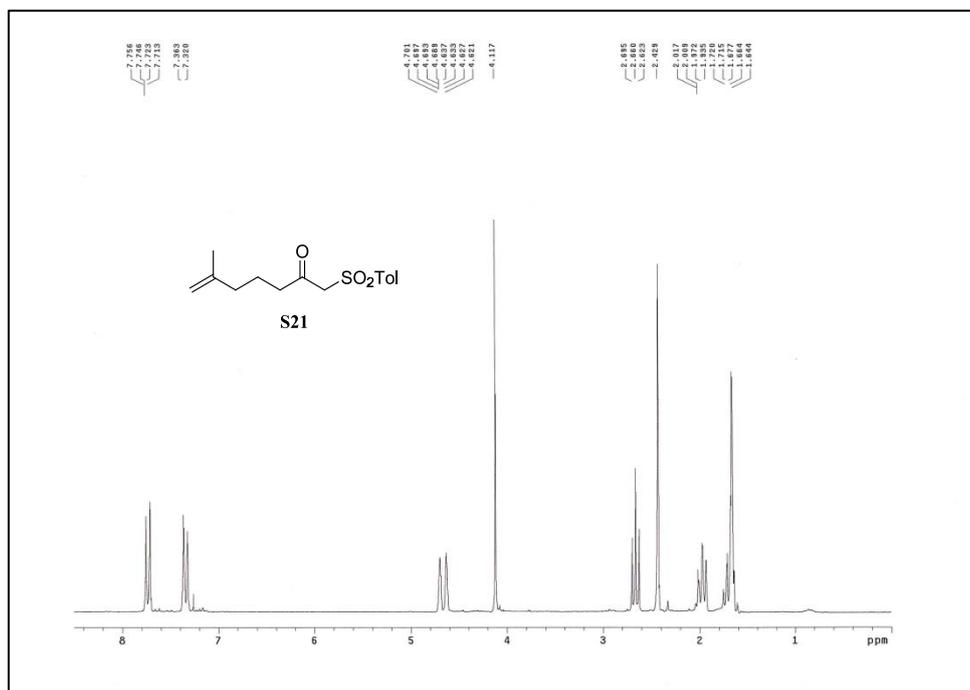
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

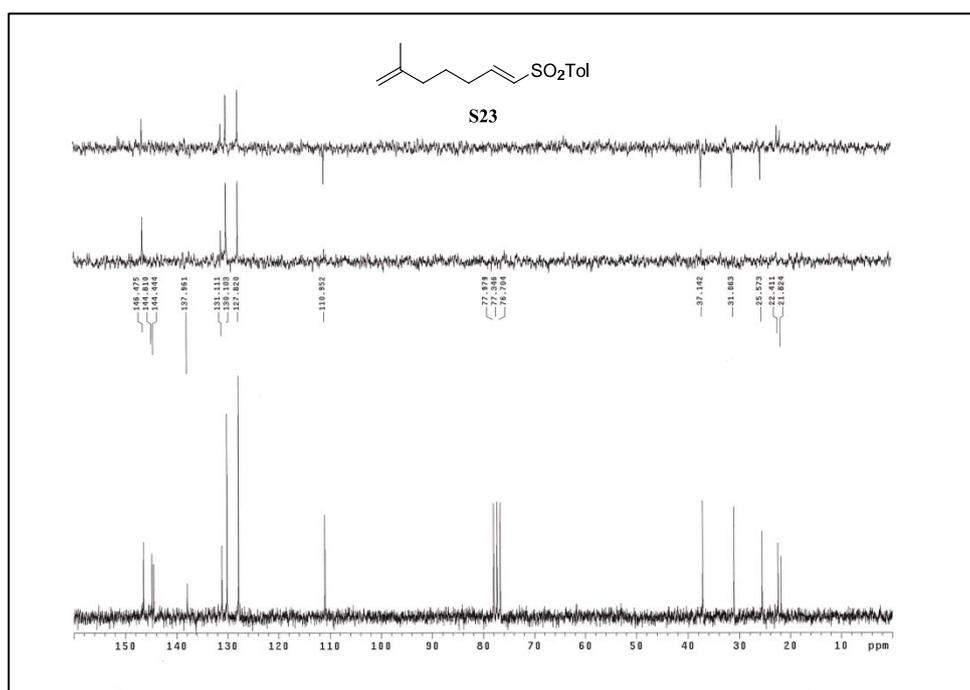
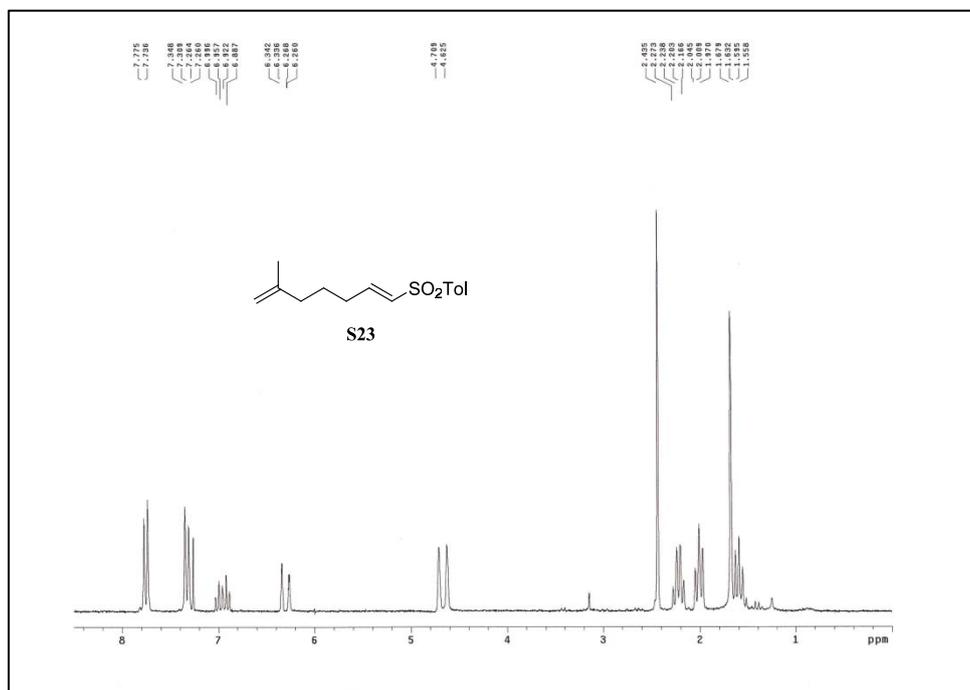


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

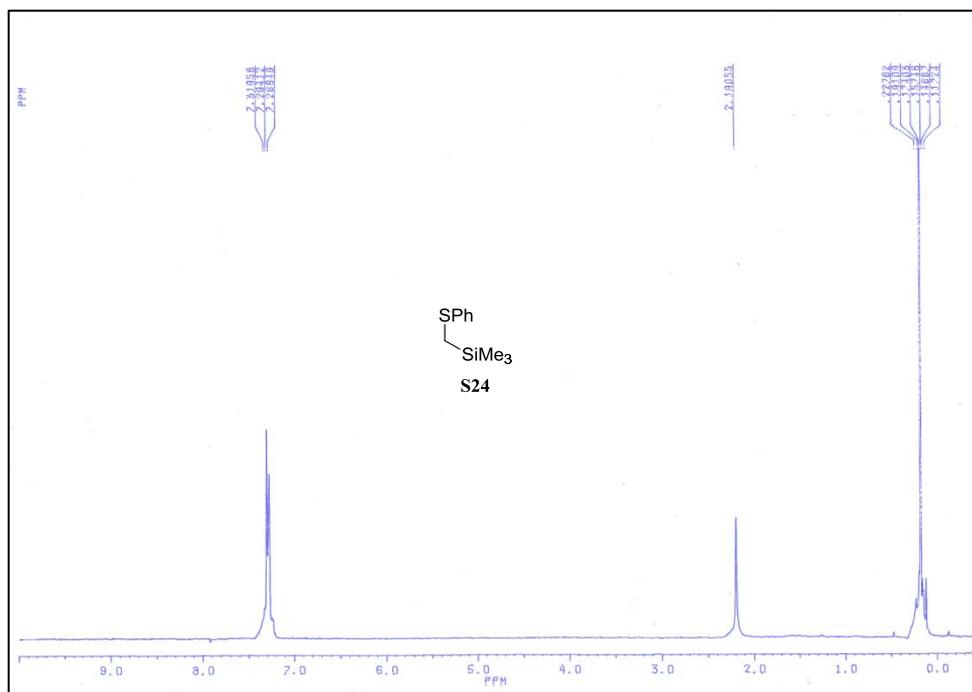




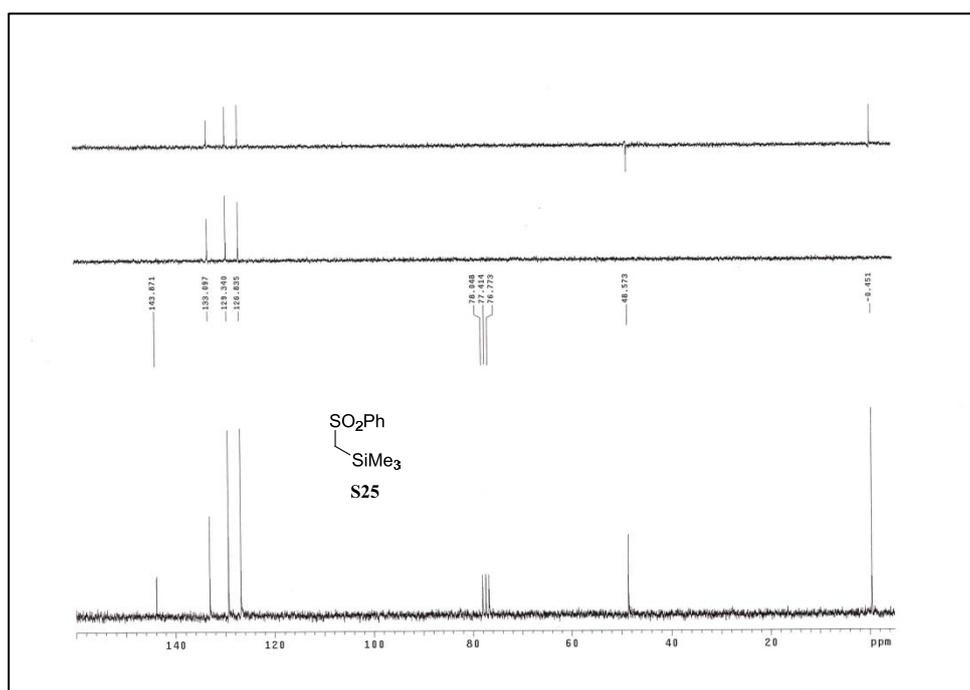
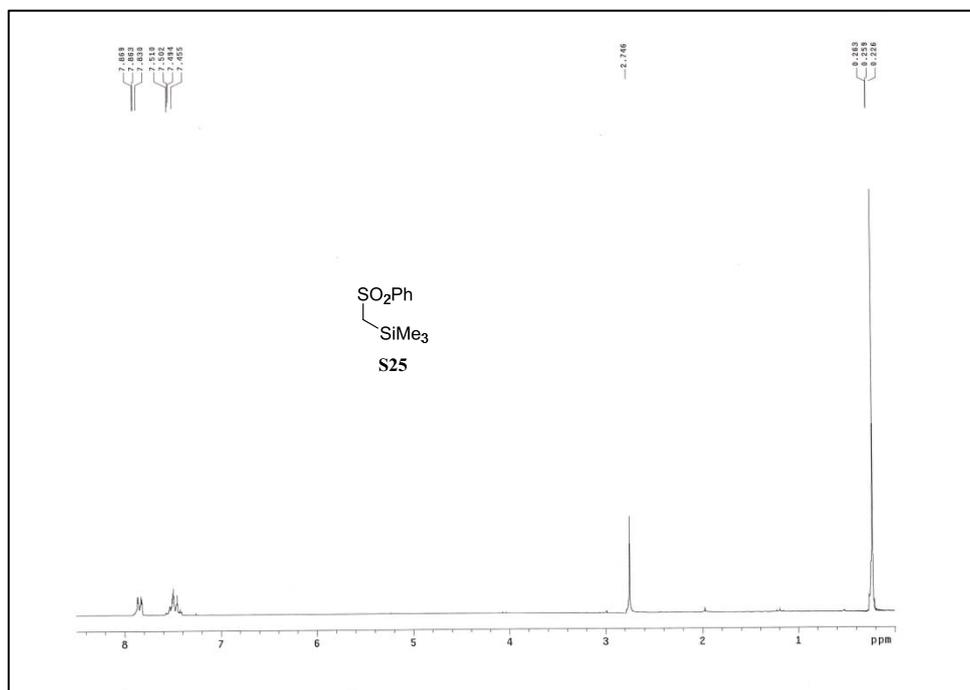
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



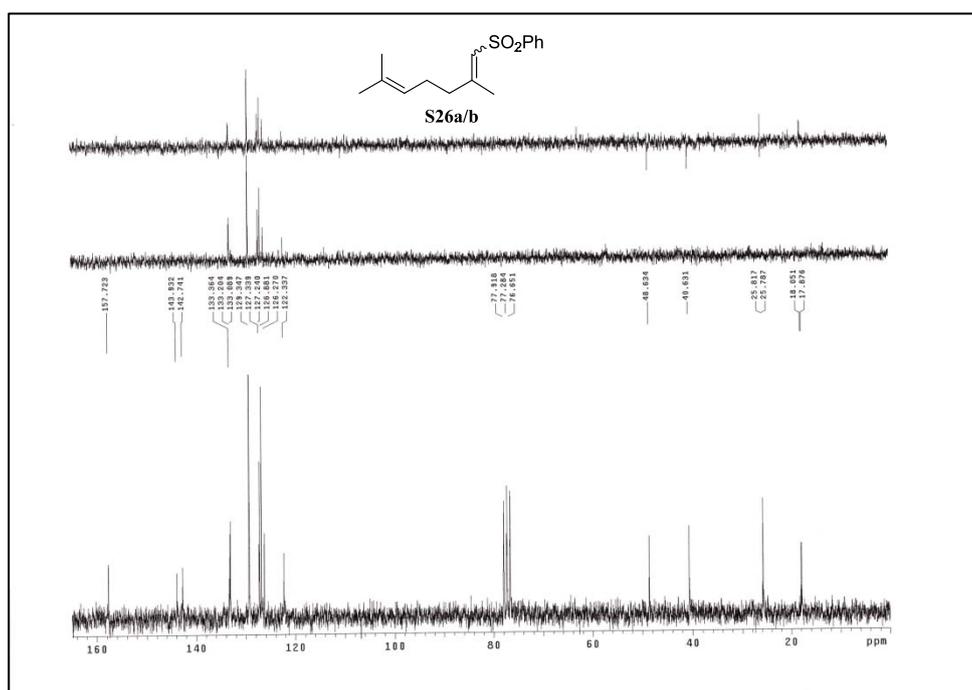
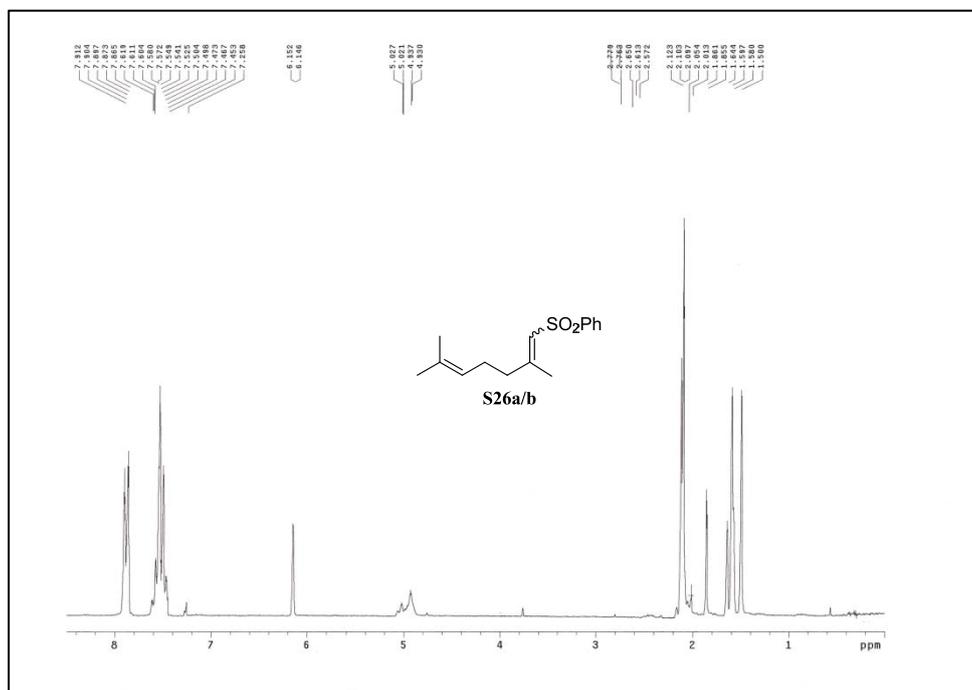
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



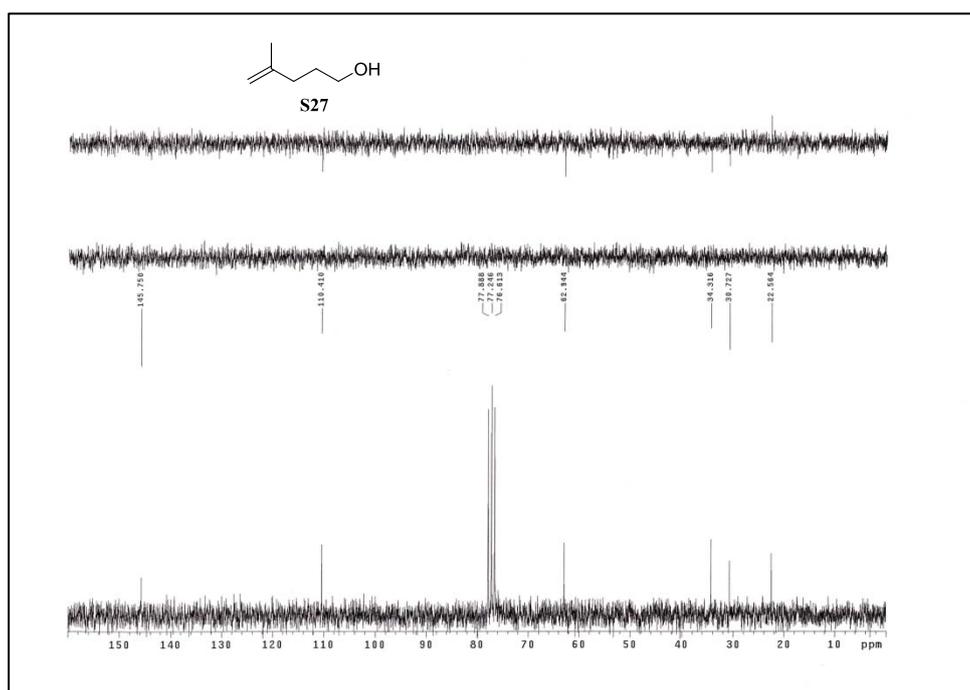
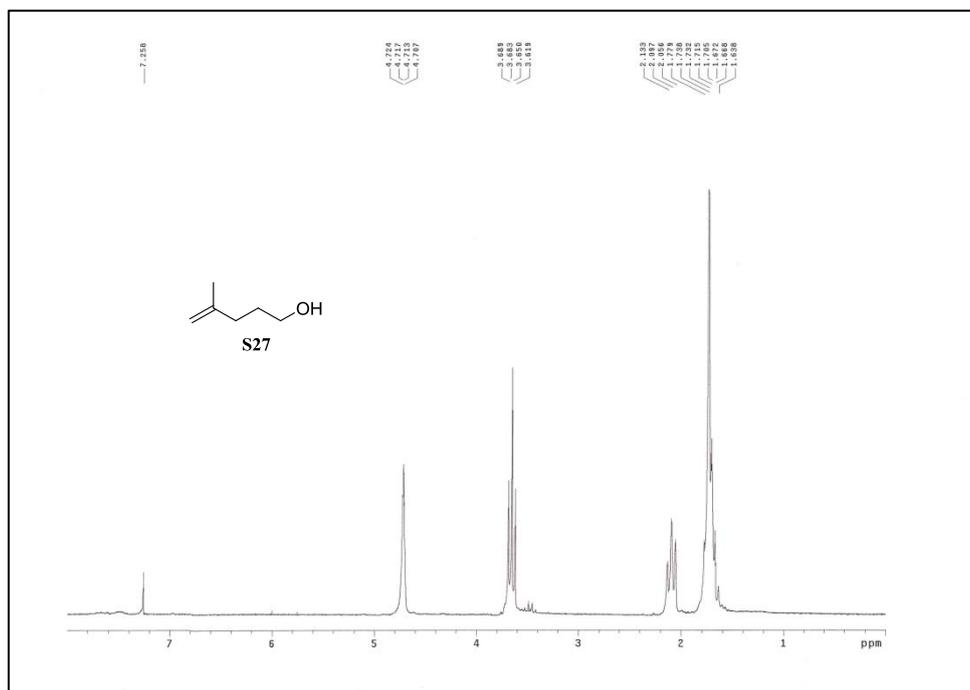
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

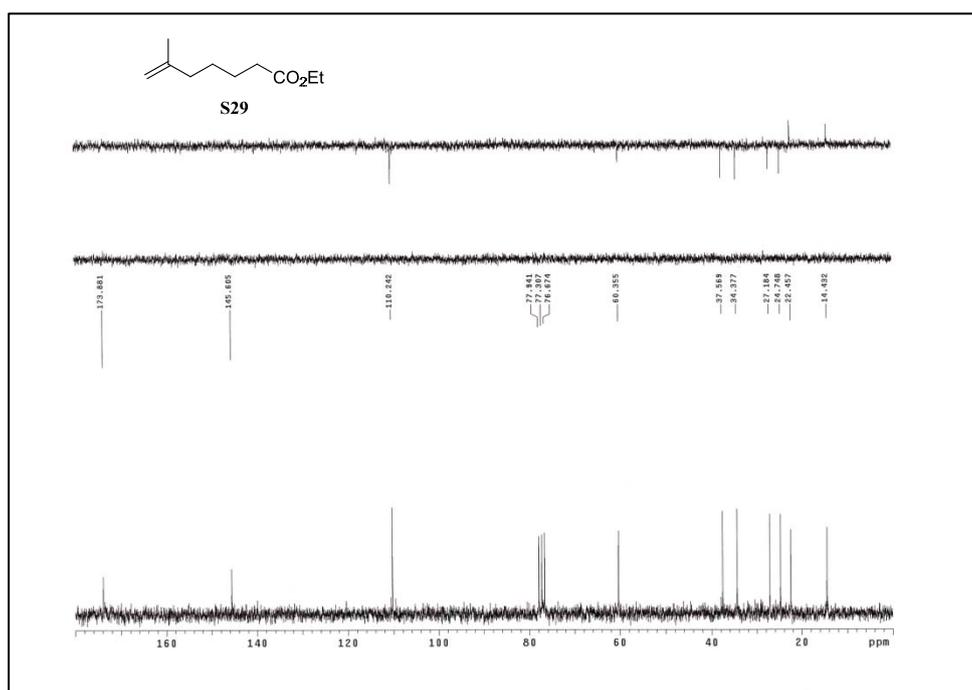
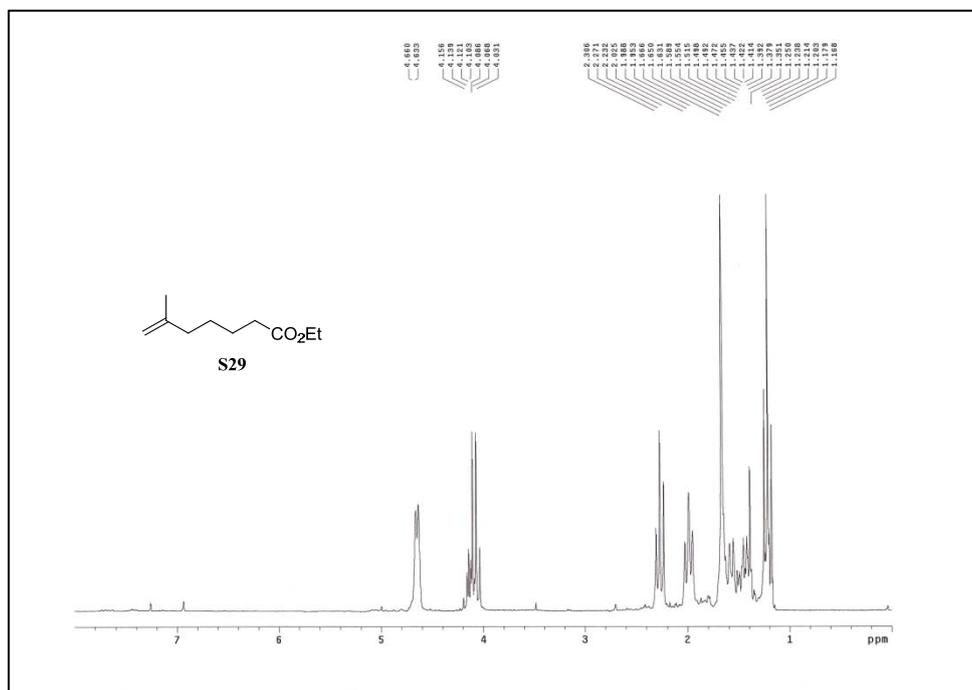


Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

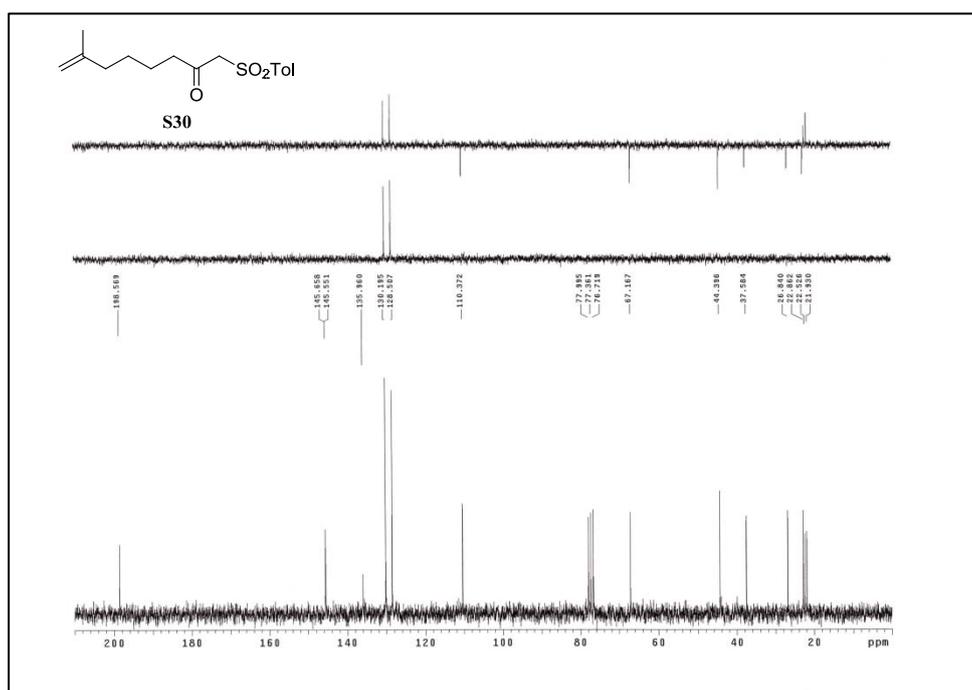
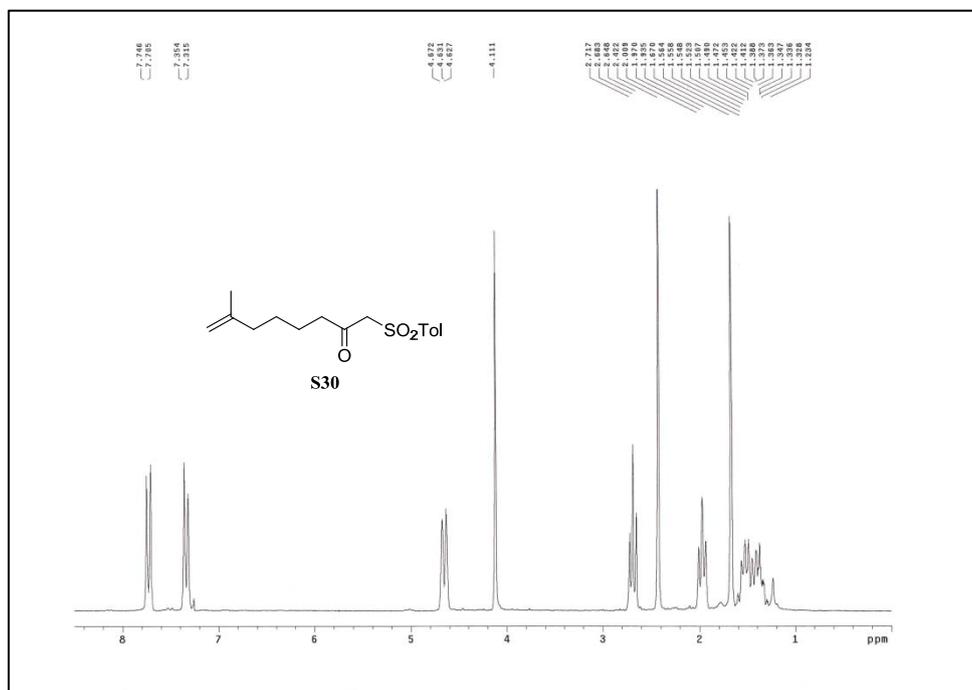




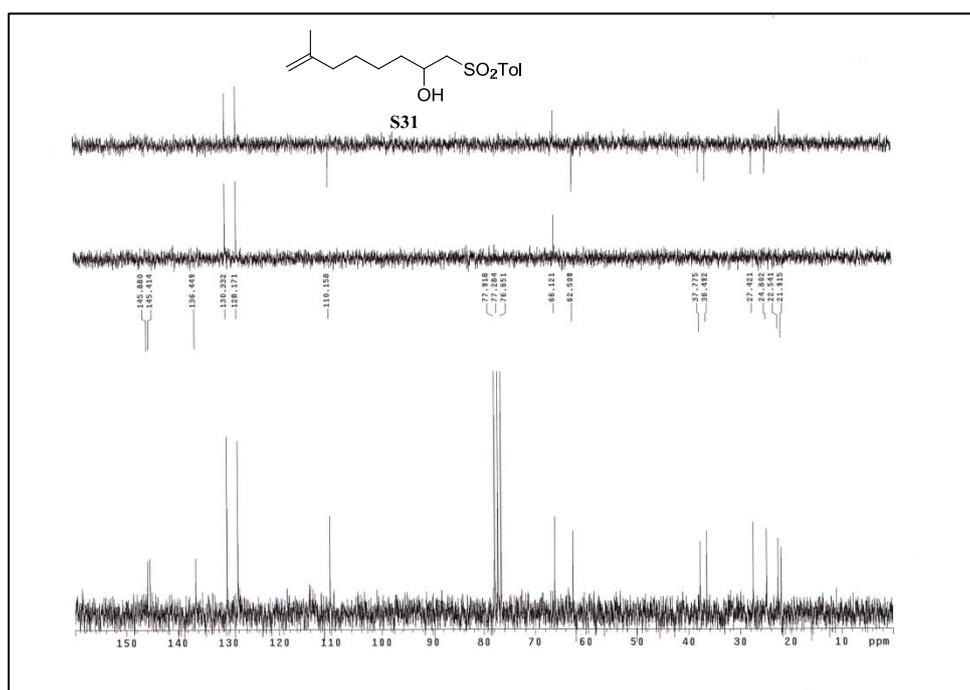
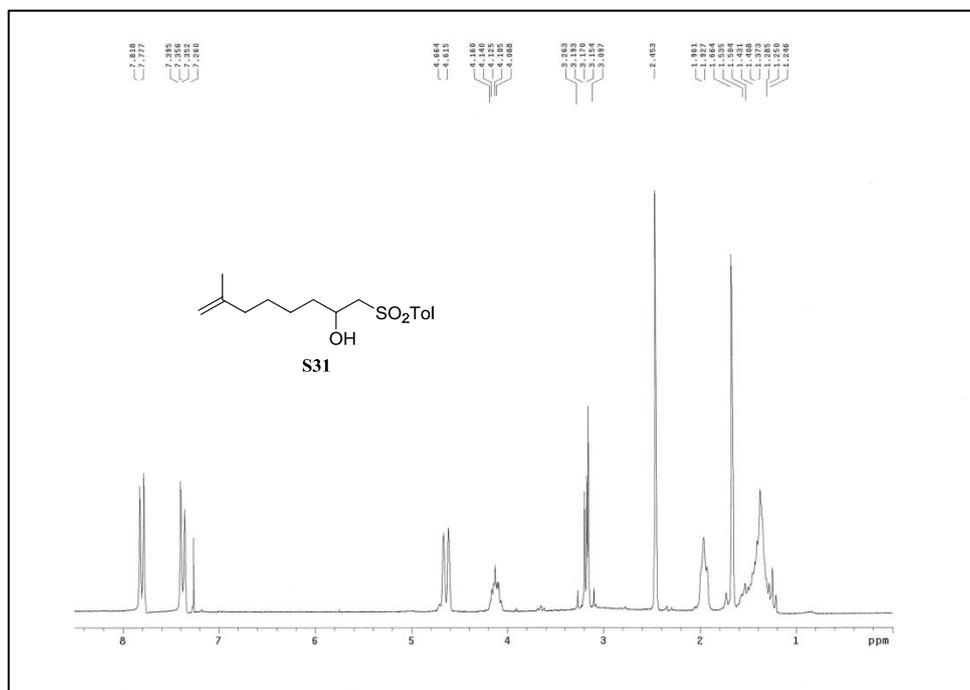
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



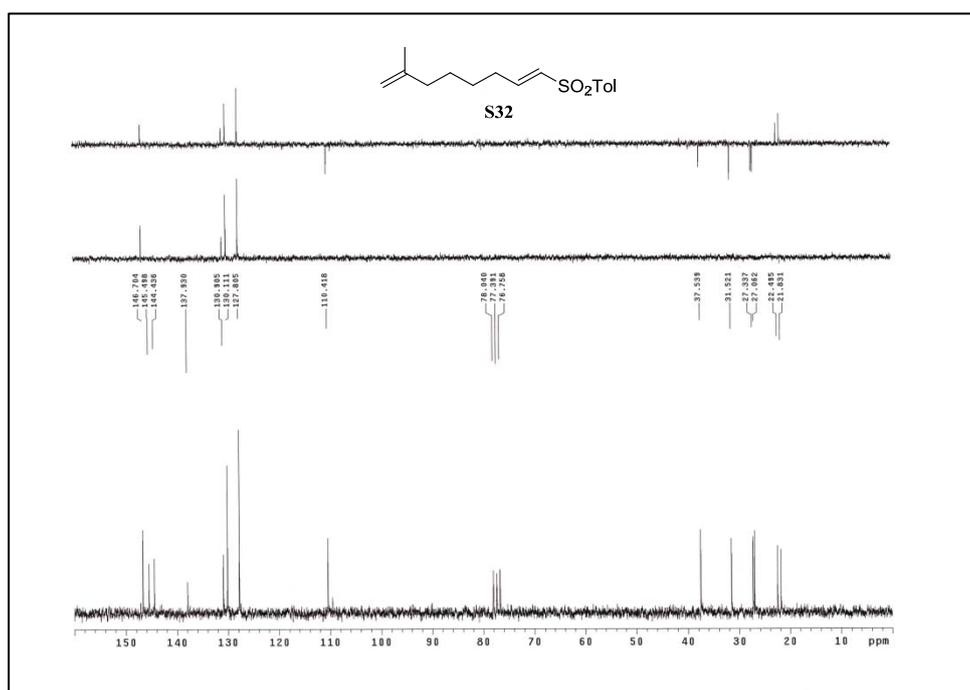
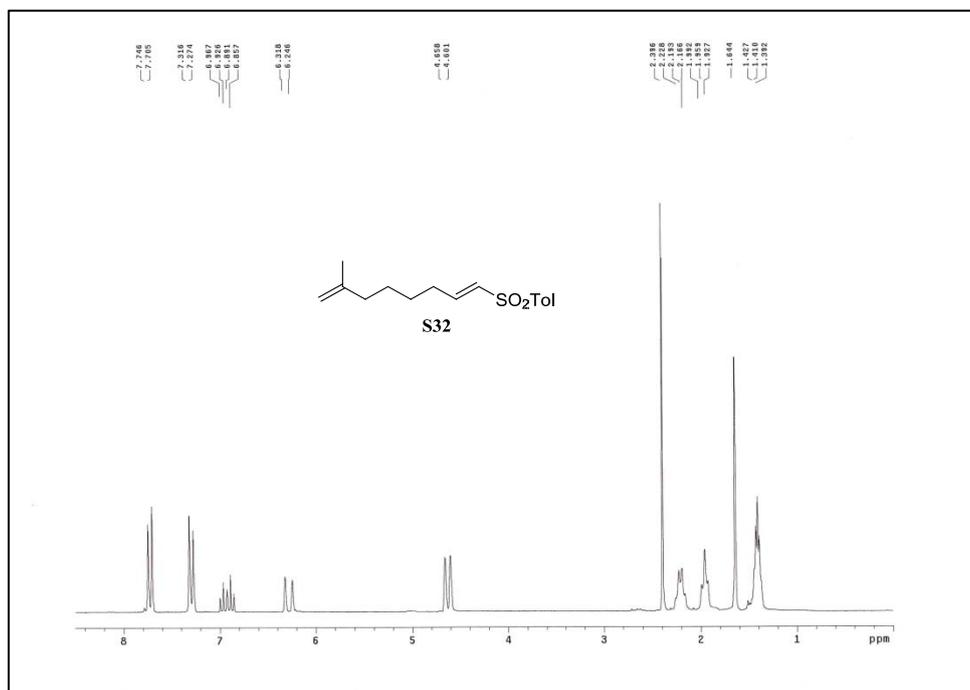
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



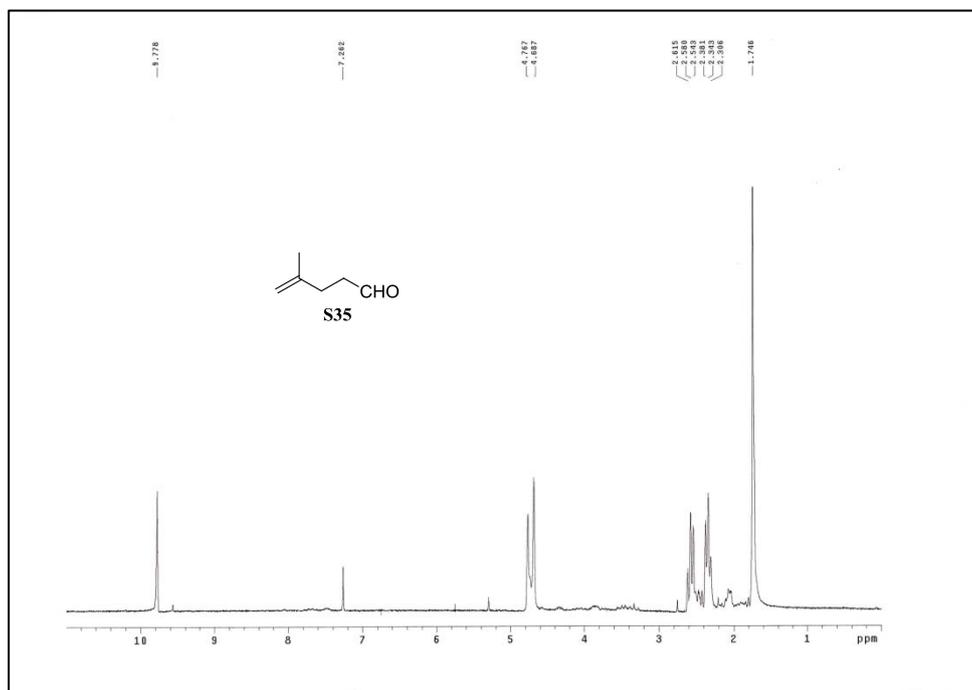
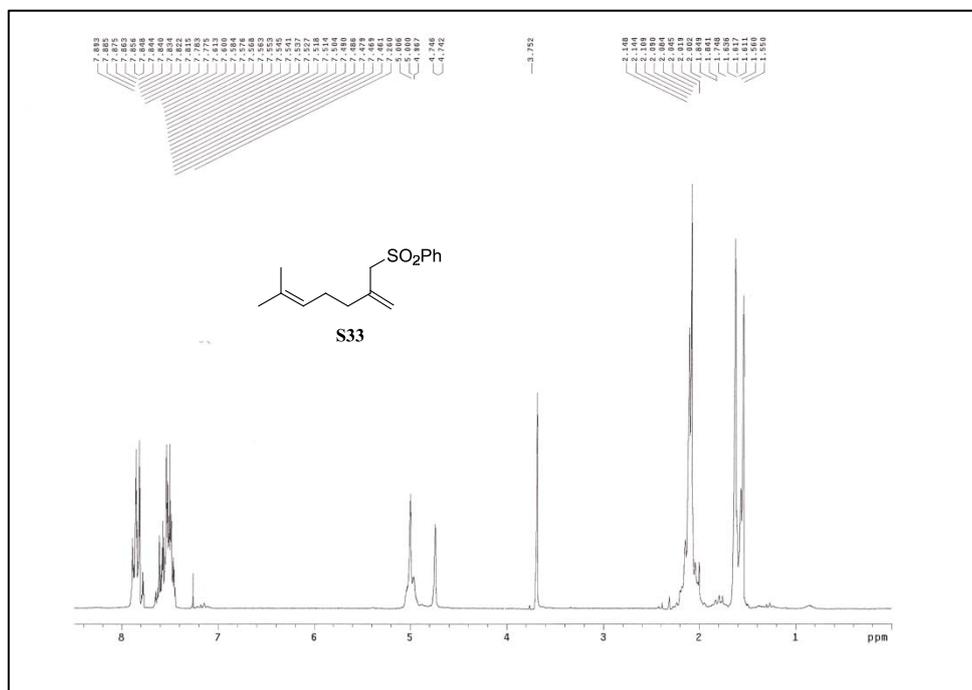
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



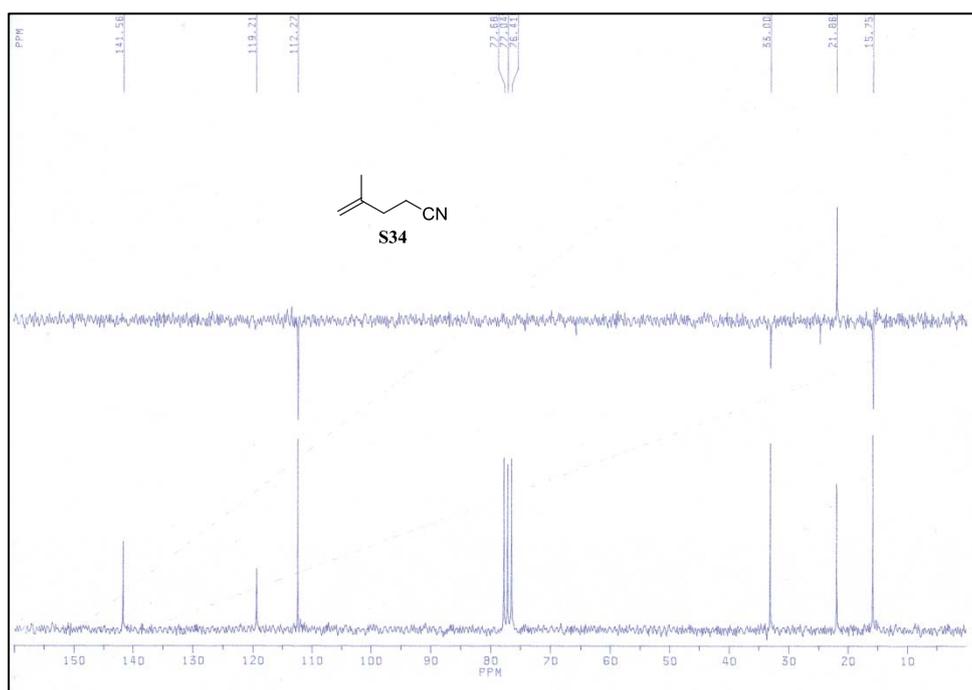
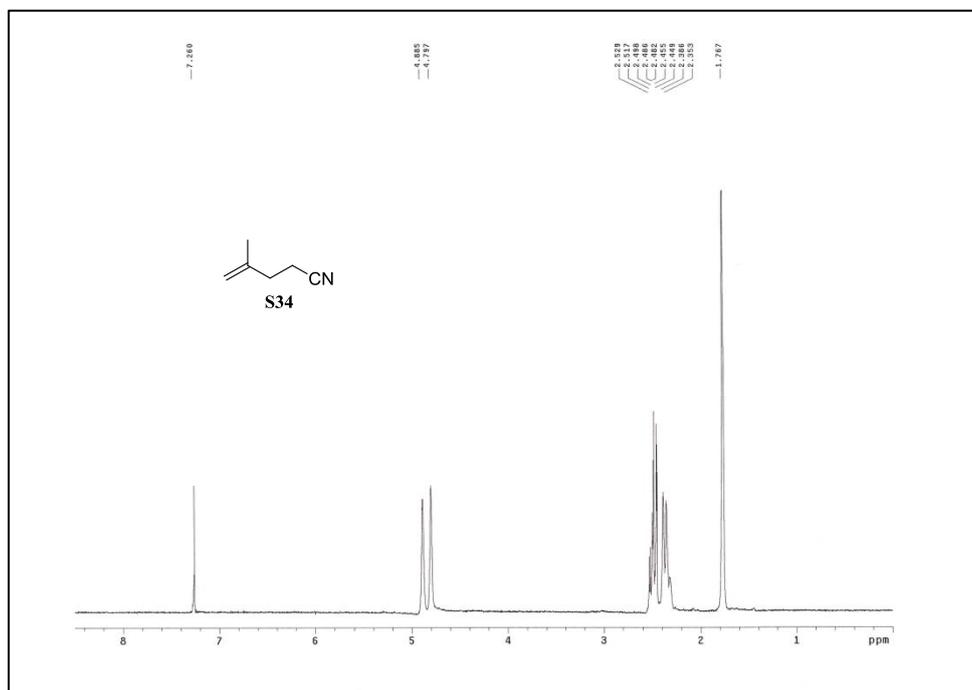
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



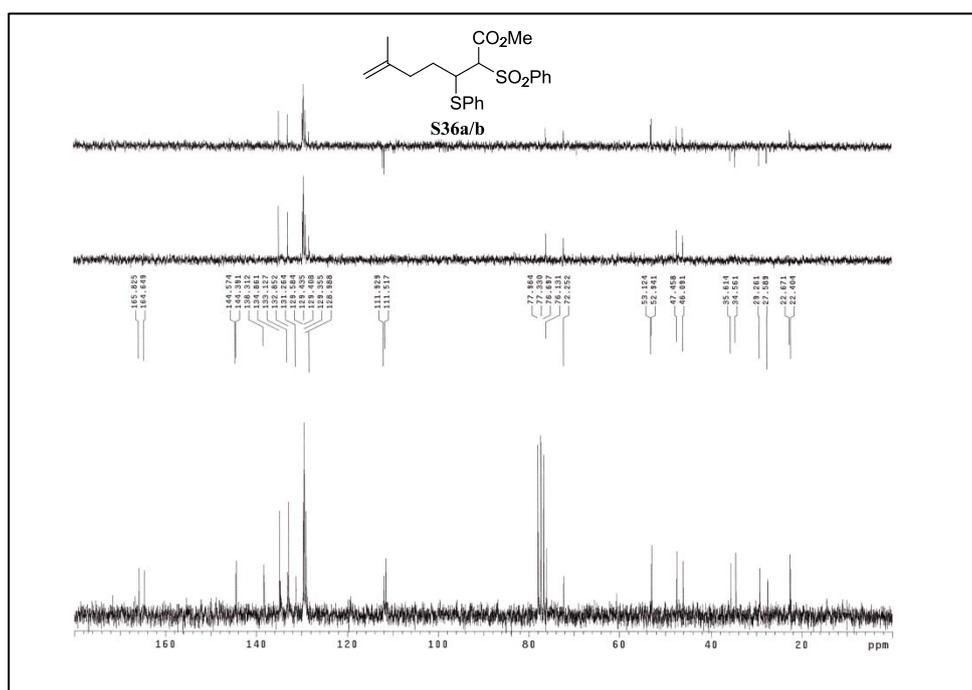
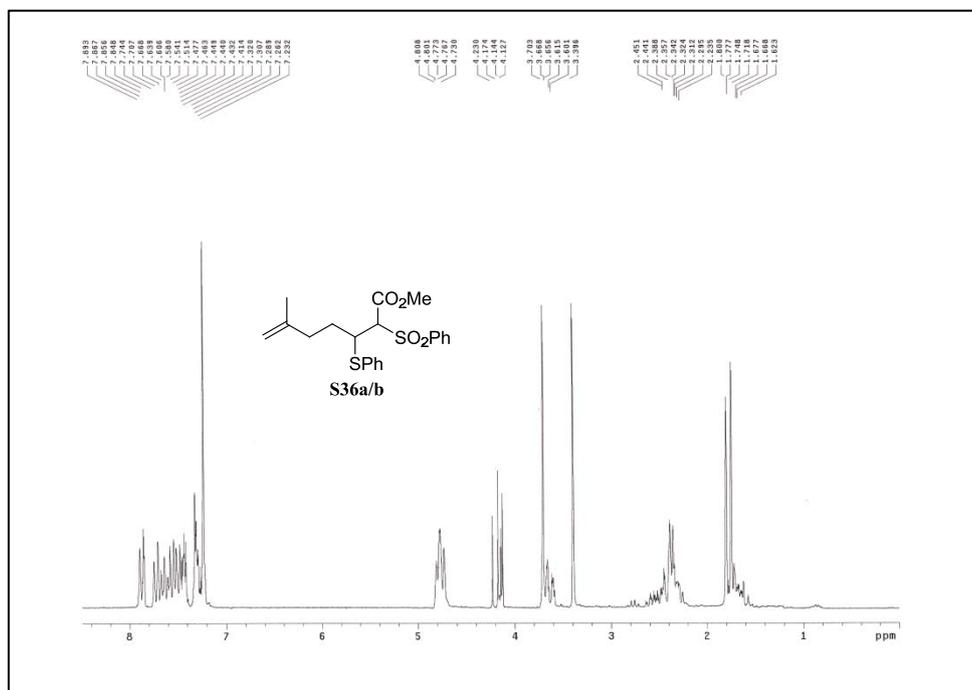
Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$



Anexo III: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$





***Anexo IV:***

***Rayos X***



### **Instrumentación**

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo se realizaron a temperatura ambiente con un difractómetro de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$ ).

Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de C y O se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía.<sup>200</sup>

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRYSTM<sup>201</sup> para la toma de datos, PREXRAY<sup>202</sup> para la reducción de datos, XRAY80<sup>203</sup> y SHELXTL<sup>TM204</sup> para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

---

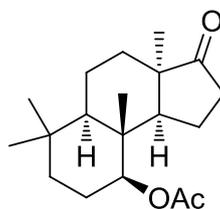
<sup>200</sup> *International Tables for Crystallography*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, **1995**, Vol. C.

<sup>201</sup> M Martínez-Ripoll, FH Cano *An Interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers* Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, **1996**.

<sup>202</sup> M Martínez-Ripoll *PREXRAY Program* Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, **1996**.

<sup>203</sup> JM Stewart, FA Kundell, JC Baldwin *The X-RAY80 System* Computer Science Center, University of Maryland, College Park, Maryland, USA, **1990**.

<sup>204</sup> Siemens SHELXTL<sup>TM</sup> Version 5.0. *Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc.*, Madison, WI 53719, **1995**.

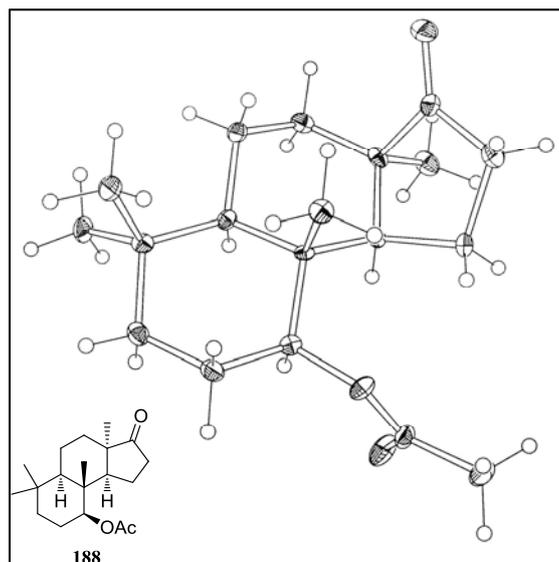
**Compuesto 188:****188**

Para la determinación estructural del compuesto C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>, **188**, se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.12 x 0.15 x 0.20 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular 8° < θ < 20°. Una vez determinada la celda elemental y la simetría del cristal, se midieron las intensidades difractadas mediante barridos ω/2θ hasta un ángulo máximo de Bragg de 120°, recogándose 2930 reflexiones. Tras realizar las correcciones de Lorentz y polarización quedaron 2830 reflexiones observadas [I > 2σ(I)] para la resolución y refinamiento de la estructura. La estructura se resolvió en el grupo espacial monoclinico P2(1)/c usando métodos directos. Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno condujeron a los factores de acuerdo: R= 0.0498, ωR<sub>2</sub>= 0.0558. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se calcularon teóricamente.

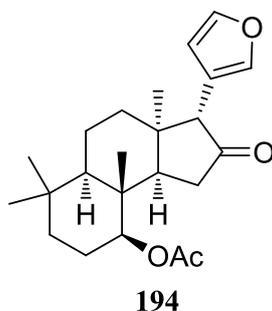
Del estudio de la configuración relativa de la molécula se deduce que la unión de los anillos C y D es *cis* y la disposición del hidrógeno y metilo angulares de la ciclopentanona es *trans* respecto al grupo acetato de C<sub>7</sub>.

**Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura 186**

Fórmula empírica	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
Peso molecular	306.43
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda, $\lambda$	1.54180 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 (1) / c
Dimensiones celda unidad:	
	a = 6.3270 (2) Å $\alpha = 90.00 (3)^\circ$
	b = 16.604 (2) Å $\beta = 114.28 (3)^\circ$
	c = 16.389 (3) Å $\gamma = 90.00 (3)^\circ$
Volumen	1710.9 (6) Å <sup>3</sup>
Z, densidad calculada	4, 1.190 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.617 mm <sup>-1</sup>
F (000)	672
Tamaño de cristal	0.12 x 0.15 x 0.20 mm
Rango de $\theta$	3.80° a 64.99°
Indices h, k, l:	
	$-7 \leq h \leq 7$
	$-17 \leq k \leq 0$
	$0 \leq l \leq 17$
Reflexiones	2930 / 2832 [R (int) = 0.1376]
Datos/Restricciones/Parámetros 2830/0/205	
Bondad en el ajuste de F <sup>2</sup>	0.710
Indices finales R	R <sub>1</sub> = 0.0498, $\omega$ R <sub>2</sub> = 0.0558
Indices R	R <sub>1</sub> = 0.1884, $\omega$ R <sub>2</sub> = 0.0861
Coefficiente de extinción	0.00151 (9)
Mayor dif. pico y hueco	0.178 y -0.165 e. Å <sup>-3</sup>



**Compuesto 194:**

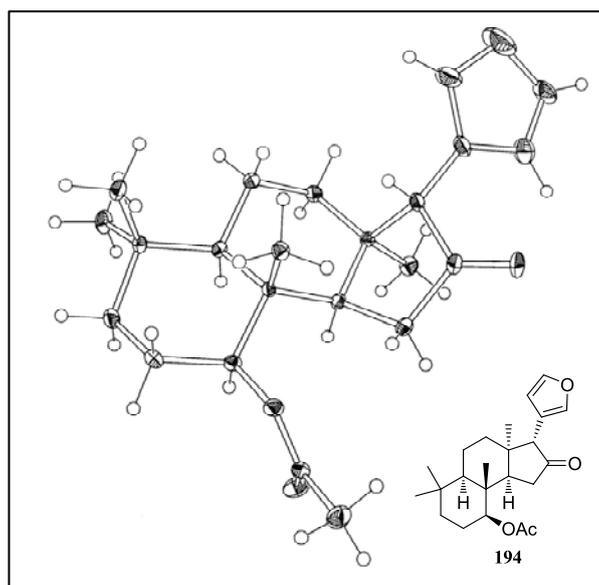


Los parámetros de celdilla se refinaron a partir de 25 reflexiones ( $8^\circ < \theta < 20^\circ$ ). El estudio de las extinciones sistemáticas permitió deducir que la molécula cristaliza en el grupo espacial centrosimétrico P-1. Se recogieron 3758 reflexiones, de las cuales 3358 fueron establecidas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y polarización. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo:  $R_1 = 0.0551$ ,  $\omega R_2 = 0.1337$ . Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente.

Del estudio de la configuración relativa de la molécula se deduce que la unión de los anillos C y D es *cis* y la disposición del metilo angular de la ciclopentanona es *cis* respecto al anillo furánico y *trans* respecto al grupo acetato de C<sub>7</sub>.

**Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura 194**

Fórmula empírica	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>
Peso molecular	372.49
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda, $\lambda$	1.54180 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones celda unidad:	
	a = 6.7150 (2) Å $\alpha$ = 86.58 (3)°
	b = 11.402 (2) Å $\beta$ = 86.95 (3)°
	c = 13.724 (3) Å $\gamma$ = 74.18 (3)°
Volumen	1008.4 (3) Å <sup>3</sup>
Z, densidad calculada	2, 1.227 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.655 mm <sup>-1</sup>
F (000)	404
Rango de $\theta$	3.23° a 65.00°
Indices h, k, l:	
	0 ≤ h ≤ 7
	-12 ≤ k ≤ 12
	-14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones	3358 / 3358
Datos/Restricciones/Parámetros	3355/0/261
Bondad en el ajuste de F <sup>2</sup>	0.928
Indices finales R	R <sub>1</sub> = 0.0551, $\omega$ R <sub>2</sub> = 0.1337
Indices R	R <sub>1</sub> = 0.1425, $\omega$ R <sub>2</sub> = 0.2552
Coefficiente de extinción	0.00151 (9)
Mayor dif. pico y hueco	0.339 y -0.357 e. Å <sup>-3</sup>

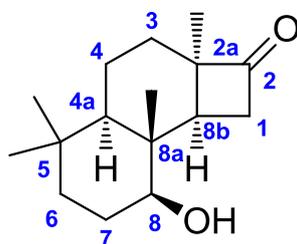




*Anexo V:*

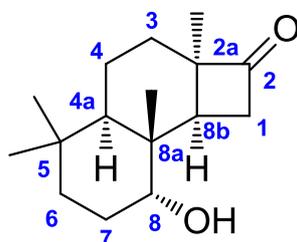
*Correlaciones C-H*





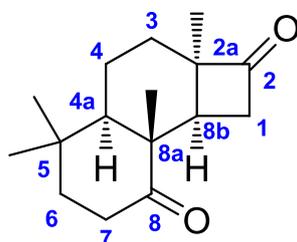
183

<i>C</i>	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	<i>HMBC</i>
1	45.6	3.10	H-8b
2	214.6	-	H-1, H-8b, Me (C <sub>2a</sub> )
2a	61.3	-	H-8b, Me (C <sub>2a</sub> )
3	24.5	1.34	Me (C <sub>2a</sub> )
4	16.9	-	H-4a
4a	46.5	1.06	H-8b, Me (C <sub>5</sub> ), Me (C <sub>5'</sub> )
5	33.1	-	Me (C <sub>5</sub> ), Me (C <sub>5'</sub> )
6	40.1	1.34/1.50	Me (C <sub>5</sub> ), Me (C <sub>5'</sub> )
7	27.8	1.88	-
8	83.9	3.35	H-8b, Me (C <sub>8a</sub> )
8a	39.0	-	Me (C <sub>8a</sub> )
8b	45.9	1.96	H-1, Me (C <sub>2a</sub> )
Me (C <sub>2a</sub> )	23.1	1.20	H-8b
Me (C <sub>5</sub> )	21.8	0.92	Me (C <sub>5'</sub> ), H-4a
Me (C <sub>5'</sub> )	32.8	0.86	Me (C <sub>5</sub> ), H-4a
Me (C <sub>8a</sub> )	11.7	0.95	H-4a, H-8b



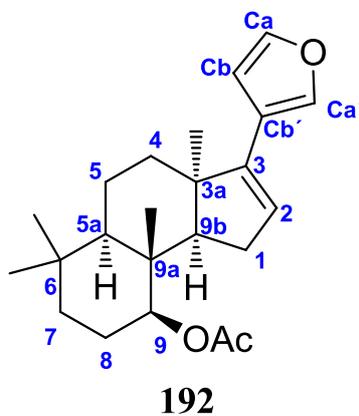
184

<i>C</i>	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	<i>HMBC</i>
1	43.9	2.90/2.97	H-8b
2	214.3	-	Me (C <sub>2a</sub> ), H-8b, H-1
2a	61.1	-	Me (C <sub>2a</sub> ), H-8b, H-1
3	25.3	1.55/1.95	Me (C <sub>2a</sub> )
4	17.4	-	-
4a	41.3	-	Me (C <sub>5'</sub> ), Me (C <sub>5</sub> ), Me (C <sub>8a</sub> ), H-8
5	33.0	-	Me (C <sub>5</sub> )
6	34.2	1.20/1.65	H-8
7	25.7	-	-
8	72.4	3.41	Me (C <sub>8a</sub> ), H-8b
8a	37.9	-	Me (C <sub>8a</sub> ), H-8b
8b	36.5	2.75	Me (C <sub>2a</sub> ), H-1
Me (C <sub>2a</sub> )	23.9	1.23	H-8b
Me (C <sub>5</sub> )	22.0	0.93	Me (C <sub>5'</sub> )
Me (C <sub>5'</sub> )	33.0	0.89	Me (C <sub>5</sub> )
Me (C <sub>8a</sub> )	18.2	0.93	H-8b



185

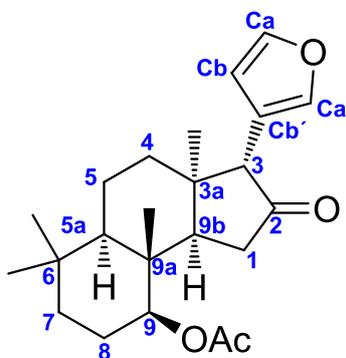
<i>C</i>	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	<i>HMBC</i>
1	45.2	2.98/3.17	H-8b
2	213.8	-	Me (C <sub>2a</sub> ), H-1, H-8b
2a	61.2	-	Me (C <sub>2a</sub> ), H-1, H-8b
3	24.3	-	-
4	17.8	-	-
4a	48.5	1.40	Me (C <sub>5'</sub> ), Me (C <sub>8a</sub> )
5	32.8	-	Me (C <sub>5'</sub> )
6	40.7	1.6/1.8	Me (C <sub>5'</sub> ), Me (C <sub>5</sub> ), H-7
7	34.9	2.23/2.75	-
8	215.6	-	Me (C <sub>8a</sub> ), H-7, H-8b
8a	47.8	-	Me (C <sub>8a</sub> ), H-1, H-4a
8b	39.4	2.53	Me (C <sub>8a</sub> ), H-1
Me (C <sub>2a</sub> )	23.5	1.20	H-8b
Me (C <sub>5</sub> )	21.1	1.14	Me (C <sub>5'</sub> ), H-4a
Me (C <sub>5'</sub> )	31.6	0.96	Me (C <sub>5</sub> ), H-4a
Me (C <sub>8a</sub> )	17.1	1.17	H-8b, H-4a



<i>C</i>	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	<i>HMBC</i>
1	33.2	2.47	H-2
2	125.5	5.64	H-1
3	142.4	-	H-2, H-(C $_{\alpha}$ '), H-(C $_{\beta}$ '), H-1 Me (C $_{3a}$ )
3a	49.3	-	Me (C $_{3a}$ ), H-2
4	31.3	1.25/ 1.65	Me (C $_{3a}$ )
5	18.5	1.70	H-5a, H-4
5a	48.1	1.20	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{9a}$ )
6	33.3	-	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ )
7	39.8	1.42	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ )
8	24.7	1.55	-
9	85.0	4.61	Me (C $_{9a}$ ), H-7
9a	40.1	-	Me (C $_{9a}$ )
9b	59.6	1.90	Me (C $_{3a}$ ), Me (C $_{9a}$ ), H-2
-OCO-	170.6	-	Me (CH $_3$ -CO $_2$ -)

Anexo V: Correlaciones H-C

Me (C <sub>3a</sub> )	29.9	1.23	H-9b
Me (C <sub>6</sub> )	21.6	0.92	Me (C <sub>6</sub> ), H-5a
Me (C <sub>6</sub> )	32.3	0.87	Me (C <sub>6</sub> ), H-5a
Me (C <sub>9a</sub> )	11.7	0.97	-
Me (CH <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> -)	21.7	2.05	-
C <sub>α</sub>	142.3	7.34	H-(C <sub>α'</sub> ), H-(C <sub>β</sub> )
C <sub>α'</sub>	137.9	7.39	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>β</sub> )
C <sub>β</sub>	110.3	6.15	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>α'</sub> )
C <sub>β'</sub>	120.9	-	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>α'</sub> ), H-(C <sub>β</sub> )



194

<i>C</i>	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	<i>HMBC</i>
1	40.1	2.54/ 2.75	H-9b
2	218.8	-	H-(C $_{\alpha'}$ ), H-(C $_{\beta}$ ), H-3, H-1, H-9b
3	52.2	3.50	H-9b, Me (C $_{3a}$ )
3a	43.8	-	Me (C $_{3a}$ ), H-9b, H-1
4	35.8	1.26/ 1.85	Me (C $_{3a}$ ), H-3, H-5a
5	17.6	-	H-5a, H-4
5a	53.6	1.05	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{9a}$ )
6	33.2	-	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ )
7	39.3	1.46	Me (C $_{6}$ ), Me (C $_{6}$ )
8	24.9	1.55	-
9	85.1	4.63	Me (C $_{9a}$ ), H-9b, H-5a, H-8
9a	40.9	-	Me (C $_{9a}$ ), H-9b, H-5a, H-1
9b	53.3	1.92	Me (C $_{3a}$ ), Me (C $_{9a}$ ), H-1
-OCO-	170.6	-	Me (CH $_3$ -CO $_2$ -)

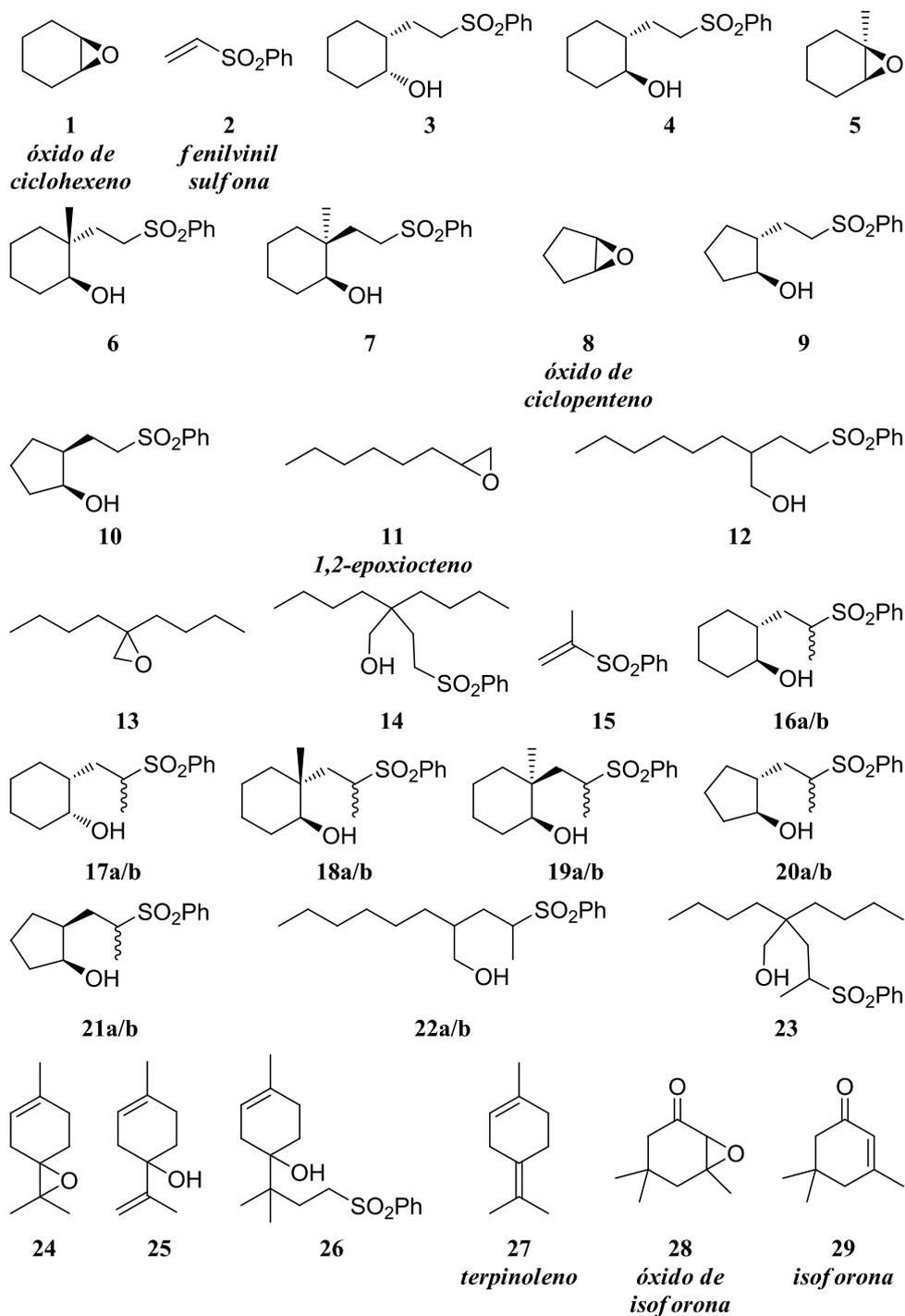
Anexo V: Correlaciones H-C

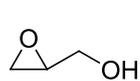
Me (C <sub>3a</sub> )	28.3	1.07	H-3, H-9b
Me (C <sub>6</sub> )	21.9	0.89	Me (C <sub>6</sub> ), H-5a
Me (C <sub>6</sub> )	32.2	0.94	Me (C <sub>6</sub> ), H-5a
Me (C <sub>9a</sub> )	12.1	0.76	H-9b, H-5a
Me (CH <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> -)	21.4	2.06	-
C <sub>α</sub>	142.5	7.39	H-(C <sub>α'</sub> ), H-(C <sub>β</sub> )
C <sub>α'</sub>	141.4	7.25	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>β</sub> ), H-3
C <sub>β</sub>	111.4	6.15	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>α'</sub> ), H-3
C <sub>β'</sub>	118.1	-	H-(C <sub>α</sub> ), H-(C <sub>α'</sub> ), H-(C <sub>β</sub> ), H-3



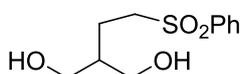
*Moléculas*



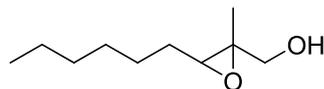




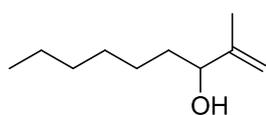
**30**  
*glicidol*



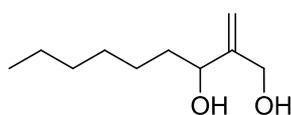
**31**



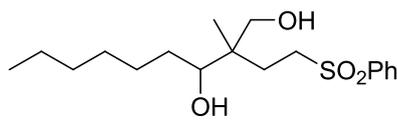
**32**



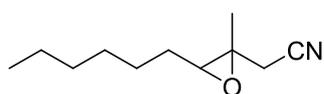
**33**



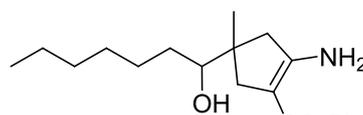
**34**



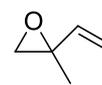
**35a/b**



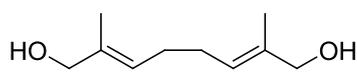
**36**



**37**



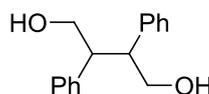
**38**  
*2-metil-2-viniloxirano*



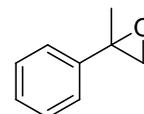
**39**



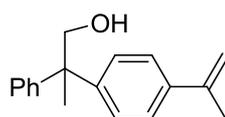
**40**  
*óxido de estireno*



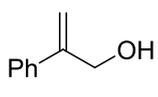
**41a/b**



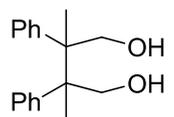
**42**



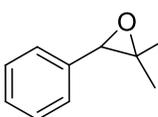
**43**



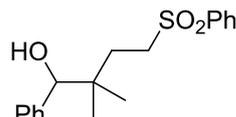
**44**



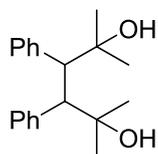
**45**



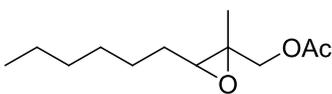
**46**



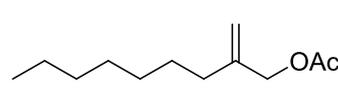
**47**



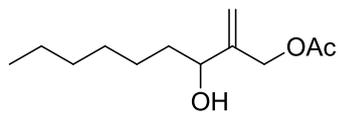
**48**



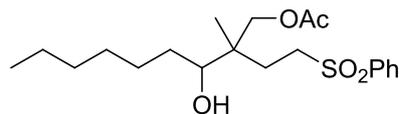
**49**



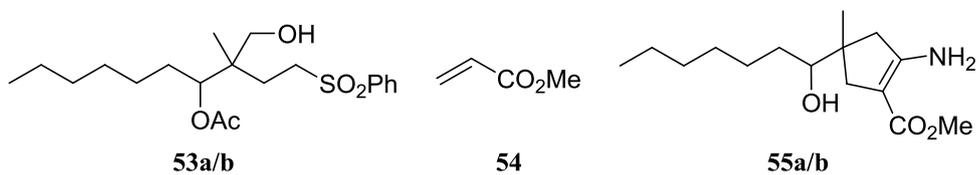
**50**



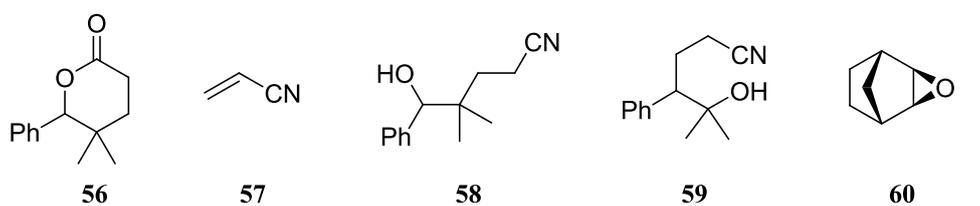
**51**



**52a/b**

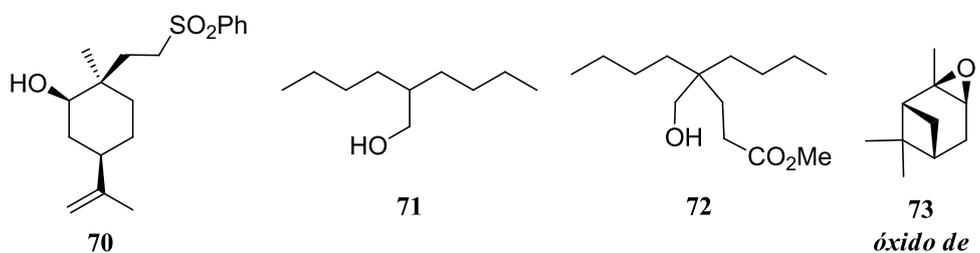
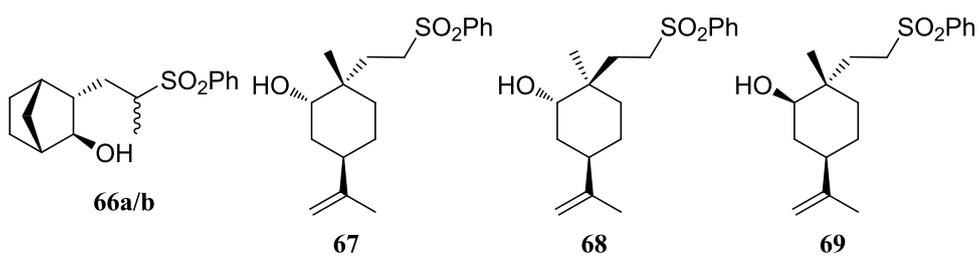
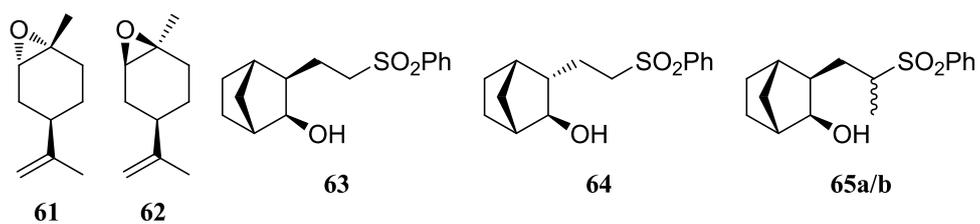


54  
*acrilato de metilo*

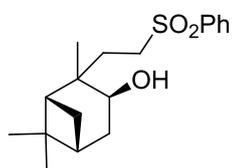


57  
*acrilonitrilo*

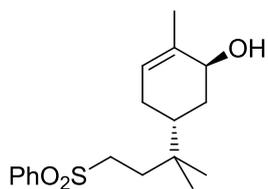
60  
*exo-2,3-epoxi norborneno*



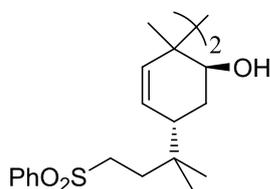
73  
*óxido de α-pineno*



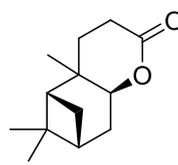
74



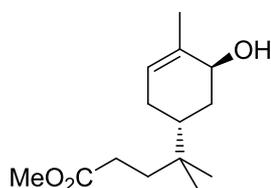
75



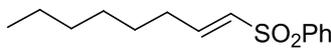
76



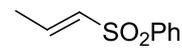
77



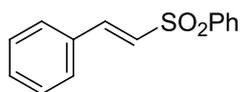
78



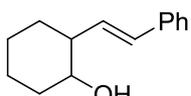
79



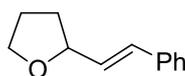
80



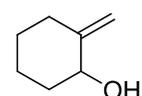
81



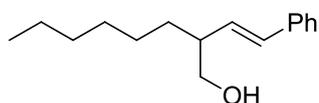
82



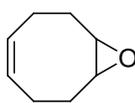
83



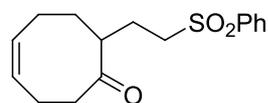
84



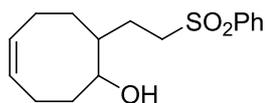
85



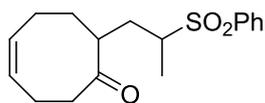
86



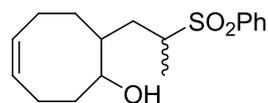
87



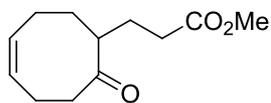
88



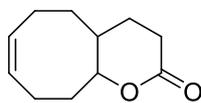
89



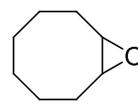
90a/b



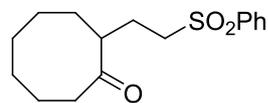
91



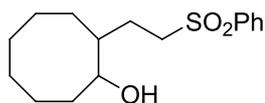
92



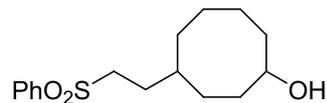
93



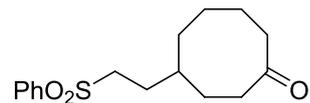
94



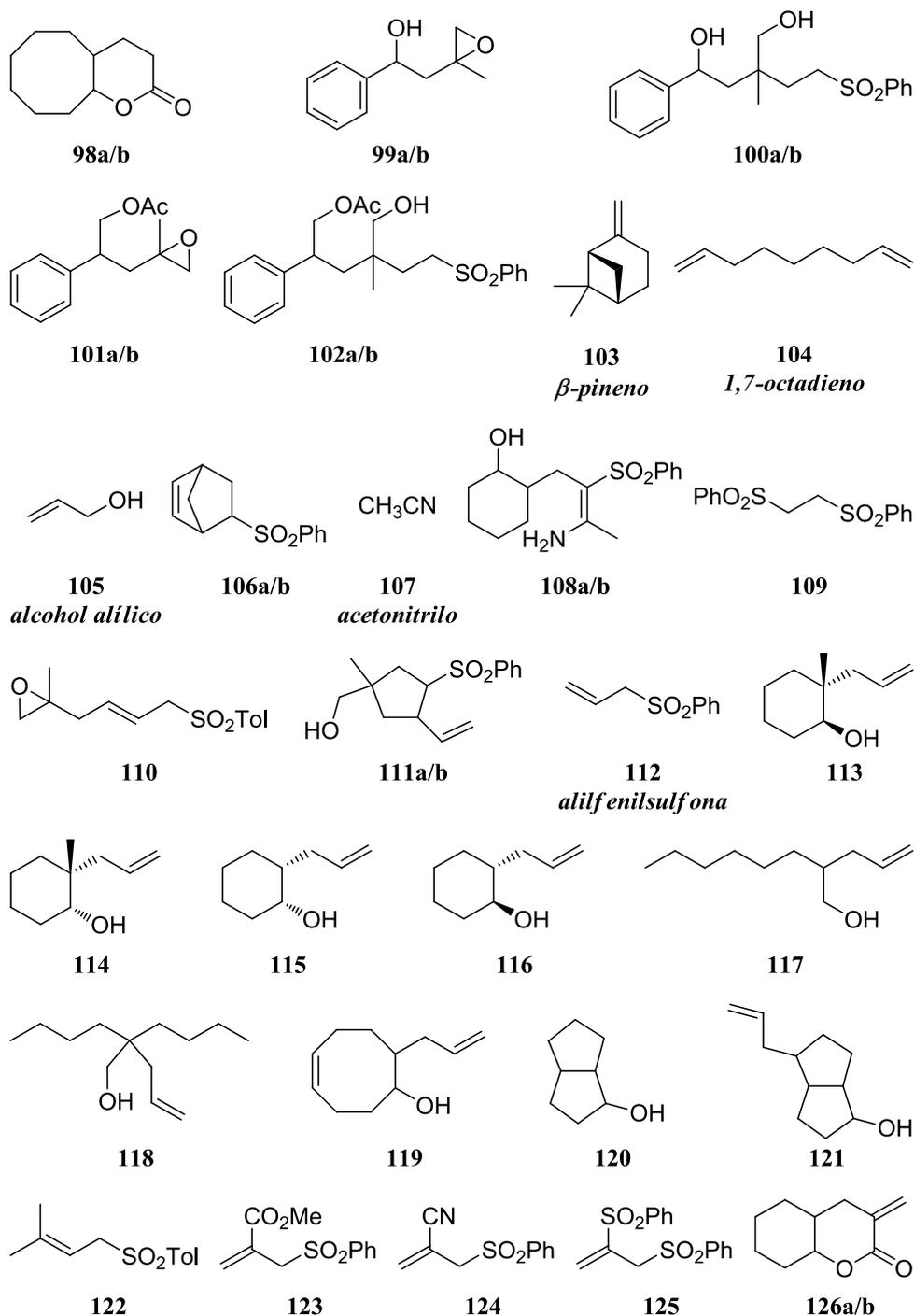
95a/b

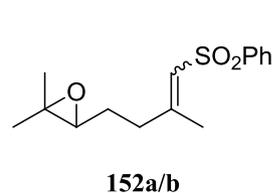
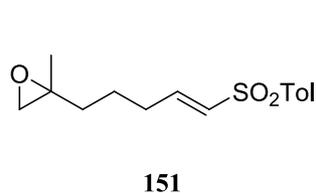
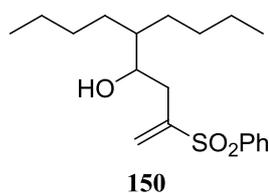
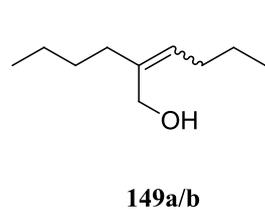
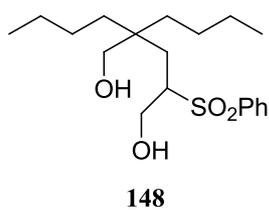
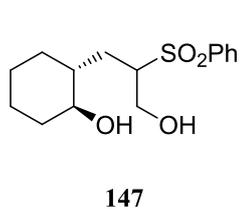
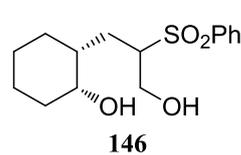
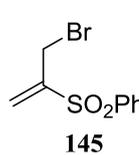
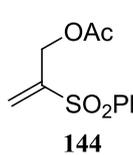
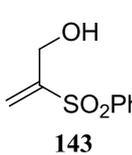
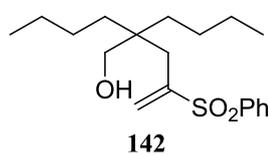
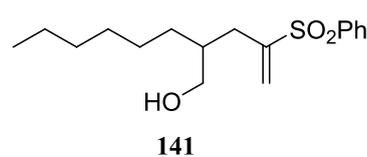
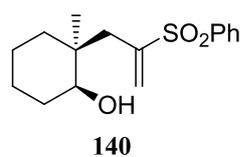
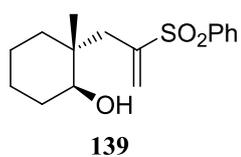
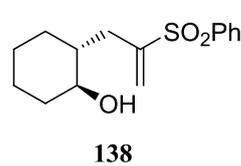
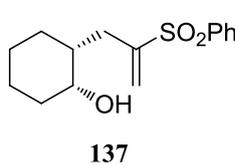
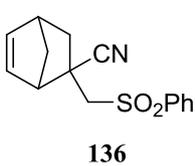
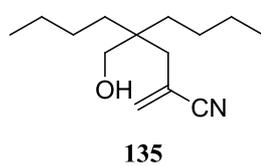
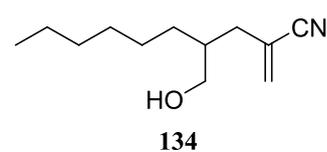
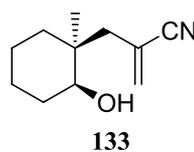
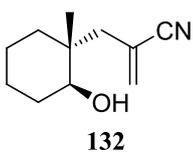
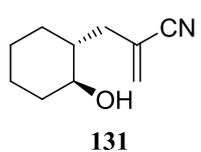
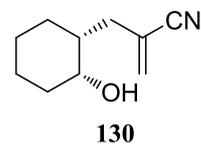
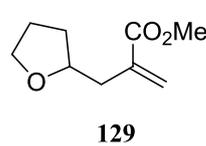
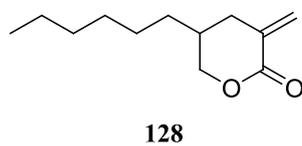
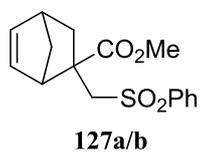


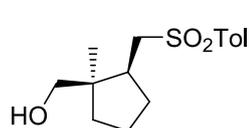
96a/b



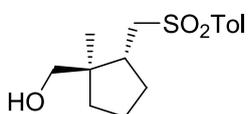
97



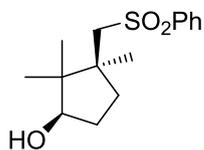




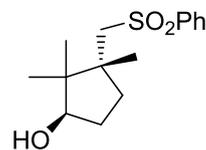
153



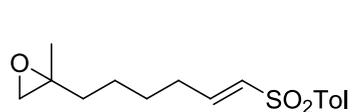
154



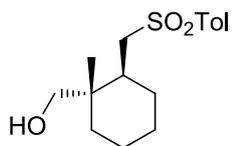
155



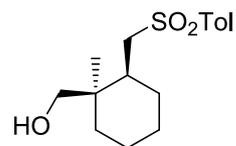
156



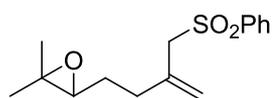
157



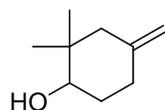
158



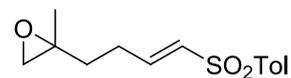
159



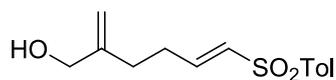
160



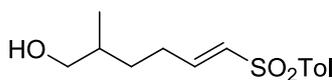
161



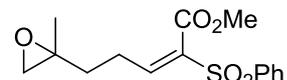
162



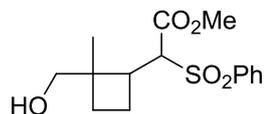
163



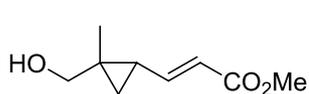
164



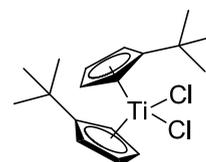
165a/b



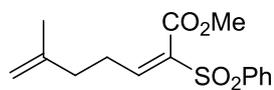
166a/b



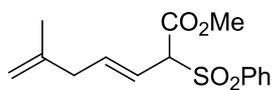
167



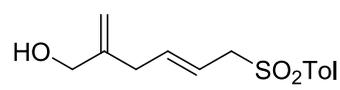
168



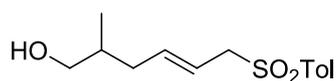
169a/b



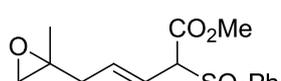
170



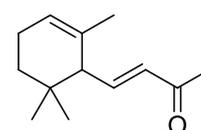
171



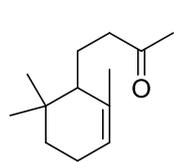
172



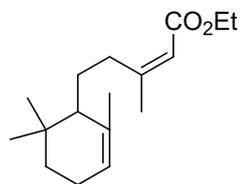
173a/b



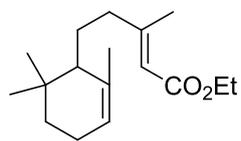
174  
*α-ionona*



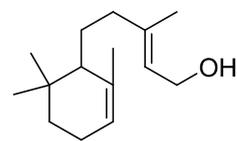
175



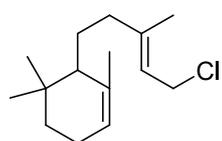
176



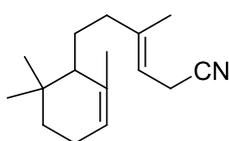
177



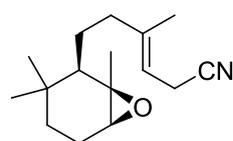
178



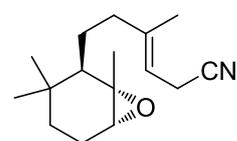
179



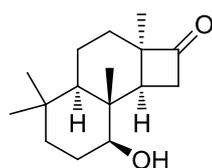
180



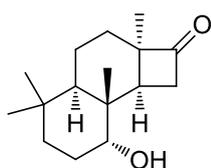
181



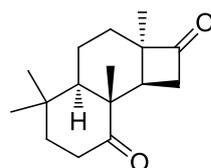
182



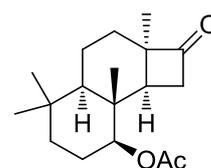
183



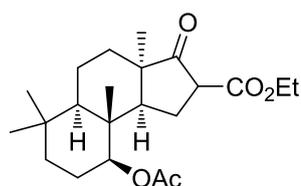
184



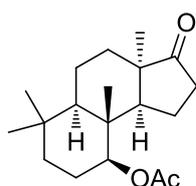
185



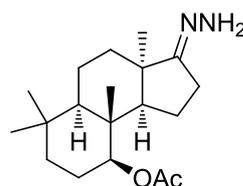
186



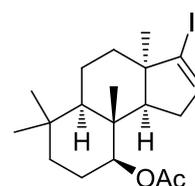
187



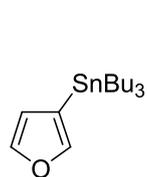
188



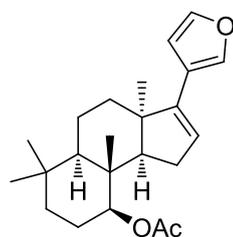
189



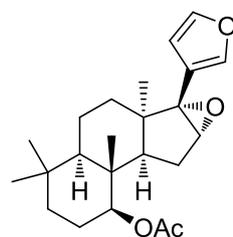
190



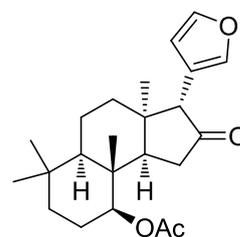
191



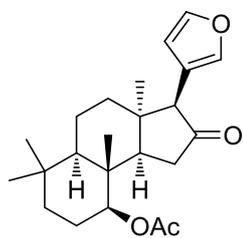
192



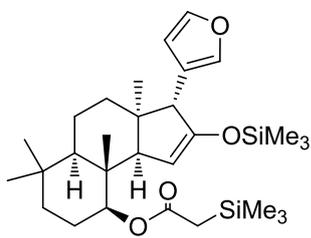
193



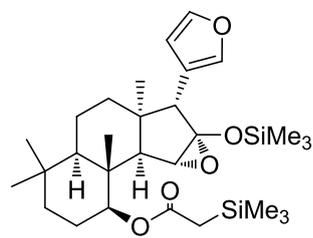
194



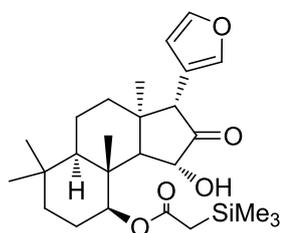
195



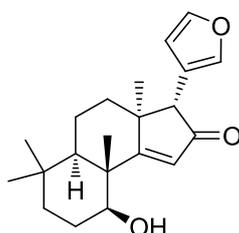
196



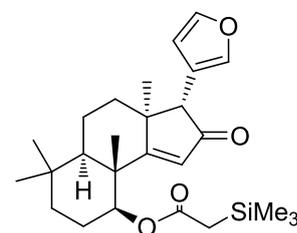
197



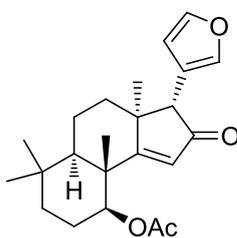
198



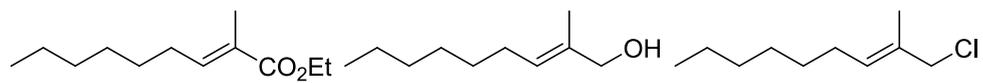
199



200



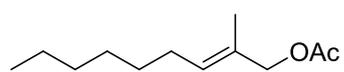
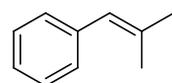
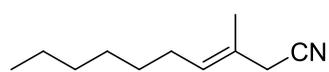
201



**I**

**II**

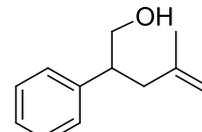
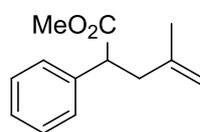
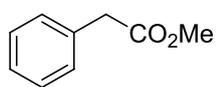
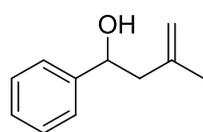
**III**



**IV**

**V**

**VI**

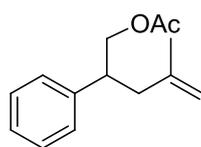


**VII**

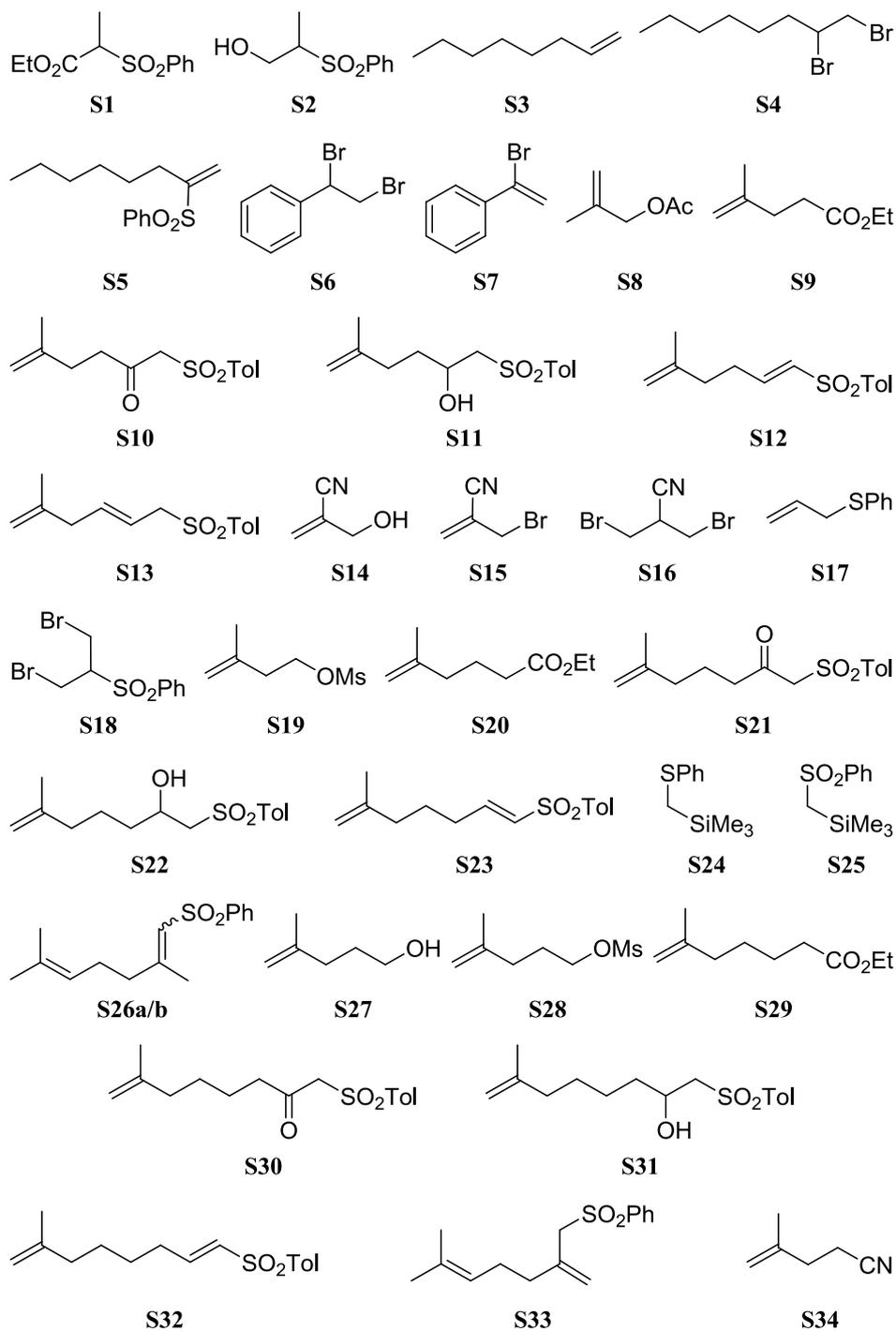
**VIII**

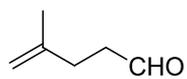
**IX**

**X**

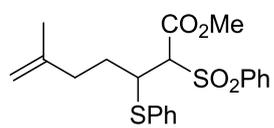


**XI**





S35



S36a/b

## *Referencias*



- <sup>1</sup> WA Prior *Free Radicals* McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.
- <sup>2</sup> JK Kochi *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 189.
- <sup>3</sup> R Kortein *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 319.
- <sup>4</sup> M Gomberg *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3163.
- <sup>5</sup> *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry* (Ed D Crich), **2009**, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom.
- <sup>6</sup> a) DH Hey, WA Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208; b) MS Kharasch, H Engelmann, FR Mayo *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288-302; c) PJ Flory *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241-253.
- <sup>7</sup> a) B Giese *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds* Pergamon Press: Oxford, **1986**; b) DP Curran *Synthesis* **1988**, 417-439; c) DP Curran *Synthesis* **1988**, 489-513; d) CP Jasperse, DP Curran, TL Fevig *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286; e) WB Motherwell, D Crich *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**; f) J Fossey, D Lefort, J Sorba *Free Radicals in Organic Chemistry* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**; g) DP Curran, NA Porter, B Giese *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH: New York, **1996**; h) *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 1-2 (Eds.: P Renaud, M Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; i) SZ Zard *Radical Reactions in Organic Synthesis* Oxford University Press, Oxford **2003**; j) C Ollivier, P Renaud *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434; k) A Studer, S Amrein, *Synthesis* **2002**, 835-849.
- <sup>8</sup> a) GA Molander *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68; b) N Bashir, B Patro, JA Murphy *Advances in free radical chemistry* vol. 2 (ed. SZ Zard), **1999**, 123-150.
- <sup>9</sup> a) BB Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363; b) BB Snider, BA McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6217-6223; c) A Citterio, A Cerati, R Sebastiano, C Finzi *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1289-1292; d) A D'Annibale, A Pesce, S Resta, C Trogolo *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1829-1832.
- <sup>10</sup> a) JJ Li *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1-24; b) A Gansäuer, T Lauterbach, S Narayan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573.
- <sup>11</sup> T Katsuki, VS Martin *Org. React.* **1996**, *48*, 1.
- <sup>12</sup> A Birch *J. Proc. R. Soc. New South Wales* **1949**, *83*, 245-250.
- <sup>13</sup> E Bartmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 653-654.
- <sup>14</sup> AE Dorigo, KN Houk, TJ Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976-8978.
- <sup>15</sup> JK Kochi, DM Singleton, LJ Andrews *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3503-3515.

- <sup>16</sup> a) HB Kagan, JL Namy *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573-6614; b) HB Kagan *New J. Chem.* **1990**, *14*, 453; c) JA Soderquist *Aldrichimica Acta.* **1991**, *24*, 15-23; d) GA Molander, CR Harris *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338; e) T Skrydstrup *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345-347; f) A Krief, AM Laval *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777; g) P Girard, JL Namy, HB Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698; h) M Matsukawa, T Tabuchi, J Inanaga, M Yamaguchi *Chem. Lett.* **1987**, 2101-2102; h) HB Kagan *J. Alloy. Compd.* **2006**, *408-412*, 421-426.
- <sup>17</sup> EC Sabatino, RJ Gritter *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3437-3340.
- <sup>18</sup> VH Rawal, RC Newton, V Krishnamurthy *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181-5183.
- <sup>19</sup> a) AI Ramos Silvo *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**;  
b) A Fernández-Mateos, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809-7816.
- <sup>20</sup> WA Nugent, TV RajanBabu *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.
- <sup>21</sup> MLH Green, CR Lucas *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.
- <sup>22</sup> LE Manzer *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84-86.
- <sup>23</sup> TV RajanBabu, WA Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.
- <sup>24</sup> A Gansäuer, B Rinker, N Ndene-Shiffer, M Pierobon, S Grimme, M Gerenkamp, C Mück-Lichtenfeld *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337-2351.
- <sup>25</sup> A Gansäuer *Synlett* **1998**, 801-809.
- <sup>26</sup> A Gansäuer, H Bluhm *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.
- <sup>27</sup> a) A Gansäuer, T Lauterbach, H Bluhm, M Noltemeyer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910; b) A Gansäuer, H Bluhm, M Pierobon, M Keller *Organometallics* **2001**, *20*, 914-919; c) A Gansäuer, H Bluhm, T Lauterbach *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785-787; d) A Gansäuer, B Rinker, A Barchuk, M Nierger *Organometallics* **2004**, *23*, 1168-1171; e) A Gansäuer, S Narayan, N Schiffer-Ndene, H Bluhm, JE Oltra, JM Cuerva, A Rosales, M Nieger *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, *10*, 2327-2331; f) A Gansäuer, A Fleckhaus, MA Lafont, A Okkel, K Kotsis, A Anoop, F Neese *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.
- <sup>28</sup> a) A Gansäuer, C-A Fan, F Keller, P Karbaum *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084-8090; b) A Gansäuer, L Shi, M Otte *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858-11859; c) A Gansäuer, L Shi, F Keller, P Karbaum, C-A Fan *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1361-1369.

## Referencias

---

- <sup>29</sup> a) JM Cuerva, AG Campaña, J Justicia, A Rosales, JL Oller-López, R Robles, DJ Cárdenas, E Buñuel, JE Oltra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; b) A Gansäuer, M Behlendorf, A Cangönül, C Kube, JM Cuerva, J Friedrich, M van Gastel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266-3270.
- <sup>30</sup> A Fernández Mateos, E Martín de la Nava, G Pascual Coca, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-610.
- <sup>31</sup> A Fernández-Mateos, L Mateos Burón, EM Martín de la Nava, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *Synlett* **2004**, 2553-2557.
- <sup>32</sup> H Ishibashi, T Sato, M Ikeda *Synthesis* **2002**, 695-713.
- <sup>33</sup> A Fernández-Mateos, L Mateos Burón, R Rabanedo Clemente, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Synlett* **2004**, 1011-1014.
- <sup>34</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.
- <sup>35</sup> a) Y Yamamoto, D Matsumi, R Hattori, K Itoh *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229; b) A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, L Mateos Burón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.
- <sup>36</sup> A Gansäuer, M Pierobon, H Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.
- <sup>37</sup> a) BM Trost, HC Shen, J-P Surivet *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947; b) BM Trost, HC Shen, JP Surivet *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565-12579.
- <sup>38</sup> a) KK Rana, C Guin, SC Roy *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337-9338; b) SC Roy, KK Rana, C Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.
- <sup>39</sup> a) G Ruano, M Grande, J Anaya *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243-8246; b) G Ruano, J Martíáñez, M Grande, J Anaya *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027; c) J Anaya, A Fernández-Mateos, M Grande, J Martíáñez, G Ruano, R Rubio González *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241-248. d) LM Monleón, M Grande, J Anaya *Synlett* **2007**, 1243-1246; e) LM Monleón, M Grande, J Anaya *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017-3025; f) L Monleón, M Grande, J Anaya *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10794-10805.
- <sup>40</sup> Y Haruo, T Hasegawa, H Tanaka, T Takahashi *Synlett* **2001**, 1935-1937.
- <sup>41</sup> AF Barrero, JM Cuerva, MM Herrador, MV Valdivia *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.
- <sup>42</sup> A Fernández-Mateos, PH Teijón, RR Clemente, RR González, FS González *Synlett* **2007**, 2718-2722.

- <sup>43</sup> a) AF Barrero, JF Quílez del Moral, EM Sánchez, JF Arteaga *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641; b) JM Cuerva, J Justicia, JL Oller-López, B Bazdi, JE Oltra *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 23-35; c) JM Cuerva, J Justicia, JL Oller-López, JE Oltra *Top. Curr. Chem.* **2007**, 264, 63-91; d) A Gansäuer, J Justicia, C-A Fan, D Worgull, F Piestert *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25-52; e) J Justicia, L Álvarez de Cienfuegos, AG Campaña, D Miguel, V Jakoby, A Gansäuer, JM Cuerva *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3525-3537; f) B Rossi, S Prosperini, N Pastori, A Clerici, C Punta *Molecules* **2012**, 17, 14700-14732.
- <sup>44</sup> A Gansäuer, B Rinker, M Pierobon, S Grimme, M Gerenkamp, C Mück-Lichtenfeld *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3687-3690.
- <sup>45</sup> P Wipf, JP Maciejewski *Org. Lett.* **2008**, 10, 4383-4386.
- <sup>46</sup> L Moisan, C Hardouin, B Rousseau, E Doris *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2013-2015.
- <sup>47</sup> S Saha, SC Roy *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7229-7234.
- <sup>48</sup> AF Barrero, M Herrador, JF Quílez del Moral, P Arteaga, JF Arteaga, M Piedra, EM Sánchez *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.
- <sup>49</sup> HR Diéguez, A López, V Domingo, JF Arteaga, JA Dobado, MM Herrador, JF Quílez del Moral, AF Barrero *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 131, 254-259.
- <sup>50</sup> A Rosales, JL Oller-López, J Justicia, A Gansäuer, JE Oltra, JM Cuerva *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629; b) RE Estevez, J Justicia, B Bazdi, N Fuentes, M Paradas, D Choquesillo-Lazarte, JM García-Ruíz, R Robles, A Gansäuer, JM Cuerva, JE Oltra *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2774-2791; c) T Jiménez, SP Morcillo, A Martín-Lansanta, D Collado-Sanz, DJ Cárdenas, A Gansäuer, J Justicia, JM Cuerva *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12825-12833; d) A Rosales, J Muños Bascón, JE Oltra *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4171-4176.
- <sup>51</sup> J Streuff *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5507-5510.
- <sup>52</sup> a) J Streuff, M Feurer, P Bichovski, G Frey, U Gellrich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8661-8664; b) J Streuff *Synlett* **2013**, 24, 276-280.
- <sup>53</sup> G Frey, HT Luu, P Bichovski, M Feurer, J Streuff *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7131-7134.
- <sup>54</sup> N Miyamoto, D Fukuoka, K Utimoto, H Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 503-504.
- <sup>55</sup> a) GA Russell, H Tashtoush, P Ngoviwatchai *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4622-4623; b) GA Russell, P Ngoviwatchai *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1836-1842.

- <sup>56</sup> DHR Barton *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1985**, *51*, 6349-6352.
- <sup>57</sup> K Ogura *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5387-5390.
- <sup>58</sup> K Inomata, H Suhara, H Kinoshita, H Kotake *Chem. Lett.* **1988**, 813-816.
- <sup>59</sup> GE Keck, JH Byers, AM Tafesh *J. Org. Chem.* **1989**, *53*, 1127-1128.
- <sup>60</sup> JR McCarthy *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439-7440.
- <sup>61</sup> a) J Xiang, PL Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986-11987; b) J Xiang, W Jiang, J Gong, PL Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123-4129.
- <sup>62</sup> B Quiclet-Sire, SZ Zard *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209-1210.
- <sup>63</sup> S Kim *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
- <sup>64</sup> S Kim, JY Yoon *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982-5983.
- <sup>65</sup> F Bertrand, B Quiclet-Sire, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943-1946
- <sup>66</sup> a) H Togo *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1921-1924; b) H Togo *et al.* *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3735-3747.
- <sup>67</sup> C Ollivier, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 925-928.
- <sup>68</sup> C Cadot, J Cossy, PI Dalko *Chem. Commun.* **2000**, 1017-1018.
- <sup>69</sup> SF Wnuk, PI García, Jr, Z Wang *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047-2049.
- <sup>70</sup> JR McCarthy, EW Huber, T-B Le, FM Laskovics, DP Matthews *Tetrahedron* **1996**, *52*, 45-58.
- <sup>71</sup> DH Cho, DO Jang *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1799-1742.
- <sup>72</sup> MM Zhao, C Qu, JE Lynch *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6944-6947.
- <sup>73</sup> AP Schaffner, V Darmercy, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847-5849.
- <sup>74</sup> a) TV RajanBabu, WA Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527.
- <sup>75</sup> TK Chakraborty, R Samanta, SJ Das *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3321-3324.
- <sup>76</sup> a) CA Merlic, D Xu *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855-9856; b) CA Merlic, D Xu, MC Nguyen, V Truong *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 227-230.
- <sup>77</sup> KH Dötz, E Gomes da Silva *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291-8299.

- <sup>78</sup> a) JD Parrish, RD Little *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1442; b) GA Nishiguchi, RD Little *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5249-5256.
- <sup>79</sup> M Malacria et al. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2297-2305.
- <sup>80</sup> a) A Gansäuer, M Pierobon, H Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103; b) A Gansäuer, H Bluhm, M Pierobon *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.
- <sup>81</sup> A Gansäuer, H Bluhm, B Rinker, S Narayan, M Schick, T Lauterbach, M Pierobon *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.
- <sup>82</sup> C Hardouin, F Chevallier, B Rousseau, E Doris *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046-1048.
- <sup>83</sup> P Herrero Teijón *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Marzo **2010**
- <sup>84</sup> a) WA Nugent, TV RajanBabu, MS Beattie *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; b) JS Yadav, T Shekharam, VR Gadgil *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *11*, 843-845.
- <sup>85</sup> M Berry, SG Davies, MLH Green *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 99-100.
- <sup>86</sup> a) TK Chakraborty, S Das *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2313-2315; b) TK Chakraborty, S Dutta *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1257-1259.
- <sup>87</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rubio González *Eur J Org Chem.* **2010**, *5*, 856-861.
- <sup>88</sup> A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González *Synlett* **2008**, *20*, 3208-3212.
- <sup>89</sup> AF Barrero, JF Quílez del Moral, EM Sánchez, JF Arteaga *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669-672.
- <sup>90</sup> JS Yadav, T Shekharam, D Srinivas *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7973-7976.
- <sup>91</sup> H Fischer, L Radom *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340-1371.
- <sup>92</sup> a) T Shono, N Kise, T Fujimoto, N Tominaga, H Morita *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175-7187.
- <sup>93</sup> W Damm, B Giese, J Hartung, T Hasskerl, KN Houk, O Hüter, H Zipse *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067-4079.
- <sup>94</sup> a) DP Curran, NA Porter, B Giese *Stereochemistry of Radical Reactions VCH: Weinheim*, 1996; 128-135; b) B Giese, K Heuck, H Lenhardt, U Lüning *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2132-2137.

Referencias

---

- <sup>95</sup> a) D Griller, KU Ingold *Acc Chem. Res.* **1980**, *13*, 317-323. b) M Newcomb *Radical in Organic Synthesis*; Eds.: P Renaud, MP Sibi Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336.
- <sup>96</sup> J Jin, M Newcomb *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905.
- <sup>97</sup> M Newcomb *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.
- <sup>98</sup> M. Newcomb, DP Curran *Acc. Chem. Rev.* **1988**, *21*, 206-214.
- <sup>99</sup> L Feray, N Kuznetsov, P Renaud en *Radicals in Organic Synthesis* (Eds. P Renaud, MP Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 2, 246-278.
- <sup>100</sup> DHR Barton, JM Beaton *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4083-4089.
- <sup>101</sup> a) AE Dorigo, KN Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2195-2197; b) XL Huang, JJ Dannenberg *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5421-5424.
- <sup>102</sup> M Gulea, JM Lopez-Romero, L Fensterbank, M Malacria *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2591-2594.
- <sup>103</sup> M Masnyk *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 879-882.
- <sup>104</sup> JD Winkler, B-C Hong *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 683-386.
- <sup>105</sup> *Multicomponent Reactions* (Eds.:J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- <sup>106</sup> a) I Ugi, C Steinbrückner *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742; b) A Dömling, I Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- <sup>107</sup> E Godineau, Y Landais *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.
- <sup>108</sup> a) K Mizuno, M Ikeda, S Toda, Y Otsuji *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290; b) DP Curran, W Shen, JC Zhang, TA Heffner *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738-6740; c) B Quiclet-Sire, S Seguin, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864-2866.
- <sup>109</sup> AP Schaffner, K Sarkunam, P Renaud *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2450-2461.
- <sup>110</sup> AC Cope, DE Morrison, L Field, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 59-67.
- <sup>111</sup> DA Evans, GC Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.
- <sup>112</sup> a) P Bickart, FW Carson, J Jacobus, EG Miller, K Mislow *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876; b) FG. Bordwell, GA Pagani *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 118-123; c) PS Manchand, M Rosenberger, G Saucy, PA Wehrli, H Wong, L Chambers, MP Ferro, W Jackson *Helv. Chim. Acta.* **1976**, *59*, 387-396.

Referencias

---

- <sup>113</sup> RD Baechler, P Bentley, L Deuring, S Fisk *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2269-2272.
- <sup>114</sup> P Kocienski *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 945-984.
- <sup>115</sup> P Lin, GH Whitham *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1102-1103
- <sup>116</sup> DJ Knight, P Lin, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2707-2713.
- <sup>117</sup> a) SO Myong, LW Linder, Jr., SC Seike, RD Little *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2244-2251; b) A Padwa, WH Bullock, AD Dyszlewski *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3193-3196.
- <sup>118</sup> V Barre, D Uguen *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6045-6048.
- <sup>119</sup> GE Keck, AM Tafesh *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5845-5846.
- <sup>120</sup> a) TAK Smith, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 313-317; b) TAK Smith, GH Whitham *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 319-325.
- <sup>121</sup> A Padwa, WH Bullock, AD Dyszlewski *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 955-964.
- <sup>122</sup> W Harvey, ED Phillips, GH Whitham *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 481-482.
- <sup>123</sup> A Padwa, DN Kline, SS Murphree, PE Yeske *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 298-306.
- <sup>124</sup> a) C Chatgililoglu, M Ballestri, D Vecchi *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6383-6386. b) C Chatgililoglu, A Alberti, M Ballestri, D Macciantelli, D Curran *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6391-6394.
- <sup>125</sup> F Le Guyader, B Quiclet-Sire, S Seguin, SZ Zard *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7410-7411.
- <sup>126</sup> N Charrier, SZ Zard *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443-9446.
- <sup>127</sup> J Xiang, J Evarts, A Rivkin, DP Curran, PL Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4163-4166.
- <sup>128</sup> S Kim, CJ Lim *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3265-3267.
- <sup>129</sup> AP Schaffner, P Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2658-2660.
- <sup>130</sup> MH Larraufie, R Pellet, L Fensterbank, JP Goddard, E Lacote, M Malacria, C Ollivier *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4463-4466.
- <sup>131</sup> W Zhang *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.

Referencias

---

- <sup>132</sup> DLJ Clive, RJ Bergstra *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1786-1792.
- <sup>133</sup> DLJ Clive, VSC Yeh *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8503-8507.
- <sup>134</sup> K Ogura, A Kayano, T Fujino, N Sumitani, M Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8313-8316.
- <sup>135</sup> a) J Adrio, JC Carretero, R Gómez Arrayás *Synlett* **1996**, 640-642; b) J Adrio, JC Carretero *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1601-1614.
- <sup>136</sup> a) PA Evans, T Manangan *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8165-8168; b) PA Evans, T Manangan *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4523-4528.
- <sup>137</sup> H Sugimoto, M Kobayashi, S Nakamura, T Toru *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4213-4216.
- <sup>138</sup> GSC Srikanth, SL Castle *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377-10441.
- <sup>139</sup> A Gansauer, A Greb, I Huth, D Worgull, K Knebel *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10791-10796.
- <sup>140</sup> A Fernández-Mateos, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5620-5628.
- <sup>142</sup> M Yoshitake, M Yamamoto, S Kohmotob, K Yamadab *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2161-2167.
- <sup>142</sup> a) ALJ Beckwith, IA Blair, G Phillipou *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2251-2254; b) ALJ Beckwith *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073-3100; c) B Giese, B Kopping, T Göbel, J Dickhaut, G Thoma, KJ Kulicke, F Trach *Org. React.* **1996**, *48*, 307.
- <sup>143</sup> a) M Newcomb, SY Choi, JH Horner *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1225-1231; b) VW Bowry, J Luszyk, KU Ingold *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5687-5698; c) M Newcomb, AG Glenn, WG Williams *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2675-2681.
- <sup>144</sup> a) JC Walton *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 173-177; b) S-U Park, TR Varick, M Newcomb *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975-2978.
- <sup>145</sup> A Gansauer, T Lauterbach, D Geich-Gimbel *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983-4990.
- <sup>146</sup> J Friedrich, K Walczak, M Dolg, F Piestert, T Lauterbach, D Worgull, A Gansauer *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1788-1796.
- <sup>147</sup> A Gansauer, D Worgull, K Knebel, I Huth, G Schnakenburg *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882-8885.

## Referencias

---

- <sup>148</sup> a) J Hine, MJ Skoglund *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766-4770; b) K Inomata, T Hirata, H Suhara, H Kinoshita, H Kotate, H Senda *Chem. Lett.* **1988**, 2009-2012.
- <sup>149</sup> A Srikrishna en *Radicals in Organic Synthesis* (Eds. P Renaud, MP Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, Vol. 2, 151-158.
- <sup>150</sup> MSJ Simmonds *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1183-1190.
- <sup>151</sup> K Munaka *Pure Appl. Chem.* **1975**, *42*, 57-66.
- <sup>152</sup> RA Kulkarni *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 917-924.
- <sup>153</sup> a) DAH Taylor *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, *45*, 1-102; b) DE Champagne, O Koul, MB Isman, GGE Scudder, GHN Towers *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377-394; c) A Akhila, K Rani *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1999**, *78*, 48-131.
- <sup>154</sup> a) SK Das *Medicinal, Economic & Useful Plants of India*, **1975**, Prachi Gobeson, Calcuta; b) JA Duke, KK Wayne *Medicinal Plants of the World* **1981**, Vol. 3; c) PS Kumar, D Mishra, G Ghosh, CS Panda *Annals of Biological Research* **2010**, *1*, 24-34.
- <sup>155</sup> G Brahmachari *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 408-421.
- <sup>156</sup> A. Roy, S. Saraf, *Biol. Pharm. Bull.*, **2006**, *29*, 191.
- <sup>157</sup> Q-G Tan, X-D Lou *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437-7522.
- <sup>158</sup> a) R Freire, R Hernández, MS Rodríguez, E Suárez *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 981-984; b) H Watanabe, T Watanabe, K Mori, T Kitahara *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4429-4432; c) T Tokoroyama *J. Synth. Org. Chem. Japan* **1998**, *56*, 1014-1025.
- <sup>159</sup> a) EJ Corey, RW Hahl *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3023-3026; b) EJ Corey, DC Behenna *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6720-6721.
- <sup>160</sup> SV Ley et al., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10683-10704.
- <sup>161</sup> a) MD Bentley, MS Rajab, MJ Mendel, AR Alford, *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1400-1403; b) T Money, RS Richardson, MKC Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 667-668; c) B Heasley *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 19-46.
- <sup>162</sup> a) EM Martín de la Nava *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. **2001**; b) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Synlett* **2001**, 1399-1402; c) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7632-7638; d) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Synthesis* **2002**, 1728-1734; e) JA de la Fuente Blanco *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. **1991**; f) A Fernández-

- Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González, C Tapia Hernández *Synlett* **1996**, 1134-1136; g) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González, MSJ Simmonds, WM Blaney *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14989-14998; h) A Fernández-Mateos, AJ López-Barba *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585; i) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, R Rubio González *Tetrahedron* **1999**, *55*, 847-860; j) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, R Rubio González, C Tapia Hernández *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9097-9102; k) G Pascual Coca *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Noviembre **1999**; l) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, G Pascual Coca, JJ Pérez Alonso, AI Ramos Silvo, R Rubio González, MSJ Simmonds, WM Blaney *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9440-9447; m) A Fernández-Mateos, G Pascual Coca, R Rubio González *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8699-8704; n) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, MSJ Simmonds *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12264-12274; o) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, G Pascual Coca, AI Ramos Silvo, R Rubio González *Synlett* **1998**, 1372-1374; p) A Fernández Mateos, EM Martín de la Nava, R Rubio González *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1049-1057; q) A Fernández Mateos, JA de la Fuente Blanco *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1349-1354.
- <sup>163</sup> A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo, P Herrero Teijón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9571-9578.
- <sup>164</sup> a) A Fernández-Mateos, P Herrero Teijón, R Rabanedo Clemente, R Rubio González, F Sanz González *Synlett* **2008**, *17*, 2718-2722; b) R Rabanedo Clemente *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Mayo **2008**.
- <sup>165</sup> LA Paquette, RE Maleczka *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7118-7122.
- <sup>166</sup> WS Wadsworth, WD Emmons *Org. Syntheses Coll. Vol. 5*, **1973**, 547.
- <sup>167</sup> K Mori, S Aki, M Kido *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 83-90.
- <sup>168</sup> HJ Liu, T Ogino *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4937-4940.
- <sup>169</sup> N Hashimoto, T Aoyama, T Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4619-4622.
- <sup>170</sup> AP Krapcho *Synthesis* **1982**, 805-822.
- <sup>171</sup> a) JK Stille *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; b) JK Stille, WJ Scott *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
- <sup>172</sup> DHR Barton, G Bashiardes, JL Fourrey *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147-162.
- <sup>173</sup> JT Pinhey, EG Roche *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2415-2421.

Referencias

---

- <sup>174</sup> I Minami, K Takahashi, I Shimuzu, T Kimura, J Tsuji *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2971-2977.
- <sup>175</sup> EJ Corey, HB Wood Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11982-11983.
- <sup>176</sup> A Abad, C Agulló, M Arnó, AC Cuñat, MT García, RJ Zaragoza *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5916-5919.
- <sup>177</sup> JG Calzada, J Hooz *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, p. 634 (**1988**); *Vol. 54*, p. 63 (**1974**).
- <sup>178</sup> HJ Reich, EK Eisenhart, RE Olson, MJ Kelly *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7791-7800.
- <sup>179</sup> D Steiner, L Ivison, CT Goralski, RB Appell, JR Gojkovic, B Singaram *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2359-1363.
- <sup>180</sup> *Vogel's textbook of Practical Organic Chemistry* (5th edition) Longman Scientific and Technical, Essex, UK, **1989**, 491.
- <sup>181</sup> LI Smith, MM Falkot *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, p.350 (**1955**); *Vol. 22*, p.50 (**1942**).
- <sup>182</sup> G Zheng-Hui, Z Wei, Z Lian Biao, R Zhi-Hui, L Yong-Min *Synthesis* **2007**, *10*, 1465-1470.
- <sup>183</sup> MC Mussatto, D Savoia, C Trombini, A Umani-Ronchi *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4002-4005.
- <sup>184</sup> K Inomata, S Sasaoka, T Kobayashi, Y Tanaka, S Igarashi, T Ohtani, H Kinoshita, H Kotake *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1767-1779.
- <sup>185</sup> V Darmency, EM Scanlan, AP Schaffner, P Renaud *Org. Synth. Vol. 83*, p. 24-30 (**2006**); *Coll. Vol. 11*, p. 308-314 (**2009**).
- <sup>186</sup> JE Baldwin, RM Adlington, C Lowe, IA O'Neil, GL Sanders, CJ Schofield, JB Sweeey *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1030-1031.
- <sup>187</sup> J. Villieras, M Rambaud *Org. Synth. Coll. Vol. 8*, p. 265 (**1993**); *Vol. 66*, p.220 (**1988**).
- <sup>188</sup> BM Trost, NR Schmuff *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 396-405.
- <sup>189</sup> A Arfaoui, H Amri *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4904-4907.
- <sup>190</sup> P Knochel, JF Normat *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 425-428.
- <sup>191</sup> PB Anzeveno, DP Matthews, CL Barney, RJ Barbuch *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3134-3138.

Referencias

---

- <sup>192</sup> RO Hutchins, IM Taffer *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1360-1362.
- <sup>193</sup> a) A Weichert, HMR Hoffmann *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4098-4112; b) H Huang, X Liu, J Deng, M Qiu, Z Zheng *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3359-3362; c) F Coelho, WP Almeida, D Veronese, CR Mateus, EC Silva Lopes, RC Rossi, GPC Silveira, CH Pavam *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
- <sup>194</sup> J Ji, C Zhang, X Lu *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1160-1169
- <sup>195</sup> P Auvray, P Knochel, JF Normant *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5095-5098.
- <sup>196</sup> D Craig, SV Ley, NS Simpkins *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1949-1952.
- <sup>197</sup> a) R Tanikaga, T Tamura, Y Nozaki, A Kaji *J. Chem Soc. Chem. Comm.* **1984**, 87-88; b) R Tanikaga, N Konya, T Tamura, A Kaji *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 825-830.
- <sup>198</sup> *International Tables for Crystallography*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, **1995**, Vol. C.
- <sup>199</sup> M Martínez-Ripoll, FH Cano *An Interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers* Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, **1996**.
- <sup>200</sup> M Martínez-Ripoll *PREXRAY Program* Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, **1996**.
- <sup>201</sup> JM Stewart, FA Kundell, JC Baldwin *The X-RAY80 System* Computer Science Center, University of Maryland, College Park, Maryland, USA, **1990**.
- <sup>202</sup> Siemens SHELXTL™ Version 5.0. *Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc.*, Madison, WI 53719, **1995**.