



Programa de Doctorado en Química Médica

**Ciclaciones electrofílicas regiodivergentes de
alquilciclobutanos y -ciclopropanos y estudio de
una familia de complejos organoborados
altamente fluorescentes**

Tesis doctoral presentada por

María Soledad Garre Hernández

Directores: Dra. Patricia García García

Dr. David Sucunza Sáenz

Tutor: Prof. Dr. Juan José Vaquero López

Alcalá de Henares, 2019

AGRADECIMIENTOS

La tesis doctoral es un período de formación, pero no solo académica y científica, sino también personal. Gracias a todos los que habéis formado parte de esta etapa, habéis dejado una huella imborrable en mí.

En primer lugar, quiero dar las gracias al Prof. Juan José Vaquero, mi tutor de tesis, quien me dio la oportunidad de formar parte de esta gran familia. Gracias por depositar tu confianza en mí y abrirme las puertas de tu grupo de investigación. Siempre me has apoyado en los buenos momentos, pero sobre todo en los no tan buenos. Como no podría ser de otro modo, quiero dar las gracias a mis directores de tesis, la Dra. Patricia García y el Dr. David Sucunza, quienes me han guiado y ayudado día a día en este camino. Gracias por este aprendizaje, por no rendiros fácilmente conmigo y darme esa palmadita en la espalda cuando la he necesitado. Sin vosotros hoy no estaría escribiendo estas líneas.

Hago extensivo mi agradecimiento al resto de profesores del departamento. En especial a los profesores del grupo de investigación, por los consejos aportados y el interés mostrado en las reuniones de grupo (Dr. José Luis Aceña, Prof. Ana M^a Cuadro, Dr. Alberto Domingo, Dr. Rubén Manzano). Me gustaría resaltar al Dr. Manuel Ángel Fernández, quien siempre ha aportado numerosas ideas para la realización de esta tesis doctoral y a la Dra. Estíbaliz Merino, por sus consejos durante la última etapa de esta tesis, además de realizar los cálculos teóricos. Por último, dar las gracias al Dr. Javier Carreras, quien me ha animado durante este último año de doctorado en los días difíciles y me ha dado su opinión siempre que la he necesitado.

También me gustaría dar las gracias al profesor Enrique Aguilar por su inestimable contribución a esta tesis doctoral y su apoyo durante la realización de la misma. Al Dr. Diego Sampedro por las medidas de fluorescencia y cálculos teóricos y, al Prof. Tristan H. Lambert, por darme la oportunidad de realizar una estancia predoctoral en su grupo de investigación en la Universidad de Cornell.

A Eugenia y Desi, los técnicos de laboratorio, Gloria, la secretaria del departamento, y al Dr. Antonio Salgado, nuestro experto en RMN, por su ayuda en la determinación estructural de algunos compuestos.

Me gustaría hacer una mención especial a todos mis compañeros de laboratorio, con los que he tenido el placer de compartir estos años, y los cuales se han convertido en amigos. A los Javis (Javi G. y Javi R.), junto a quienes empecé en esta aventura del doctorado y he podido compartir grandes momentos, ya os queda poco, ánimo, y para esta etapa deseamos “Buen camino”. A mis compis del laboratorio de arriba, Álvaro y Fran, les deseo toda la suerte en sus tesis. A Sara G., Pedro (el “abueli”) y Alberto, quienes me guiaron en mis comienzos en este laboratorio y los cuales me han enseñado muchísimo, tanto dentro como fuera de estas paredes. Gracias por todos los momentos que hemos compartido juntos. A Ana, integrante del equipo de las “chicas del oro”, gracias por esos bailes y cánticos, algún día formaremos nuestro dúo artístico. A Ester, mi “Heidi”, quien desde el primer día me hizo sonreír con sus saltitos por los pasillos y con la que hacer la ruta de “las pamelas” se ha convertido ya en una tradición. A Jaime e Isa, quienes han aportado un soplo de aire fresco al laboratorio y con quienes he disfrutado de Alcalá, sobre todo de los bares, porque no es lo mismo el postre que la merienda. A Julia, mi “rubia”, conectamos desde el primer momento, y sí, me encantaría que hubieses entrado unos añitos antes para poder haber pasado más tiempo juntas. A Clara, con la que, aunque haya sido poco tiempo, ya he compartido buenos momentos, y los que seguro nos quedan. Os deseo todo lo mejor chicos, porque, aunque en el camino suele haber muchos obstáculos, vosotros vais a superarlos todos y siempre que necesitéis ayuda me tendréis.

Quiero dar las gracias a todos mis amigos con los que he compartido esta etapa fuera del laboratorio. Gracias por el apoyo recibido durante esta etapa universitaria, especialmente a los que habéis estado presentes desde mi llegada a Madrid, hace ya unos cuantos años (Sara, Marta G, Raquel, Garay, Antonio, Alexis, Estefanía, Bea, Gema y Nuria) y a mis compis de máster (Cristina y Marta P.), con todos vosotros he compartido alegrías y tristezas, viajes, cenas y largas conversaciones, me haría falta un libro para agradecer todos los momentos vividos.

A Sebastian, quien ha sido un pilar fundamental para el desarrollo de esta tesis. Gracias por haber estado siempre presente, porque aún a miles de Km de distancia, siempre me has apoyado en mis días malos y has sido partícipe de los buenos.

Finalmente, me gustaría dar las gracias a toda mi familia (mis abuelos, mis titos y titas, mis padrinos, primos y primas, a mi hermano y mi cuñada, y especialmente a mis padres). Gracias a vosotros soy quien soy, y he conseguido llegar hasta aquí. Siempre me habéis animado a hacer lo que más me gusta, por difícil que pareciese el camino, porque como me habéis enseñado, con esfuerzo todo se consigue. Gracias a vuestra ayuda he ido superando las distintas etapas del camino, y hoy, no tengo más que palabras de agradecimiento hacia vosotros. Gracias por vuestra ayuda y apoyo incansable, os quiero.

SUMMARY	V
GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	XI
GLOSARIO DE ESTRUCTURAS	XVII
CAPÍTULO 1. Ciclaciones electrofílicas regiodivergentes de alquini-ciclobutanos y -ciclopropanos.....	19
1.1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.2. ANTECEDENTES	29
1.2.1. Ciclaciones electrofílicas	30
1.2.1.1. Ciclaciones promovidas por iodo.....	35
1.2.1.1.1. Síntesis de <i>O</i> -heterociclos por iodociclación electrofílica	38
1.2.1.1.2. Síntesis de <i>N</i> -heterociclos por iodociclación electrofílica.....	46
1.2.1.1.3. Síntesis de carbociclos por iodociclación de nucleófilos carbonados...52	
1.2.1.2. Reacciones catalizadas por complejos de Au (I).....	53
1.2.1.2.1. Ciclaciones de eninos	57
1.2.1.2.2. Reacciones de hidroarilación e hidroheteroarilación de alquinos	58
1.2.1.2.3. Reacciones sobre carboxilatos propargílicos	59
1.2.1.2.4. Reacciones de oxidación de alquinos	60
1.2.1.2.5. Adición de heteronucleófilos a alquinos	62
1.2.1.3. Ciclaciones catalizadas por complejos de Au (I) en presencia de iodo	81
1.3. OBJETIVOS.....	84
1.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	86
1.4.1. Síntesis de los sustratos de partida	86
1.4.1.1. Síntesis de alquini-ciclobutanos con un grupo hidroxilo.....	86
1.4.1.2. Síntesis de alquini-ciclobutanos con un grupo ácido carboxílico y derivados.....	97
1.4.1.3. Síntesis de alquini-ciclopropanos	106
1.4.2. Ciclaciones electrofílicas de alquini-cicloalcanos	107
1.4.2.1. Resultados preliminares	107
1.4.2.2. Ciclación de alquini-ciclobutanos en presencia de iodo	110

1.4.2.3. Ciclación de alquilciclopropanos en presencia de iodo.....	115
1.4.2.4. Optimización de la cicloisomerización catalizada por oro para la síntesis de 8a	116
1.4.2.5. Cicloisomerización de alquilciclobutanos con un resto hidroxilo 1	121
1.4.2.6. Cicloisomerización catalizada por oro (I) de alquilciclobutanos con otros nucleófilos.....	124
1.4.2.7. Cicloisomerización de alquilciclopropanos.....	130
1.4.2.8. Ciclación de alquilcicloalcanos catalizada por complejos de oro (I) en presencia de iodo.....	136
1.5. CONCLUSIONS	138
CAPÍTULO 2. Estudio de una familia de complejos organoborados altamente fluorescentes	141
2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	143
2.2. ANTECEDENTES	148
2.2.1. Colorantes BODIPYs	148
2.2.1.1. Núcleo de BODIPY.....	148
2.2.1.2. Propiedades fotofísicas de los BODIPYs.....	149
2.2.1.3. Síntesis de BODIPYs.....	151
2.2.2. Sistemas heterocíclicos con boro (III)	155
2.2.3. Proteína verde fluorescente	160
2.2.3.1. Estructura de la proteína verde fluorescente.....	161
2.2.3.2. Formación del cromóforo de la GFP.....	162
2.2.3.3. Estructura y fluorescencia del cromóforo de la GFP.....	164
2.2.3.4. síntesis de análogos del cromóforo de la GFP (GFPC).....	166
2.2.3.5. Estrategias sintéticas para elevar el ϕ_F del GFPC.....	170
2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	179
2.4. CONCLUSIONS	199
CHAPTER 3. Short-stay at Prof. Tristan H. Lambert's research group	201
3.1. INTRODUCTION AND GENERAL OBJECTIVES	203

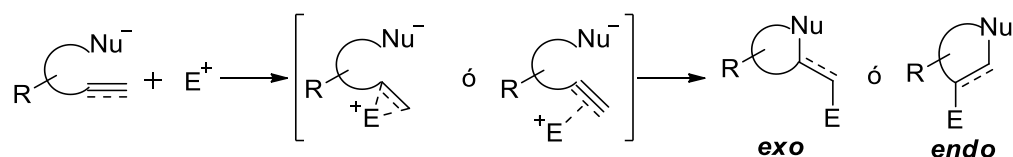
3.2. GROUP BACKGROUND	204
3.2.1. Synthesis of chiral PCCPs	208
3.3. DISCUSSION	216
3.3.1. Synthesis of new diamide-PCCPs	216
3.3.2. Generation and evaluation of metal-PCCP complexes	223
3.3.2.1. Application of cobalt complexes with PCCP as ligands	224
3.4. CONCLUSIONS	234
EXPERIMENTAL PROCEDURES	235
4.1. GENERAL EXPERIMENTAL INFORMATION	237
4.2. EXPERIMENTAL DETAILS AND CHARACTERIZATION DATA FOR COMPOUNDS OF CHAPTER 1	238
4.2.1. Synthesis of starting materials	238
4.2.1.1. Preparation of 2-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2- methylcyclobutanone (3)	238
4.2.1.2. Synthesis of 1	240
4.2.2. Synthesis of cyclobutane-fused dihydropyrans 36 by 6- <i>endo</i> -dig iodocyclization of 1 (general procedure A)	276
4.2.2.1. Functionalization of cyclobutane-fused dihydropyran 36a	284
4.2.3. Synthesis of cyclobutane-fused methylenetetrahydrofurans 8 by gold-catalyzed 5- <i>exo</i> -dig cyclization of 1 (general procedure B)	287
4.2.4. Synthesis of cyclobutane-fused dihydropyridinone 48 by gold-catalyzed 6- <i>endo</i> - dig cyclization of 14 (general procedure C)	296
4.3. EXPERIMENTAL DETAILS AND CHARACTERIZATION DATA FOR COMPOUNDS OF CHAPTER 2	303
4.3.1. General procedure for the synthesis of heteroarylmethyleneimidazolidinedione systems 59	304
4.3.2. General procedure for the synthesis of organoboron complex 57	309

SUMMARY

Chapter 1. Regiodivergent electrophilic cyclizations of alkynylcyclobutanes and -cyclopropanes

The synthesis of heterocyclic compounds has great importance in organic chemistry, especially the preparation of highly substituted five- and six-membered *O*- and *N*-heterocyclic systems. They are present in several natural products and other biologically active compounds, where they are occasionally fused to cyclobutane or cyclopropane moieties. Consequently, the establishment of new methodologies for the synthesis of this kind of bicyclic cores is of significant interest.

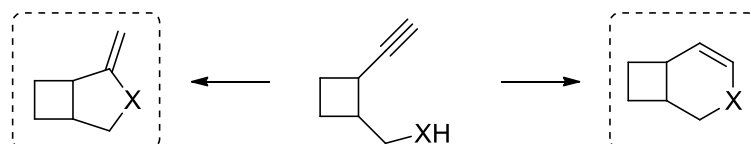
In this context, the development of new strategies based on electrophilic cyclizations that involve the activation of multiple C–C bonds, has produced a drastic change in the synthesis methods. These strategies have been successfully used for the preparation of interesting compounds for medical or pharmaceutical applications, as well as for the development of new materials and industrial processes. These transformations involve the interaction between an electrophile and a carbon–carbon multiple bond (alkene, alkyne, allene, conjugated diene, among others), followed by the addition of a nucleophile (Scheme 1).



Scheme 1

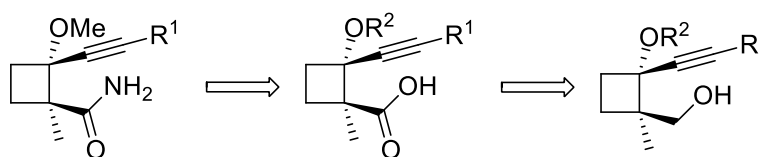
In particular, the activation of triple bonds with electrophilic reagents or catalysts has attracted great interest in recent years because of the significant number of chemical transformations that it enables. Among the most used electrophilic species for the activation of alkynes, they appear the Brønsted acids, iodine and gold complexes.

Within this area, the main goal of this thesis has been the study and development of new alkynylcyclobutane cyclization strategies in presence of different electrophiles, for the synthesis of highly functionalized heterocycles. A divergent strategy has been used in which, starting from a common precursor, different structures are available in a controlled manner (Scheme 2), which offers a great opportunity to increase the chemical space and facilitate drug discovery.



Scheme 2

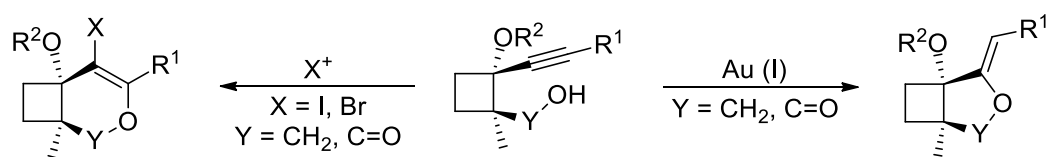
For this purpose, an efficient methodology has been developed to obtain in 6 steps highly functionalized alkynylcyclobutanes with a hydroxy group, which is easily transformed in other groups such as carboxylic acids or amides (Scheme 3).



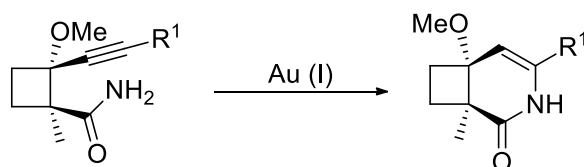
Scheme 3

From these alkynylcyclobutanes, halocyclizations have been carried out allowing the selective synthesis of cyclobutane-fused dihydropyrans (Scheme 4). In addition, due to the presence of a carbon–halogen bond, more complex compounds have been accessed using palladium chemistry.

On the other hand, cycloisomerization of the alkynylcyclobutanes with an oxygenated nucleophile (alcohol or carboxylic acid) catalyzed by gold complexes (I) has been performed. In first place, the reaction conditions were optimized to selectively obtain the cyclobutane-fused methylenetetrahydrofuran derivatives by a 5-*exo*-dig cyclization (Scheme 4).

*Scheme 4*

Surprisingly, when an alkyne-cyclobutane with a nucleophilic amide group is used as starting material, the reaction proceeds through complementary selectivity to the observed for oxygenated nucleophilic groups (6-*endo* vs. 5-*exo*). Thus, cyclobutane-fused dihydropyridinones are obtained by a 6-*endo*-dig cyclization mechanism (Scheme 5). For a better understanding of the experimental results, computational studies have been performed, which support the observed selectivity.

*Scheme 5*

Finally, we have explored the cyclization of alkyne-cyclopropanes under analogous conditions, unveiling significant differences attributed to the higher reactivity of the cyclopropane moiety and the different geometrical constraints.

Chapter 2. Study of a highly fluorescent family of unsymmetrical organoboron complexes

In recent years, the development of fluorescent systems has attracted great attention, due to their applications in bioimaging, sensing and optoelectronics. Among the fluorescent compounds, BODIPY dyes have been widely studied due to their easy synthesis, tunable wavelength, high fluorescence quantum yields and good photostability. The success of this family of dyes has promoted research into similar systems keeping the central boron (III) atom in its structure but changing the bidentate ligands to replace the pyrrole ring. Among these, two examples which use a BF_2 bridge to stiffen the structure of the GFP-chromophore, thus preventing free rotation about the aryl-alkene bond, are worth noting. Both analogs of this well-known fluorophore have markedly higher quantum yields than the simplest chromophore derived from this protein (*p*-HBDI, Figure 1).

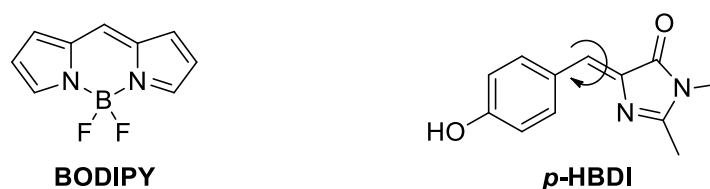
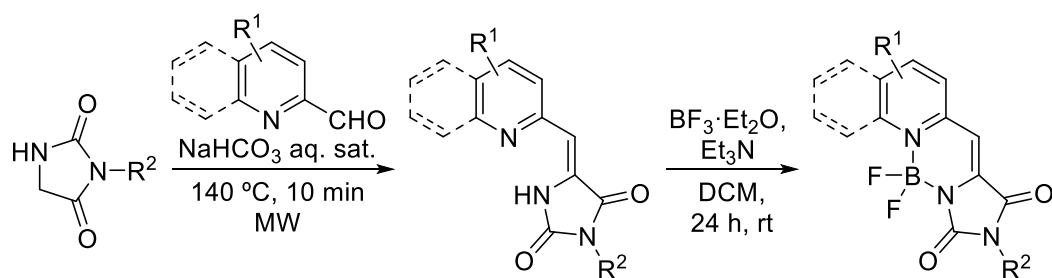


Figure 1

With the purpose of extending the development in this area, this chapter focuses on the preparation of a new and highly fluorescent family of unsymmetrical organoboron complexes containing 5-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione moieties (Scheme 6). This novel family has been obtained by an efficient three-step synthesis.



Scheme 6

These compounds show strong absorptions covering a wide range of the UV-Vis spectrum and are strongly emissive. This contrasts with intermediates lacking a BF_2 bridge, which show similar absorption bands but are not emissive. Due to the excellent fluorescence properties of one of these chromophores ($\Phi_F = 92\%$ in CH_3CN), we have chosen it for the development of two fluorophores, which include an alkyne or an azide group at the end of the alkyl chain, with potential uses in bioorthogonal chemistry. One of these derivatives, in which the glycol substituent provides an enhanced water-solubility without compromising the fluorescence properties ($\Phi_F = 85\%$ in water), is particularly relevant in this regard (Figure 2).

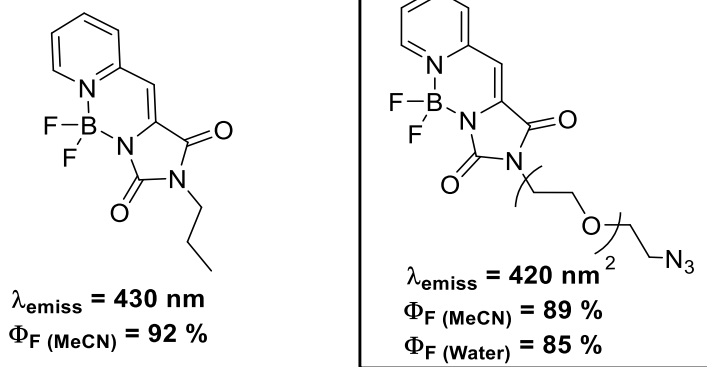


Figure 2

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Δ	Calentamiento a reflujo (Reflux)
AAD	Deshidrogenación de alcohol sin aceptor (acceptorless alcohol dehydrogenation)
Ac	Acetilo (Acetyl)
ΔG	Energía libre de Gibbs (Gibbs free energy)
ap	aparente (apparent)
aq.	Acuoso (aqueous)
Ar	Arilo (Aryl)
Ar	Argón (Argon)
[Au]	Catalizador de oro (Gold catalyst)
BINAM	2,2'-Diamino-1,1'-binaftilo (2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl)
BINOL	Binaftol (Binaphthol)
Bn	Bencilo (Benzyl)
Boc	tert-butoxicarbonilo (tert-butoxycarbonyl)
BODIPY	borodifluoro dipirrometeno (borondifluoride dipirromethene)
bs	singlete ancho (broad singlet)
BTMAC	Cloruro de benziltrimetilamonio (benzyltrimethylammonium chloride)
Bz	Benzoilo (Benzoil)
Cat.	Catalítico / Catalizador (Catalytic / catalyst)
[Co]	Catalizador de cobalto
Co(acac)₂	acetilacetonato de cobalto (II) (cobalt (II) acetylacetonate)
CuTC	2-tienil-carboxilato de cobre (copper 2-thienyl carboxylate)
<i>d</i>	deuterado (deuterated)
d	Doblete (Doublet)
δ	Desplazamiento químico, en ppm (Chemical shift, ppm)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ano (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
DCE	Dicloroetano (Dichloroethane)
DCM	Diclorometano (Dichloromethane)
dd	Doble doblete (Double doublet)
ddd	Doble doblete de dobletes (Double doublet of doublet)

DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona benzoquinone)	(2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -
DEAD	azodicarboxilato de dietilo (diethyl azodicarboxylate)	
Desp.	Desprotección (deprotection)	
Disolv.	Disolvente (Solvent)	
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina (N,N-Diisopropylethylamine)	
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina (4-(Dimethylamino)pyridine)	
DME	Dimetoxietano (Dimethoxyethane)	
DMF	Dimetilformamida (Dimethylformamide)	
DMSO	Dimetilsulfóxido (Dimethylsulfoxide)	
DPPA	Difenilfosforilazida (Diphenylphosphoryl azide)	
dr	relación diastereomérico (diastereomeric ratio)	
dt	Doble triplete (double triplet)	
E⁺	Electrófilo (Electrophile)	
e.e.	exceso enantiomérico (enantiomeric excess)	
Equiv	Equivalentes (Equivalents)	
ESI-TOF	Ionización por electrospray-tiempo de vuelo (Electrospray ionization time-of-flight)	
<i>et al.</i>	et alii (latín); Y otros / y colaboradores (And coworkers)	
FRET	Transferencia de energía por resonancia tipo Förster (Förster Resonance Energy Transfer)	
GAE	grupo electroattractor (electronwithdrawing group)	
GFP	Proteína verde fluorescente (Green fluorescent protein)	
GFPc	Cromóforo de la proteína verde fluorescente (Green fluorescent protein chromophore)	
Gly	Glicina (Glycine)	
GS	grupo saliente (outgoing group)	
HBDI	Hidroxibencilidenimidazolona (hydroxybenzylideneimidazolinone)	
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía (Highest occupied molecular orbital)	
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High resolution mass spectrometry)	

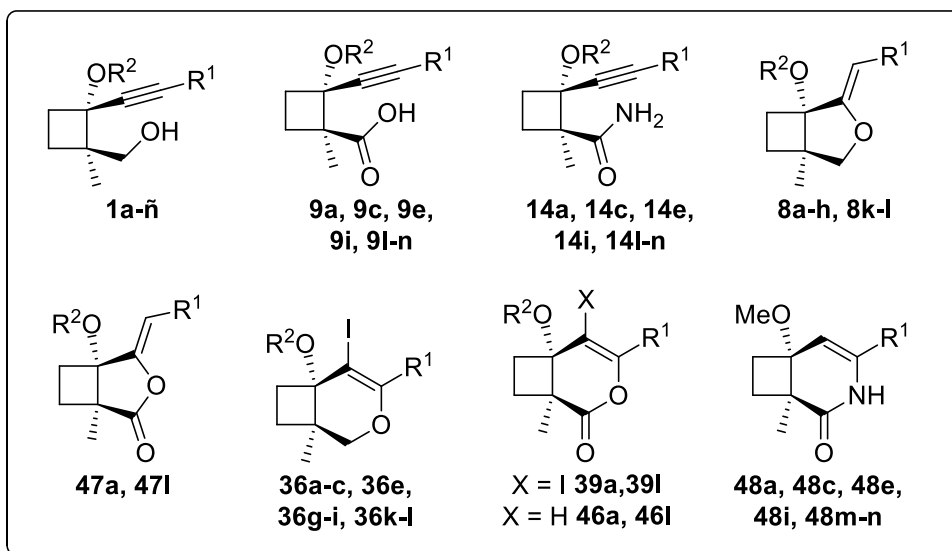
<i>i</i> -	iso-
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene
IPy₂BF₄	Tetrafluorborato de bis(piridin)iodonio (Bis(pyridine)iodonium tetrafluorborate)
J	Constante de acoplamiento, en Hz (Coupling constant in Hertz)
JackiePhos	2-[Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphino]-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl
JohnPhos	2-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphenyl
kDa	KiloDalton
λ	Longitud de onda (Wavelength)
λ_{abs}	Longitud de onda máxima de absorción (Absorption maxima)
λ_{em}	Longitud de onda máxima de emisión (Emission maxima)
λ_{exc}	Longitud de onda de excitación (Excitation wavelength)
L	Ligando (ligand)
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio (Lithium bis(trimethylsilyl)amide)
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía (Lowest unoccupied molecular orbital)
<i>m</i> -	Sustituyente en posición <i>meta</i> (<i>meta</i> substituent)
m	Multiplete (Multiplet)
[M]	Catalizador metálico (metal catalyst)
maj	mayoritario (major)
<i>m</i>CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico (<i>m</i> -Chloroperbenzoic acid)
MeCN	Acetonitrilo (acetonitrile)
Mes	Mesitileno (Mesitylene)
min	Minoritario (minor)
MOM	Metoximetiléter (Methoxymethyl ether)
MorDalPhos	Di(1-adamantyl)-2-morpholinophenylphosphine
M.p.	Punto de fusión (Melting point)
Ms	Mesitilo (Mesityl)
MS	Tamiz molecular (Molecular sieves)
MW	Microondas (Microwave)
m/z	Relación masa/carga (Mass-to-charge ratio)

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida (<i>N</i> -bromosuccinimide)
n.d.	no determinado (no determined)
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida (<i>N</i> -iodosuccinimide)
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina (4-Methylmorpholine <i>N</i> -oxide)
N.R.	No reaction
Nu	Nucleófilo (nucleophile)
NXS	<i>N</i> -halosuccinimida (<i>N</i> -halosuccinimide)
<i>o</i>	Sustituyente en posición <i>orto</i> (<i>ortho</i> substituent)
OLED	Organic light-emitting diode
[Ox]	Oxidante (oxidizer)
<i>p</i>	Sustituyente en posición <i>para</i> (<i>para</i> substituent)
PCC	Clorocromiato de piridinio (Pyridinium chlorochromate)
PCCP	pentacarboxycyclopentadiene
PDB	Protein Data Bank
Piv	Pivaloil (Pivaloyl)
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio (pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate)
PTSA	ácido <i>para</i> -toluensulfónico (<i>p</i> -toluenesulfonic acid)
Φ_F	Rendimiento cuántico de fluorescencia (Fluorescence quantum yield)
q	Cuadruplete (Quartet)
quant.	Cuantitativo (quantitative)
R	Sustituyente (Substituent)
Rdto.	Rendimiento (Yield)
R_f	Factor de retención (Retention factor)
rt	Temperatura ambiente (Room temperature)
s	Singlete (Singlet)
Sat.	Saturado (Saturated)
Ser	Serina (Serine)
sext.	Sextet (sextet)
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
<i>t</i>	<i>tert</i> -
t	Triplete (Triplet)
t	Tiempo (Time)

T / Temp.	Temperatura (Temperature)
t.a.	Temperatura ambiente (Room temperature)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio (tetrabutylammonium fluoride)
TBDPSCI	<i>tert</i> -butilclorodifenilsilano (<i>tert</i> -butyl(chloro)diphenylsilane)
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilano (<i>tert</i> -butyldimethylsilane)
TCE	1,1,2,2-tetrachloroethane
td	triple de dobletes (triple doublet)
TDA-1	tris(3,6-dioxaheptil)amina (tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine)
TD-DFT	Teoría funcional de densidad dependiente del tiempo (Time Dependent-Density Functional Theory)
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
Tf	Triflato (triflate)
TFA	Ácido trifluoroacético (Trifluoroacetic acid)
TFP	tri(2-fluryl)phosphine
THF	Tetrahidrofurano (Tetrahydrofuran)
THP	tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropilsilano (triisopropylsilane)
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)
TMEDA	Tetrametiletilendiamina (Tetramethylethylenediamine)
TMS	Trimetilsilano (trimethylsilane)
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio (Tetrapropylammonium perruthenate)
Ts	Tosilo (Tosyl)
Tyr	Tirosina (tyrosine)
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

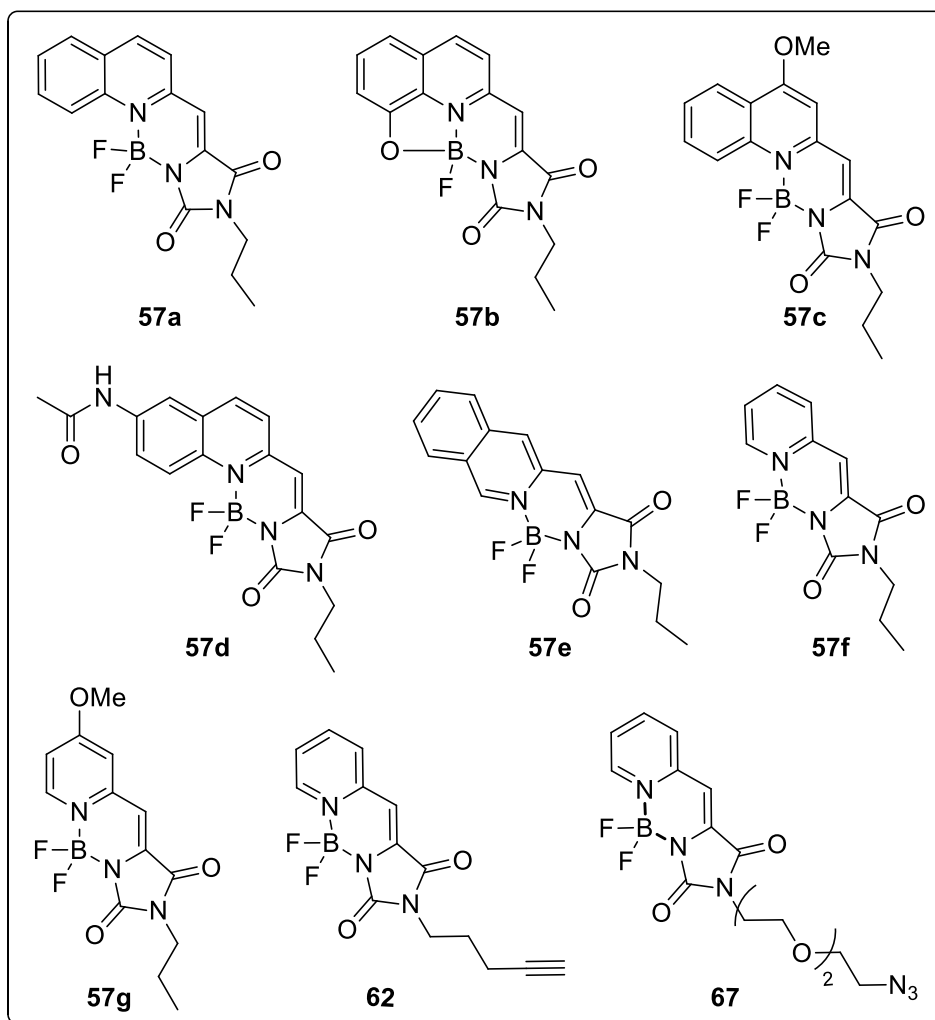
GLOSARIO DE ESTRUCTURAS

Capítulo 1. Ciclaciones electrofílicas regiodivergentes de alqunilciclobutanos y -ciclopropanos (Chapter 1. Regiodivergent electrophilic cyclizations of alkynylcyclobutanes and -cyclopropanes)



Derivado	R ¹	R ²	Derivado	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	Me	i	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Me
b	4-MeC ₆ H ₄	Me	j	-TIPS	Me
c	4-MeOC ₆ H ₄	Me	k	C ₆ H ₅	Pr
d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Me	l	C ₆ H ₅	Ac
e	4-ClC ₆ H ₄	Me	m	2-MeC ₆ H ₄	Me
f	2-ClC ₆ H ₄	Me	n	2-thiophene	Me
g	3-thiophene	Me	ñ	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me
h	cyclohexene	Me			

Capítulo 2. Estudio de una familia de complejos organoborados altamente fluorescentes (Chapter 2. Study of a highly fluorescent family of unsymmetrical organoboron complexes)



CAPÍTULO 1

Ciclaciones Electrofílicas Regiodivergentes De Alquilciclobutanos γ -Ciclopropanos

1.1. Introducción

1.2. Antecedentes

1.3. Objetivos

1.4. Discusión de resultados

1.5. Conclusiones



1.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha aumentado notablemente el interés por los anillos de ciclobutano y ciclopropano, ya que se encuentran en diversos productos naturales y otros compuestos bioactivos. Estos dos anillos son las subunidades más pequeñas dentro de la familia de los carbociclos (Figura 1.1) y presentan interesantes características dada su alta tensión de anillo, así como su tensión por átomo.¹

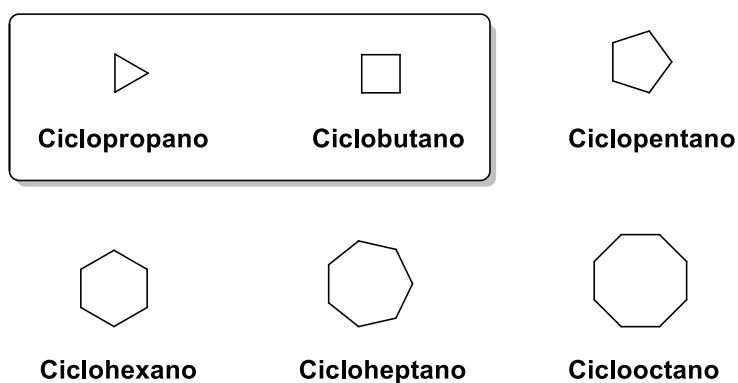


Figura 1.1. Estructuras de algunos cicloalcanos.

Los primeros derivados de ciclopropano y ciclobutano fueron sintetizados poco después de que Adolf von Baeyer formulase su “teoría de la tensión de anillo”,² hace ya más de un siglo. Sin embargo, durante años este tipo de compuestos ha sido considerado como una mera curiosidad de laboratorio, hasta que en las últimas décadas ha habido un inmenso progreso en la síntesis de estas estructuras altamente tensionadas.³ Así, se han estudiado sus propiedades, síntesis y aparición en diversos productos naturales como los terpenoides, esteroides o alcaloides, entre los que además encontramos compuestos con diversas

¹ Fan, Y. Y.; Gao, X. H.; Yue, J. M. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1126–1141.

² de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7836–7840.

³ a) Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7315–7329. b) Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y. Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815. c) Li, C.-W.; Pati, K.; Lin, G.-Y.; Sohel, S. M. A.; Hung, H.-H.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891–9894. d) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.

actividades biológicas, como actividad citotóxica, anti-VIH, antimicrobiana, antiviral o efectos de inmunosupresión.¹

En cuanto a sus características, el anillo de ciclobutano es una estructura puente entre el ciclopropano, que dentro de los hidrocarburos es muy reactivo, y los cicloalcanos de mayor tamaño. Debido a su estructura tensionada, sus longitudes y ángulos de enlace son bastante distintos de los encontrados para los hidrocarburos saturados ordinarios.⁴ Los ciclobutanos presentan una hibridación intermedia entre el ciclopropano y el ciclopentano, aunque es más similar a la de este último, lo cual puede ser demostrado mediante las constantes de acoplamiento obtenidas mediante resonancia magnética nuclear de protón y carbono, las longitudes de enlace C–H y las energías de disociación de enlace. Además, los ciclobutanos reaccionan con electrófilos y con centros deficitarios de electrones en mayor medida que el ciclopentano, pero de modo mucho menor que los ciclopropanos.⁵

Perkin, Markovnikov y Krestikow describieron los primeros ciclobutanos a finales del siglo XIX.⁶ Sin embargo, ha sido en las últimas décadas cuando el ciclobutano se ha convertido en un intermedio muy versátil en síntesis orgánica.⁷ Se han desarrollado numerosos métodos para su obtención, siendo los principales las cicloadiciones [2+2],^{3b,8} la ciclación de precursores acíclicos⁹ y la expansión del anillo de ciclopropano (Figura 1.2).¹⁰ De todos ellos, tal vez sea la cicloadición [2+2] el método más utilizado por la simplicidad de la reacción y la disponibilidad de las materias primas. Además, dentro de este método se

⁴ Chen, K. H.; Allinger, N. L. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2002**, *581*, 215–237.

⁵ Wiberg, K. B. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; Liebman, Z. R. and J. F., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2005**; pp 1–15.

⁶ de Meijere, A. *Chemie unserer Zeit* **1982**, *16*, 13–22.

⁷ a) Shim, S. Y.; Choi, Y.; Ryu, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11184–11188. b) Eisold, M.; Kiefl, G. M.; Didier, D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3022–3025.

⁸ Xu, Y.; Conner, M. L.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918–11928.

⁹ a) Hutton, T. K.; Muir, K.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2345–2347. b) Hon-Wah Man; William C. Hiscox, A.; Matteson, D. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 379–381. c) Blanco, F. J.; Cuadrado, P.; González, A. M.; Pulido, F. J.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8881–8882. d) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7216–7227.

¹⁰ a) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7839–7846. b) Gaini-Rahimi, S.; Steeneck, C.; Meyer, I.; Fitjer, L.; Pauer, F.; Noltemeyer, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3905–3916. c) Fukumoto, K.; Nemoto, H.; Miyata, J. *Heterocycles* **1996**, *42*, 165–168. d) Sugita, H.; Mizuno, K.; Saito, T.; Isagawa, K.; Otsuji, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2539–2542.

engloban las cicloadiciones de cetenas que son especialmente útiles por la previsibilidad de la regio- y estereoselectividad.¹¹ Por otra parte, el desarrollo de nuevos métodos para la preparación de ciclopropanos y el control de su expansión de anillo también ha fomentado un mayor uso de este proceso.¹² No obstante, cada uno de los métodos tiene limitaciones, que incluyen la elección de los sustratos de partida, la regio- y estereoselectividad, y la formación de subproductos competitivos. También se pueden obtener otros derivados de ciclobutano como las ciclobutanonas y ciclobutenonas,¹³ que ofrecen la posibilidad de funcionalizar el anillo de ciclobutano para la formación de estructuras más complejas. El desarrollo de estos¹⁴ y otros métodos alternativos¹⁵ se ha empleado para la preparación de ciclobutanos quirales¹⁶ que puedan ser utilizados como intermedios en síntesis totales enantioselectivas de productos naturales¹⁷ y otros compuestos de interés.

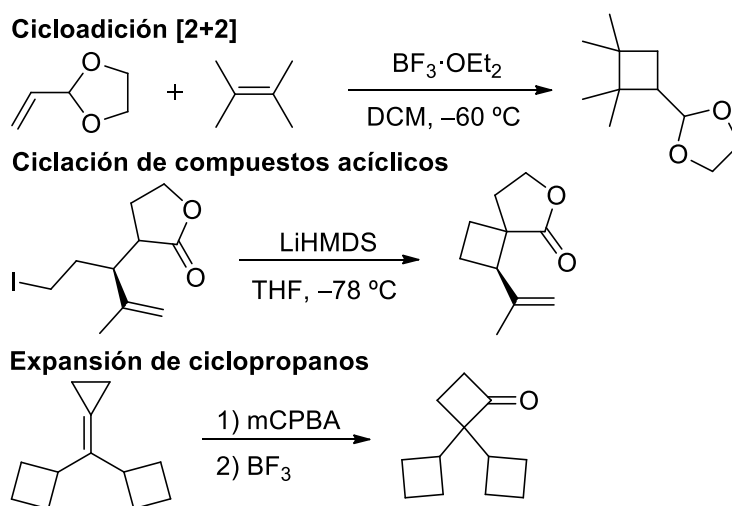


Figura 1.2. Ejemplos de síntesis de ciclobutanos.

¹¹ Hyatt, J. A.; Raynolds, P. W. In *Organic Reactions*; Leo, A.; Paquette. *et al.*, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1994**; pp 159–646.

¹² Lee-Ruff, E. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; Liebman, Z. R. and J. F., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2005**; pp 281–355.

¹³ Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 797–827.

¹⁴ Wang, M.; Lu, P. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 254–259.

¹⁵ Wang, M.; Chen, J.; Chen, Z.; Zhong, C.; Lu, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2707–2711.

¹⁶ Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.

¹⁷ Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538.

En cuanto al anillo más pequeño de la familia de los hidrocarburos, los ciclopropanos son considerados únicos entre el resto de carbociclos debido a sus propiedades y reactividad.¹⁸ Debido a sus características estructurales, como la gran tensión de su estructura y su fácil interacción con centros electrónicamente deficientes, como protones o alquenos, los ciclopropanos son intermedios muy versátiles en la síntesis de moléculas de mayor complejidad.¹⁹ Su estudio ha sido posible en gran medida gracias al desarrollo de la química de carbenos, que ha permitido una mayor disponibilidad de estas estructuras, aunque hoy en día son muy variados los procedimientos para su síntesis. Para llevar a cabo la síntesis de estos carbociclos existen tres estrategias principales,²⁰ todas ellas en continua evolución, centradas actualmente en la obtención de ciclopropanos de manera enantioselectiva. Estos tres métodos son la ciclopropanación mediada por halometilmetal, la ciclopropanación con diazo compuestos catalizada por metales de transición y la secuencia de adición nucleofílica y cierre de anillo (Figura 1.3).

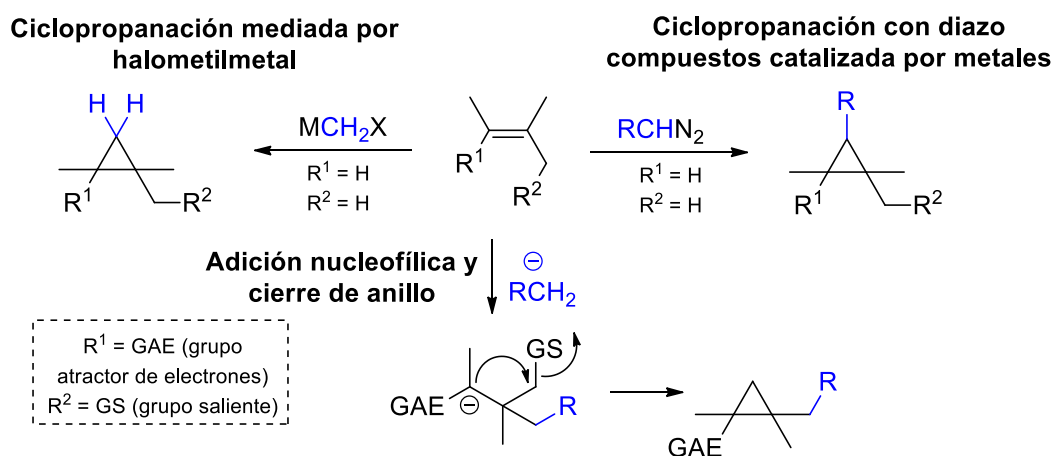


Figura 1.3. Principales estrategias para la síntesis de ciclopropanos.

¹⁸ Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley, **1987**.

¹⁹ a) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; Aguilar, E.; Merino, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 303–313. b) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198.

²⁰ a) Dian, L.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8415–8434. b) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651–11679. c) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.

Los anillos de ciclopropano pueden encontrarse en numerosos productos naturales como los Lagaspholones A y B, diterpenos de tipo jatrololano aislados de *Euphorbia lagascae* que presentan un sistema de anillos fusionados 5/6/7/3,²¹ o el Sarcanolide B,²² aislado de la *Sarcandra hainanensis*, que presenta un esqueleto nonacíclico complejo formado por la unión de los dímeros sesquiterpenoides de tipo lindenano (Figura 1.4).

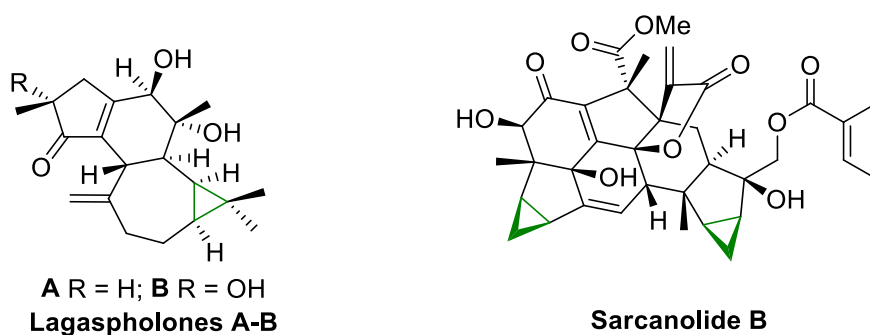


Figura 1.4. Estructuras de Lagaspholones A-B y Sarcanolide B.

Estos cicloalcanos también están presentes en algunos productos naturales con estructuras muy peculiares que incorporan tanto el anillo de ciclopropano como el de ciclobutano. Entre ellos, destaca un producto natural con una alta tensión debido a la presencia del anillo de ciclobutano fusionado a ciclopropano (Figura 1.5, izquierda).²³ Otro éster diterpénico, *Jatropha* factor C₃, también presenta estos dos pequeños anillos en su estructura (Figura 1.5, derecha).²⁴

²¹ Duarte, N.; Ferreira, M. J. U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 489–492.

²² He, X. F.; Zhang, S.; Zhu, R. X.; Yang, S. P.; Yuan, T.; Yue, J. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3170–3174.

²³ Wang, S. K.; Huang, M. J.; Duh, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1411–1416.

²⁴ Haas, W.; Sterk, H.; Mittelbach, M. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1434–1440.

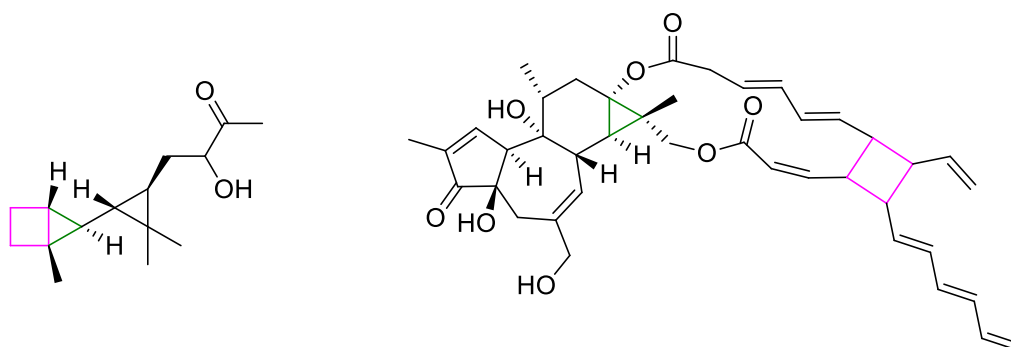


Figura 1.5. Productos naturales con ciclobutano y ciclopropano en su estructura.

Además, en la naturaleza podemos encontrar ciclobutanos y ciclopropanos fusionados a diferentes sistemas heterocíclicos.²⁵ En consecuencia, el desarrollo de metodologías para la síntesis de este tipo de estructuras bicíclicas ha despertado gran interés por parte de la comunidad científica, en especial la relacionada con los productos naturales, la síntesis orgánica, la química médica y la farmacología.

Cabe resaltar los sistemas heterocíclicos que contienen el anillo de ciclobutano, ya que son de especial interés para este trabajo. Un ejemplo de ello es el diterpeno Bielschowskysin, que incluye un anillo de ciclobutano fusionado a heterociclo. Este producto natural de origen marino se aísla del octacoral *Pseudopterogorgia kallos* y presenta alta citotoxicidad frente a líneas celulares de cáncer de pulmón y riñón (Figura 1.6).²⁶

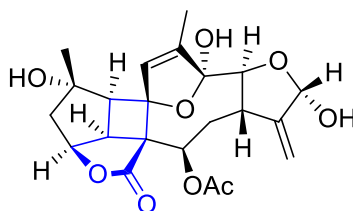


Figura 1.6. Estructura del Bielschowskysin.

²⁵ a) Dembitsky, V. M. *Phytomedicine* **2014**, *21*, 1559–1581. b) Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26–37.

²⁶ Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G.; Sánchez, J. A.; Ortega-Barria, E.; Capson, T. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1661–1664.

Especialmente relevantes son las estructuras bicíclicas formadas por ciclobutanos fusionados a metilientetrahidrofuranos y a dihidropiranos, sistemas presentes en distintos productos naturales. Por ejemplo, el Artocarpol A,²⁷ aislado de la corteza de una raíz de *Artocarpus rigida* y que presenta notables propiedades antiinflamatorias, y las Melicodenines C-E,²⁸ aisladas de las hojas del *Melicope denhamii*, un arbusto originario de las Islas Salomón, el cual ha sido empleado para el tratamiento de enfermedades de la piel en la medicina aborígen, incluyen en su estructura el biciclo de dihidropirano fusionado a ciclobutano (Figura 1.7).

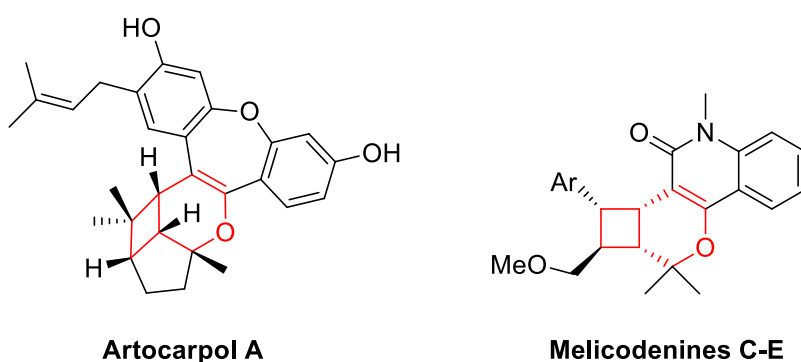


Figura 1.7. Estructuras del Artocarpol A y Melicodenines C-E.

Por otra parte, se encuentran productos naturales en cuya estructura está presente el núcleo de ciclobutano fusionado a metilientetrahidrofurano, como la Hippolachnin A,²⁹ un policétido con un sistema tricíclico fusionado 4/5/5 que se aísla de la esponja *Hippospongia lachne*. Este compuesto presenta una potente actividad antifúngica frente a tres hongos patogénicos: *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum* y *Microsporum gypseum*.

²⁷ Chung, M. I.; Ko, H. H.; Yen, M. H.; Lin, C. N.; Yang, S. Z.; Tsao, L. T.; Wang, J. P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1200–1204.

²⁸ Nakashima, K.; Oyama, M.; Ito, T.; Akao, Y.; Witono, J. R.; Darnaedi, D.; Tanaka, T.; Murata, J.; Inuma, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2421–2428.

²⁹ Piao, S. J.; Song, Y. L.; Jiao, W. H.; Yang, F.; Liu, X. F.; Chen, W. S.; Han, B. N.; Lin, H. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3526–3529.

También los productos naturales conocidos como Sinaspirolide³⁰ y Neodiligustilide³¹ presentan esta subunidad bicíclica en su estructura. Ambos se extraen de la raíz de la *Angelica sinensis* y presentan actividad citotóxica (Figura 1.8).

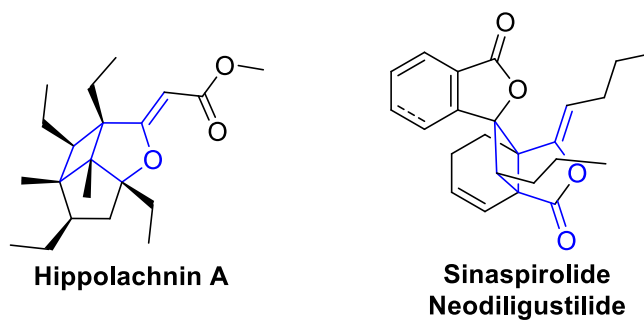


Figura 1.8. Estructuras de Hippolachnin A, Sinaspirolide y Neodiligustilide.

³⁰ Deng, S.; Chen, S. N.; Yao, P.; Nikolic, D.; van Breemen, R. B.; Bolton, J. L.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Pauli, G. F. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 536–541.

³¹ Chen, Q. C.; Lee, J.; Jin, W.; Youn, U.; Kim, H.; Lee, I. S.; Zhang, X.; Song, K.; Seong, Y.; Bae, K. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 565–569.

1.2. ANTECEDENTES

La síntesis de compuestos heterocíclicos tiene un gran atractivo en química orgánica, debido principalmente a su presencia en fármacos y otros compuestos de interés. Dentro de estos sistemas, los *O*- y *N*-heterociclos de cinco y seis miembros son unos de los motivos estructurales más estudiados, a causa de su ubicuidad en la naturaleza y en otros compuestos de interés médico, yendo desde la glucosa hasta compuestos de gran complejidad estructural.³² Por ello, se siguen realizando grandes esfuerzos en la búsqueda de nuevas estrategias para su síntesis mediante el empleo de rutas versátiles, eficientes y económicas que permitan la obtención de este tipo de estructuras. Estas búsquedas se dirigen principalmente hacia la obtención de heterociclos altamente sustituidos.

Las reacciones de ciclación de compuestos acíclicos catalizadas por metales de transición son uno de los métodos más atractivos para la preparación de estos heterociclos, ya que de este modo se sintetizan moléculas complejas a partir de materiales de partida fácilmente accesibles y en condiciones de reacción suaves.³³ Las ciclaciones se pueden clasificar de forma general en dos tipos: las que implican la formación de enlaces C–C y las que transcurren mediante la formación de enlaces C–heteroátomo. Mediante el uso de estos procesos, se pueden sintetizar carbo- y heterociclos de diferentes tamaños, en función del número de átomos de los precursores de la reacción.

En este contexto, el paladio ha sido uno de los metales de transición más empleados en las reacciones de ciclación. Sin embargo, el uso de catalizadores de este metal de elevado precio, así como los problemas a la hora de escalar los procedimientos, han limitado el alcance y la eficacia general de esta vía.³⁴ Por ello, en los últimos años se han desarrollado

³² a) Aggarwal, T.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639–7653. b) Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; González, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; Teissier García, A. G.; Osegueda-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1472–1507. c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980. d) Mabire, D.; Coupa, S.; Adelinet, C.; Poncelet, A.; Simonnet, Y.; Venet, M.; Wouters, R.; Lesage, A. S. J.; Beijsterveldt, L. Van; Bischoff, F. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2134–2153. e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627–646. f) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719–741.

³³ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198.

³⁴ a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680. b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2310.

de manera espectacular las ciclaciones electrofílicas, ya que estos métodos presentan diversas ventajas. Estas metodologías se han establecido como una herramienta eficiente en la síntesis de heterociclos altamente funcionalizados, como furanos, tiofenos o indoles, empleando reactivos o catalizadores electrofílicos.^{32a,32c,35} A continuación, se comentarán los aspectos más relevantes de las ciclaciones electrofílicas, haciendo especial mención a las ciclaciones catalizadas por complejos de oro (I) y a las iodociclaciones.

1.2.1. CICLACIONES ELECTROFÍLICAS

Las ciclaciones electrofílicas son aquellas reacciones que implican la interacción entre un electrófilo y un enlace múltiple carbono-carbono (alqueno, alquino, aleno, dieno conjugado, entre otros), seguida de la adición de un nucleófilo, siendo los nucleófilos más empleados los formados por oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio, halógenos o grupos carbonados. Dependiendo de la fuente electrofílica que se emplee, podemos clasificar las ciclaciones en halociclaciones, sulfenilciclaciones, seleniociclaciones o ciclaciones catalizadas por metales como mercurio, oro, plata o platino (Figura 1.9). Este tipo de transformaciones da lugar a carbo- o heterociclos en función de la naturaleza del nucleófilo implicado o de si el compuesto precursor contiene o no heteroátomos en su estructura. La primera ciclación electrofílica descrita fue la iodociclación de ácidos insaturados desarrollada por Bougault en 1904 y, desde entonces, el desarrollo de estas reacciones ha sido creciente, especialmente en las últimas décadas.³⁶



Figura 1.9. Activación electrofílica.

³⁵ a) Huple, D. B.; Ghorpade, S.; Liu, R. S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348–1367. b) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367. c) Ma, S. *Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, FRG, **2010**. d) Larock, R. C. In *Acetylene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, **2005**; pp 51–99.

³⁶ Jiang, X.; Liu, H. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, **2014**, Vol. 4, 412–494.

En los años 70, Baldwin³⁷ describió una serie de consideraciones para evaluar la tendencia de distintos sistemas a participar en reacciones de ciclación, estableciendo estas directrices como importantes herramientas para los químicos orgánicos. Además de definir la nomenclatura y el vocabulario empleado para describir y clasificar los cierres de anillo, estas directrices tienen en cuenta las consideraciones estereoelectrónicas básicas y el conocimiento empírico para predecir los modos de ciclación más favorables. Las reglas de Baldwin se establecen en función de tres factores de reacción: el tamaño del anillo que se está formando (indicado por un prefijo numérico), la hibridación del átomo de carbono que experimenta la reacción de cierre de anillo (sp = digonal, sp^2 = trigonal, sp^3 = tetraédrica), y la posición del enlace que se rompe (*exo*, cuando el enlace de ruptura es externo al anillo formado, y *endo*, cuando el enlace de ruptura queda dentro del anillo formado) (Figura 1.10). De este modo, Baldwin resumió la naturaleza de la formación de anillos que implican ciclos de tres a siete miembros, como favorables o desfavorables, aunque se emplea en un sentido relativo, sin describir la probabilidad absoluta de que se forme o no el anillo.

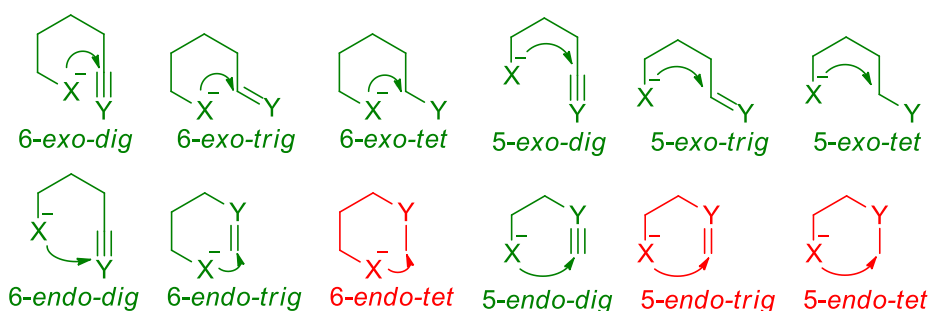
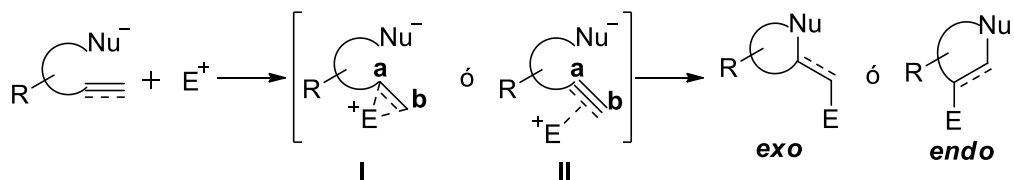


Figura 1.10. Ejemplos para las reacciones de cierre de anillo de cinco y seis miembros. En verde se muestran las ciclaciones favorables y en rojo las desfavorables según las reglas de Baldwin.

El mecanismo general de la reacción de ciclación implica, en primer lugar, la coordinación del electrófilo al sistema π del doble o triple enlace C–C para generar el ion cíclico “onio” o el complejo π , intermedios activados I y II, respectivamente, donde ambos intermedios poseen dos centros reactivos **a** y **b**. Posteriormente, se produce el ataque *anti*

³⁷ a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 4, 734–736. b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 4, 736–738.

del nucleófilo al carbono más deficitario en electrones del enlace múltiple C–C, lo que da lugar a dos posibles regioisómeros, los productos *exo* y *endo* (Esquema 1.1).^{32c}



Esquema 1.1. Mecanismo general de ciclación electrofílica.

En particular, la activación de triples enlaces con electrófilos ha atraído gran interés en los últimos años por el importante número de transformaciones químicas que posibilita, como son las ciclaciones, cicloisomerizaciones o cicloadiciones.^{32a,35a,38} Entre los electrófilos más empleados para la activación de alquinos encontramos ácidos de Brønsted, iodo o complejos de oro.³⁹

Cuando estos procesos se llevan a cabo empleando como fuente electrofílica un catalizador de oro, tras la activación del triple enlace, se da el ataque nucleofílico, formando un intermedio vinil-oro que, por posterior protodesauración, da lugar al producto final que incorpora un H (Figura 1.11a). Sin embargo, cuando el proceso tiene lugar utilizando iodo como fuente electrofílica, se forma el intermedio “iodonio” que tras el correspondiente ataque nucleofílico da lugar a un compuesto final iodado (Figura 1.11b).

³⁸ Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 34, 5075–5087.

³⁹ a) Liao, H.-H.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1339–1341. b) Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Todd, M. H.; Tsang, A. S.-K.; Graf, K. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 1619–1626. c) Weyrauch, J. P.; Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Hengst, T.; Schetter, S.; Littmann, A.; Rudolph, M.; Hamzic, M.; Visus, J.; Rominger, F.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 956–963. d) Ye, L.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3646–3649. e) Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 592–597. f) Yu, M.; Zhang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2147–2150. g) Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Liébert, C.; Menz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2310–2313. h) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 515–518. i) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957–1959. j) Buzas, A.; Gagosz, F. *Synlett* **2006**, 2727–2730.

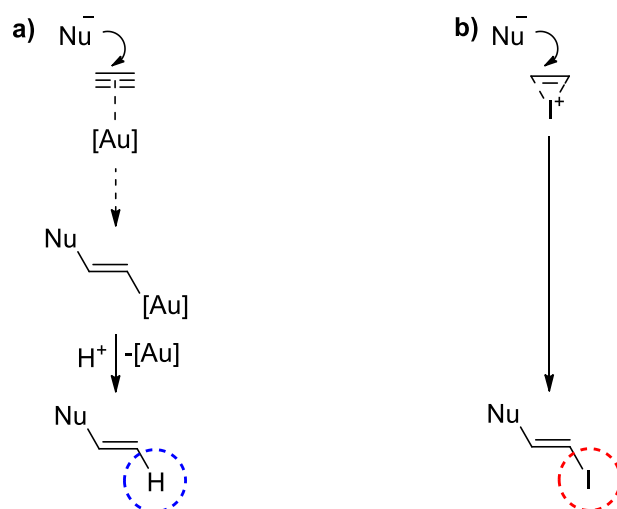


Figura 1.11. Diferentes mecanismos en la activación de alquinos.

Por lo general, las reacciones de ciclación electrofílica transcurren mediante un mecanismo en el que se genera el intermedio catiónico más estable y, por tanto, más favorable. Sin embargo, en el caso de las reacciones de ciclación catalizadas por complejos de oro, los mecanismos de reacción se pueden describir mediante intermedios catiónicos o intermedios de tipo carbeno,⁴⁰ lo que puede contribuir a que el mecanismo seguido por la reacción sea distinto. Además, su marcado carácter carbofílico favorece en ocasiones que puedan dar lugar a reacciones en cascada⁴¹ iniciadas por la activación de los sistemas π ,⁴² obteniendo así productos finales con distintas estructuras.⁴³

⁴⁰ Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.

⁴¹ a) Crone, B.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514–3522. b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173. d) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

⁴² a) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712. b) Kirsch, S. *Synthesis* **2008**, 3183–3204. c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815–5849. d) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885–3903. e) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395–3442. f) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5703–5705. g) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178–2181. h) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.

⁴³ Hummel, S.; Kirsch, S. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 847–859.

En la bibliografía podemos encontrar numerosos ejemplos en los que mediante el empleo de distintas fuentes electrofílicas se llega al mismo producto final, con la excepción de incorporar o no un átomo de halógeno si la fuente electrofílica es, por ejemplo, yodo molecular (Figura 1.12).⁴⁴

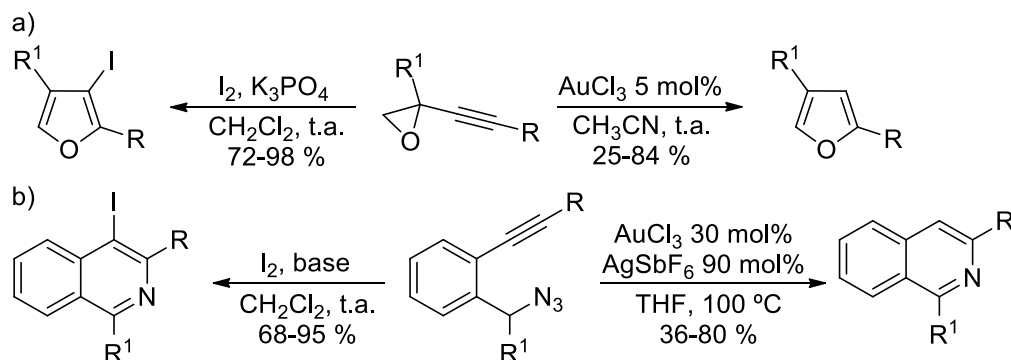


Figura 1.12. a) Síntesis de furanos. b) Diferentes reacciones de derivados de 1-(azidametil)-2-etinilbenceno.

Sin embargo, hay ocasiones en las que los procesos catalizados por complejos de oro no tienen una transformación análoga empleando yodo. En general, estos procesos son los que implican la formación del ciclopropilcarbeno de oro como intermedio clave, que evoluciona dependiendo de los sustituyentes que presente dando diferentes productos, algunos de los cuales no son accesibles empleando yodo. Por ejemplo, la formación de este intermedio clave se da en las cicloisomerizaciones de 1,5-eninos catalizadas por complejos de oro, que transcurren a través del siguiente mecanismo general (Figura 1.13).⁴³

⁴⁴ a) Huo, Z.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651–3653. b) Xie, Y.-X.; Liu, X.-Y.; Wu, L.-Y.; Han, Y.; Zhao, L.-B.; Fan, M.-J.; Liang, Y.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1013–1018. c) Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764–4766. d) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432–438.

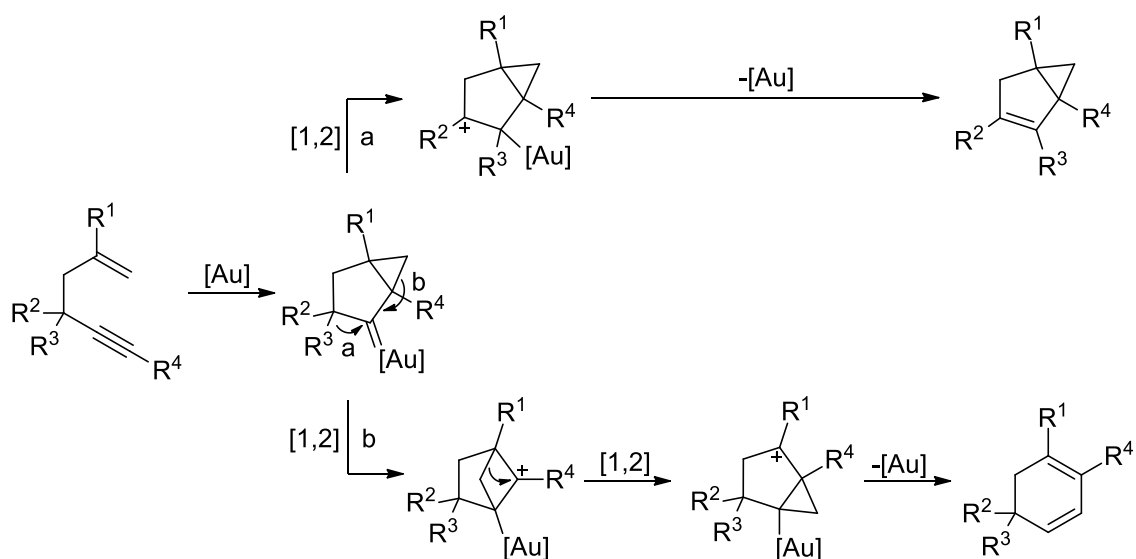


Figura 1.13. Mecanismo general de la cicloisomerización de 1,5-eninos.

1.2.1.1. CICLACIONES PROMOVIDAS POR IODO

En los últimos años, las halociclaciones de alquinos se han convertido en un área especialmente relevante dentro de la química sintética moderna, llegando a ser una poderosa herramienta para la obtención de diversos núcleos orgánicos presentes en productos naturales.^{32a,45} Los procesos de halociclación se consideran un método limpio, eficiente y que tolera gran variedad de grupos funcionales.^{35d,46} Esta metodología ha sido empleada en las síntesis de un gran número de compuestos carbo- y heterocíclicos con interés biológico.^{32a,44c47}

⁴⁵ M. C. Pirrung, A. T. Morehead. *The Total Synthesis of Natural Products, Acyclic and Monocyclic Sesquiterpenes*; Jr. John Wiley & Sons, **1997**.

⁴⁶ Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141–1147.

⁴⁷ a) de Andrade, V.; de Mattos, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 1841–1870. b) Zha, T.; Tong, X.; Deng, Y.; Peng, F.; Shao, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6068–6073. c) Li, Q.; Yu, L.; Wei, Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9282–9296. d) Qian, H.; Huang, D.; Bi, Y.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3240–3280. e) Khan, T.; Yaragorla, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3989–4012. f) Zhu, H.-T.; Ji, K.-G.; Yang, F.; Wang, L.-J.; Zhao, S.-C.; Ali, S.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 684–687. g) Just, Z. W.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2662–2667. h) Barluenga, J.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2823–2826. i) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347–1353. j) Hessian, K. O.;

Además, estas transformaciones presentan una importante ventaja, puesto que introducen un halógeno en la molécula, lo que posibilita la posterior derivatización de los productos de manera sencilla mediante el uso de procesos catalizados por paladio. Además, el átomo de halógeno puede desempeñar un papel fundamental en la bioactividad del compuesto.⁴⁸

En los procesos de halociclación, se pueden emplear distintos electrófilos, como yodo, bromo, cloro, flúor, IOAc, NIS, NBS, NCS, ICl, IBr, I(collidina)₂PF₆, I(collidina)₂ClO₄, el reactivo de Barluenga (IPy₂BF₄), o compuestos de yodo (III) hipervalente. Cabe resaltar el uso de yodo molecular en estas transformaciones, pues se trata de un reactivo económico, de fácil acceso, muy eficiente, no tóxico y de fácil manejo para la síntesis de intermedios yodo-funcionalizados muy empleados en síntesis orgánica. La iodociclación se lleva a cabo en condiciones de reacción suaves, lo que es una ventaja a la hora de su empleo en síntesis total, ya que tolera un gran número de grupos funcionales.

Este desarrollo también ha permitido que se puedan emplear con éxito gran variedad de nucleófilos para llevar a cabo el ataque nucleofílico al enlace insaturado activado, como los que presentan átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio o nucleófilos carbonados, dando lugar a una mayor diversidad estructural.^{32a,47e} De este modo, la halociclación electrofílica por tratamiento con yodo se ha utilizado de forma eficaz para la construcción de derivados carbo- y heterocíclicos como pirroles, indoles, piridinas, quinolinas, furanos, benzo[*b*]furanos, tiofenos e indenos (Figura 1.14).^{35c,35d,49}

Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 243–246. k) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4121–4123. l) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406–2409.

⁴⁸ a) Aggarwal, T.; Jha, R. R.; Tiwari, R. K.; Kumar, S.; Kotla, S. K. R.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5184–5187. b) Aggarwal, T.; Kumar, S.; Dhaked, D. K.; Tiwari, R. K.; Bharatam, P. V.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8562–8573. c) Roy, S.; Roy, S.; Neuenswander, B.; Hill, D.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1128–1135. d) Croisy-Delcey, M.; Croisy, A.; Carrez, D.; Huel, C.; Chiaroni, A.; Ducrot, P.; Bisagni, E.; Jin, L.; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629–2641. e) Newhouse, B. J.; Bordner, J.; Augeri, D. J.; Litts, C. S.; Kleinman, E. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6991–6995.

⁴⁹ a) Roy, D.; Tharra, P.; Baire, B. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1015–1032. b) Sanz, R.; Martínez, A.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rashid, M. A.; Rodríguez, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7427–7429.

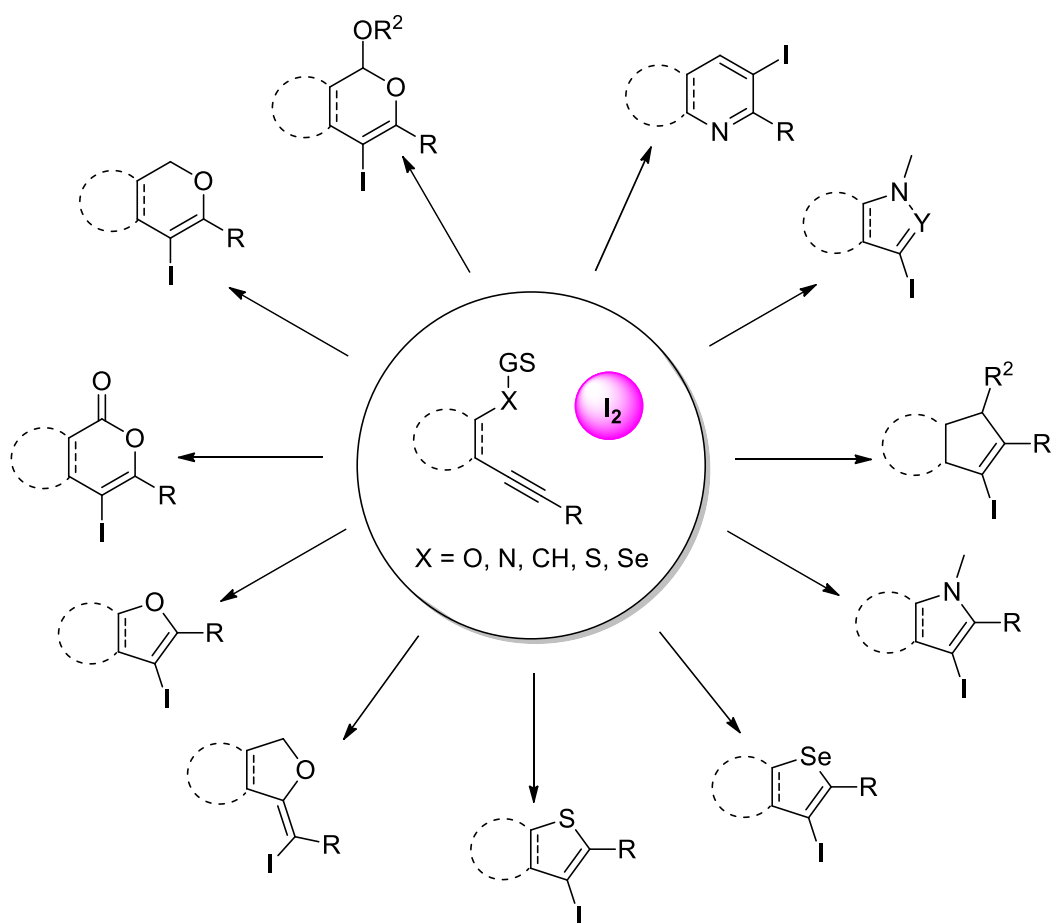
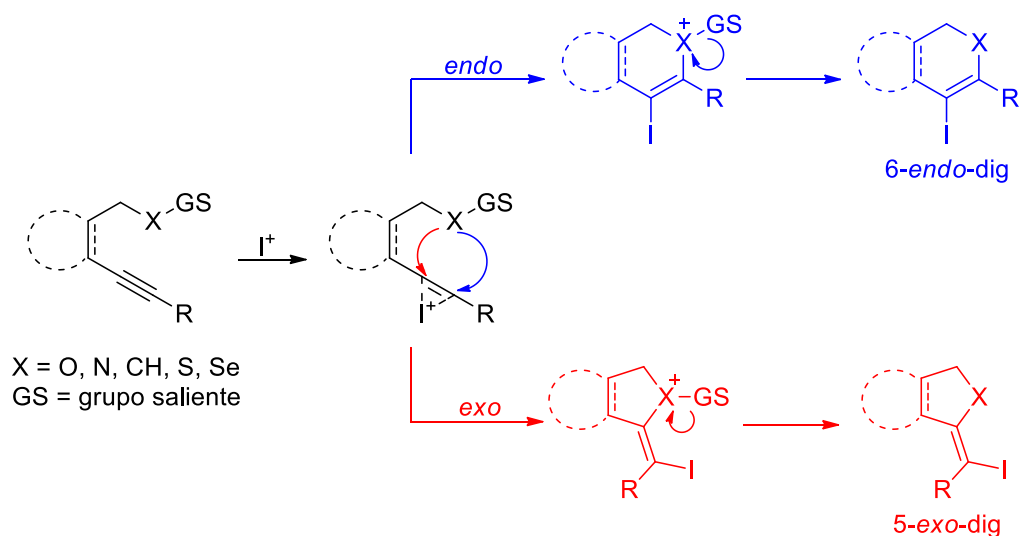


Figura 1.14. Ejemplos de carbo- y heterociclos sintetizados mediante iodociclación electrofílica.

El mecanismo de iodociclación general, tal como se comentó anteriormente, se inicia con la activación del enlace múltiple carbono-carbono por parte de la fuente electrofílica, en este caso un grupo halógeno, seguido del ataque intramolecular del grupo nucleofílico a uno de los carbonos sp del triple enlace para formar el compuesto cíclico.³⁸ En función de las propiedades electrónicas que presente el sustrato, en especial los sustituyentes del enlace múltiple, se formarán los productos de ciclación *endo* o *exo* (Esquema 1.2).



Esquema 1.2. Mecanismo general de iodociclación.

A continuación, se realizará una breve revisión de los ejemplos de iodociclaciones de alquinos descritos, en función del tipo de nucleófilo.

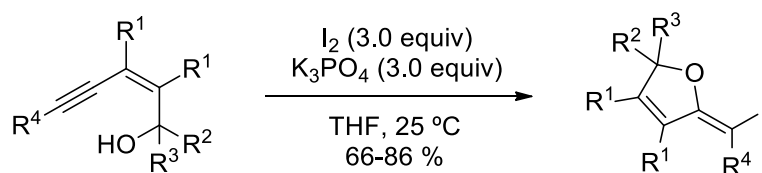
1.2.1.1.1. Síntesis de *O*-heterociclos por iodociclación electrofílica

Los heterociclos oxigenados son estructuras muy habituales en la naturaleza y en compuestos bioactivos. Dentro de los diferentes heterociclos, la síntesis de heterociclos de 5 y 6 miembros ha atraído gran atención por su frecuente presencia en compuestos de interés.

Los anillos de 5 miembros, como los furanos, se encuentran en una amplia gama de productos con aplicaciones terapéuticas, como compuestos para tratar el SIDA,

antitumorales o antiinflamatorios.⁵⁰ Por ello, se han desarrollado diferentes metodologías que permiten la obtención de furanos y derivados con distintas sustituciones.⁵¹

Cong *et al.* desarrollaron una síntesis estereoselectiva de iodofuranos mediante ciclación de (*Z*)-eninos en presencia de iodo molecular y K_3PO_4 a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, obtuvieron exclusivamente el isómero más estable termodinámicamente, el *Z*-5-(1-iodoilideno)-2,5-dihidrofurano (Esquema 1.3).⁵²



Esquema 1.3. Síntesis de iodofuranos mediante ciclación de (*Z*)-eninos.

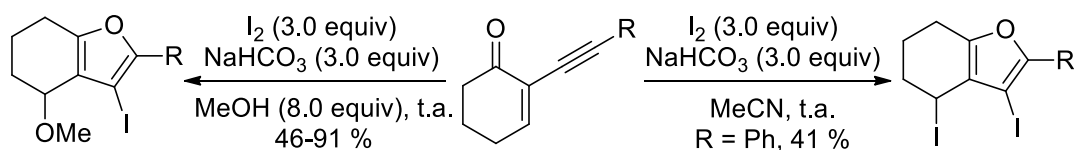
Otro ejemplo de síntesis de iodofuranos fue descrito a partir de alquínilcetonas. En este caso, la elección tanto del nucleófilo como de la cantidad de disolvente, fueron fundamentales para el resultado final. Empleando metanol como nucleófilo y disolvente, se obtuvieron, mediante ciclación 5-*endo*-dig, los derivados de 3-iodofurano con buenos rendimientos.⁵³ En el caso de emplear una menor cantidad de metanol, y utilizar acetonitrilo como disolvente, el producto de la reacción es un derivado diiodado (Esquema 1.4). Este diiodofurano se formaría por el doble carácter del I_2 , que, en primer lugar, actuaría como electrófilo activando el triple enlace y, a continuación, se produciría el ataque nucleofílico del ioduro al carbocatión intermedio. Ambos productos se pueden sintetizar teniendo sustituyentes arilo en el triple enlace tanto ricos como pobres en electrones.

⁵⁰ a) Santín, E. P.; Khanwalkar, H.; Voegel, J.; Collette, P.; Mauvais, P.; Gronemeyer, H.; de Lera, Á. R. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 780–791. b) Kirilmis, C.; Ahmedzade, M.; Servi, S.; Koca, M.; Kizirgil, A.; Kazaz, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 300–308. c) Schultz, D. M.; Prescher, J. A.; Kidd, S.; Marona-Lewicka, D.; Nichols, D. E.; Monte, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6242–6251. d) Ando, K.; Kawamura, Y.; Akai, Y.; Kunitomo, J.; Yokomizo, T.; Yamashita, M.; Ohta, S.; Ohishi, T.; Ohishi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 296–307. e) Dixit, M.; Tripathi, B. K.; Tamrakar, A. K.; Srivastava, A. K.; Kumar, B.; Goel, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 727–734.

⁵¹ De Luca, L.; Nieddu, G.; Porcheddu, A.; Giacomelli, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1–20.

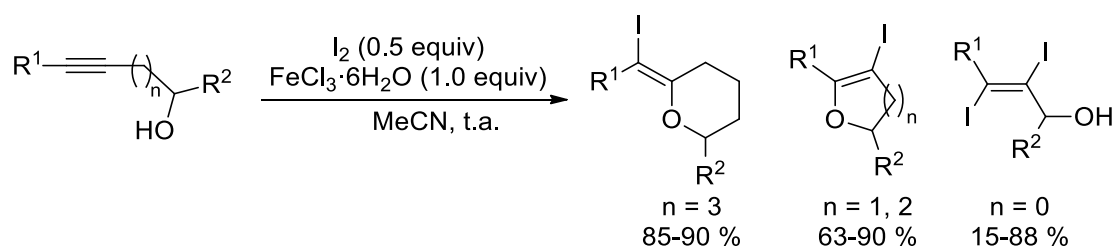
⁵² Liu, Y.; Song, F.; Cong, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6999–7002.

⁵³ Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679–7685.



Esquema 1.4. Síntesis de 3-iodofuranos y diiodofuranos.

En 2011, Liu describió una síntesis de *O*-heterociclos de 5 y 6 miembros mediada por yodo y hierro (III) a partir de alquinoles. La adición intramolecular del alcohol al triple enlace activado por yodo en condiciones de reacción suaves, dio lugar a la formación de iodocicloenoléteres de 5 o 6 miembros, en función de la longitud de la cadena del alcohol de partida; cuando se emplearon alcoholes propargílicos como sustratos de partida, se obtuvieron los productos de iodación del triple enlace, 1,2-diioduros (Esquema 1.5).⁵⁴ En este caso, para reducir el tiempo de reacción, estudiaron diferentes sales metálicas de las cuales el hierro (III) dio lugar a los mejores valores de conversión en tiempos cortos, pasando de realizar la reacción en 36 horas sin emplear la sal, a 3 horas con la sal metálica.



Esquema 1.5. Síntesis de *O*-heterociclos descrita por Liu.

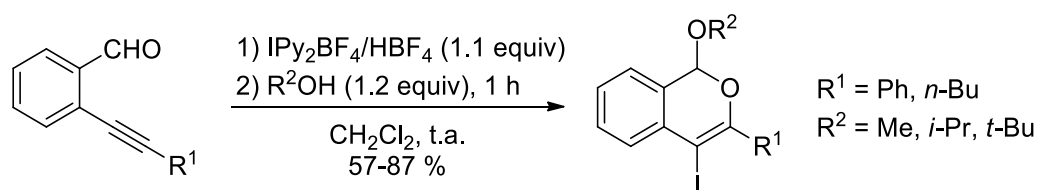
En cuanto a los heterociclos oxigenados de 6 miembros, se han desarrollado numerosas reacciones de ciclación electrofílica de alquinos para su obtención, teniendo especial interés la síntesis de lactonas o sus derivados, como las isocumarinas⁵⁵ o α -

⁵⁴ Su, L.; Lei, C.-Y.; Fan, W.-Y.; Liu, L.-X. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1200–1207.

⁵⁵ a) Mali, R. S.; Babu, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2488–2492. b) Hauser, F. M.; Baghdanov, V. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4676–4681. c) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229–260.

pironas,⁵⁶ que son parte esencial de una amplia gama de compuestos con interés biológico, y muestran propiedades como anticoagulantes, antimitóticos o antimicrobianos.⁵⁷

En este contexto, el grupo del profesor Barluenga llevó a cabo el desarrollo de importantes metodologías para la síntesis de isocromanos mediante el empleo del agente iodante IPy₂BF₄, también conocido como reactivo de Barluenga. De este modo, a partir de alqunilbenzaldehídos, empleando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, se sintetizaron núcleos de isocromanos con buenos rendimientos (Esquema 1.6).^{47k,58}



Esquema 1.6. Síntesis de isocromanos descrita por Barluenga y colaboradores.

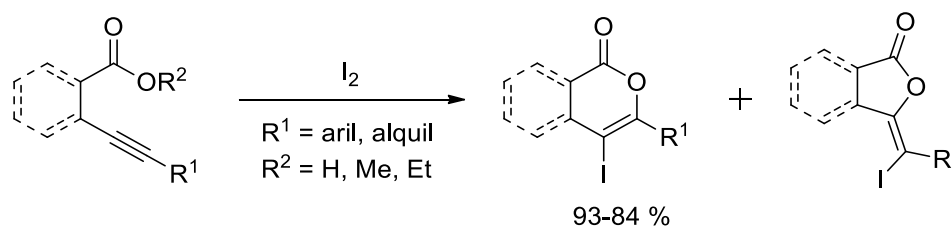
Posteriormente, el grupo de Larock, modificó esta estrategia empleando iodo molecular como fuente electrofílica para la obtención de isocumarinas a partir de *ortho*-(1-alqunil) benzoatos (Esquema 1.7).⁵⁹ Cuando se emplearon como sustratos de partida ácidos en lugar de ésteres, se obtuvieron mezclas de compuestos con anillos de 5 y 6 miembros.

⁵⁶ a) Ramana, C. V.; Srinivas, B.; Puranik, V. G.; Gurjar, M. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8216–8219. b) Shi, X.; Leal, W. S.; Liu, Z.; Schrader, E.; Meinwald, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 71–74. c) Posner, G. H.; Nelson, T. D.; Kinter, C. M.; Johnson, N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4083–4088.

⁵⁷ a) Zhang, W.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1078–1081. b) Hussain, M. T.; Rama, N. H.; Hameed, S.; Malik, A.; Khan, K. M. *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 41–51. c) Yuan, H.; Junker, B.; Helquist, P.; Taylor, R. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 1–9. d) Pinchuk, I. V.; Bressollier, P.; Verneuil, B.; Fenet, B.; Sorokulova, I. B.; Megraud, F.; Urdaci, M. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3156–3161. e) Kam, C.-M.; Kerrigan, J. E.; Plaskon, R. R.; Duffy, E. J.; Lollar, P.; Suddath, F. L.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1298–1306.

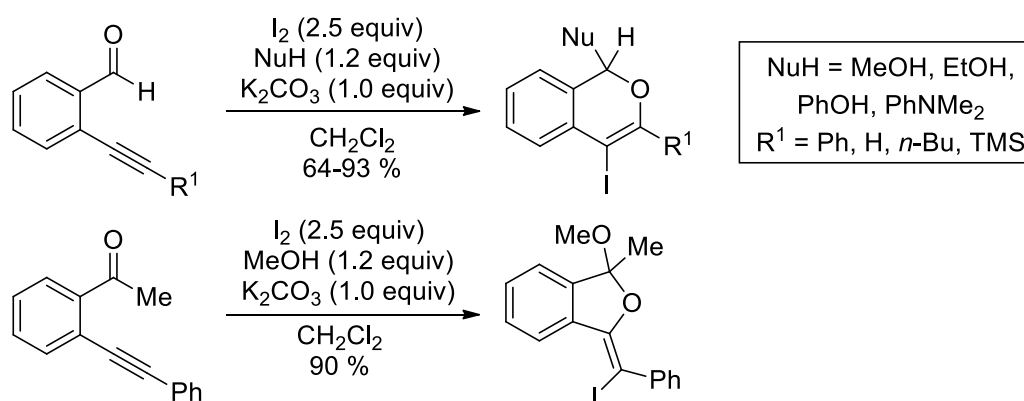
⁵⁸ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790–5805.

⁵⁹ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936–5942.



Esquema 1.7. Síntesis de isocumarinas descrita por Larock.

Más tarde, como ampliación de esta estrategia, el grupo de Larock describió la síntesis de heterociclos mediante ciclación electrofílica de diferentes tipos de compuestos carbonílicos con alquinos en presencia de yodo y nucleófilos externos. De esto modo, se obtuvieron productos de ciclación 6-*endo*-dig cuando se utilizaron aldehídos como sustratos de partida. En el caso del empleo de cetonas, se obtuvieron los correspondientes productos de ciclación 5-*exo*-dig (Esquema 1.8).⁶⁰ Además, se demostró que es posible el uso de diferentes electrófilos para llevar a cabo estas reacciones como ICl, NIS, NBS, Br₂, PhSeBr o *p*-O₂NC₆H₄Cl.

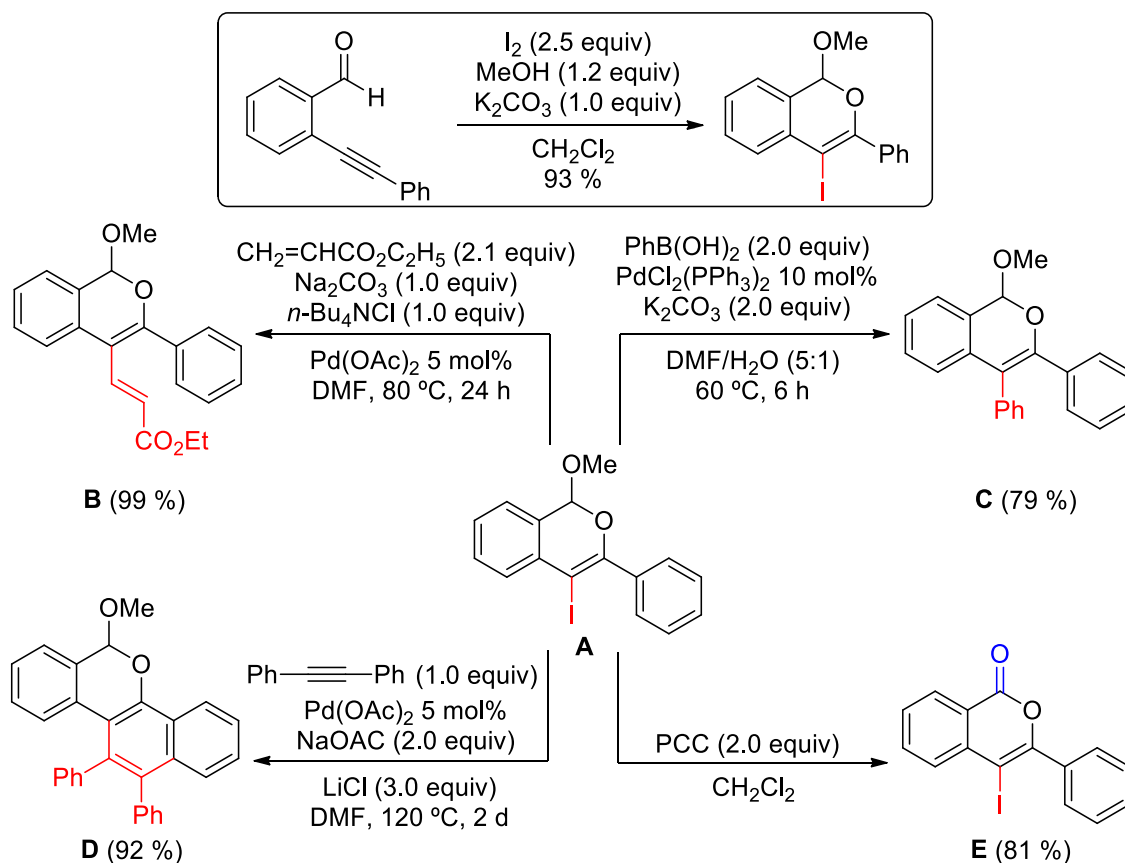


Esquema 1.8. Síntesis de heterociclos mediante iodociclación electrofílica.

Por otra parte, como ejemplo de la versatilidad de estos sustratos como intermedios en la síntesis de compuestos de mayor complejidad, Larock *et al.* llevaron a cabo una serie

⁶⁰ a) Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381–3388. b) Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581–1584.

de modificaciones estructurales del 4-iodo-1-metoxi-3-fenil-1*H*-isocromeno **A** (obtenido mediante 6-*endo* iodociclación del 2-(feniletinil)benzaldehído), mediante el uso de la química del paladio (Esquema 1.9).^{60a} El empleo de las reacciones de Heck⁶¹ y Suzuki,⁶² permitió la formación de los productos **B** y **C**, respectivamente. También se empleó una reacción de anulación de un alquino interno catalizada por paladio,⁶³ para obtener el compuesto **D**, y por oxidación del compuesto **A** con PCC se obtuvo el derivado **E** con un rendimiento del 81 %.



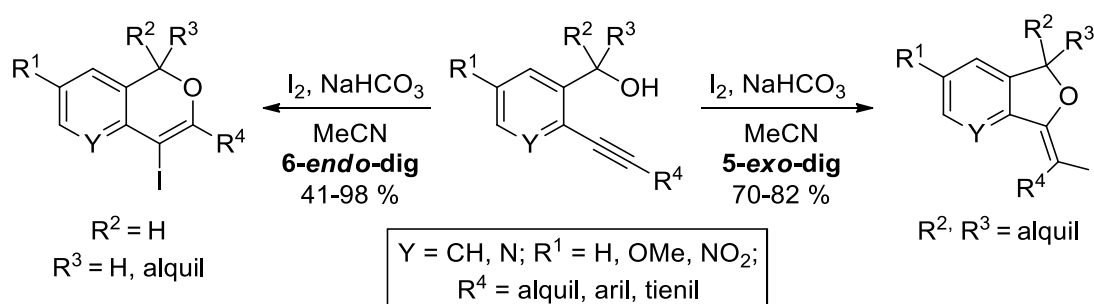
Esquema 1.9. Síntesis de derivados del compuesto **A**.

⁶¹ a) Meijere, A. de.; Diederich, F. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, **2004**. b) T. Crisp, G. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436.

⁶² a) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168. c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

⁶³ Larock, R. C.; Doty, M. J.; Han, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8770–8779.

Posteriormente, se describió la síntesis de *O*-heterociclos empleando alcoholes bencílicos como compuestos de partida en reacciones de iodociclación. Se utilizaron 3 equivalentes de I₂ y 3 equivalentes de NaHCO₃ como base, en acetonitrilo a 25 °C. Se observó cómo, en función de los sustituyentes del producto de partida, el resultado regioquímico variaba. En concreto, cuando el alcohol de partida era primario o secundario, se observaba de forma general la ciclación 6-*endo*-dig, mientras que, si se trataba de alcoholes terciarios, se obtenían los productos de ciclación 5-*exo*-dig (Esquema 1.10).⁶⁴

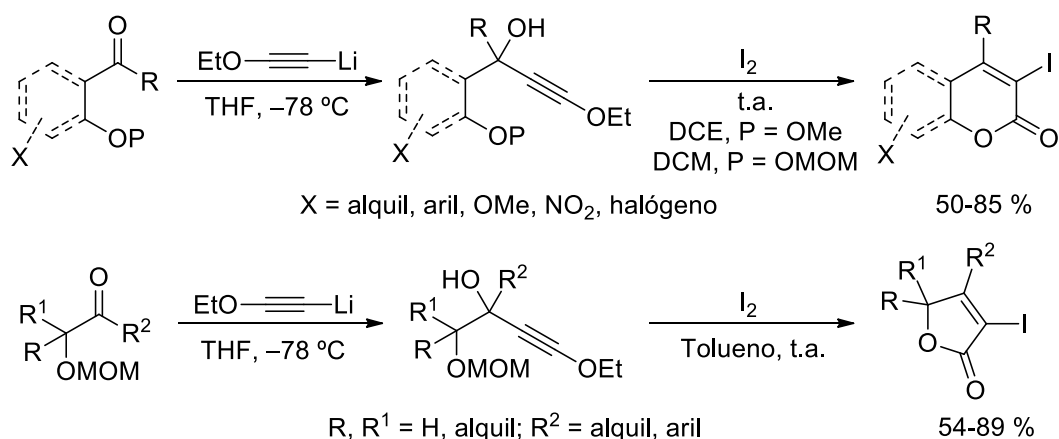


Esquema 1.10. Síntesis de *O*-heterociclos mediante iodociclación de alcoholes bencílicos.

Reddy y colaboradores⁶⁵ llevaron a cabo la síntesis de 3-iodocumarinas y 3-iodobutenolidas mediante halociclación electrofílica de dioles semiprottegidos 6-*endo*-dig y 5-*endo*-dig, respectivamente (Esquema 1.11). La reacción se llevó a cabo en condiciones suaves empleando yodo molecular como fuente electrofílica y nucleófilos oxigenados como -OMe y -OMOM.

⁶⁴ Mancuso, R.; Mehta, S.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897–901.

⁶⁵ Reddy, M. S.; Thirupathi, N.; Hari Babu, M.; Puri, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5878–5888.



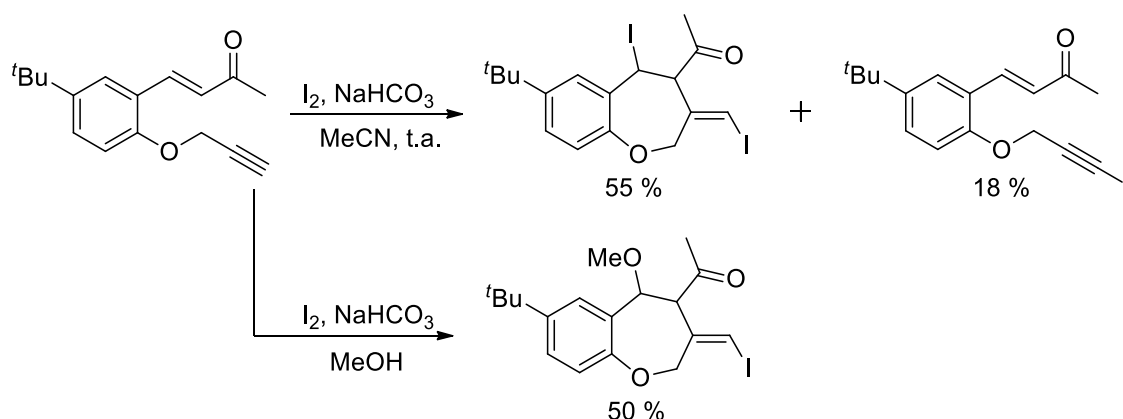
Esquema 1.11. Síntesis de derivados de 3-iodocumarinas y 3-iodobutenolidas descrita por Reddy *et al.*

Otros heterociclos de mayor tamaño, como las oxepinas, también han podido ser sintetizados empleando reacciones de iodociclación electrofílica. La síntesis de este tipo de ciclos presentes en compuestos naturales, en su mayoría de origen vegetal, es de interés por sus propiedades hipotensivas, antiulcerosas y antifúngicas.⁶⁶

Así, por ejemplo, Majumdar *et al.* llevaron a cabo la síntesis del núcleo de benzo[*b*]oxepina empleado I₂ y NaHCO₃ a temperatura ambiente.⁶⁷ En este caso, fueron fundamentales las cantidades de iodo y base empleados, ya que, al utilizar 1 equivalente de ambos reactivos, se obtenía una mezcla del producto de ciclación 7-*exo*-dig diiodado y el producto acíclico de iodación del acetileno, mientras que, si se aumentaba esta cantidad de reactivos, se favorecía la formación del producto acíclico. Sin embargo, al emplear una pequeña cantidad de metanol se obtenía el producto monoiodado 7-*exo*-dig (Esquema 1.12).

⁶⁶ a) Ulubelen, A.; Gören, N.; Tanker, N. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 1006–1007. b) Gözler, B.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 753–774.

⁶⁷ Majumdar, K.; Sinha, B.; Ansary, I.; Chakravorty, S. *Synlett* **2010**, 1407–1411.



Esquema 1.12. Síntesis de derivados de oxepina mediante iodociclación electrofílica.

1.2.1.1.2. Síntesis de *N*-heterociclos por iodociclación electrofílica

En los últimos años, la síntesis de heterociclos nitrogenados ha avanzado de forma significativa, entre otros motivos, por el exitoso uso de las ciclaciones electrofílicas en presencia de agentes iodantes. Es ampliamente conocido el interés sintético que despiertan los ciclos nitrogenados por ser intermediarios sintéticos muy útiles, especialmente en la síntesis de productos naturales, además de por sus importantes propiedades médicas.⁶⁸

Los heterociclos nitrogenados presentan estructuras muy diversas, siendo los ciclos de 5 y 6 miembros los que más se repiten en la naturaleza. Dentro de los heterociclos de 5 miembros, sin duda los pirroles e indoles juegan un papel fundamental en la química, ya que son estructuras frecuentes en numerosos fármacos y otros productos con interés biológico.

⁶⁸ a) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264–287. b) Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 439–442.

El resto indol⁶⁹ es uno de los farmacóforos más importantes,⁷⁰ y está presente en productos naturales y sintéticos con propiedades médicas. En este contexto, la síntesis y funcionalización de indoles se ha fijado como un objetivo principal dentro de la investigación química, y se han desarrollado en las últimas décadas diferentes aproximaciones sintéticas.⁷¹

Los diferentes métodos para la formación de estos heterociclos, como la anulación intermolecular catalizada por paladio^{71l,n} o la ciclación intramolecular catalizada por metales de transición,^{71j-k,m} se han empleado con éxito durante años, si bien presentan diferentes limitaciones, entre las que destaca la falta de regioselectividad. En gran parte, estas limitaciones se han subsanado con el desarrollo de metodologías más directas, como las reacciones de deshidrogenación C–H/C–H y C–H/N–H catalizadas por metales de transición. Sin embargo, en este caso, la preparación de algunos sustratos de partida no es sencilla, por lo que aún es necesario un mayor desarrollo en estas transformaciones, especialmente para lograr realizar la reacción sin el empleo de metales.⁷²

En este contexto, el grupo del profesor Larock, desarrolló una nueva estrategia basada en la ciclación electrofílica de *o*-alquilanilinas en presencia de yodo para la obtención de *N*-

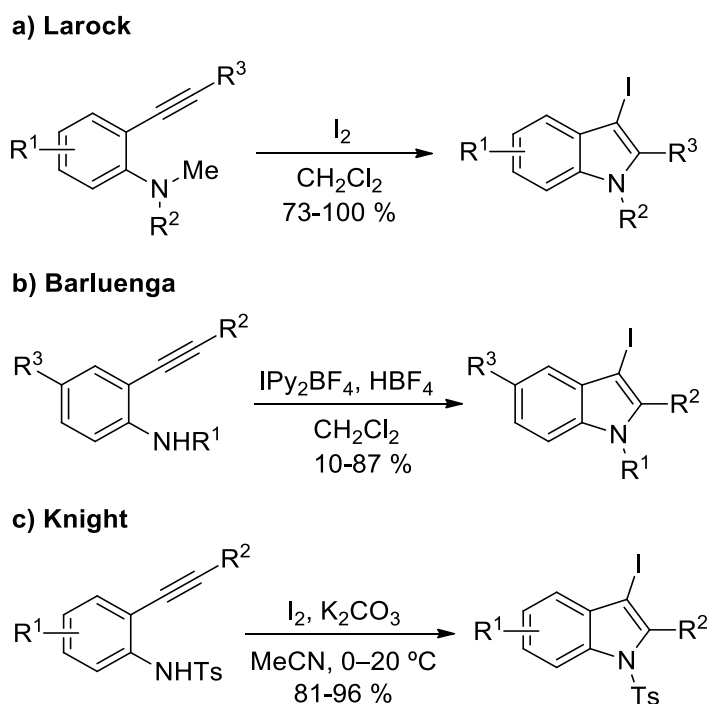
⁶⁹ a) Labo, A. M.; Prabhakar, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 429–436. b) Mori, H.; Niwa, K.; Zheng, Q.; Yamada, Y.; Sakata, K.; Yoshimi, N. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* **2001**, *480*, 201–207. c) Xiong, W.-N.; Yang, C.-G.; Jiang, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1773–1780. d) Toyota, M.; Ihara, M. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 327–340. e) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 591–637.

⁷⁰ a) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449–472. b) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288–2337.

⁷¹ a) Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3230–3233. b) Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940–11945. c) Yasuhara, A.; Takeda, Y.; Suzuki, N.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2002**, *50*, 235–238. d) Rossiter, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4671–4673. e) Zhou, T.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 903–907. f) Pete, B.; Tóke, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3373–3375. g) Takeda, A.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5662–5663. h) Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488–2490. i) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 111–124. j) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P.; Marinelli, F. *Synlett* **1999**, 620–622. k) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1137–1141. l) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652–7662. m) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437–452. n) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689–6690. ñ) Hegedus, L. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *100*, 1147–1161.

⁷² Guo, T.; Huang, F.; Yu, L.; Yu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 296–302.

alquil-3-iodoindoles en condiciones de reacción neutras (Esquema 1.13a).⁷³ De forma paralela, el profesor Barluenga y colaboradores, desarrollaron una metodología que empleaba carbamatos y sulfonamidas en presencia de IPy₂BF₄ y HBF₄ (Esquema 1.13b);⁴⁷¹ mientras que el grupo de Knight, lo hizo empleando *N*-tosil-2-(1-alquinil)anilinas en presencia de iodo molecular y K₂CO₃ como base (Esquema 1.13c).⁷⁴



Esquema 1.13. Síntesis de iodoindoles descritas por Larock, Barluenga y Knight.

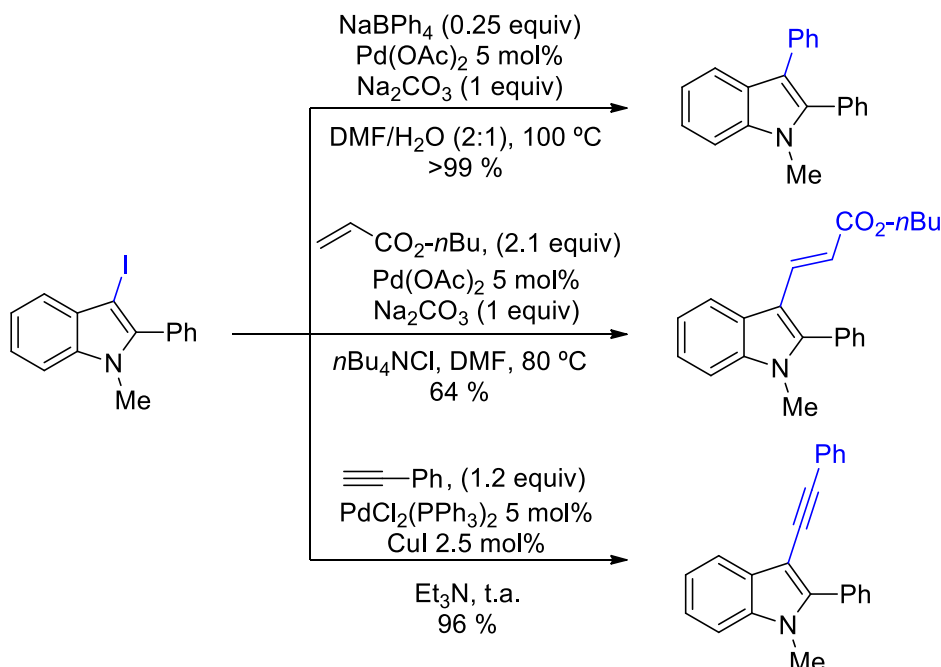
Además, como se ha comentado anteriormente, la posibilidad de funcionalizar estos productos es muy útil. En el esquema 1.14 podemos ver algunos ejemplos de cómo, mediante las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio Sonogashira,^{61a,75}

⁷³ Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037–1040.

⁷⁴ Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539–541.

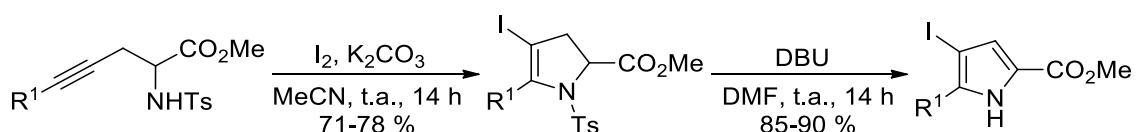
⁷⁵ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.

Suzuki⁶² y Heck,⁶¹ se puede derivatizar aún más el compuesto *N*-metil-3-iodo-2-fenilindol obtenido por Larock mediante ciclación electrofílica catalizada por iodo.



Esquema 1.14. Funcionalización de *N*-metil-3-iodo-2-fenilindol.

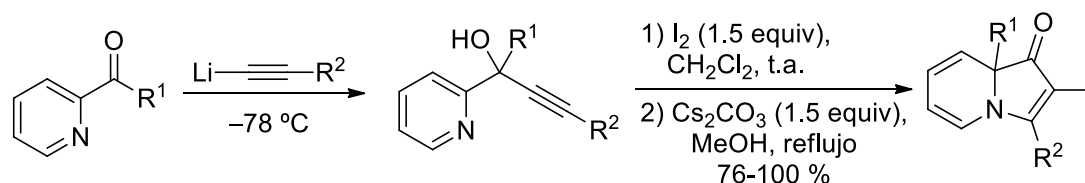
En cuanto a la síntesis de pirroles, Knight *et al.* desarrollaron una metodología para la síntesis de iododihidropirroles altamente sustituidos mediante la ciclación de derivados de 3-butilaminas en presencia de iodo molecular y empleando como base carbonato potásico en acetonitrilo.⁷⁶ A partir de estos iododihidropirroles se pudieron obtener los correspondientes iodopirroles mediante oxidación con base (Esquema 1.15).



Esquema 1.15. Síntesis de pirroles descrita por Knight.

⁷⁶ Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Chem. Commun.* **1998**, 9, 2207–2208.

Otro tipo de heterociclo nitrogenado al que se le ha prestado atención son las indolizinas, que presentan diversas actividades biológicas.⁷⁷ Por ello, se han desarrollado distintas rutas sintéticas, entre las que destaca la descrita por Kim *et al.* a partir de derivados de piridina con un resto alcohol propargílico, en presencia de I₂ y diclorometano como disolvente, en la que se produce una iodociclación 5-*endo*-dig seguida de una migración 1,2 de alquilo o arilo, con la que se obtienen derivados de iodoindolizinas con altos rendimientos (Esquema 1.16).⁷⁸



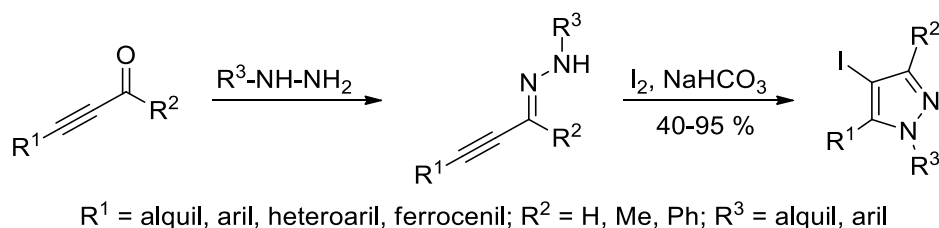
Esquema 1.16. Síntesis de iodoindolizinas mediante iodociclación electrofílica.

También se ha conseguido sintetizar anillos de pirazol mediante reacciones de iodociclación electrofílica. Esta síntesis resulta de gran interés debido a su actividad biológica y su posible aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos.^{32a} En este contexto, el grupo de Yazici llevó a cabo la síntesis de iodopirazoles mediante iodociclación electrofílica de alquinhidrazonas mediante el uso de yodo molecular y una base. Esta metodología pudo ser empleada con éxito en presencia de grupos alifáticos, aromáticos, heteroaromáticos y ferrocenilos con sustituyentes tanto electrodonadores como electroattractores (Esquema 1.17).⁷⁹

⁷⁷ a) Millet, R.; Domarkas, J.; Rigo, B.; Goossens, L.; Goossens, J.-F.; Houssin, R.; Hénichart, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2905–2912. b) Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, T.; Ueno, M.; Chikazawa, Y.; Yamada, K.; Ono, T.; Teshirogi, I.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636–3658. c) Gubin, J.; de Vogelaer, H.; Inion, H.; Houben, C.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Rosseels, G.; Peiren, M.; Clinet, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425–1433. d) Bermudez, J.; Fake, C. S.; Joiner, G. F.; Joiner, K. A.; King, F. D.; Miner, W. D.; Sanger, G. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1924–1929.

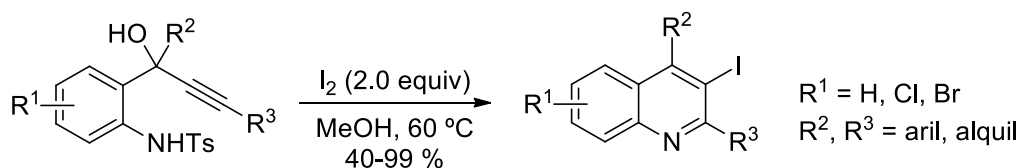
⁷⁸ a) Kim, K.; Kim, I. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 379–382. b) Choi, J.; Lee, G. H.; Kim, I. *Synlett* **2008**, 1243–1249.

⁷⁹ Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726–6742.



Esquema 1.17. Síntesis de iodopirazoles descrita por Yazici et al.

En cuanto a los anillos nitrogenados de 6 miembros, las quinolinas e isoquinolinas son estructuras fundamentales, tanto por su presencia en numerosos productos naturales como por sus diversas actividades farmacológicas: antiinflamatoria, antibacteriana, antipalúdica o anti-VIH.⁸⁰ Este hecho ha estimulado el desarrollo de metodologías sencillas que puedan emplearse para la síntesis de quinolinas sustituidas, como es el caso de la síntesis de 3-iodoquinolinas descrita por el grupo de Liang. Estos productos se obtuvieron por un proceso altamente regioselectivo de iodociclación 6-*endo*-dig de derivados de 2-tosilaminofenilprop-1-in-3-oles catalizado por I₂ (Esquema 1.18). Además, esta metodología permitió la presencia de diferentes sustituyentes alquilo y arilo.⁸¹



Esquema 1.18. Síntesis de 3-iodoquinolinas.

⁸⁰ a) Narender, P.; Srinivas, U.; Ravinder, M.; Ananda Rao, B.; Ramesh, C.; Harakishore, K.; Gangadasu, B.; Murthy, U. S. N.; Jayathirtha Rao, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4600–4609. b) Tempone, A. G.; Pompeu da Silva, A. C. M.; Brandt, C. A.; Martinez, F. S.; Treiger Borborema, S. E.; Barata da Silveira, M. A.; de Andrade, H. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1076–1080. c) Elmore, S. W.; Coghlan, M. J.; Anderson, D. D.; Pratt, J. K.; Green, B. E.; Wang, A. X.; Stashko, M. A.; Lin, C. W.; Tyree, C. M.; Miner, J. N.; Jacobson, P. B.; Wilcox, D. M.; Lane, B. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4481–4491.

⁸¹ Ali, S.; Zhu, H.-T.; Xia, X.-F.; Ji, K.-G.; Yang, Y.-F.; Song, X.-R.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2598–2601.

1.2.1.1.3. Síntesis de carbociclos por iodociclación de nucleófilos carbonados

Los procesos de ciclación electrofílica para la síntesis de carbociclos que implican la presencia de ioduros y el empleo de nucleófilos carbonados son un área mucho menos desarrollada que las transformaciones análogas que implican heteroátomos.⁸²

En este contexto, el grupo del profesor Sanz desarrolló en el año 2017 uno de los escasos métodos que se encuentran en la bibliografía para llevar a cabo halociclaciones mediante el uso de olefinas como nucleófilo, lo que condujo a derivados de 3-iodoindeno.⁸³ Los ciclos de indeno, incluidos los benzofulvenos, son estructuras presentes en numerosos productos biológicamente activos⁸⁴ y tienen, además, aplicación como ligandos en catálisis metálica⁸⁵ y en química de materiales.⁸⁶

La metodología descrita en este trabajo se basa en la ciclación 5-*endo* de derivados de *orto*-alquinilestirenos en presencia de yodo para la formación de 3-iodo-1*H*-indenos y 3-iodobenzofulvenos (Esquema 1.19). Además, cuando las reacciones se realizan en presencia de un alcohol, tiene lugar un proceso de alcoxiiodociclación, que permite la

⁸² a) Wang, J.; Zhu, H.-T.; Qiu, Y.-F.; Niu, Y.; Chen, S.; Li, Y.-X.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3186–3189. b) Chen, Y.; Liu, X.; Lee, M.; Huang, C.; Inoyatov, I.; Chen, Z.; Perl, A. C.; Hersh, W. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9795–9799. c) Palisse, A.; Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8041–8047. d) Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1546–1547.

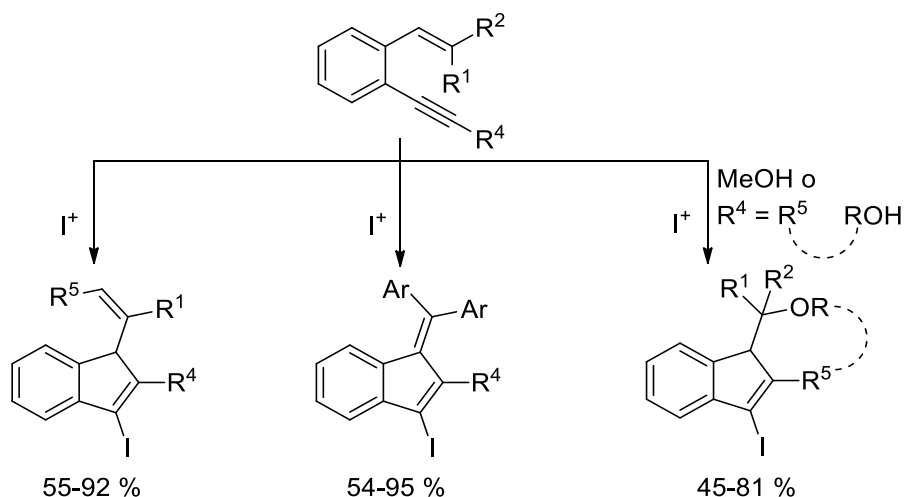
⁸³ García-García, P.; Sanjuán, A. M.; Rashid, M. A.; Martínez-Cuezva, A.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1155–1165.

⁸⁴ a) Seltzman, H. H.; Shiner, C.; Hirt, E. E.; Gilliam, A. F.; Thomas, B. F.; Maitra, R.; Snyder, R.; Black, S. L.; Patel, P. R.; Mulpuri, Y.; Spigelman, I. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7525–7543. b) Liedtke, A. J.; Crews, B. C.; Daniel, C. M.; Blobaum, A. L.; Kingsley, P. J.; Ghebreselasie, K.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2287–2300. c) Alcalde, E.; Mesquida, N.; López-Pérez, S.; Frigola, J.; Mercè, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 675–687. d) Huffman, J.; Padgett, L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 1395–1411.

⁸⁵ a) Morton, J. G. M.; Al-Shammari, H.; Sun, Y.; Zhu, J.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 13219–13231. b) Enders, M.; Baker, R. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 937–953.

⁸⁶ a) Gu, X.; Luhman, W. A.; Yagodkin, E.; Holmes, R. J.; Douglas, C. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1390–1393. b) Nishida, J.; Tsukaguchi, S.; Yamashita, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8964–8970. c) Levi, Z. U.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11012–11014. d) Yang, J.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P.; Lorcy, D.; Bethelot, J. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6739–6742. e) Barberá, J.; Rakitin, O. A.; Ros, M. B.; Torroba, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 296–299.

introducción de grupos oxigenados en el carbono C-1 del indeno, siendo especialmente interesante cuando se da de manera intramolecular, ya que permite la formación de estructuras heteropolicíclicas que contienen el núcleo de indeno.



Esquema 1.19. Síntesis de derivados de indeno mediante halociclación electrofílica.

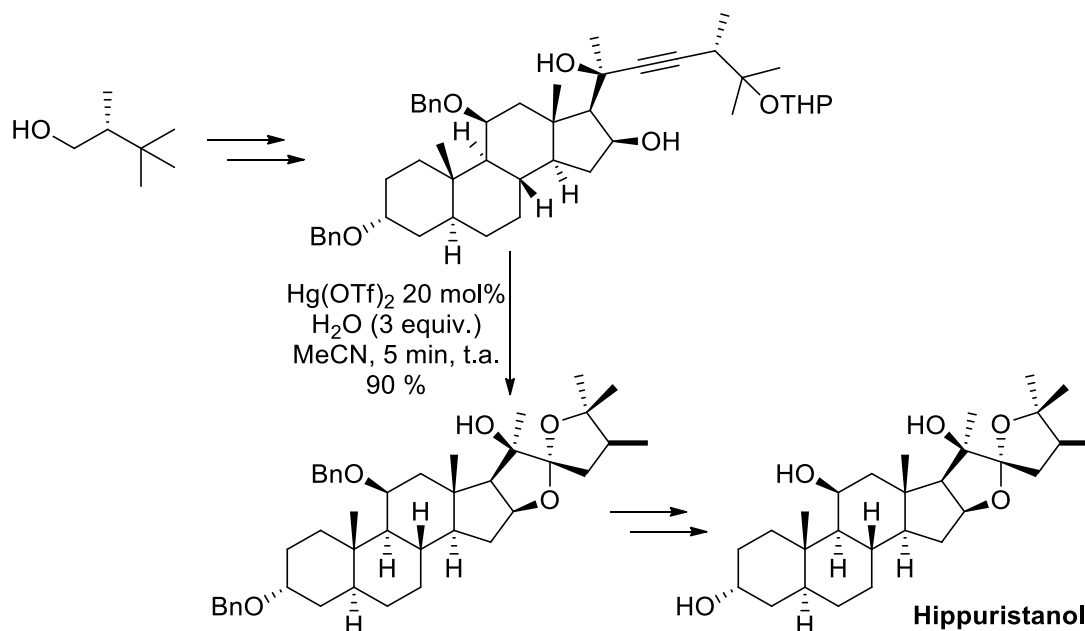
1.2.1.2. REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE AU (I)

Como alternativa al empleo de electrófilos tradicionales, son de destacar las ciclaciones catalizadas por metales de transición con capacidad de activar enlaces múltiples por coordinación al sistema π .

Por ejemplo, las ciclaciones catalizadas por sales de mercurio se han empleado durante más de 70 años gracias a la facilidad con la que se puede sustituir el resto mercurio por un nucleófilo oxigenado o nitrogenado.⁸⁷ De este modo, se llevó a cabo la síntesis del

⁸⁷ a) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635. b) Onyido, I.; Norris, A. R.; Buncel, E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5911–5930. c) Kulchitski, V. N.; Ungur, N. D.; Vlad, P. F. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1264–1268.

Hippuristanol y algunos de sus análogos, empleando $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ como catalizador de una espiroquetalización en cascada (Esquema 1.20).⁸⁸

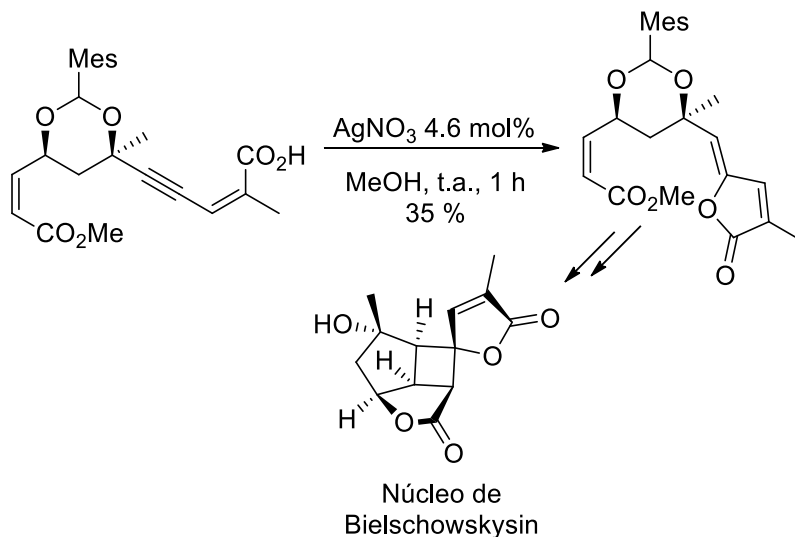


Esquema 1.20. Síntesis de Hippuristanol.

Sin embargo, debido a la alta toxicidad de las sales mercúricas, se han desarrollado otros catalizadores que emplean diferentes metales, como las sales de plata, que han demostrado gran eficiencia, especialmente en la coordinación a alquinos o alenos. Además, en función de las condiciones de reacción empleadas y/o del contraión de la sal de plata, se pueden llevar a cabo ciclaciones con una significativa diastereoselectividad, por lo que las reacciones catalizadas por complejos de plata se han empleado ampliamente en la síntesis de productos naturales. Un ejemplo de ello lo encontramos en la formación del esqueleto central del Bielschowskysin (Figura 1.6), donde se emplean sales de plata para catalizar la

⁸⁸ a) Ravindar, K.; Reddy, M. S.; Lindqvist, L.; Pelletier, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1269–1284. b) Ravindar, K.; Reddy, M. S.; Lindqvist, L.; Pelletier, J.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4420–4423.

ciclación del ácido eninoico que da lugar a la alquenil alquilidenbutenólida que presenta este producto natural (Esquema 1.21).⁸⁹



Esquema 1.21. Síntesis del núcleo central de Bielschowskysin.

Actualmente, los catalizadores más empleados en ciclaciones electrofílicas son el platino y el oro (Au (I) y Au (III)), los cuales presentan una gran capacidad para acelerar las reacciones orgánicas de sustratos de partida insaturados. Esta capacidad viene dada por sus propiedades como ácidos de Lewis, que favorecen el ataque intra- o intermolecular de un nucleófilo a enlaces múltiples, gracias a la activación ácida π de estas insaturaciones y al carácter alquinofílico de estos metales blandos. Estas propiedades han conllevado que las transformaciones químicas catalizadas por platino y oro hayan sido ampliamente estudiadas en las últimas décadas, y se hayan desarrollado reacciones altamente eficientes y selectivas.^{42h,90}

⁸⁹ Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903–906.

⁹⁰ a) Zhang, C.; Qi, J. F.; Cui, D. M.; Wang, Q.; Wang, X. L. *Molecules* **2010**, *15*, 5045–5052. b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378. c) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752. d) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395–403. e) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, *4*, 333–346. f) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936. g) Stephen, A.; Hashmi, K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65.

Aunque durante siglos el oro fue considerado como un metal inerte, a finales de la década de los 80, Ito y Hayashi describieron la primera reacción catalizada por este metal.⁹¹ Más de una década después, Teles⁹² y Tanaka⁹³ describieron los primeros ejemplos de activación de triples enlaces mediante el empleo de complejos de Au (I), mostrando así su potencial en síntesis orgánica. Actualmente, los catalizadores de oro son considerados como unos de los catalizadores más eficaces para la activación electrofílica de alquinos y alenos, ya que muestran gran quimioselectividad hacia este tipo de enlaces múltiples (Figura 1.15). Esto facilita las transformaciones en presencia de otros grupos funcionales sin que se requieran grupos protectores, lo cual sitúa la catálisis homogénea con oro como una versátil herramienta sintética para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo, especialmente útil en síntesis total.⁹⁴

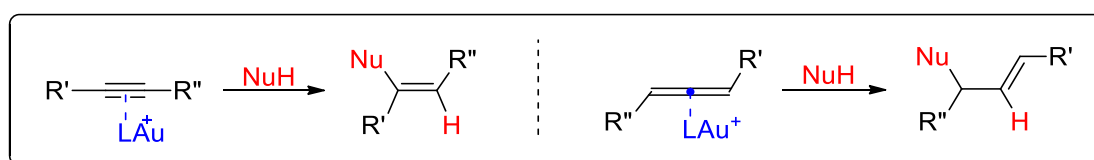


Figura 1.15. Activación electrofílica de alquinos y alenos.

Dentro de los diferentes catalizadores de oro, podemos encontrar sales como AuCl, AuCl₃, NaAuCl₄, o complejos de Au(I) con ligandos fosfina o carbenos *N*-heterocíclicos cuyas especies activas se generan *in situ* a partir del complejo [LAuCl] por abstracción del cloro mediante una sal de plata con un anión poco coordinante como SbF₆⁻, PF₆⁻ o BF₄⁻ (Esquema 1.22). También se pueden emplear complejos activos preformados, como los de tipo [LAu]⁺NTf₂⁻, o complejos con ligandos nitrilo estabilizantes [LAuNCR]⁺X⁻. De este modo, los

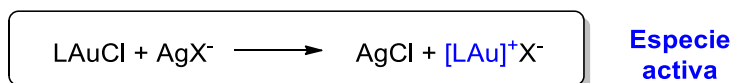
⁹¹ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.

⁹² Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.

⁹³ Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565.

⁹⁴ a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072. b) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876. c) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965. d) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462. e) Hashmi, A. S.; Toste, F. D. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Wiley-VCH, **2012**. f) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009. g) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358–1367. h) Belmont, P.; Parker, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *35*, 6075–6089. i) Abu Sohel, S. M.; Liu, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269–2281. j) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221. k) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

catalizadores de oro presentan la posibilidad de poder cambiar tanto el contraión como el ligando, introduciendo incluso quiralidad a través de ambos y permitiendo transformaciones asimétricas, lo que juega un papel fundamental en la aplicación de estos catalizadores en síntesis estereoselectiva.⁹⁵



Esquema 1.22. Formación de la especie activa in situ empleando sales de plata.

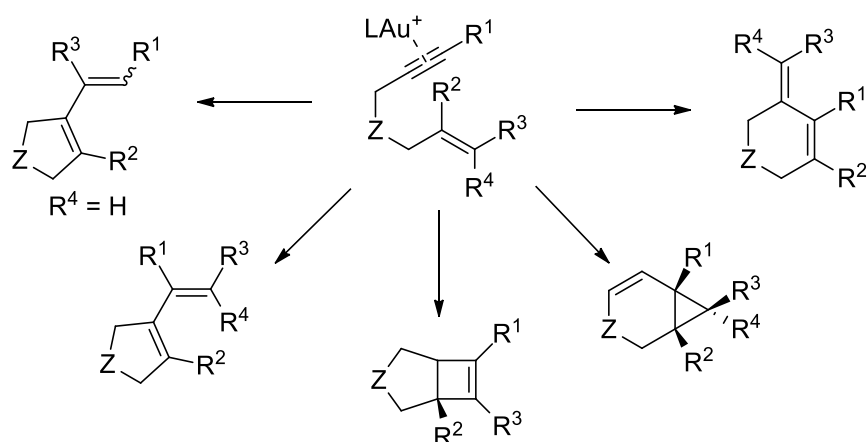
A continuación, se realizará una breve revisión de las principales reacciones de alquinos catalizadas por complejos de oro (I) en función del tipo de nucleófilo, atendiendo a la clasificación realizada por Echavarren y colaboradores.^{94a}

1.2.1.2.1. Ciclaciones de eninos

En presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro (I), un enino puede dar lugar a diversidad de productos en función de las posiciones relativas del doble y triple enlace, así como de los sustituyentes que contenga la molécula y de las condiciones de reacción. Por ello, estas reacciones han atraído un gran interés tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico. Entre ellas, las ciclaciones de 1,5- y 1,6-eninos han sido ampliamente estudiadas para la obtención de carbociclos de diverso tamaño, especialmente anillos medianos o grandes, sistemas policíclicos y otros compuestos con estructuras complejas. Los diferentes productos, en función de los sustituyentes, condiciones de reacción, etc., que son accesibles mediante este tipo de cicloisomerización se obtienen a través de un mecanismo que se inicia por el ataque nucleofílico del doble enlace al alquino activado por el catalizador de oro. A modo de ejemplo, en el siguiente esquema se muestran los posibles productos de la cicloisomerización de 1,6-eninos (Esquema 1.23).⁹⁶

⁹⁵ Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325.

⁹⁶ a) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589. b) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315. c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.



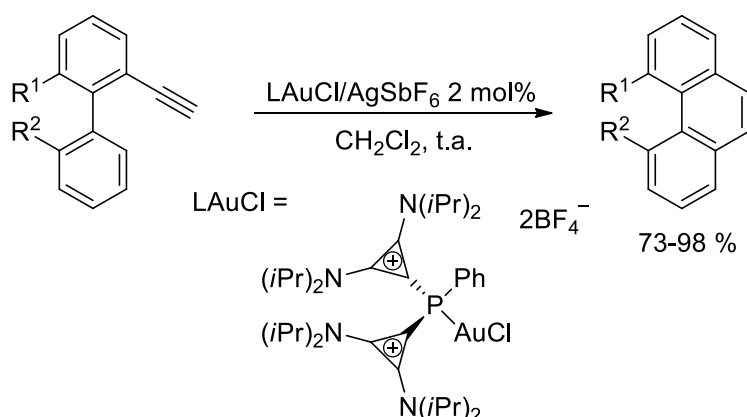
Esquema 1.23. Posibles productos obtenidos mediante cicloisomerización de 1,6-eninos.

1.2.1.2.2. Reacciones de hidroarilación e hidroheteroarilación de alquinos

Este tipo de transformación ha sido empleada en numerosas reacciones sobre arenos y heteroarenos,^{94g} ya que permite construir de forma directa y eficaz estructuras policíclicas complejas. Por ejemplo, la ciclación de derivados *o*-alquini-bifenilos catalizada por oro (I) procede, al igual que con otros complejos de oro (III), platino (II) u otros metales,⁹⁷ de modo *endo* para la obtención de fenantrenos (Esquema 1.24). Mediante esta transformación se han podido obtener fenantrenos 4,5-disustituídos empleando complejos de oro unidos a fosfinas fuertemente ácidas.⁹⁸

⁹⁷ a) Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806–1809. b) Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104–2107. c) Carreras, J.; Patil, M.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753–16758. d) Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398–7410. e) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575 f) *Chem. Commun.* **2003**, *17*, 2112–2113. g) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.

⁹⁸ Carreras, J.; Gopakumar, G.; Gu, L.; Gimeno, A.; Linowski, P.; Petušková, J.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.



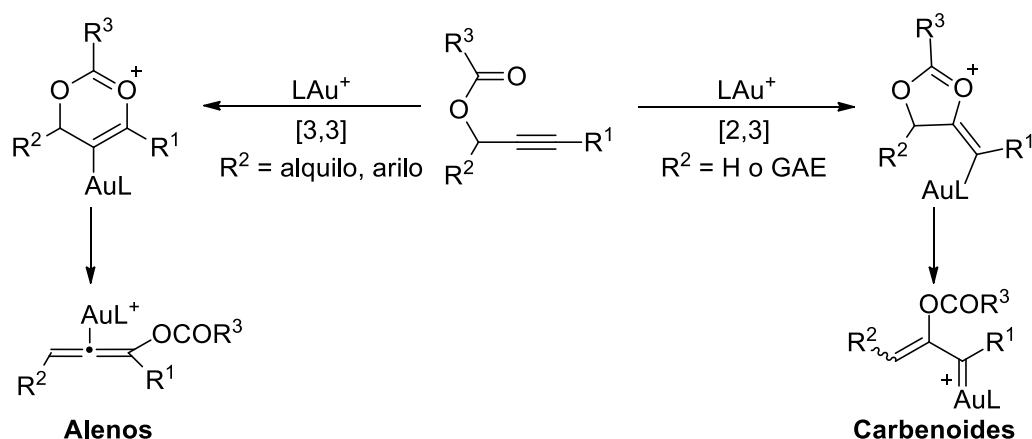
Esquema 1.24. Síntesis de fenantrenos a partir de orto-alcinilbifenilos.

1.2.1.2.3. Reacciones sobre carboxilatos propargílicos

Estas reacciones pueden seguir dos vías en función del sustituyente R²: un reordenamiento [3,3] que da lugar a alenos o un reordenamiento [2,3] que produce intermedios carbenoides vinil-oro (Esquema 1.25).^{96a,99} Ambos procesos evolucionan mediante reacciones en cascada que conducen a interesantes productos.^{90c,100}

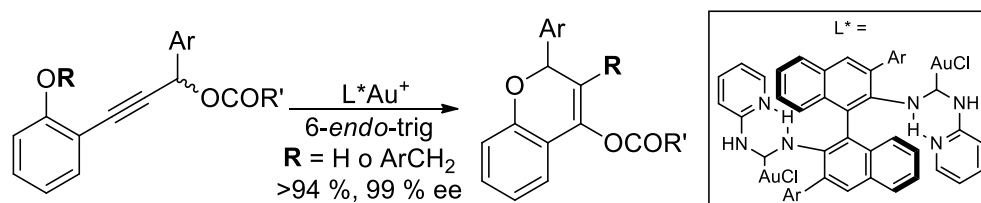
⁹⁹ Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513.

¹⁰⁰ a) Xi, Y.; Wang, Q.; Su, Y.; Li, M.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2158–2160. b) Kazem Shiroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991–5001. c) Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462–1479. d) de Haro, T.; Gómez-Bengoña, E.; Cribiú, R.; Huang, X.; Nevado, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6811–6824. e) Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2618–2621. f) Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721. g) Marco-Contelles, J.; Soriano, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350–1357. h) Shi, F. Q.; Li, X.; Xia, Y.; Zhang, L.; Yu, Z. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15503–15512.



Esquema 1.25. Mecanismo de la reacción de propargilcarboxilatos.

Por ejemplo, Toste y colaboradores¹⁰¹ describieron un reordenamiento [3,3] seguido de hidroxialcoxilación para la obtención de pivalatos de cromenilo (Esquema 1.26). Esta transformación tuvo lugar con una alta enantioselectividad cuando se empleó un ligando quiral derivado de BINAM.



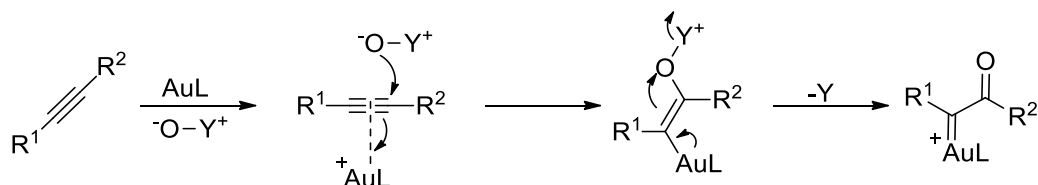
Esquema 1.26. Reordenamiento [3,3] e hidroxialcoxilación descrita por Toste.

1.2.1.2.4. Reacciones de oxidación de alquinos

En los últimos años, la activación de alquinos catalizada por complejos de oro en presencia de oxidantes ha despertado gran interés, ya que ha permitido el desarrollo de diversas metodologías sintéticas. Se ha propuesto que, en presencia de un oxidante, un

¹⁰¹ Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972–12975.

triple enlace activado da lugar a intermedios α -oxocarbeno de oro (I),¹⁰² aunque es probable que intervengan α -oxocarbenoides de oro (I) por el ataque del nucleófilo al carbeno de oro (I) altamente reactivo,¹⁰³ de modo que estos intermedios puedan evolucionar de diversas maneras (Esquema 1.27). Se han descrito reacciones empleando diferentes agentes oxidantes, como sulfóxidos,¹⁰⁴ óxidos de piridina,¹⁰⁵ nitronas,¹⁰⁶ nitroso y nitrobenzenos,¹⁰⁷ y epóxidos.¹⁰⁸



Esquema 1.27. Generación de α -oxocarbenos de oro (I) y carbenoides de oro (I) por oxidación de alquinos.

Uno de estos ejemplos, es el descrito por Zhang *et al.* que emplea *N*-óxido de 8-metilquinolina para la síntesis de oxazoles 2,5-disustituidos mediante anulación [2+2+1] (Esquema 1.28).¹⁰⁹

¹⁰² Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877–888.

¹⁰³ Schulz, J.; Jašíková, L.; Škríba, A.; Roithová, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11513–11523.

¹⁰⁴ a) Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156–5159. b) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160–4161.

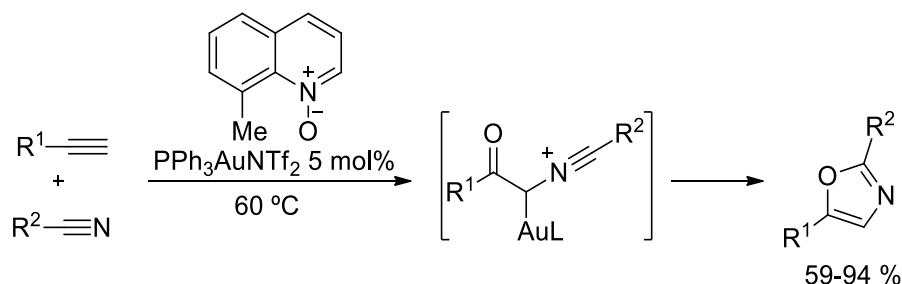
¹⁰⁵ a) Wang, T.; Huang, L.; Shi, S.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14868–14871. b) Ji, K.; Zhang, L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 34–38. c) He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3168–3171. d) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236–3239. e) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11152–11154. f) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379–381. g) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070–14072. h) Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394–8395. i) Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225–1228.

¹⁰⁶ a) Mukherjee, A.; Dateer, R. B.; Chaudhuri, R.; Bhunia, S.; Karad, S. N.; Liu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372–15375. b) Yeom, H. S.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J. E.; Lee, S. S.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611–1614. c) Yeom, H. S.; Lee, J. E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040–7043.

¹⁰⁷ a) Suneel Kumar, C. V.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4766–4769. b) Singh, R. R.; Liu, R. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15864–15866. c) Jadhav, A. M.; Bhunia, S.; Liao, H. Y.; Liu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1769–1771.

¹⁰⁸ Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Salathé, R.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059–2064.

¹⁰⁹ He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482–8485.



Esquema 1.28. Oxidación de alquinos descrita por Zhang.

1.2.1.2.5. Adición de heteronucleófilos a alquinos

Las reacciones de ciclación de alquinos con nucleófilos oxigenados o nitrogenados son de gran interés ya que permiten la formación de heterociclos presentes en numerosos productos naturales. Las características que presentan los catalizadores de oro (I), como la baja oxofilia,¹¹⁰ permiten la activación selectiva de triples enlaces en presencia de grupos funcionales oxigenados, lo que posibilita el posterior ataque del *O*-nucleófilo al triple enlace activado, consiguiendo la formación de heterociclos oxigenados mediante reacciones de alcoxilación. También se han desarrollado diferentes metodologías empleando *N*-nucleófilos entre las que cabe resaltar la hidroaminación de alquinos que permite la obtención de pirroles o indoles, entre otros heterociclos.¹¹¹

A continuación, se desarrollarán de forma más extendida las reacciones de adición de heteronucleófilos sobre triples enlaces, haciendo hincapié en las reacciones de ciclación de alquinos en presencia de *O*- y *N*-nucleófilos. Inicialmente se comentarán algunos ejemplos de reacciones intermoleculares, por su importancia histórica, para después centrarnos en los procesos intramoleculares que conducen a la formación de heterociclos.

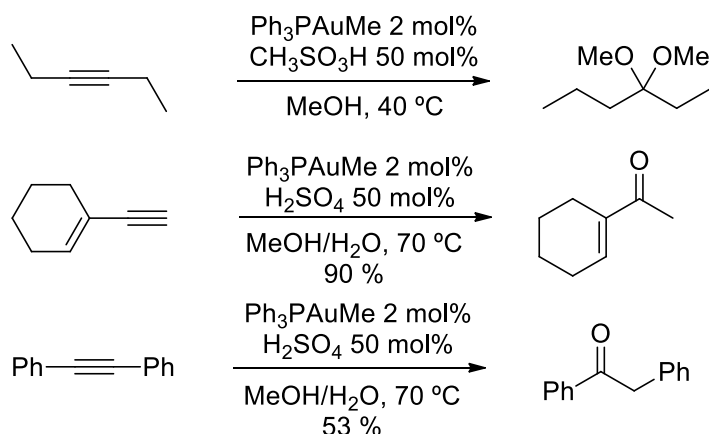
¹¹⁰ a) Shapiro, N.; Toste, F. *Synlett* **2010**, 675–691. b) Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817–7831.

¹¹¹ a) Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 229–236. b) Gimeno, A.; Medio-Simón, M.; de Arellano, C. R.; Asensio, G.; Cuenca, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900–1903. c) Du, X.; Song, F.; Lu, Y.; Chen, H.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1839–1845. d) Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158–9164. e) Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412

a) Adición intermolecular de heteronucleófilos (*O*-, *N*-nucleófilos) a alquinos

Dentro de estos procesos son de especial importancia para la industria los que permiten la obtención de compuestos carbonílicos mediante reacciones de hidratación y alcoxilación de alquinos. Aunque ya con anterioridad se habían descrito otras metodologías para realizar esta adición de agua o alcoholes a alquinos, todas ellas presentaban limitaciones, como el uso de sales de mercurio tóxicas¹¹² o el empleo de catalizadores de costosos metales de transición.¹¹³

Los primeros ejemplos de este tipo de transformación catalizados por oro fueron descritos por Teles⁹² y Tanaka,⁹³ quienes emplearon complejos de oro (I) estables al aire (Esquema 1.29). Estos catalizadores, que eran activados *in situ* por adición de ácidos próticos, catalizaban reacciones de formación de acetales o cetonas.



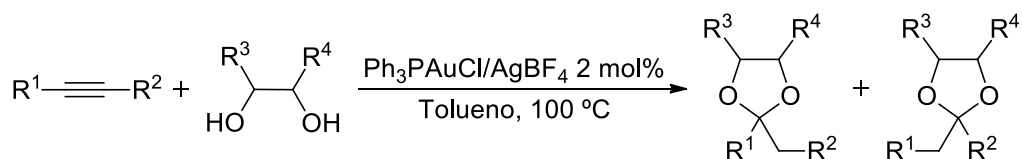
Esquema 1.29. Reacciones de hidratación y acetalización de alquinos en presencia de complejos de oro (I) y ácidos próticos.

¹¹² a) Uemura, S.; Miyoshi, H.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 0, 1098–1103. b) Budde, W. L.; Dessy, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3964–3970.

¹¹³ a) Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735–737. b) Baidossi, W.; Lahav, M.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 669–672. c) Hartman, J. W.; Hiscox, W. C.; Jennings, P. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7613–7614. d) Hiscox, W.; Jennings, P. W. *Organometallics* **1990**, *9*, 1997–1999. e) Halpern, J.; James, B. R.; Kemp, A. L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4097–4098. f) Halpern, J.; James, B. R.; Kemp, A. L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5142–5147.

Sin embargo, este método también presentaba limitaciones, como el uso de ácidos fuertes concentrados en cantidades relativamente altas, por lo que esta metodología siguió evolucionando hasta llegar a condiciones libres de ácido y cargas de catalizador <10 ppm, cuando el complejo de oro (I) incluía ligandos carbeno *N*-heterocíclico.¹¹⁴

Por otra parte, mediante el empleo de esta metodología también se han podido sintetizar, por adición de dioles a alquinos en presencia de complejos de oro (I), acetales cíclicos, que son estructuras presentes en compuestos biológicamente activos, además de ser útiles como grupos protectores (Esquema 1.30).¹¹⁵



Esquema 1.30. Acetalización de alquinos.

Cabe resaltar que, tras estudiar el papel que juega el anión en la alcoxilación intermolecular de alquinos en presencia de carbenos de oro (I) *N*-heterocíclicos, se ha observado que tanto la basicidad como el poder de coordinante del contraión influyen directamente sobre la reacción, siendo la basicidad del anión el factor fundamental que marca la capacidad de abstraer el protón del alcohol durante el ataque nucleofílico.¹¹⁶

En cuanto a las adiciones intermoleculares de *N*-nucleófilos, la primera aminación de alquinos con anilinas catalizada por complejos de oro (I) fue descrita en 2003 por Hayashi y Tanaka para obtener iminas.¹¹⁷ Tras diferentes aproximaciones, concluyeron que el empleo

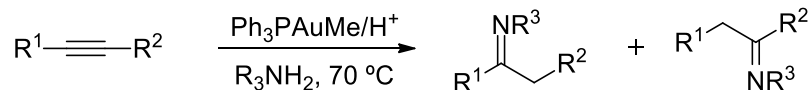
¹¹⁴ Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449.

¹¹⁵ a) Ley, S. V.; Polara, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5943–5959. b) Milroy, L. G.; Zinzalla, G.; Prencipe, G.; Michel, P.; Ley, S. V.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Neidle, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2493–2496. c) Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53–80.

¹¹⁶ Biasiolo, L.; Trinchillo, M.; Belanzoni, P.; Belpassi, L.; Busico, V.; Ciancaleoni, G.; D'Amora, A.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14594–14598.

¹¹⁷ Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349–3352.

de contraiones poco coordinantes conducía a una regioselectividad basada principalmente en factores electrónicos y no estéricos (Esquema 1.31).¹¹⁸



Esquema 1.31. Formación de iminas por aminación intermolecular de alquinos.

Recientemente, tanto las adiciones de *O*-nucleófilos como las de *N*-nucleófilos a alquinos catalizadas por complejos de oro (I) han dejado de limitarse a los productos de adición, ya que se emplean en reacciones en cascada que conducen a la formación de estructuras mucho más complejas, como diferentes núcleos centrales de productos naturales.¹¹⁹

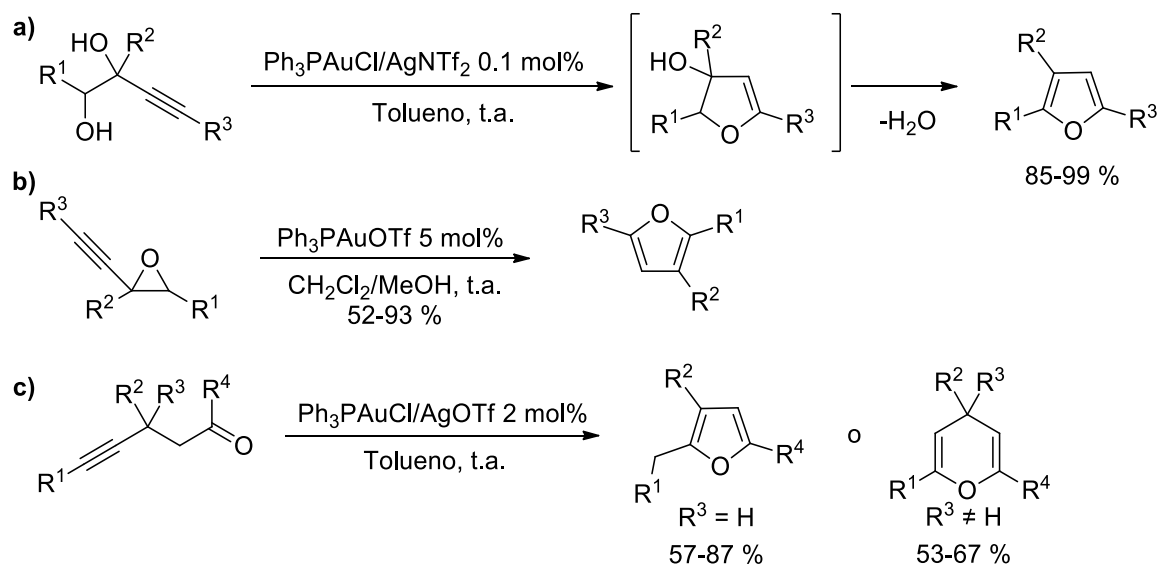
b) Síntesis de *O*-heterociclos por ciclación catalizada por complejos de oro (I)

Como ya se ha comentado, los catalizadores de oro (I) han sido ampliamente estudiados para la obtención de heterociclos mediante la formación de enlaces carbono–heteroátomo, particularmente cuando los heteroátomos son oxígeno y nitrógeno.

¹¹⁸ a) Leyva, A.; Corma, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2876–2886. b) Kramer, S.; Dooleweerd, K.; Lindhardt, A. T.; Rottländer, M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208–4211.

¹¹⁹ a) Ferrer, S.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 228–229. b) Wang, X.; Dong, S.; Yao, Z.; Feng, L.; Daka, P.; Wang, H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 22–25. c) Gómez-Suárez, A.; Gasperini, D.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2701–2705. d) Cala, L.; Mendoza, A.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2715–2717. e) Ketcham, J. M.; Biannic, B.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4157–4159. f) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690–8696. g) Skouta, R.; Li, C. J. *Synlett* **2007**, 1759–1762. h) Liu, X. Y.; Ding, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645–2648. i) Skouta, R.; Li, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1117–1119. j) Skouta, R.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8343–8346. k) Tian, G. Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4917–4920.

Una transformación de este tipo es la ciclación intramolecular en presencia de catalizadores de oro (I) de alquinos no activados¹²⁰ (Esquema 1.32a).¹²¹ Además, también pueden actuar como nucleófilos en estas ciclaciones los epóxidos (Esquema 1.32b)¹²² o los grupos carbonilo.¹²³ Así por ejemplo, dependiendo de los sustituyentes, mediante ciclación catalizada por oro (I) de alquil-4-in-1-onas, se pudieron obtener furanos o 4H-piranos (Esquema 1.32c).¹²⁴



Esquema 1.32. Síntesis de furanos mediante ciclación electrofílica de diferentes alquinos.

¹²⁰ a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 939–952. b) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084–3213. c) Rodríguez, F.; Fañanás, F. *Synlett* **2013**, *24*, 1757–1771. d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405–4416.

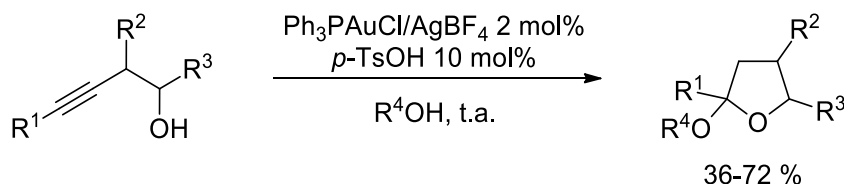
¹²¹ a) Iqbal, A.; Sahraoui, E.-H.; Leeper, F. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2580–2585. b) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624–4627. c) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002–5005.

¹²² a) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 1644–1647. b) Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J. M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342–5348. c) Dai, L. Z.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6437–6439.

¹²³ a) Gao, H.; Zhao, X.; Yu, Y.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 456–459. b) Oh, C. H.; Lee, S. J.; Lee, J. H.; Na, Y. *J. Chem. Commun.* **2008**, *44*, 5794–5796. c) Zhang, G.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814–1815.

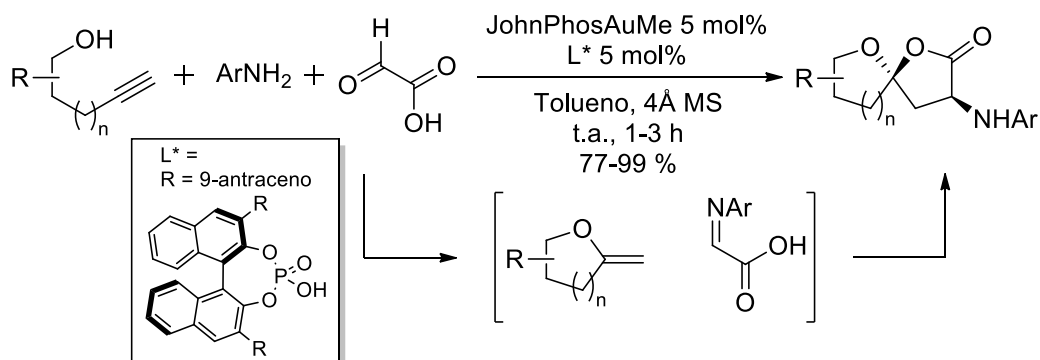
¹²⁴ Belting, V.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221–1225.

Además, estas reacciones también pueden combinarse en diferentes secuencias para obtener compuestos con mayor complejidad estructural. Una de estas reacciones tándem es la cicloisomerización/hidroalcoxilación de alcoholes homopropargílicos en presencia de alcoholes externos para obtener éteres de tetrahidrofuranilo (Esquema 1.33).¹²⁵



Esquema 1.33. Proceso tándem de cicloisomerización/hidroalcoxilación de alcoholes homopropargílicos.

Otro ejemplo de síntesis de *O*-heterociclos es la hidroalcoxilación de alquindioles o alquintrioles, que permite la obtención de espirocetales, que son estructuras presentes en numerosos productos naturales biológicamente activos.¹²⁶ Esta metodología se empleó en la primera síntesis multicomponente entre alquinoles, anilinas y ácido glioxílico en presencia de complejos de oro (I) y ácidos fosfóricos quirales, para la obtención de espirocetales de forma enantioselectiva (Esquema 1.34).^{119d}

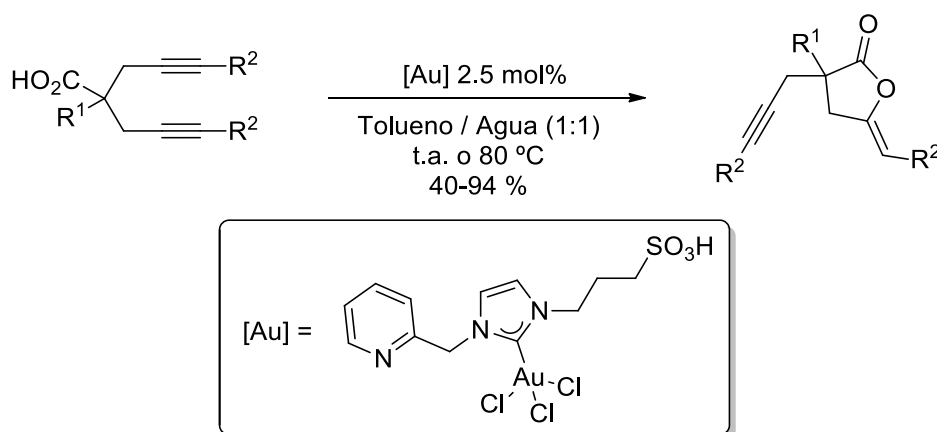


Esquema 1.34. Síntesis enantioselectiva de espirocetales.

¹²⁵ Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489–4492.

¹²⁶ a) Tlais, S. F.; Dudley, G. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 570–577. b) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Palmes, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121–124. c) Zhang, Y.; Xue, J.; Xin, Z.; Xie, Z.; Li, Y. *Synlett* **2008**, 940–944. d) Kim, S.; Kang, D.; Shin, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1899–1901. e) Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461–1464. f) Liu, B.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910.

Los ácidos carboxílicos son otro grupo funcional ampliamente estudiado para sintetizar *O*-heterociclos mediante reacciones de ciclación catalizadas por oro.¹²⁷ Por ejemplo, Cadierno *et al.* llevaron a cabo la síntesis de enol-lactonas empleando un novedoso complejo de oro soluble en agua (Esquema 1.35).¹²⁸ Este método representa uno de los pocos ejemplos descritos en la bibliografía en los que se emplea un catalizador activo y selectivo en agua para este tipo de transformación. Cabe destacar que, gracias a la solubilidad en agua del catalizador, este puede ser recuperado tras separar las fases y, reciclado hasta 10 veces sin perder efectividad.



Esquema 1.35. Síntesis de lactonas empleando un complejo de oro soluble en agua.

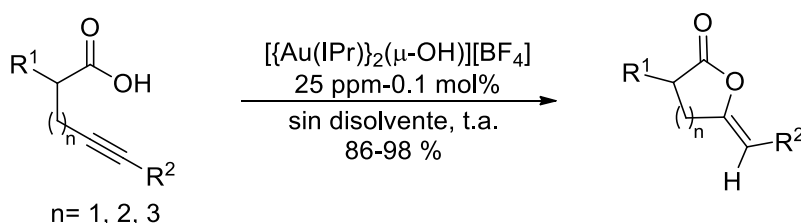
Resulta complicado predecir la selectividad en estas reacciones, puesto que hay que tener en cuenta diferentes factores como los efectos estéricos, los electrónicos y la naturaleza del nucleófilo. Cuando las ciclaciones se llevan a cabo empleando alquinos terminales, generalmente el ataque nucleofílico tiene lugar a través de un ataque selectivo a la posición interna del alquino. Sin embargo, cuando se trata de un alquino interno, la naturaleza de los sustituyentes juega un papel clave en la formación del producto final, favoreciéndose el ataque del nucleófilo a la posición del alquino con una menor densidad

¹²⁷ a) Kamimura, A.; Yamane, Y.; Yo, R.; Tanaka, T.; Uno, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7696–7702. b) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070–12071. c) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J. P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113.

¹²⁸ Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Díez, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2520–2523.

electrónica. Si la distribución electrónica entre los carbonos del triple enlace no es muy marcada, inicialmente se produce la ciclación siguiendo las directrices de Baldwin.¹²⁹ Por ello, el estudio y desarrollo de metodologías altamente selectivas para poder predecir el resultado de la ciclación es de gran interés.

En este contexto, el grupo del profesor Nolan ha descrito la síntesis de γ -, δ - y ϵ -lactonas por cicloisomerización electrofílica de ácidos alquinoicos empleando un catalizador de oro bimetálico.¹³⁰ Bajo estas condiciones, se ha podido obtener una amplia variedad de moléculas de manera altamente regio- y estereoselectiva (producto *exo*, forma *Z*). Además, este método cumple con algunos de los principios básicos de la química verde, como no requerir aditivos, poder llevarse a cabo en ausencia de disolvente y el uso de cantidades extremadamente pequeñas de catalizador (por debajo de 25 ppm) (Esquema 1.36).¹³¹



Esquema 1.36. Síntesis de γ -, δ - y ϵ -lactonas.

Otro ejemplo, en este caso con ésteres, es la síntesis de 1,4-oxazepan-7-onas en un paso de reacción partiendo de derivados de alquínilester ópticamente activos (Esquema 1.37).^{127a} Para ello, emplearon un catalizador de oro (I) y una sal de cobre, un par ya conocido por su efectividad en anteriores reacciones catalizadas por oro (I).¹³² Además,

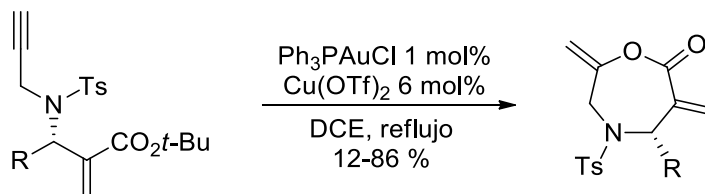
¹²⁹ Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8730–8741.

¹³⁰ a) Dupuy, S.; Gasperini, D.; Nolan, S. P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 6918–6921. b) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1238–1246.

¹³¹ Gasperini, D.; Maggi, L.; Dupuy, S.; Veenboer, R. M. P.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3857–3862.

¹³² Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5848–5852.

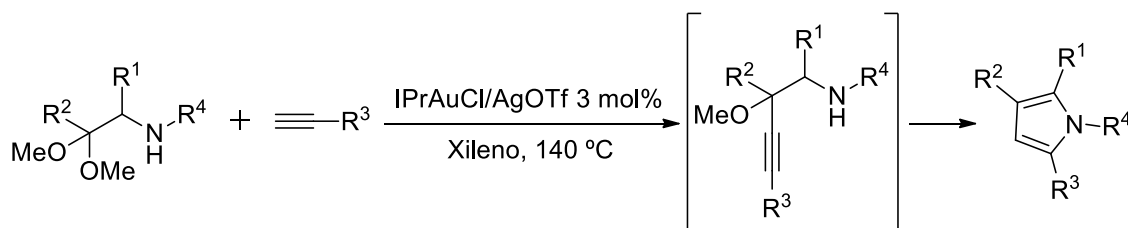
estos heterociclos pueden ser posteriormente modificados por la presencia de dos dobles enlaces terminales, y son precursores de compuestos naturales ópticamente activos.¹³³



Esquema 1.37. Síntesis de 1,4-oxazepan-7-onas.

c) Síntesis de *N*-heterociclos por ciclación catalizada por complejos de oro (I)

También encontramos diversos ejemplos de adiciones de *N*-nucleófilos a alquinos catalizadas por complejos de oro (I). Entre ellos, destaca la síntesis de pirroles por reacción en cascada, tras adición de un acetiluro de oro a un resto acetal, seguido de ciclación 5-*endo*-dig catalizada por oro (I) y aromatización (Esquema 1.38).¹³⁴



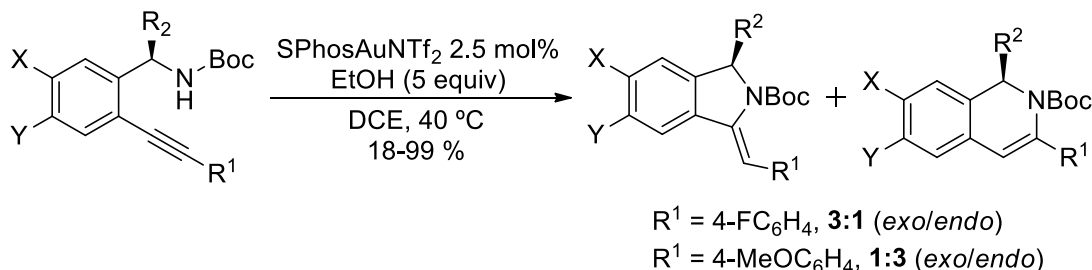
Esquema 1.38. Síntesis de pirroles sustituidos via hidroaminación intermolecular.

Las ciclaciones pueden ir vía 5-*exo*-dig o 6-*endo*-dig, en función de las posiciones relativas del alquino y el nucleófilo nitrogenado. Además, las características electrónicas de los sustituyentes que presenta el triple enlace son cruciales para la regioselectividad. De este modo, si los sustituyentes son electrodonadores, se suele favorecer la ciclación 6-*endo*-dig, mientras que si los sustituyentes que presenta el alquino son electroattractores

¹³³ a) Chen, Y.; Harmata, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4069–4071. b) Kubizna, P.; Špánik, I.; Kožíšek, J.; Szolcsányi, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2351–2355.

¹³⁴ Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948–4951.

predomina la ciclación 5-*exo*-dig. En el siguiente ejemplo se muestra la ciclación de *orto*-alquinilbencilcarbamatos en presencia de complejos de oro (I) (Esquema 1.39).¹³⁵



Esquema 1.39. Ciclación de *orto*-alquinilbencilcarbamatos.

Otros factores a tener en cuenta son los estéricos, ya que pueden jugar un papel fundamental a la hora de explicar la regioselectividad de estas transformaciones para la síntesis de *O* y *N*-heterociclos. Sin embargo, cuando se trata de la ciclación de alquinos terminales, debido a la mejor estabilización del carbocatión en la posición interna del alquino, lo más frecuente es que se obtenga el producto de ciclación 5-*exo*-dig.^{94a}

Otros grupos funcionales como los carbonatos,^{39h,136} carbamatos,¹³⁷ sulfóxidos,^{104b,138} ácidos borónicos¹³⁹ o similares,¹⁴⁰ también pueden actuar como nucleófilos en estas reacciones de adición intramolecular a triples enlaces activados por catalizadores de oro (I).

¹³⁵ Fustero, S.; Ibáñez, I.; Barrio, P.; Maestro, M. A.; Catalán, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832–835.

¹³⁶ a) Sun, N.; Chen, M.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4055–4067. b) Shin, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925–1926.

¹³⁷ a) Oppedisano, A.; Prandi, C.; Venturello, P.; Deagostino, A.; Goti, G.; Scarpi, D.; Occhiato, E. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11007–11016. b) Lee, E. S.; Yeom, H. S.; Hwang, J. H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503–3507. c) Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023–5026.

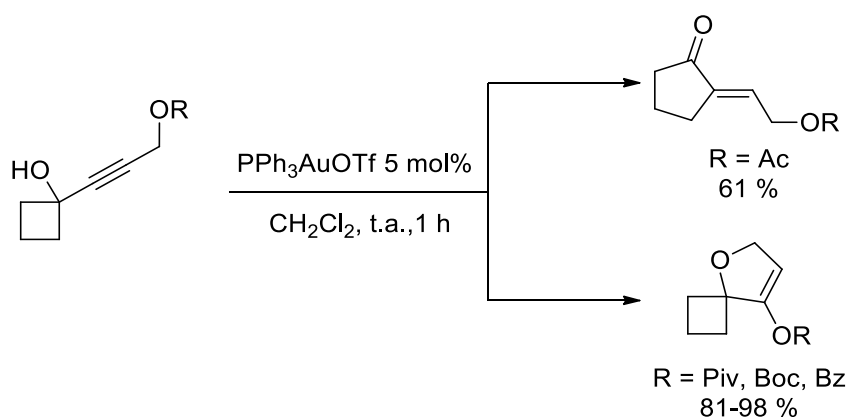
¹³⁸ Cuenca, A. B.; Montserrat, S.; Hossain, K. M.; Mancha, G.; Lledós, A.; Medio-Simón, M.; Ujaque, G.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906–4909.

¹³⁹ Körner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968–5969.

¹⁴⁰ a) Ma, Q.; Wang, Y.; Zhao, Y.; Liao, P.; Sun, B.; Bi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4999–5003. b) Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3789–3793. c) Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3715–3719. d) Wang, T.; Shi, S.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2337–2342.

d) Síntesis de *O*- y *N*-heterociclos por ciclación catalizada por complejos de oro (I) empleando ciclopropanos y ciclobutanos como sustratos de partida

Dentro de las adiciones intramoleculares a alquinos, los anillos de alquinilciclopropano y -ciclobutano han sido empleados como sustratos de partida en diversas reacciones.^{3c,123c,141} Un ejemplo de ello es la reacción de derivados de ciclobutanol en presencia de un catalizador de oro (I) donde en función del grupo protector que presente el grupo alcohol se produce o no un reordenamiento [3,3]. Así, cuando el grupo protector es un acetilo, se obtiene un derivado de ciclopentenona, mientras que, si el grupo protector es un grupo benzilo, Boc o pivaloilo, se obtiene un derivado de espirofurano (Esquema 1.40).¹⁴²

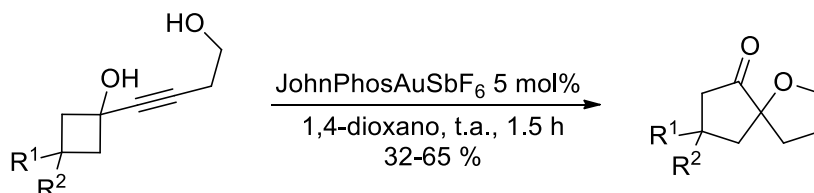


Esquema 1.40. Reacción de un alquinilciclobutanol en presencia de oro (I).

¹⁴¹ a) Yang, W.; Yu, Y.; Zhang, T.; Hansmann, M. M.; Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2037–2043. b) Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Yu, Y.; Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1329–1332. c) Barluenga, J.; Sigüeiro, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M.; Rodríguez, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10377–10381. d) Zhang, Y.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2556–2560. e) Barluenga, J.; Tudela, E.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2107–2110. f) Yang, C.; Lin, M.; Liao, H.; Liu, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2696–2699. g) Zhang, X.-M.; Tu, Y.-Q.; Jiang, Y.-J.; Zhang, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M. *Chem. Commun.* **2009**, 31, 4726–4728. h) Li, G.; Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6944–6945. i) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6704–6707. j) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9708–9709.

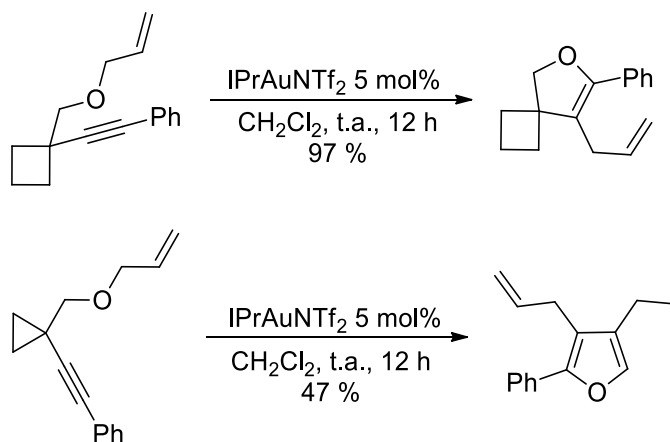
¹⁴² Yeom, H.-S.; Yoon, S.-J.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4817–4820.

Gracias al empleo de alquini-ciclobutanos, también se pudo llevar a cabo la síntesis de éteres espirocíclicos mediante un proceso en cascada de alcoxilación intramolecular seguido de una expansión de anillo (Esquema 1.41).¹⁴³



Esquema 1.41. Síntesis de éteres espirocíclicos.

Recientemente, Shi *et al.* han descrito el uso de un 1,7-enino que incluye un anillo de ciclobutano en su estructura en una reacción de cicloisomerización en presencia de un complejo de oro (I) para dar lugar al éter cíclico en el que se conserva el anillo de ciclobutano. Sin embargo, en este mismo trabajo, se describe la apertura del anillo de ciclopropano en las mismas condiciones de reacción, lo que pone de manifiesto el carácter único que presenta el anillo de ciclopropano cuando se coordina a un catión de oro (I) para dar lugar a la apertura del anillo en la reacción (Esquema 1.42).¹⁴⁴

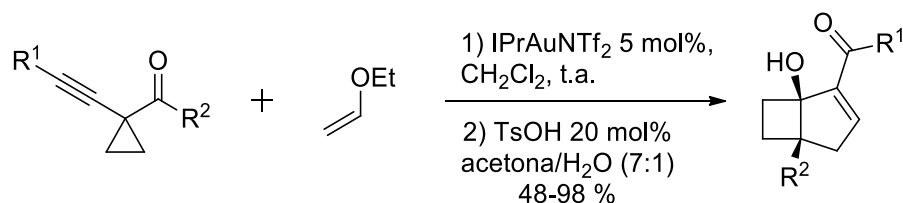


Esquema 1.42. Cicloisomerización catalizada por oro de alquini-ciclobutanos y -ciclopropanos.

¹⁴³ Kim, K.-D.; Yeom, H.-S.; Shin, S.; Shin, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5241–5247.

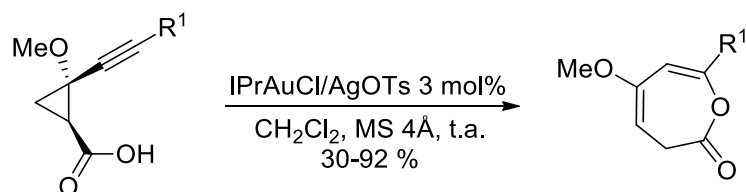
¹⁴⁴ Zang, W.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8126–8129.

En cuanto al empleo de ciclopropanos, Zhang *et al.* describieron la ciclación de un nucleófilo oxigenado con un derivado de ciclopropilalquino para la obtención de bicicloheptanos [3.2.0] (Esquema 1.43).^{141h}



Esquema 1.43. Adición sobre un ciclopropilalquino para la obtención de biciclo[3.2.0]heptenos.

Por otra parte, el grupo del profesor Enrique Aguilar describió un proceso en cascada para la formación de oxepin-2-onas¹⁴⁵ a través de una secuencia de adición nucleofílica intramolecular, de forma regioselectiva 6-*endo*, y posterior apertura del anillo de alquilciclopropano captodativo (ciclopropano “push-pull”).^{19a,146} Este proceso tiene lugar empleando IPrAuCl/AgOTs como sistema catalítico en condiciones estrictamente anhidras y a temperatura ambiente (Esquema 1.44).



Esquema 1.44. Síntesis de oxepin-2-onas.

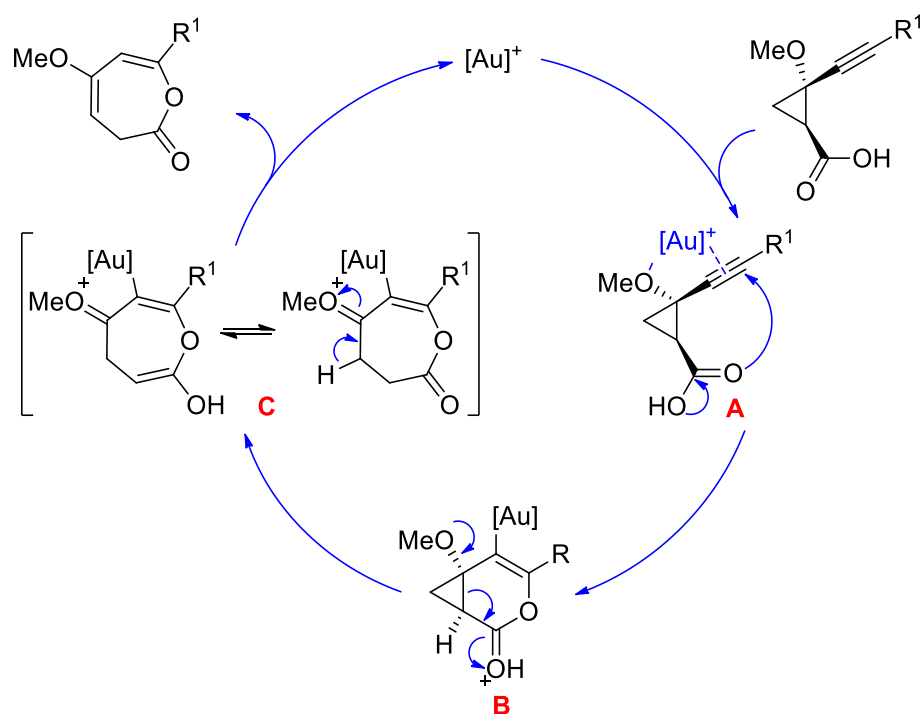
Estas condiciones de reacción se utilizaron con éxito, con una regioselectividad completa, en la obtención de derivados de oxepin-2-onas a partir de sustratos de partida con sustituyentes muy diversos: sustituyentes aromáticos con grupos electroattractores y

¹⁴⁵ Fernández-García, J. M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Pérez-Anes, A.; Aguilar, E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11185–11187.

¹⁴⁶ a) Pflästerer, D.; Dolbundalchok, P.; Rafique, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1383–1393. b) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.* **2013**, 3, 272–286. c) Lu, B.-L.; Dai, L.; Shi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3318–3339. d) Garayalde, D.; Nevado, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 767–780.

electrodonadores, anillos heteroaromáticos, sustituyentes alqueno y alquilo (primario, secundario y terciario), sin observar la formación de los correspondientes aductos 5-*exo*.

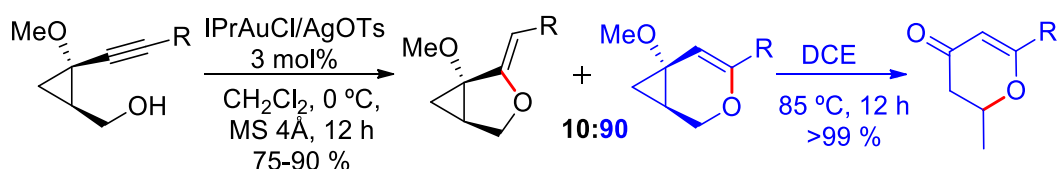
El mecanismo más probable para este proceso se inicia con la activación del triple enlace por complejación con el catalizador de oro (I) para formar el intermedio **A**. Posteriormente, se daría la adición nucleofílica regioselectiva 6-*endo*-dig del ácido carboxílico al triple enlace activado **A**, que se encuentra favorecida frente a la adición 5-*exo*-dig por la coordinación del metal al grupo metoxi, lo que conduciría al intermedio **B**, que por apertura del anillo de ciclopropano daría lugar al ciclo intermedio de siete miembros **C**, que tras protodesmetalación formaría el producto final y produciría la regeneración del catalizador (Esquema 1.45).



Esquema 1.45. Mecanismo propuesto para la obtención de oxepin-2-onas.

Aguilar y colaboradores describieron también reacciones de cicloisomerización catalizadas por complejos de oro (I) de alquenciliclopropanos sin carácter “push-pull”, en las

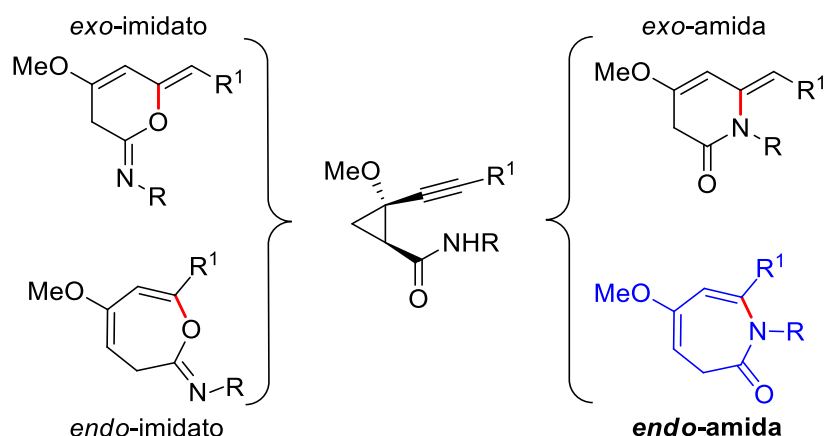
que actúa como nucleófilo un grupo hidroxilo, para dar lugar a oxabicyclo[4.1.0]heptenos de forma regioselectiva (Esquema 1.46).¹⁴⁷ Este proceso se iniciaría con el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo al triple enlace activado por el complejo de oro, para formar el intermedio que conduce a las especies oxabíciclicas, que tras protodesmetalación darían el producto final. Al emplear un alquinielciclopropano con un nucleófilo hidroxilo y que, por tanto, no presenta carácter “push-pull”, no tiene lugar la reacción en cascada que produce la apertura del ciclopropano para obtener el ciclo de 7 miembros, como sí sucede en el caso de los alquinielciclopropanos análogos que tienen un ácido carboxílico en su estructura. Además, estos oxabicyclo[4.1.0]heptenos pueden sufrir una reorganización térmica a 85 °C que proporciona dihidropiranos.



Esquema 1.46. Síntesis de oxabicyclo[4.1.0]heptenos y dihidropiranos.

Mediante el empleo de nucleófilos nitrogenados, el grupo del profesor Aguilar también sintetizó azepin-2-onas¹⁴⁷ de forma completamente regioselectiva, a través de procesos doblemente selectivos (*endo* frente a *exo* y amida frente a imidato) que daban lugar únicamente al producto *endo*-amida (Esquema 1.47). El nucleófilo empleado en este caso, un grupo amida, también confiere carácter “push-pull” al alquinielciclopropano, por lo que, al igual que en el caso de los derivados ácido carboxílico, se produjo la apertura del ciclopropano para dar lugar al heterociclo nitrogenado de 7 miembros.

¹⁴⁷ Fernández-García, J. M.; Garro, H. A.; Fernández-García, L.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Merino, I.; Aguilar, E. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3035–3051.



Esquema 1.47. Doble selectividad en la síntesis de azepin-2-onas.

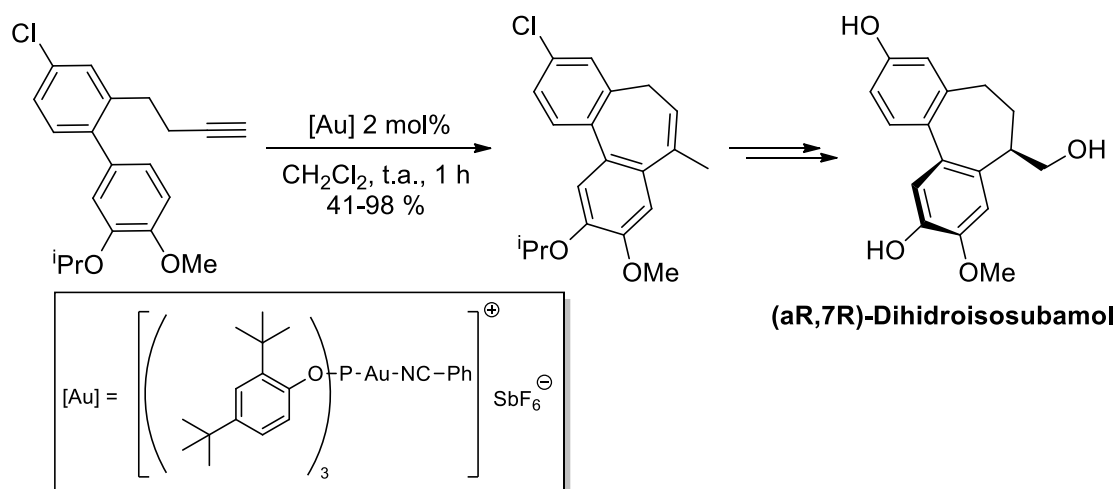
e) Adición de nucleófilos a Alquinos en Síntesis Totales

Como ya se ha hecho mención, las heterociclaciones catalizadas por complejos de oro (I) son en la actualidad una herramienta fundamental en el campo de la síntesis total.^{35b,94d,148} En la bibliografía podemos encontrar numerosos ejemplos de este tipo de transformaciones como pasos clave en la síntesis de compuestos naturales de interés. Un ejemplo de ello es la primera síntesis total del Dibenzocycloheptanoide (±)-dihidroisosubamol descrita por el grupo del profesor Hashmi en 2016.¹⁴⁹ Esta ruta sintética incluye como uno de los pasos clave la formación del núcleo de dibenzocyclohepteno, obtenido mediante una reacción de hidroarilación catalizada por oro (I) también descrita por el mismo grupo (Esquema 1.48).¹⁵⁰

¹⁴⁸ Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775.

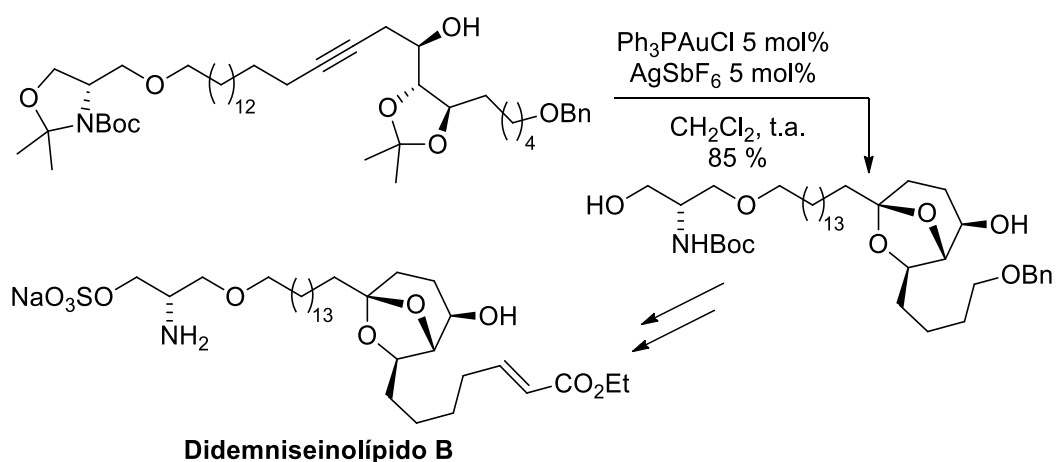
¹⁴⁹ Pflästerer, D.; Rudolph, M.; Yates, B. F.; Ariafard, A.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 866–874.

¹⁵⁰ a) Pflästerer, D.; Schumacher, S.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11585–11589.
b) Pflästerer, D.; Rettenmeier, E.; Schneider, S.; de Las Heras Ruiz, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6752–6755.



Esquema 1.48. Síntesis total del dibenzocicloheptanoide (\pm)-dihidroisosubamol.

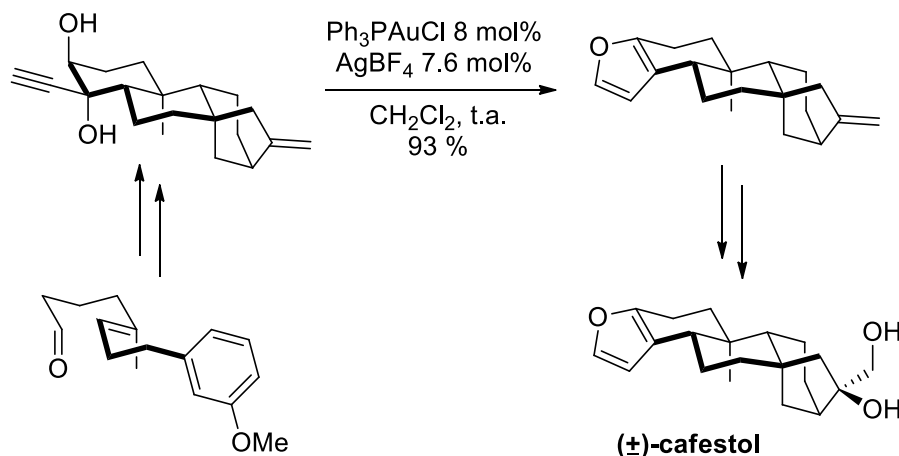
Otro ejemplo de la importancia que tiene la química del oro en la síntesis de productos naturales es la síntesis de Didemniseinolípido B, en la que la cicloisomerización 6-*endo*-dig de un alquínol en presencia de oro (I) se considera el paso clave para la construcción del esqueleto de acetal bicíclico (Esquema 1.49).¹⁵¹



Esquema 1.49. Síntesis del Didemiseinolípido B.

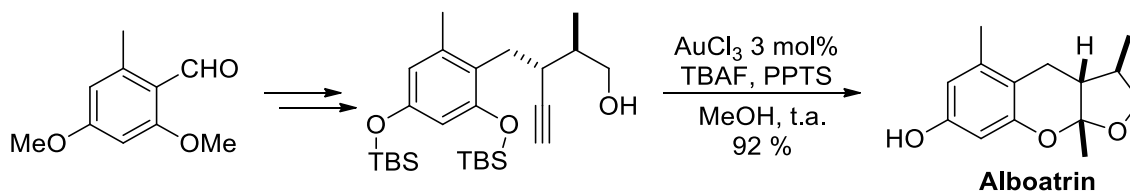
¹⁵¹ Das, S.; Induvadana, B.; Ramana, C. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1881–1896.

También mediante la ciclación catalizada por oro de un alquino, se llevó a cabo la formación del anillo de furano del (\pm)-cafestol¹⁵² en las últimas etapas de la ruta sintética. Esta estructura se obtuvo mediante cicloisomerización intramolecular 5-*endo*-dig seguida de deshidratación (Esquema 1.50).



Esquema 1.50. Síntesis del (\pm)-cafestol.

El grupo de Sarkar describió en 2013¹⁵³ la síntesis del Alboatrin,¹⁵⁴ un producto natural que se aísla del hongo *Verticillium albo-atrum* y que muestra potencial actividad contra diversas enfermedades neurológicas. En esta ruta sintética, se empleó una reacción de ciclación catalizada por oro como etapa final (Esquema 1.51).



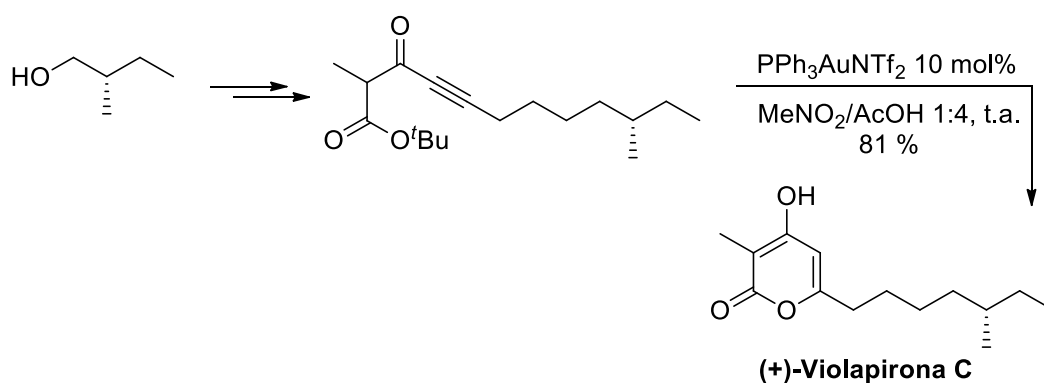
Esquema 1.51. Síntesis total del Alboatrin.

¹⁵² Zhu, L.; Luo, J.; Hong, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2162–2165.

¹⁵³ Panda, B.; Sarkar, T. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2413–2421.

¹⁵⁴ Ichihara, A.; Nonaka, M.; Sakamura, S.; Sato, R.; Tajimi, A. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 27–30.

Un año más tarde, Won *et al.* describieron la síntesis de la Violapirona C, una α -pirona tri-sustituida que fue aislada por primera vez del *Streptomyces violascens*, el cual muestra diversas actividades biológicas, como antibacteriana, citotóxica y otras relacionadas con la progresión y metástasis del cáncer.¹⁵⁵ La síntesis total de este producto natural se llevó a cabo mediante una ruta de 10 etapas, en la que el último paso consistió en una ciclación catalizada por oro (I) que da lugar a la Violapirona C con un rendimiento del 81 % (Esquema 1.52).¹⁵⁶



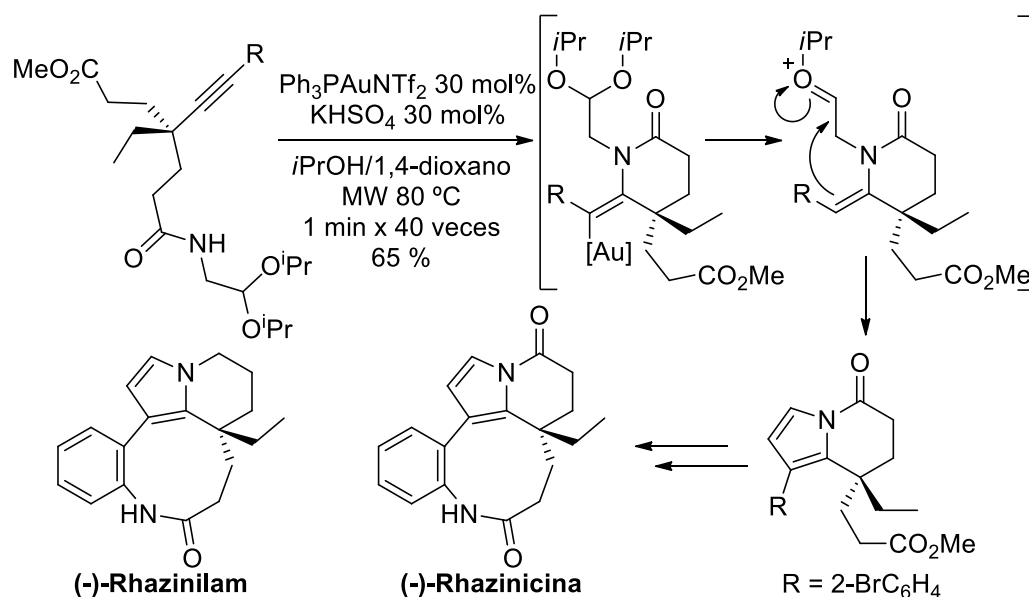
Esquema 1.52. Síntesis total de la (+)-violapirona C.

Así mismo, encontramos diferentes ejemplos en la bibliografía que emplean nucleófilos nitrogenados, como la síntesis de (-)-rhazinicine y (+)-rhazinilam,¹⁵⁷ en la que se recurre a un proceso de ciclación en cascada catalizado por complejos de oro (I). Esta transformación transcurre a través de la adición nucleofílica intramolecular 6-*exo*-dig del nitrógeno de la amida al triple enlace activado para formar el esqueleto de indolizina altamente sustituido (Esquema 1.53).

¹⁵⁵ Zhang, J.; Jiang, Y.; Cao, Y.; Liu, J.; Zheng, D.; Chen, X.; Han, L.; Jiang, C.; Huang, X. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2126–2130.

¹⁵⁶ Lee, J. S.; Shin, J.; Shin, H. J.; Lee, H.-S.; Lee, Y.-J.; Lee, H.-S.; Won, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4472–4476.

¹⁵⁷ Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168–7171.



Esquema 1.53. Síntesis de (-)-Rhazinicina y (-)-Rhazinilam.

Como se ha visto, los catalizadores de oro son capaces de llevar a cabo diferentes transformaciones, al mostrar propiedades a menudo superiores a otros metales. Además, los complejos de oro tienen un gran impacto en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que puedan ser empleados como herramientas en la síntesis orgánica, siendo especialmente prometedor el futuro de estos catalizadores en el desarrollo de la síntesis asimétrica.⁹⁵

1.2.1.3. CICLACIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO EN PRESENCIA DE IODO

En la bibliografía se han descrito algunos ejemplos de procesos catalizados por oro en presencia de fuentes de iodo electrofílicas. Empleando este tipo de transformaciones, se pueden obtener los productos que se formarían de manera habitual en las reacciones catalizadas por complejos de oro, pero en este caso incluyendo un átomo de iodo en la estructura final. En primer lugar, se produciría la activación del triple enlace por parte del complejo de oro (I), seguida del ataque del nucleófilo, lo que genera un intermedio vinil-oro, que en lugar de sufrir un proceso de protodesmetalación, sería atrapado por el iodo

electrófilo (u otros electrófilos) para incorporar I en lugar de H.^{39f-g,158} La incorporación de un átomo de yodo en la estructura final es de gran importancia, ya que permite una mayor funcionalización del esqueleto central empleando reacciones clásicas, como los acoplamientos catalizados por paladio.^{61a,159} En la siguiente figura podemos ver de forma esquemática las diferentes vías por las que se desarrollaría la reacción en función del electrófilo empleado: complejos de oro (Figura 1.16a), yodo (Figura 1.16c), o ambos (Figura 1.16b).

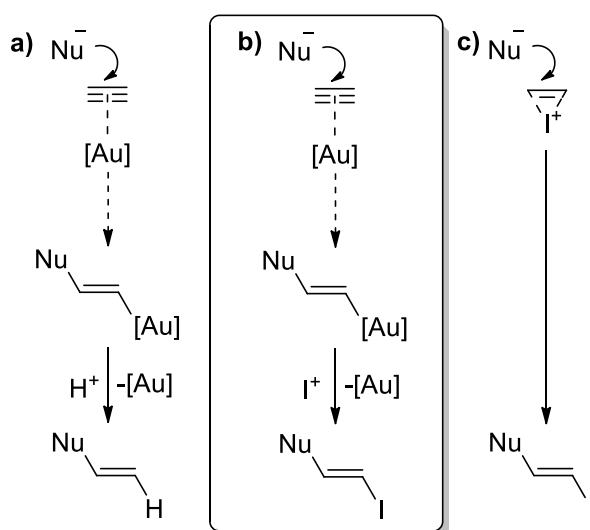


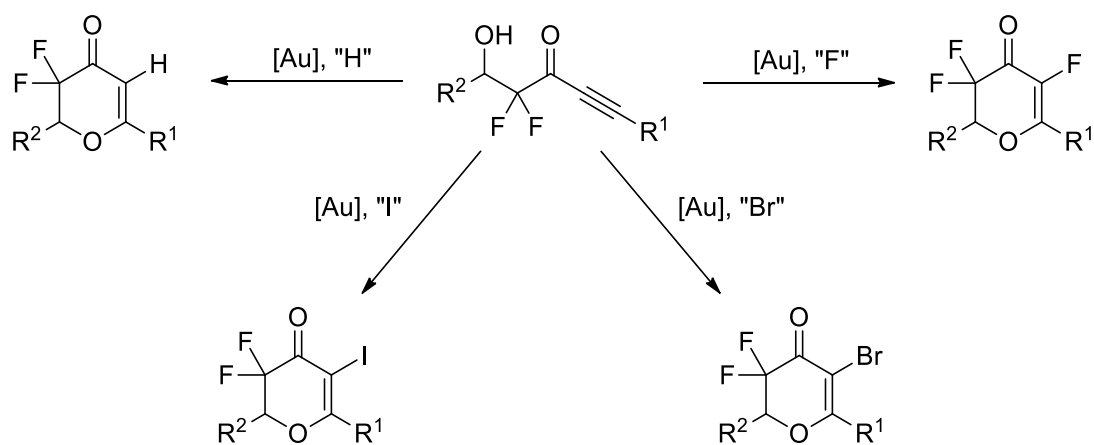
Figura 1.16. Activación de alquinos en presencia de complejos de oro, complejos de oro en presencia de yodo y yodo electrófilo.

Un ejemplo de ello, es la reacción de alcoxilhalogenación catalizada por complejos de oro de β -hidroxi- α,α -difluoroquinonas descrita por el grupo de la profesora Gouverneur en el año 2008 (Esquema 1.54).¹⁶⁰ Esta reacción es el primer ejemplo en el que se ha visto que la catálisis con oro es compatible con fuentes electrofílicas de flúor.

¹⁵⁸ Chen, C.-C.; Chen, C.-M.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4704–4711.

¹⁵⁹ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.

¹⁶⁰ Schuler, M.; Silva, F.; Bobbio, C.; Tessier, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930.



Esquema 1.54. Reacción de alcoxihalogenación catalizada por complejos de oro.

1.3. OBJETIVOS

El estudio de nuevas metodologías que permitan la síntesis selectiva y eficiente de moléculas complejas es en la actualidad uno de los objetivos principales dentro de la Química Orgánica. En este contexto, el desarrollo de nuevas estrategias basadas en ciclaciones electrofílicas que impliquen la activación de enlaces múltiples C–C ha supuesto una revolución en los métodos de síntesis y se ha empleado eficazmente para la preparación de compuestos de interés médico o farmacológico, así como para el desarrollo de nuevos materiales y procesos industriales. Por otra parte, los anillos de ciclobutano y ciclopropano son estructuras presentes en la naturaleza y, en consecuencia, el desarrollo de nuevas metodologías para su obtención es de gran importancia para los químicos.

Basándonos en los antecedentes anteriores, el objetivo principal de este capítulo es el estudio y desarrollo de nuevas estrategias de ciclación de alquini-ciclobutanos, en presencia de diferentes electrófilos, para la síntesis de heterociclos. Cabe esperar que el estudio de estas reacciones permita el acceso a sistemas heterocíclicos complejos de manera eficiente y en condiciones suaves de reacción, difícilmente accesibles mediante otros métodos, mediante el empleo como principales fuentes electrofílicas diferentes complejos de oro (I) y agentes iodantes. En menor medida, también se estudiarán las reacciones de ciclación de alquini-ciclopropanos en presencia de catalizadores de oro (I) y fuentes electrofílicas de iodo que no hayan sido exploradas hasta el momento.

La estructura general que presentarán estos sustratos será la que se muestra a continuación (Figura 1.17). Estas estructuras altamente funcionalizadas poseerán diferentes nucleófilos, como alcoholes, ácidos carboxílicos o amidas.

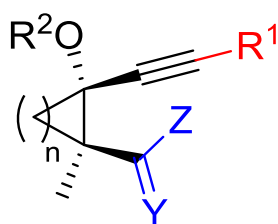


Figura 1.17. Estructura general de los alquini-ciclobutanos y -ciclopropanos.

Se pretende emplear una estrategia divergente en la que, a partir de un precursor común, se acceda de un modo controlado a diferentes estructuras, gracias a la posibilidad de dirigir la regioselectividad del proceso a la formación del producto de ciclación 5-*exo* o al 6-*endo*. Así, se podrían conseguir derivados bicíclicos como derivados de metilintetrahidrofurano y dihidropirano fusionados a ciclobutano a partir de un precursor alquini-ciclobutano con un apéndice hidroxilo (Figura 1.18).

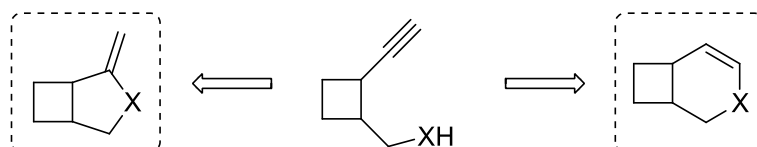


Figura 1.18. Posibles estructuras bicíclicas a partir del alquini-ciclobutano común.

Este tipo de estrategias divergentes supone un reto para los químicos orgánicos que ofrece grandes oportunidades para aumentar el “espacio químico” y facilitar el descubrimiento de nuevos fármacos.¹⁶¹

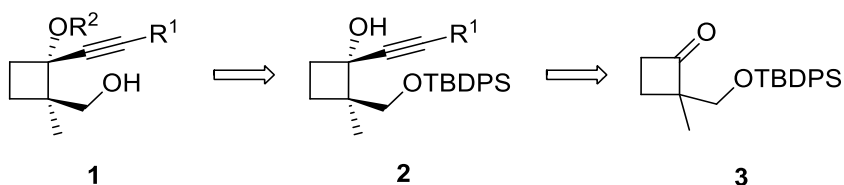
¹⁶¹ a) Lee, Y.-C.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5212–5226. b) Uraguchi, D.; Shibasaki, R.; Tanaka, N.; Yamada, K.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4732–4736. c) Conway, J. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 135–138. d) Deng, Y.; Massey, L. A.; Rodríguez Núñez, Y. A.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12292–12296. e) Cheng, Q.-Q.; Lankelma, M.; Wherritt, D.; Arman, H.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9839–9842. f) Zhou, Z.; Wang, Z.-X.; Zhou, Y.-C.; Xiao, W.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 590–594. g) Griffin, J. D.; Cavanaugh, C. L.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2097–2100. h) Wei, Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2515–2524. i) Mahatthananchai, J.; Dumas, A. M.; Bode, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10954–10990.

1.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.4.1. SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA

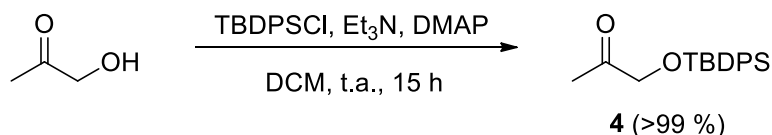
1.4.1.1. SÍNTESIS DE ALQUINILCICLOBUTANOS CON UN GRUPO HIDROXILO

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de los alquinilciclobutanos con un resto hidroxilo que serán empleados como sustratos de partida en las reacciones de ciclación electrofílica. Para ello, realizamos el siguiente esquema retrosintético (Esquema 1.55), que parte de la ciclobutanona **3** previamente descrita en la bibliografía.¹⁶²



Esquema 1.55. Ruta sintética propuesta para la síntesis de alquinilciclobutanos.

Para sintetizar el derivado de ciclobutanona **3**, partimos de hidroxiacetona, disponible comercialmente. Tras protección con cloruro de *tert*-butildifenilsilano en presencia de 4-(dimetilamino)piridina y trietilamina como bases, empleando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, se obtuvo el producto **4** de forma cuantitativa (Esquema 1.56).



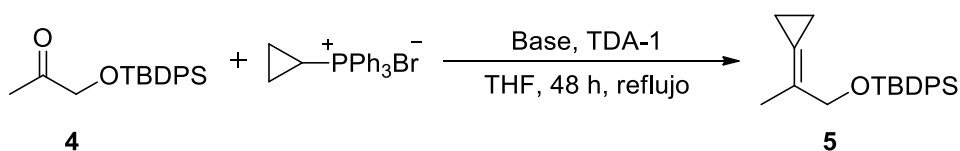
Esquema 1.56. Protección de la hidroxiacetona.

A continuación, se llevó a cabo la introducción de un grupo metilenciclopropilo mediante reacción de Wittig empleando las condiciones descritas en la bibliografía para la

¹⁶² a) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1979–1982. b) Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707–1712.

obtención del compuesto **5** (Tabla 1.1). Estas condiciones consistieron en hacer reaccionar bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio con hidruro sódico en THF a 62 °C durante 10 horas para preformar el iluro, y a continuación, añadir el compuesto **4** disuelto en THF gota a gota, y continuar agitando 1 hora más para obtener el derivado **5**.^{162a} Sin embargo, bajo estas condiciones no tuvo lugar la formación del producto deseado, recuperando únicamente el material de partida (entrada 1). Empleando otras condiciones también descritas en la bibliografía, en las que se emplea un agente de transferencia de fase (TDA-1, tris(3,6-dioxaheptil)amina) en cantidad catalítica para facilitar la disolución del iluro preformado en el medio de reacción,^{162b} tan solo se consiguieron trazas del producto **5** y se recuperó material de partida (entrada 2).

Tabla 1.1. Optimización de la reacción de Wittig.



Entrada	Sal de fosfonio	Base	TDA-1	[THF]	Rdto.
1	1.1 equiv	NaH 1.1 equiv	-	0.06 M	-
2	2.0 equiv	NaH 2.0 equiv	0.1 equiv	0.06 M	Trazas
3	2.0 equiv	NaH 2.0 equiv	0.2 equiv	0.22 M	10 %
4	1.40 equiv	<i>t</i> BuOK 1.5 equiv	0.2 equiv	0.06 M	30 %
5	1.40 equiv	<i>t</i> BuOK 1.5 equiv	1.0 equiv	0.22 M	44 %
6	1.87 equiv	<i>t</i> BuOK 2.0 equiv	1.0 equiv	0.22 M	70 %
7	2.34 equiv	<i>t</i> BuOK 2.5 equiv	0.2 equiv	0.22 M	72 %
8	2.34 equiv	<i>t</i> BuOK 2.5 equiv	1.0 equiv	0.22 M	>99 %

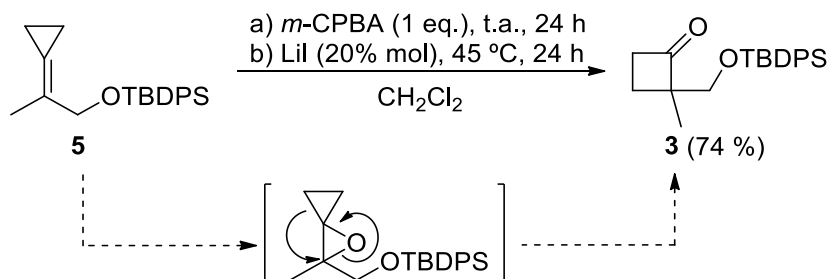
Por ello, se procedió a realizar una optimización de las condiciones de reacción, estudiando el empleo de diferentes bases (hidruro sódico y *tert*-butóxido potásico) y de distintas cantidades de las mismas. También se analizó el uso de diferentes cantidades de la sal de bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio, y diferentes concentraciones del disolvente.

Además, se examinó la reacción en presencia y ausencia de TDA-1. En la Tabla 1.1 se reflejan las condiciones de reacción más relevantes empleadas durante la optimización y los resultados obtenidos en cada caso.

Al emplear como base hidruro sódico y aumentar la cantidad de catalizador de transferencia de fase hasta 0.2 equivalentes de TDA-1, así como la concentración de THF hasta 0.22 M, el rendimiento de la reacción tan solo llegó a un 10 % (entrada 3). En cambio, cuando se llevó a cabo la reacción empleando como base *tert*-butóxido potásico en lugar de hidruro sódico, y se emplearon 0.2 equivalentes de TDA-1, se consiguió aumentar el rendimiento hasta un 30 % (entrada 4). En vista de estos resultados, se decidió que la base más adecuada para la reacción era el *tert*-butóxido potásico. Entonces, empleando dicha base, aumentamos la concentración del disolvente y la cantidad de TDA-1 hasta un equivalente (entradas 5 y 6). Bajo estas condiciones, se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción hasta el 70 % (entrada 6). Si se empleaba una cantidad mayor tanto de base como de sal de fosfonio, pero utilizando 0.2 equivalentes de TDA-1, el rendimiento se mantenía en un 72 % (entrada 7). Por ello, aunamos las condiciones de las entradas 6 y 7, empleando 2.34 equivalentes de bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio, en presencia de 2.5 equivalentes de base y 1 equivalente de TDA-1, con tetrahidrofurano (0.22 M) a reflujo durante 48 horas (entrada 8), y de este modo conseguimos obtener el compuesto **5** de manera cuantitativa.

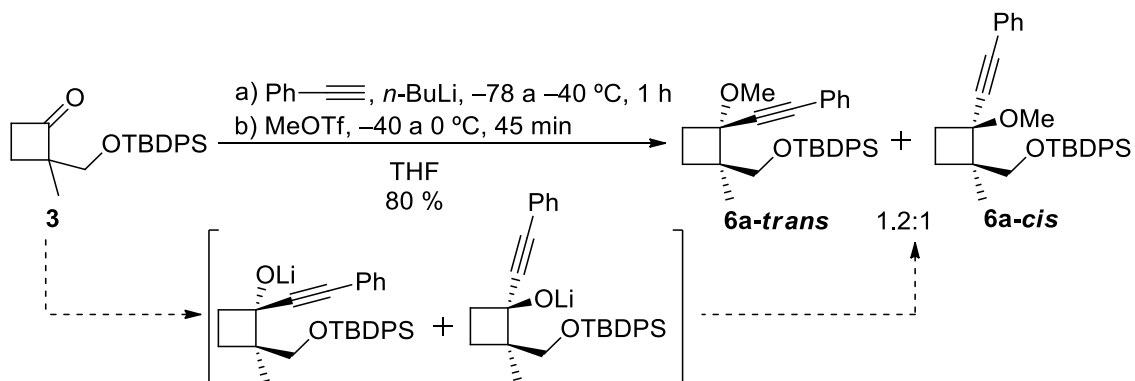
Una vez obtenidas las condiciones óptimas para la síntesis de **5**, se procedió a la formación de la ciclobutanona **3** mediante reacción de epoxidación y posterior reordenamiento 1,2. Para ello, en un primer lugar se llevaron a cabo ambas reacciones de forma individual, obteniendo un rendimiento del 63 % (dos etapas), si bien posteriormente se comprobó que se obtenía con un mejor rendimiento si ambas reacciones se realizaban en un único paso, ya que la elaboración del primer paso de reacción suponía una pequeña pérdida de rendimiento debido a la inestabilidad del epóxido formado. En consecuencia, se inició este proceso mediante reacción del compuesto **5** con 1 equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico, empleando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera inerte. Una vez observada la desaparición del sustrato de partida en TLC, se añadió un 20 mol% de ioduro de litio y se llevó la mezcla a reflujo durante

24 horas. De este modo se obtuvo la ciclobutanona **3** con un rendimiento del 74 % en dos pasos (Esquema 1.57).



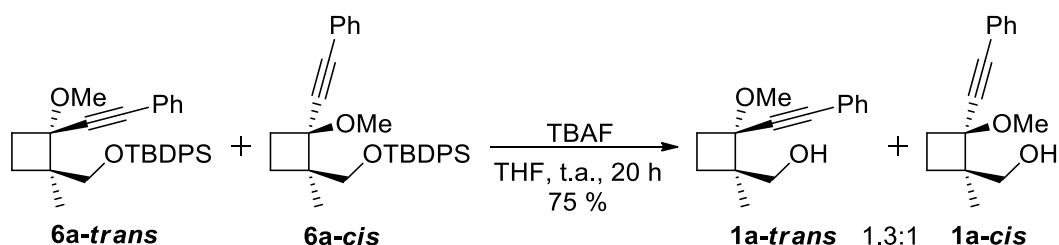
Esquema 1.57. Síntesis de la ciclobutanona **3**.

A partir de la ciclobutanona **3**, y siguiendo la ruta sintética planteada en el Esquema 1.55, en primer lugar, llevamos a cabo la síntesis del sustrato de partida modelo con un sustituyente fenilo en el triple enlace. Para ello, se hizo reaccionar fenilacetileno en presencia de *n*-butillitio a -78 °C durante 1 hora y empleando THF anhidro como disolvente. A continuación, se añadió el compuesto **3** disuelto en THF y se agitó durante 1 hora elevando la temperatura hasta -40 °C. Entonces se adicionó triflato de metilo al medio de reacción para metilar el alcóxido propargílico formado en la adición, manteniéndose la reacción con agitación a 0 °C hasta la completa desaparición del sustrato de partida. Así, se obtuvo una mezcla diastereomérica de los productos **6a-trans** y **6a-cis** en proporción 1.2:1, respectivamente, con un rendimiento total del 80 % (Esquema 1.58).



Esquema 1.58. Síntesis de los diastereoisómeros **6a-trans** y **6a-cis**.

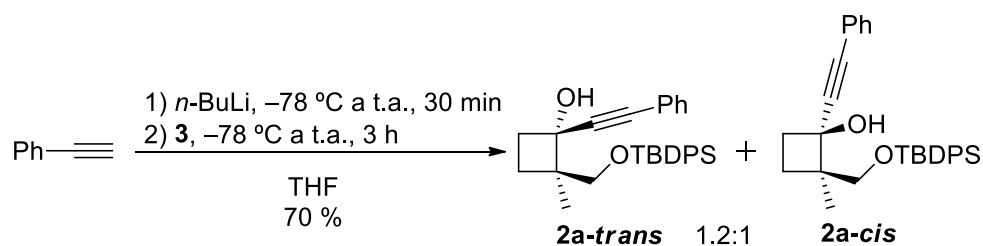
Como último paso de la ruta sintética, se llevó a cabo la desprotección de la mezcla diastereomérica de **6a** mediante el uso de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a temperatura ambiente. De este modo, se obtuvo una mezcla de alcoholes **1a-trans** y **1a-cis** en proporción 1.3:1 y con un rendimiento del 75 % (Esquema 1.59).



*Esquema 1.59. Desprotección de los alcoholes para obtener **1a-trans** y **1a-cis**.*

Una vez obtenida esta mezcla de alcoholes **1a**, se procedió a su separación mediante columna cromatográfica, pero el hecho de que ambos compuestos tengan un R_f muy parecido dificultó mucho el proceso, por lo que no se pudieron obtener los alcoholes de forma aislada. Por ello, tras analizar en TLC los R_f de ambos diastereoisómeros durante las diferentes etapas de la síntesis, se decidió llevar a cabo su separación tras la adición del acetileno a la ciclobutanona **3**, puesto que en este paso es donde se observa una mayor diferencia de R_f entre ambos. Por tanto, el paso de metilación se realizó en una etapa posterior de forma individual para cada uno de los alcoholes.

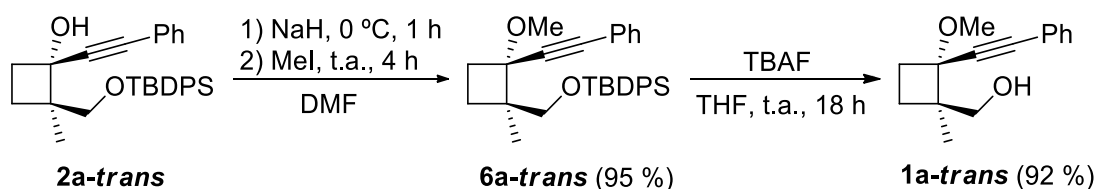
Así, se hizo reaccionar fenilacetileno con *n*-butillitio en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió la ciclobutanona **3** disuelta en THF gota a gota a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del sustrato de partida, dando lugar a los alcoholes **2a-trans** y **2a-cis** en proporción 1.2:1, respectivamente. En este punto, se consiguió el aislamiento de ambos diastereoisómeros con gran éxito, obteniendo el isómero **2a-trans** con un rendimiento del 38 % y el isómero **2a-cis** con un 32 % (Esquema 1.60).



Esquema 1.60. Síntesis de los alcoholes **2a-trans** y **2a-cis**.

Como la ciclación electrofílica de los productos de partida debería tener lugar únicamente en el diastereoisómero **2-trans**, en el que el triple enlace y el alcohol primario se encuentran en posición *cis* respectivamente, se llevaron a cabo varias pruebas para tratar de aumentar la proporción de este isómero. Para ello, se adicionaron diferentes aditivos, como CeCl_3 , TiCl_4 y TMEDA, al medio de reacción, pero en ningún caso se obtuvo una mejoría significativa en la proporción del isómero deseado.

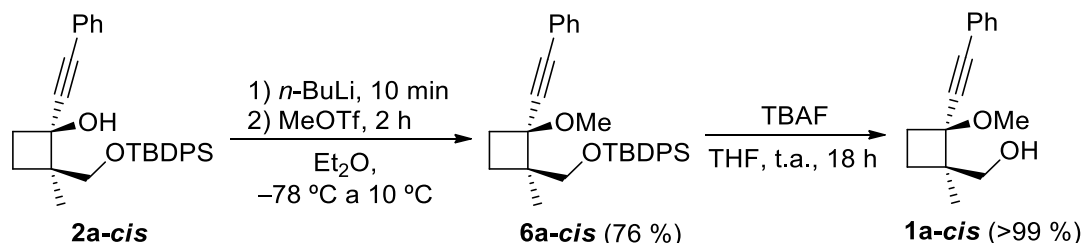
A continuación, se llevaron a cabo las reacciones de metilación de los alcoholes propargílicos **2a-trans** y **2a-cis**. En primer lugar, se hizo reaccionar el alcohol **2a-trans** con hidruro sódico y yoduro de metilo en dimetilformamida, para obtener el compuesto **6a-trans** con un rendimiento del 95 %, que tras la subsiguiente desprotección empleando TBAF en THF, dio lugar al alcohol final **1a-trans** con un rendimiento del 92 % (Esquema 1.61).



Esquema 1.61. Reacción de metilación y desprotección para la obtención de **1a-trans**.

En cuanto al compuesto **2a-cis**, la reacción de metilación del alcohol propargílico no pudo llevarse a cabo empleando NaH y MeI, ya que, en estas condiciones, el rendimiento de la reacción fue muy bajo, al dar lugar a la formación de subproductos. Por ello, se realizó la reacción en presencia de triflato de metilo y *n*-butillitio a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en éter dietílico, para obtener el compuesto **6a-cis** con un rendimiento del 76 %. Seguidamente, se llevó a cabo la

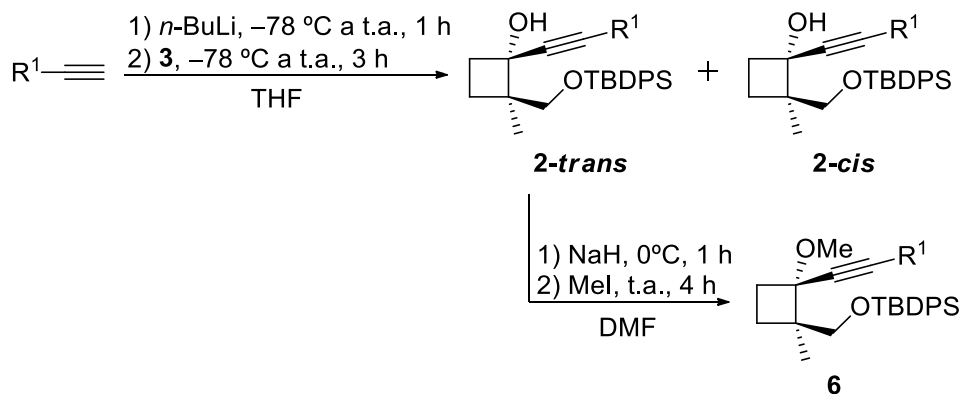
desprotección del alcohol primario empleando las mismas condiciones que para el otro isómero, dando lugar al alcohol **1a-cis** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.62).

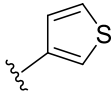
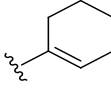


Esquema 1.62. Síntesis del alcohol **1a-cis** por metilación y posterior desprotección de **2a-cis**.

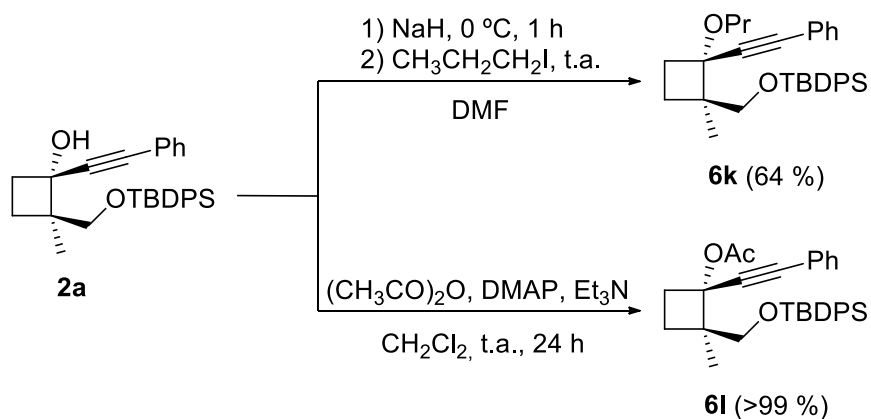
Una vez obtenidas las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la formación de los alcoholes **1a**, se llevó a cabo la síntesis de una familia de análogos al mismo variando el sustituyente del grupo alquínico. Al igual que en el caso del sustrato modelo **1a**, se comenzó con la adición de los diferentes acetilenos sobre la ciclobutanona **3** y, tras aislar los respectivos isómeros *trans*, se llevaron a cabo las reacciones de metilación de los correspondientes alcoholes propargílicos **2**, para obtener los derivados **6**. Los rendimientos de ambas reacciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1.2. Rendimientos de las reacciones de metilación y desprotección.



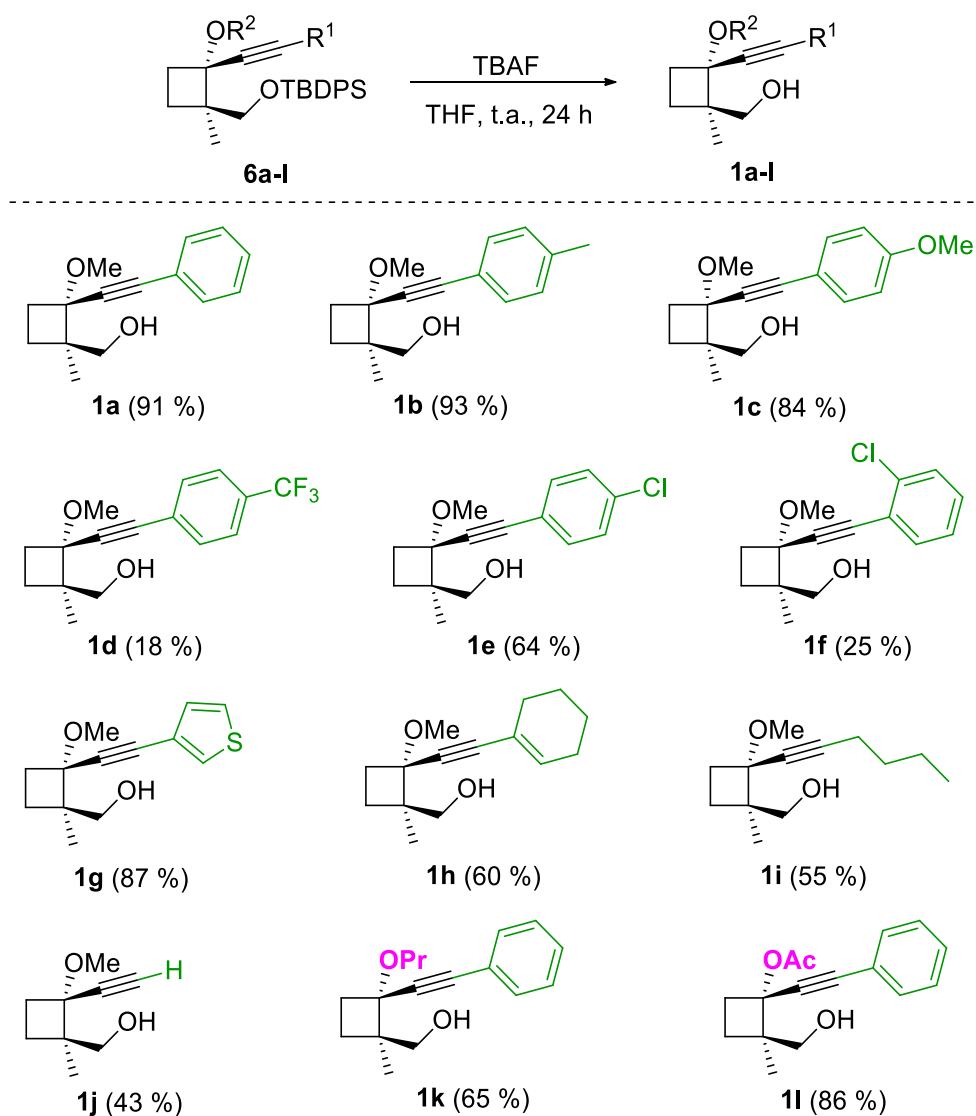
Entrada	Derivado	R ¹	Rdto. <i>2-trans</i>	Rdto. 6
1	a	C ₆ H ₅	58 %	95 %
2	b	4-MeC ₆ H ₄	45 %	57 %
3	c	4-MeOC ₆ H ₄	63 %	76 %
4	d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	No aislado	33 % (dos etapas)
5	e	4-ClC ₆ H ₄	50 %	34 %
6	f	2-ClC ₆ H ₄	46 %	23 %
7	g		41 %	86 %
8	h		58 %	59 %
9	i	-(CH ₂) ₃ CH ₃	46 %	56 %
10	j	-TIPS	30 %	52 %

Adicionalmente, se llevó a cabo la preparación de dos derivados con grupos alcoxilo más voluminosos que el grupo metoxilo en posición propargílica. Para ello, se empleó como sustrato de partida el derivado **2a-trans**, con un sustituyente fenilo en el triple enlace. Mediante el mismo procedimiento empleado para la síntesis de los productos **6a-j**, se preparó el derivado **6k** por reacción del sustrato de partida en presencia de hidruro sódico y 1-iodopropano en dimetilformamida (Esquema 1.63). Por otra parte, se obtuvo el producto **6l** por reacción del sustrato **2a-trans** con anhídrido acético, en presencia de DMAP y Et₃N empleando diclorometano como disolvente. Este nuevo derivado se sintetizó con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.63).



Esquema 1.63. Síntesis de los derivados **6k** y **6l**.

Finalmente, se llevaron a cabo las desprotecciones de los alcoholes primarios de todos los derivados **6**. Para ello, se utilizaron las condiciones generales descritas anteriormente, en las que se emplea TBAF en THF a temperatura ambiente para la obtención de los alcoholes finales **1** con rendimientos que van de moderados a buenos (Esquema 1.64).



Esquema 1.64. Síntesis y estructuras de los derivados **1a-l**.

Cabe mencionar el bajo rendimiento del producto **1d**, debido a la obtención en el medio de reacción de los productos de ciclación *6-endo* y *5-exo*. Su formación está favorecida por la gran densidad de carga que retira del triple enlace el sustituyente aromático fuertemente electroatrayente y el uso para la reacción de desprotección de TBAF que tiene propiedades

de ácido de Lewis. En estas condiciones se favorece la ciclación electrofílica del sustrato aunque con una baja selectividad, obteniendo los sustratos **7d** y **8d** en proporción equimolecular (Figura 1.19).

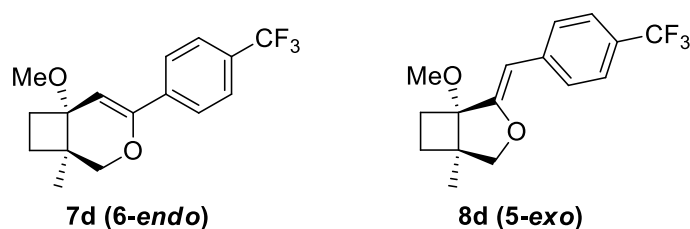
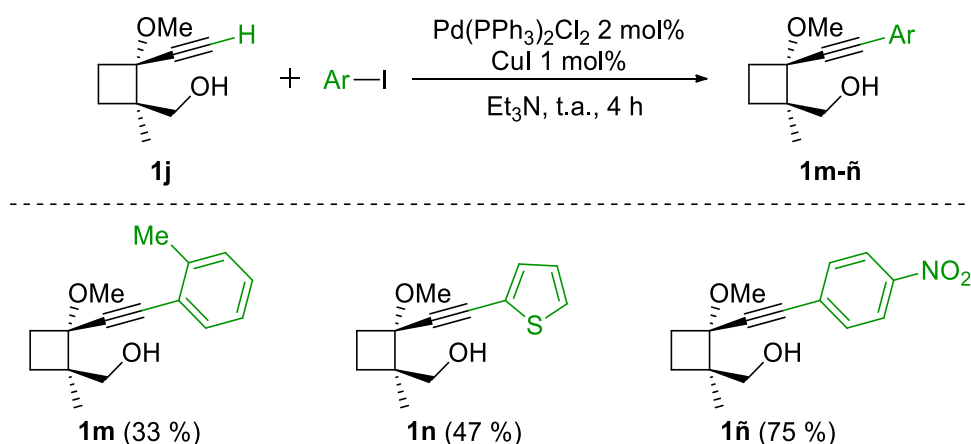


Figura 1.19. Productos obtenidos por ciclación del sustrato **1d** en la desprotección del alcohol.

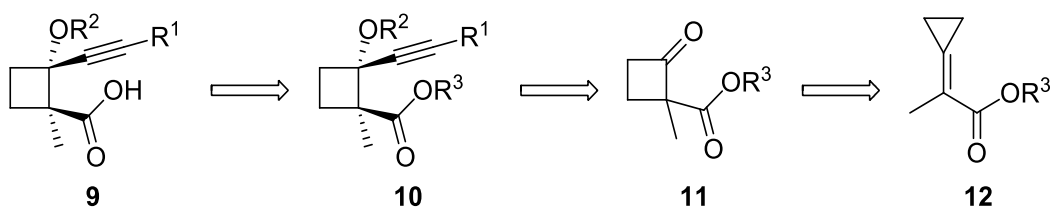
Además, en la reacción de desprotección anterior, el sustrato de partida **6j**, que presenta un sustituyente triisopropilsililo en el triple enlace, sufre la desprotección tanto del alcohol como del triple enlace, obteniendo el derivado **1j** con un alquino terminal. Esto permite que el sustrato sea fácilmente funcionalizable mediante reacción de Sonogashira, lo que simplifica la síntesis de nuevos derivados de alquini-ciclobutano. Así, por reacción de Sonogashira sobre el sustrato **1j**, se llevó a cabo la síntesis de tres nuevos derivados empleando distintos compuestos aromáticos iodados (Esquema 1.65). La reacción fue catalizada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ y CuI, en trietilamina a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte en 4 horas. En la siguiente figura se muestran los alcoholes obtenidos mediante este procedimiento **1m-n** y sus respectivos rendimientos.



Esquema 1.65. Síntesis de los alcoholes 1m-ñ a partir del alquino terminal 1j.

1.4.1.2. SÍNTESIS DE ALQUINILCICLOBUTANOS CON UN GRUPO ÁCIDO CARBOXÍLICO Y DERIVADOS

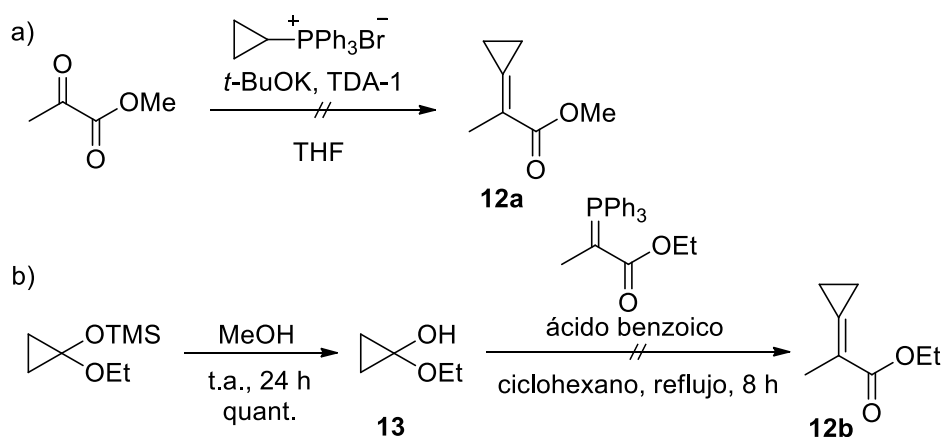
Una vez sintetizados los derivados de alquencilclobutano que presentan en su estructura un grupo hidroxilo, se procedió a la síntesis de otros derivados con diferentes nucleófilos en su estructura, como grupos ácido carboxílico, éster o amida. Para ello, se decidió inicialmente obtener el derivado ácido carboxílico **9** empleando una ruta sintética análoga a la seguida para la preparación de los alcoholes **1**, pero utilizando como producto de partida piruvato de metilo en lugar del derivado de hidroxiacetona protegido **4** (Esquema 1.66).



Esquema 1.66. Ruta sintética propuesta para la obtención de ácidos carboxílicos 9.

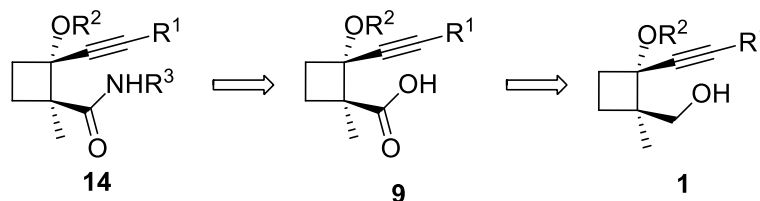
En primer lugar, se trató de llevar a cabo la reacción de Wittig empleando piruvato de metilo como sustrato de partida y las condiciones de reacción optimizadas para la síntesis del producto **5** (Tabla 1.1, entrada 8). Sin embargo, empleando esta metodología, no se

pudo obtener con éxito el sustrato deseado, formándose únicamente un subproducto no identificado (Esquema 1.67a). Entonces se decidió acceder al compuesto **12** empleando una metodología diferente, sintetizando 1-etoxiciclopropanol **13**, para hacerlo reaccionar con etil-2-(trifenilfosforaniliden)propanoato, comercialmente disponible, en presencia de ácido benzoico catalítico y ciclohexano como disolvente a reflujo (Esquema 1.67b). Nuevamente, esta reacción no tuvo lugar, obteniendo material de partida y un subproducto no identificado, por lo que planteamos utilizar los alcoholes **1** como sustratos de partida en la obtención de los ácidos carboxílicos, tal como se muestra en el esquema 1.68.



Esquema 1.67. Intentos para obtener los derivados **12** para sintetizar los ácidos **9**.

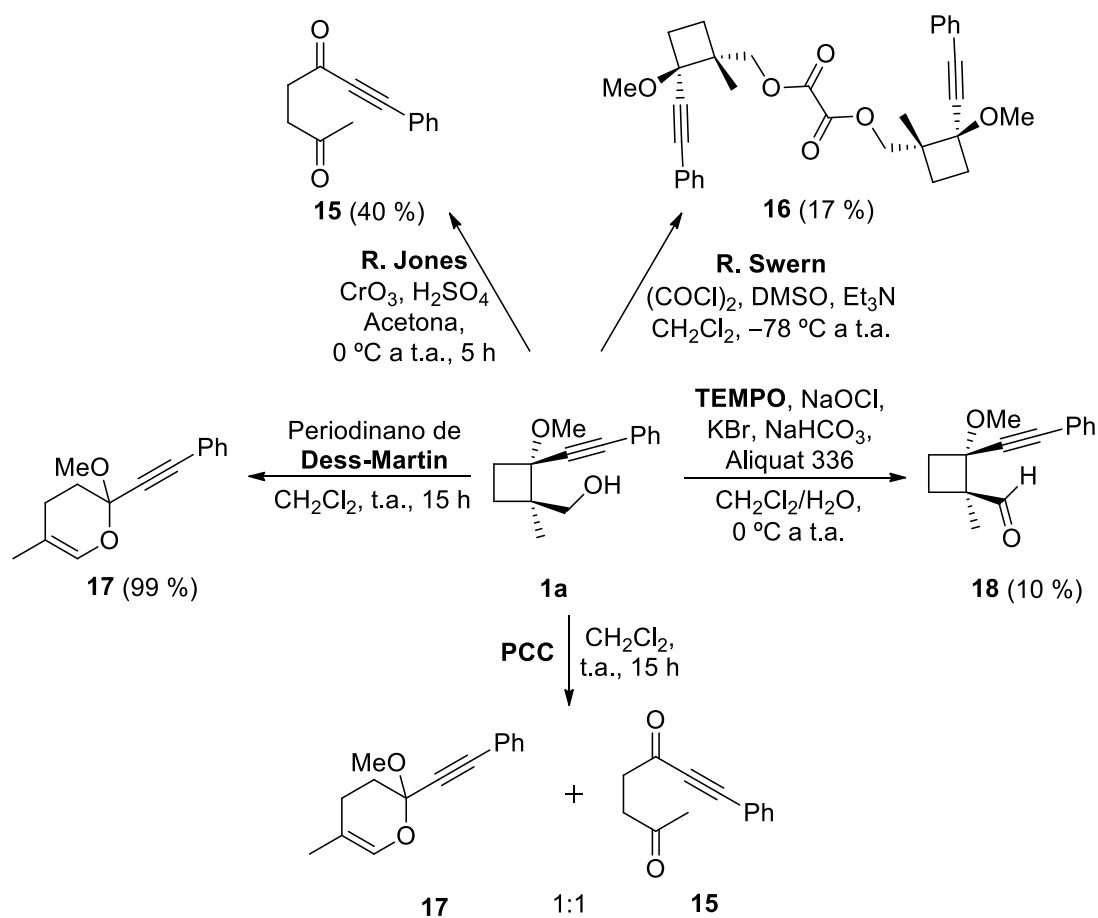
Mediante la oxidación de los respectivos alcoholes **1**, se obtendrían los ácidos carboxílicos **9** y, a partir de estos, se sintetizarían las amidas **14** correspondientes (Esquema 1.68). Por ello, se realizó una búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo la oxidación del sustrato modelo **1a**.



Esquema 1.68. Ruta sintética para la obtención de ácidos carboxílicos **9** y amidas **14**.

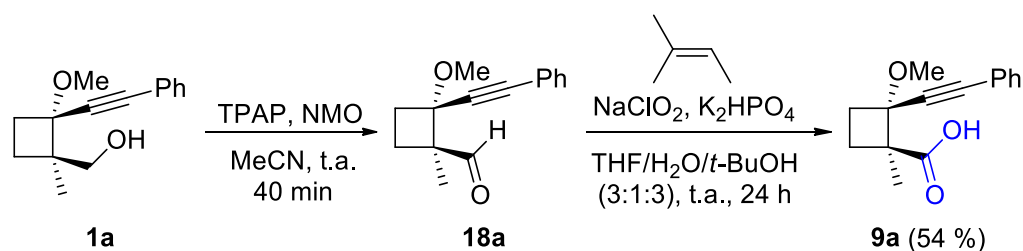
En primer lugar, se estudiaron condiciones clásicas de oxidación, como el reactivo de Jones o la reacción de Swern. Sin embargo, aunque se probaron distintas condiciones de reacción, en ninguno de los casos se obtuvo el ácido carboxílico o aldehído deseados. En el caso de la reacción de oxidación mediante el empleo del reactivo de Jones, se produjo la apertura del anillo de ciclobutano obteniendo el producto acíclico **15**. Mientras, en las condiciones de Swern, se obtuvo un dímero del alcohol **1a** unido por un resto oxalilo **16** proveniente del cloruro de oxalilo y se recuperó producto de partida (Esquema 1.69).

Por otro lado, al emplear el periodinano de Dess-Martin, se obtuvo el producto mayoritario **17**, formado por la apertura del ciclobutano y posterior cierre de anillo sin participación del triple enlace. Al llevar a cabo la reacción de oxidación empleando como agente oxidante PCC, se obtuvo una mezcla de productos en proporción equimolecular, entre los que se encuentra el formado empleando el reactivo de Jones **15** y el obtenido con el periodinano de Dess-Martin **17**. A continuación, se probó una oxidación empleando TEMPO donde se recuperó mayoritariamente el producto de partida, y aunque se observó por ¹H-RMN la formación de un 10 % de aldehído **18a**, no fue posible su aislamiento (Esquema 1.69).



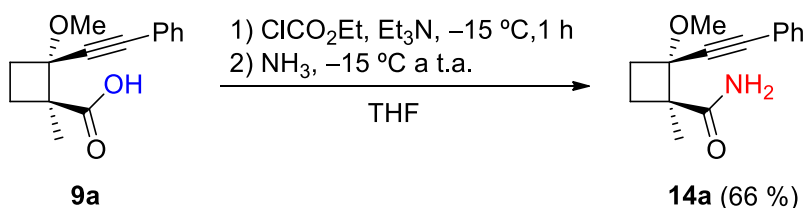
Esquema 1.69. Intentos de oxidación de **1a**.

Finalmente, se consiguió la síntesis del ácido carboxílico **9a** empleando una oxidación en dos etapas. En primer lugar, se formó el aldehído intermedio **18a** en presencia de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (NMO), empleando acetonitrilo a temperatura ambiente durante 40 minutos en atmósfera abierta. Seguidamente, se hizo reaccionar el crudo de reacción bajo las condiciones de oxidación de Pinnick, con clorito sódico, 2-metil-2-buteno y fosfato potásico dibásico en presencia de una mezcla de disolventes a temperatura ambiente, con lo que se obtuvo el ácido carboxílico **9a** con un rendimiento global del 54 % para las dos etapas (Esquema 1.70).



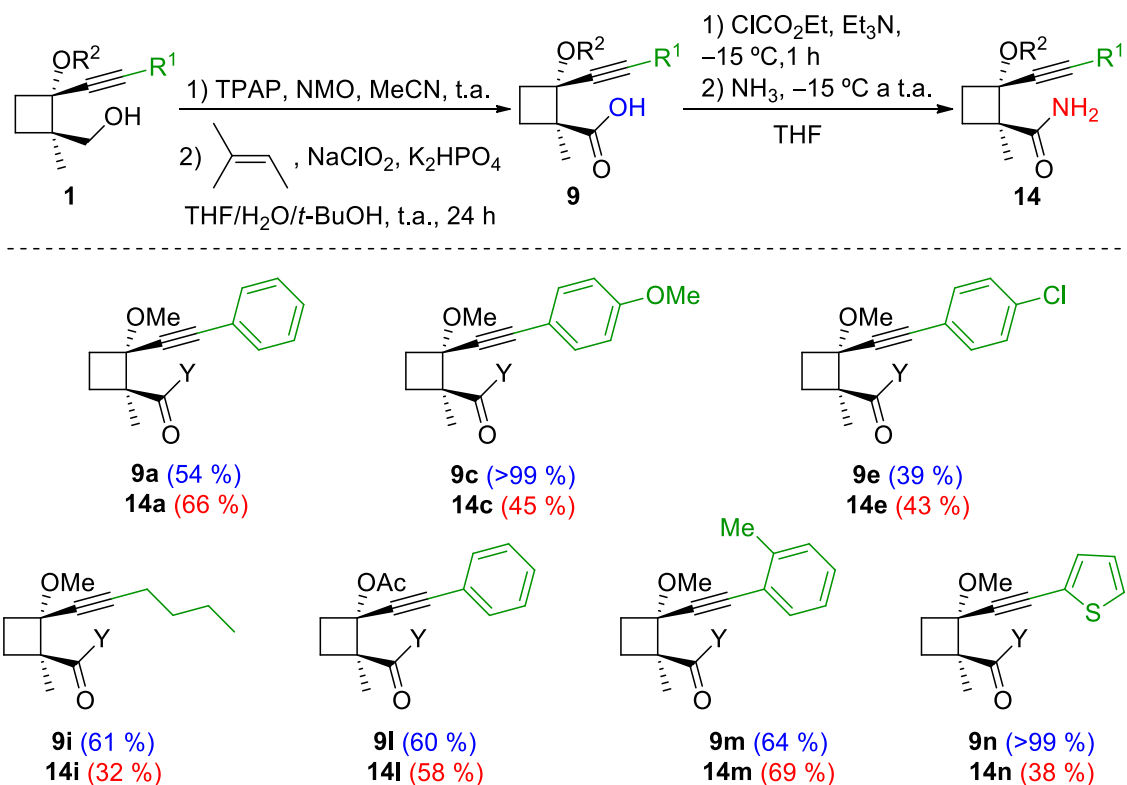
Esquema 1.70. Síntesis del ácido carboxílico 9a en dos pasos de reacción.

Una vez sintetizado el ácido carboxílico **9a**, se llevó a cabo la síntesis de un nuevo derivado de alquilciclobutano, incorporando en esta ocasión un grupo amida en su estructura. Para ello, se hizo reaccionar el ácido carboxílico **9a** con clorofornato de etilo en presencia de trietilamina y, a continuación, se adicionó amoníaco, empleando tetrahidrofurano como disolvente a baja temperatura. De este modo se pudo sintetizar el derivado de amida **14a** con un 66 % de rendimiento (Esquema 1.71).



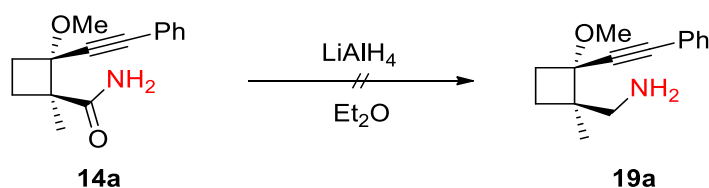
Esquema 1.71. Síntesis del derivado de amida 14a.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la preparación tanto del ácido carboxílico **9a** como de la amida **14a**, se procedió a la síntesis de una familia de derivados ácidos carboxílicos **9** y amidas **14**. En el Esquema 1.72 se recogen los productos sintetizados y los rendimientos obtenidos para cada uno de ellos.



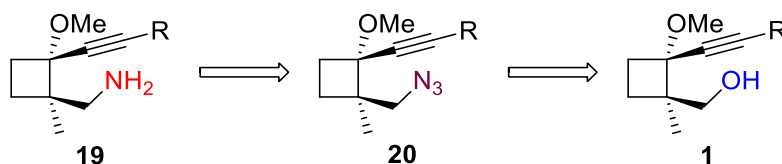
Esquema 1.72. Síntesis de alquiniociclobutanos con restos ácido carboxílico **9** y amida **14**.

Por último, nos propusimos sintetizar una nueva familia de sustratos de partida que incluyeran un resto amina. Para ello, inicialmente se planteó sintetizar las aminas **19** por reducción de las correspondientes amidas **14**. Se intentó llevar a cabo la reducción del derivado amida **14a** empleando tetrahidruro de litio y aluminio en éter dietílico a diferentes temperaturas, pero solo se obtuvieron subproductos no identificados y productos de descomposición (Esquema 1.73).



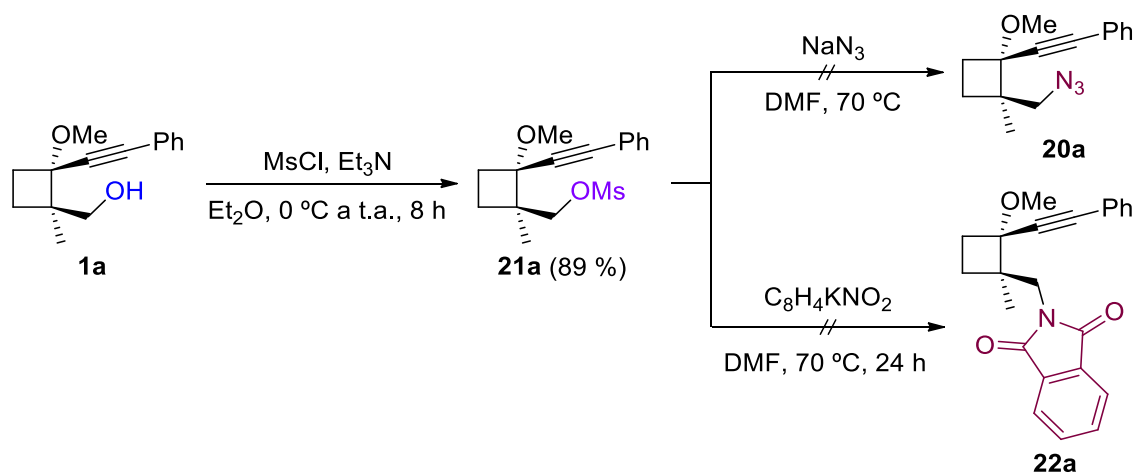
Esquema 1.73. Intento de obtención de la amina **19a** por reducción de **14a**.

Por ello, se decidió abordar la síntesis de las aminas **19** por reducción de un intermedio azida **20**, el cual prepararíamos a partir del correspondiente alcohol **1** (Esquema 1.74). Para llevar a cabo la síntesis del derivado azida se podrían emplear diferentes estrategias, que de forma general transforman el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente para intercambiarlo posteriormente por el grupo azida. Estas estrategias se probaron con el sustrato modelo **1a**.



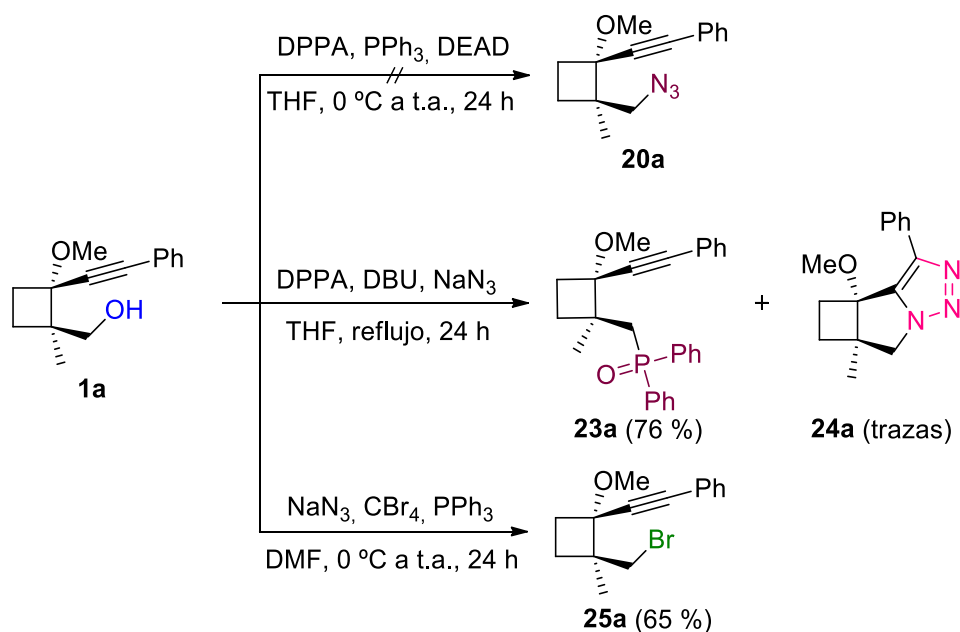
Esquema 1.74. Ruta sintética para la obtención de la amina **19** empleando un intermedio azida **20**.

En primer lugar, para obtener la azida intermedia **20a**, nos planteamos una estrategia clásica mediante mesilación del grupo hidroxilo de **1a** para transformarlo en buen grupo saliente, y posterior reacción con azida sódica, para introducir el grupo azida y formar el intermedio **20a**. Sin embargo, aunque se obtuvo con éxito el producto **21a**, la posterior reacción con azida sódica no tuvo lugar, recuperándose únicamente el material de partida. Entonces se estudió la reacción de **21a** con ftalimida potásica, con la intención de obtener el intermedio **22a**, otra alternativa para obtener la amina **19a** mediante reducción, pero al igual que en el caso anterior, sólo se recuperó el producto de partida, lo que podría ser explicado por el impedimento estérico de esta posición al estar al lado de un carbono terciario (Esquema 1.75).



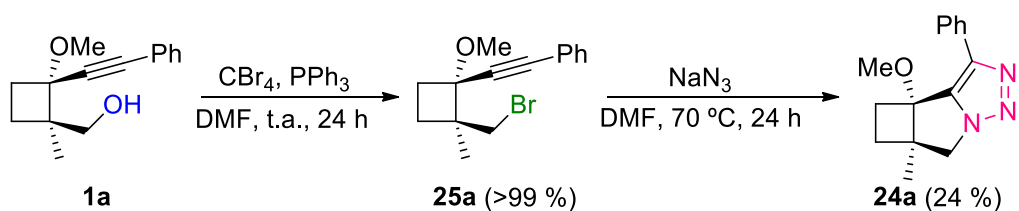
Esquema 1.75. Intento de síntesis de la amina 19a.

Por otro parte, se analizó la posibilidad de sintetizar el derivado azida **20a** en un paso de reacción a partir del alcohol **1a**. Para ello, empleamos la reacción de Mitsunobu utilizando difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD), pero tampoco se formó el producto que incorpora el grupo azida. En otro intento similar, en este caso empleando DPPA, DBU y NaN_3 , sorprendentemente se produjo la sustitución del grupo hidroxilo por un grupo óxido de difenilfosfina proveniente del reactivo DPPA, obteniéndose como producto mayoritario el derivado **23a** con un rendimiento del 76 %, y trazas de un producto tricíclico **24a**, formado al introducirse la azida y ciclar espontáneamente con el triple enlace presente en la estructura. Por último, llevamos a cabo la reacción en presencia de tetrabromuro de carbono, trifenilfosfina y azida sódica, obteniendo el derivado bromado **25a** con un rendimiento del 65 %, pero no la azida **20a** esperada (Esquema 1.76).



Esquema 1.76. Intentos para sintetizar la azida **20a**.

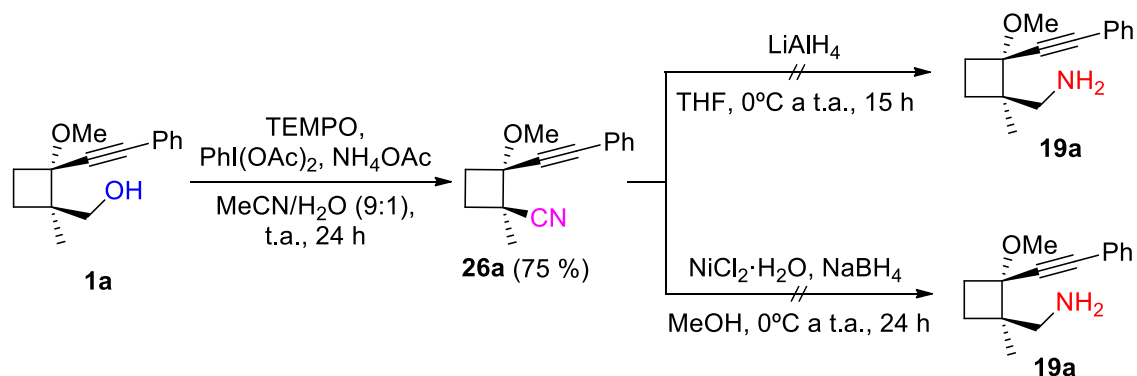
A la vista de estos resultados, se decidió llevar a cabo la síntesis del derivado bromado **25a** y, a partir de este, tratar de sustituir el bromo por un grupo azida. Lamentablemente, esta reacción tampoco produjo el derivado azida **20a**, sino el triciclo **24a** con un rendimiento del 24 % (Esquema 1.77), lo que parece demostrar que al introducir la azida en nuestra molécula, debido a la cercanía del grupo alquino y de la azida, el producto sufre espontáneamente una ciclación.



Esquema 1.77. Intento de sintetizar la azida **20a** a partir del derivado bromado **25a**.

Por último, se intentó sintetizar el alquencilclobutano con un grupo amina en su estructura **19a** a través de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo nitrilo

empleando TEMPO y un reactivo de iodo hipervalente.¹⁶³ Bajo estas condiciones de reacción, este nuevo intermedio con un grupo nitrilo **26a** se obtuvo con un rendimiento del 75 % (Esquema 1.78). Una vez obtenido el compuesto **26a**, se emplearon condiciones reductoras para obtener la amina **19a**, pero en las condiciones probadas únicamente se obtuvieron trazas de subproductos en los que el alquino se reduce a alqueno y productos de descomposición (Esquema 1.78).

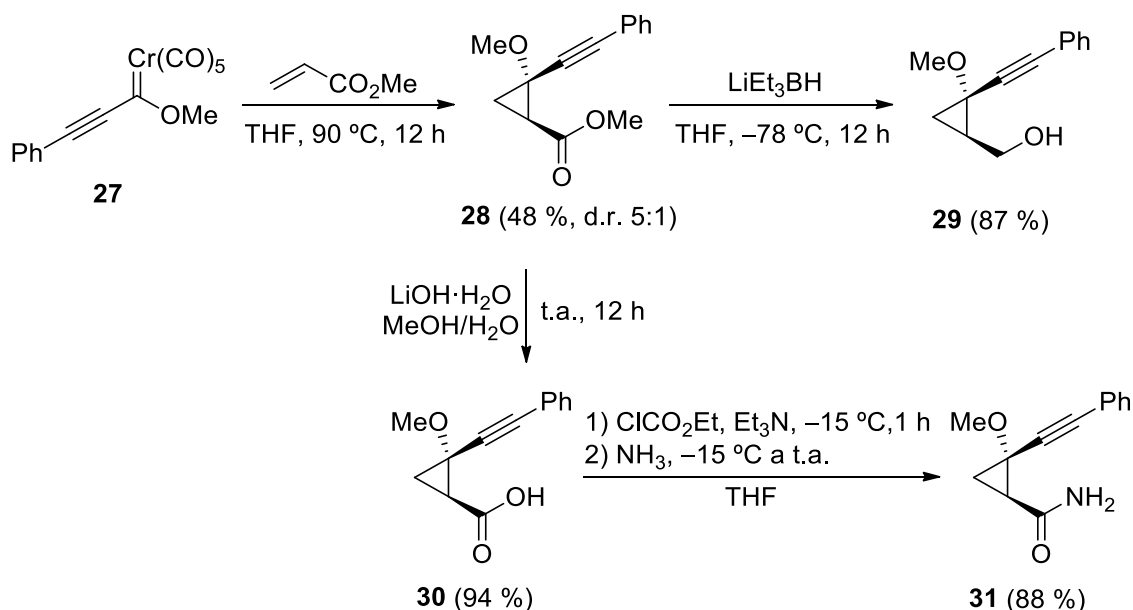


*Esquema 1.78. Intentos de sintetizar la amina **19a** a través del nitrilo **26a**.*

1.4.1.3. SÍNTESIS DE ALQUINILCICLOPROPANOS

Los alqunilciclopropanos que serán empleados como sustratos de partida en las reacciones de ciclación posteriores han sido descritos por el grupo del profesor Aguilar.¹⁴⁵ Por ello, se siguieron los procedimientos descritos en los que, mediante reacción entre el carbeno de Fischer correspondiente **27** y acrilato de metilo, se obtiene el alqunilciclopropano con un resto éster metílico **28**, que tras reducción en presencia de LiEt_3BH da lugar al alcohol **29** con un rendimiento del 87 %. También a partir del compuesto **28**, empleando hidróxido de litio en una mezcla de metanol / agua, se sintetizó con un rendimiento del 94 % el ácido carboxílico **30**, a partir del cual se obtuvo la amida **31** con un 88 % de rendimiento (Esquema 1.79).

¹⁶³ Vatèle, J. M. *Synlett* **2014**, 25, 1275–1278.

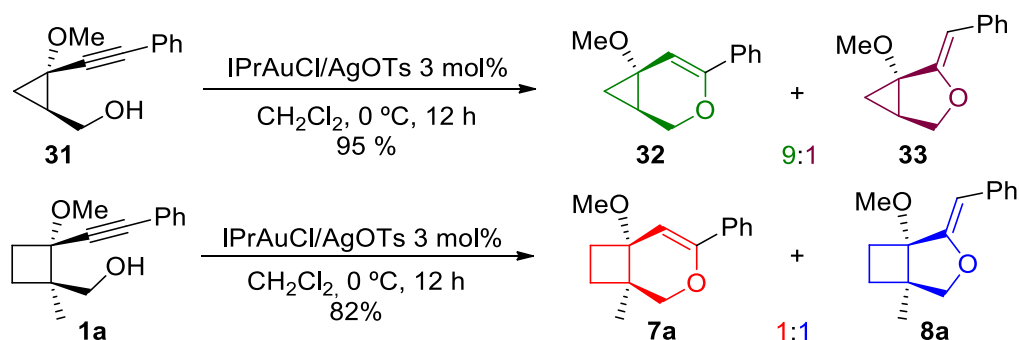


Esquema 1.79. Síntesis de los derivados de alquini-ciclopropano empleados como sustratos de partida.

1.4.2. CICLACIONES ELECTROFÍLICAS DE ALQUINIL-CICLOALCANOS

1.4.2.1. RESULTADOS PRELIMINARES

Inicialmente, se tomó como sustrato modelo el alquini-ciclobutano **1a**, con un sustituyente fenilo unido al triple enlace, para ensayar la reacción de cicloisomerización empleando las condiciones descritas para la ciclación de alquini-ciclopropanos,¹⁴⁷ que para aquellos sustratos favorece la formación del producto de ciclación 6-*endo*-dig (Esquema 1.80). Al llevar a cabo esta reacción empleando el alquini-ciclobutano **1a** en presencia de IPrAuCl/AgOTs, en diclorometano a 0 °C durante 12 horas, se consiguió una conversión completa del sustrato de partida. Sin embargo, se obtuvo una mezcla equimolecular de los heterociclos fusionados a ciclobutano **7a** y **8a**, provenientes de la ciclación 6-*endo*-dig y 5-*exo*-dig, respectivamente (Esquema 1.80). Esta diferencia de regioselectividad entre los alquini-ciclopropanos y los alquini-ciclobutanos puede ser atribuida a la influencia del anillo de cicloalcano en la disposición relativa de los grupos alquino e hidroxilo.¹²⁹



Esquema 1.80. Cicloisomerización del alquinielciclopropano **31** y **1a**.

La cicloisomerización del alquinielciclobutano **1a** seguiría un mecanismo general de ciclación electrofílica, en el que, tras la activación del triple enlace por parte del complejo de oro (I), éste sufriría un ataque nucleofílico por parte del grupo hidroxilo. De este modo se forma el producto de ciclación 6-*endo*-dig **7**, si es el carbono del triple enlace más alejado del ciclobutano el que sufre el ataque, o bien 5-*exo*-dig **8**, en el caso de que sea el carbono del alquino más cercano al ciclobutano sobre el que se produzca el ataque nucleofílico (Figura 1.20).

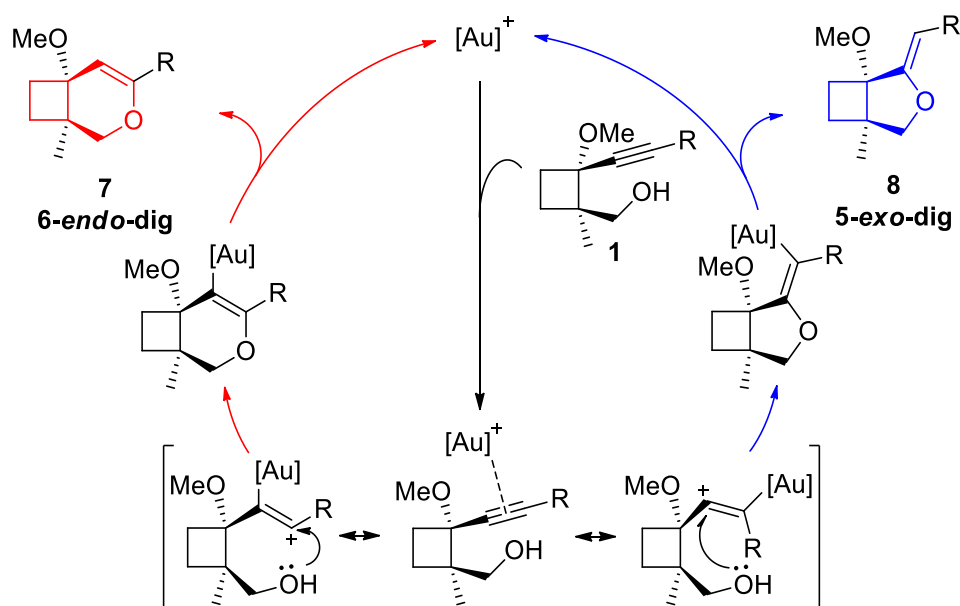


Figura 1.20. Mecanismo propuesto para la cicloisomerización 6-*endo* y 5-*exo* de los alquinielciclobutanos **1**.

Además, se llevaron a cabo diferentes pruebas de ciclación en estas condiciones con el isómero **1a-cis**, pero, como cabía esperar, este isómero no dio lugar al producto de cicloisomerización, obteniendo únicamente mezclas complejas de productos. Esto posiblemente sea debido a la rigidez del anillo de ciclobutano que impide al grupo hidroxilo estar lo suficientemente próximo al triple enlace activado como para que tenga lugar el ataque nucleofílico (Figura 1.21).

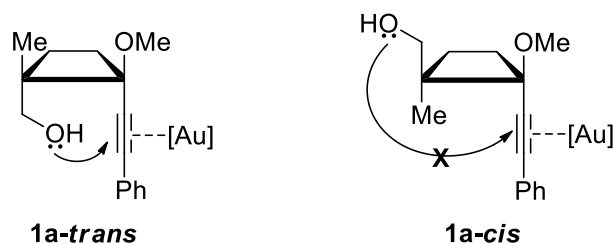
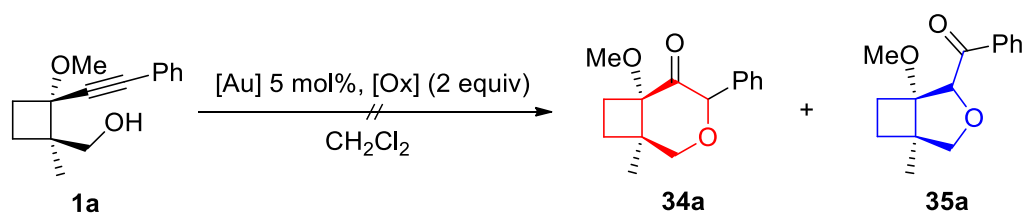


Figura 1.21. Propuesta para explicar la escasa reactividad del isómero **1a-cis**.

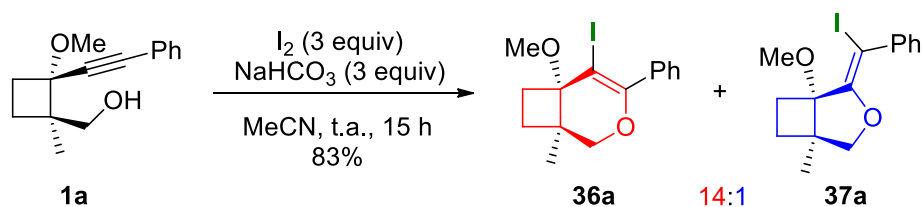
Además, se realizaron algunas pruebas mediante la adición de un agente oxidante al medio de reacción, con el fin de comprobar si cabía la posibilidad de obtener el mismo tipo de biciclos y que además incluyeran un carbonilo en su estructura **34a** y **35a**, como se ha comentado brevemente en el punto 1.2.1.2.4. de los antecedentes. Lamentablemente, en ninguno de los experimentos se observaron los posibles productos de oxidación (Esquema 1.81).



Esquema 1.81. Intentos de ciclación catalizada por oro en presencia de un oxidante de **1a**.

Por otra parte, se examinó la ciclación electrofílica del sustrato **1a** empleando yodo molecular como electrófilo, en presencia de bicarbonato sódico y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. Sorprendentemente, esta iodociclación dio lugar de

forma selectiva al producto de ciclación 6-*endo*,^{64,164} obteniendo así el derivado de dihidropirano fusionado a ciclobutano **36a**, que además incluye un átomo de iodo en su estructura. (Esquema 1.82).



Esquema 1.82. Resultados preliminares de la iodociclación de **1a**.

Al igual que en el caso de la cicloisomerización catalizada por complejos de oro (I), se realizaron pruebas de ciclación con el isómero **1a-cis**, pero en todas ellas se obtuvieron mezclas complejas de productos que no pudieron ser identificados. Este hecho podría explicarse del mismo modo que para la cicloisomerización, teniendo en cuenta la distancia espacial que tendría el nucleófilo hasta el alquino (Figura 1.21).

1.4.2.2. CICLACIÓN DE ALQUINILCICLOBUTANOS EN PRESENCIA DE IODO

Tras los excelentes resultados preliminares obtenidos para la ciclación del alquinielciclobutano modelo **1a** en presencia de iodo molecular y bicarbonato sódico en acetonitrilo, en los cuales se obtuvo el dihidropirano fusionado a ciclobutano **36a** con una gran selectividad y un alto rendimiento (Esquema 1.82), se decidió explorar el alcance de la reacción. En el Esquema 1.83 se muestran los resultados obtenidos para la iodociclación de los alquinielciclobutanos **1** con un resto alcohol, mostrando el rendimiento del isómero aislado **36** y la proporción de isómeros **36:37** (6-*endo* / 5-*exo*) determinada mediante ¹H-RMN en el crudo de reacción. Como se puede observar, los derivados de dihidropirano fusionado a ciclobutano **36** se sintetizaron con una excelente selectividad y rendimientos que van de moderados a altos.

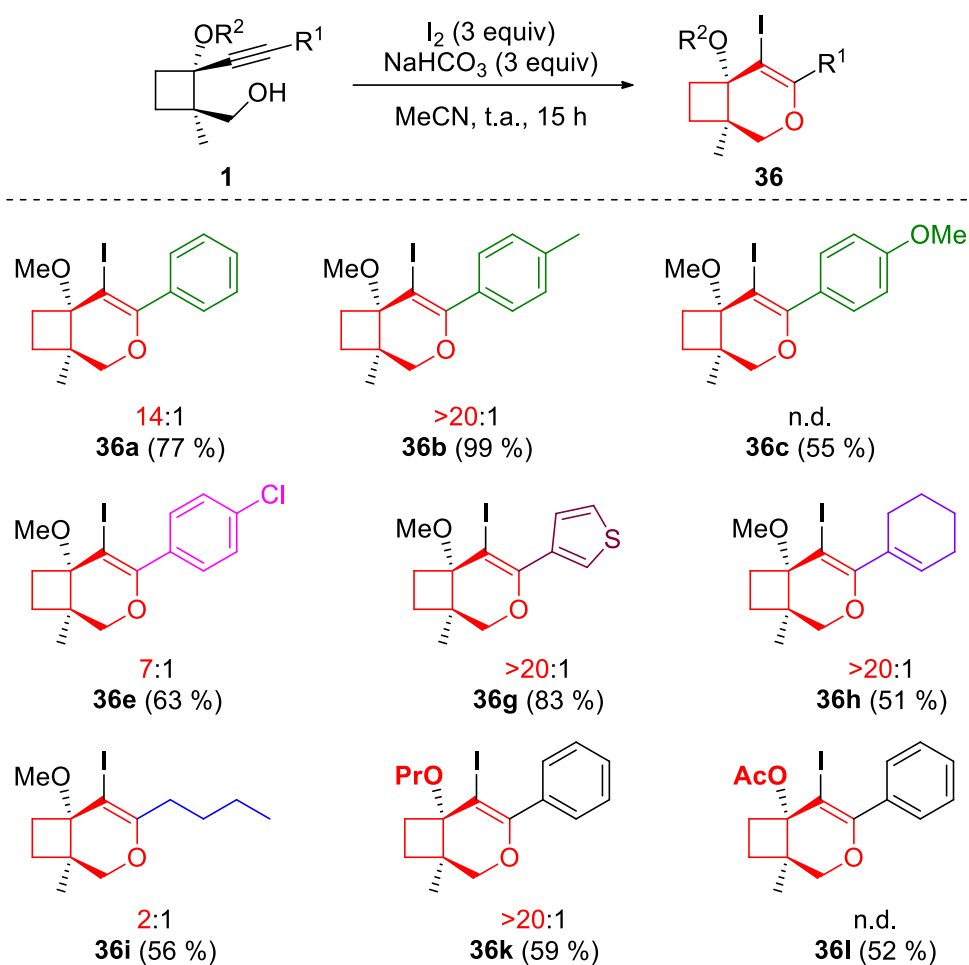
¹⁶⁴ a) Kumar, S.; Patel, M.; Saunthwal, R. K.; Verma, A. K. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1893–1902. b) Arigela, R. K.; Samala, S.; Mahar, R.; Shukla, S. K.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10476–10484.

El producto con un grupo aromático neutro **36a** fue aislado con un rendimiento del 77 % y una alta selectividad 6-*endo* / 5-*exo* de 14:1. La iodociclación de alquilciclobutanos también toleró los compuestos con grupos aromáticos electrodonadores **36b** y **36c**. En el primer caso, el compuesto con un sustituyente *p*-tolilo **36b**, se aisló con un rendimiento casi cuantitativo y una excelente selectividad >20:1 (6-*endo* / 5-*exo*). En cuanto al compuesto **36c**, no se pudo determinar su selectividad por ¹H-RMN debido a la presencia de un subproducto, pero se aisló el isómero 6-*endo* con un rendimiento del 55 %.

Por otra parte, la reacción de iodociclación del compuesto **1e** permitió la obtención del dihidropirano fusionado a ciclobutano con un grupo aromático electroatractor **36e** con un rendimiento del 63 %, si bien la selectividad del proceso disminuyó levemente hasta 7:1 (*endo* / *exo*). Los compuestos con sustituyentes heteroaromáticos también mostraron una buena tolerancia bajo estas condiciones de reacción, pudiéndose aislar el compuesto **36g** con un alto rendimiento del 83 % en una transformación totalmente selectiva.

El compuesto **36h**, que presenta un grupo ciclohexeno en su estructura, también pudo ser sintetizado con una alta selectividad y un rendimiento del 51 %. Empleando estas condiciones, el grupo alquilo fue bien tolerado, aislando el correspondiente dihidropirano **36i** con un rendimiento del 56 %, aunque la selectividad *endo* / *exo* disminuyó notablemente.

Finalmente, se estudiaron los sustratos que contienen grupos alcoxilo más voluminosos, los cuales proporcionaron los correspondientes dihidropiranos fusionados a ciclobutano **36k** y **36l** como productos principales de la reacción con altas selectividades y rendimientos moderados.

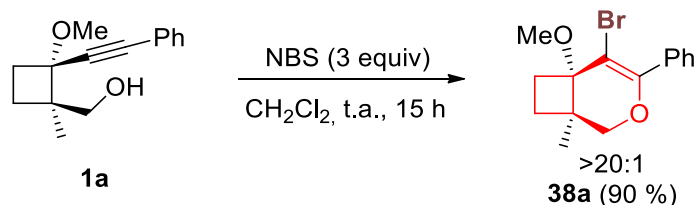


Esquema 1.83. Síntesis de los derivados **36** mediante ciclación en presencia de yodo.

También se ensayó la reacción con un sustrato que presentaba un sustituyente aromático con un átomo de cloro en posición *orto* **1f**, aunque lamentablemente sólo se obtuvieron mezclas complejas de compuestos. Esto podría deberse al impedimento estérico que presentaría el intermedio yodónico cíclico junto con este átomo de cloro, lo cual desfavorecería la formación del producto final.

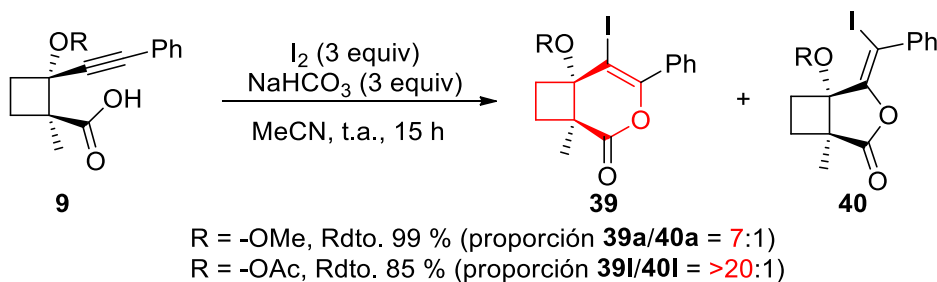
Con el fin de expandir el alcance de la halociclación descrita, se realizaron algunas pruebas adicionales. La reacción de ciclación del compuesto **1a** se llevó a cabo con éxito

empleando otras fuentes electrofílicas como *N*-iodosuccinimida, obteniéndose el producto **36a** de forma similar que empleando iodo molecular. Al utilizar *N*-bromosuccinimida, se sintetizó el derivado de dihidropirano bromado **38a** con un rendimiento del 90 % y una excelente selectividad 6-*endo* (Esquema 1.84).



Esquema 1.84. Síntesis del derivado dihidropirano bromado **38a**.

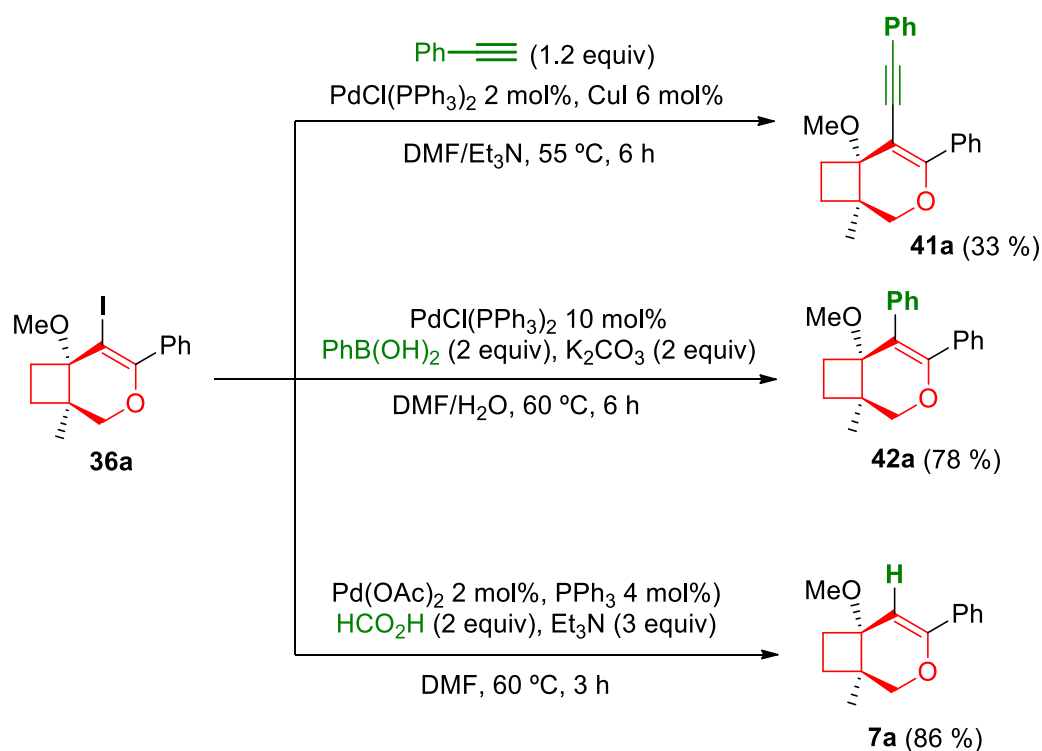
Además, se quiso explorar la reactividad de los alquinilciclobutanos con un apéndice ácido carboxílico **9** y amida **14**, en las condiciones de iodociclación descritas para **1**. Como se observa en el Esquema 1.85, en presencia de iodo molecular y bicarbonato sódico a temperatura ambiente, se obtuvieron los compuestos **39a** y **39I** con altos rendimientos para la mezcla de isómeros (*endo*/*exo*), del 99 % y 85 %, respectivamente, además de con una alta selectividad, especialmente cuando el grupo alcoxilo es un acetiloxilo que retira mayor densidad electrónica. Sin embargo, las amidas **14** no reaccionaron del modo esperado en estas condiciones de iodociclación, obteniendo únicamente mezclas complejas de productos y descomposición.



Esquema 1.85. Iodociclación de **9** para la obtención selectiva de **39**.

Por otra parte, la presencia de un enlace carbono-iodo convierte a estos dihidropiranos en intermedios sintéticos de gran utilidad, ya que pueden ser fácilmente modificables

mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Como ejemplo, se sintetizaron tres derivados del compuesto **36a** mediante reacción de Sonogashira, Suzuki y por reacción de reducción. En el siguiente esquema, podemos ver en primer lugar la obtención del derivado **41a** mediante reacción de Sonogashira en presencia de fenilacetileno, proceso que transcurre con un rendimiento máximo del 33 %. Aunque se llevaron a cabo pruebas con diferentes condiciones de reacción, no se consiguió aislar este derivado con un mayor rendimiento. En segundo lugar, se obtuvo el dihidropirano diaril sustituido **42a** mediante reacción de Suzuki en presencia de ácido fenil borónico, con un rendimiento del 78 %. Por último, la reducción de **36a** dio lugar al dihidropirano fusionado a ciclobutano **7a** con un rendimiento del 86 %, que sería el producto complementario al metilintetrahidrofurano que se podría obtener mediante cicloisomerización catalizada con complejos de oro (I) (Esquema 1.86).

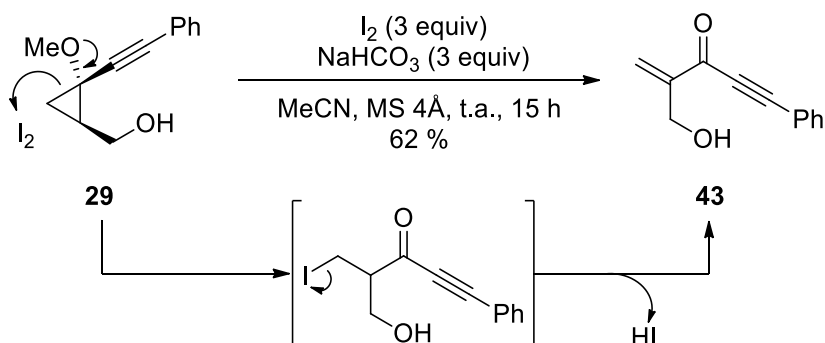


*Esquema 1.86. Derivatización de **36a** mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.*

1.4.2.3. CICLACIÓN DE ALQUINILCICLOPROPANOS EN PRESENCIA DE IODO

En este punto, se quiso llevar a cabo una comparación de la reactividad entre los alqunilciclobutanos y los alqunilciclopropanos, empleando iodo como fuente electrofílica. Por ello, se realizaron varias pruebas de halociclación de los sustratos **29** y **30**, con restos alcohol y ácido carboxílico respectivamente. En ambos casos se observó cómo la reacción transcurre a través de diferentes mecanismos cuando se emplean las mismas condiciones que para los alqunilciclobutanos, lo que puede atribuirse principalmente a la mayor reactividad del ciclopropano en comparación con el ciclobutano.

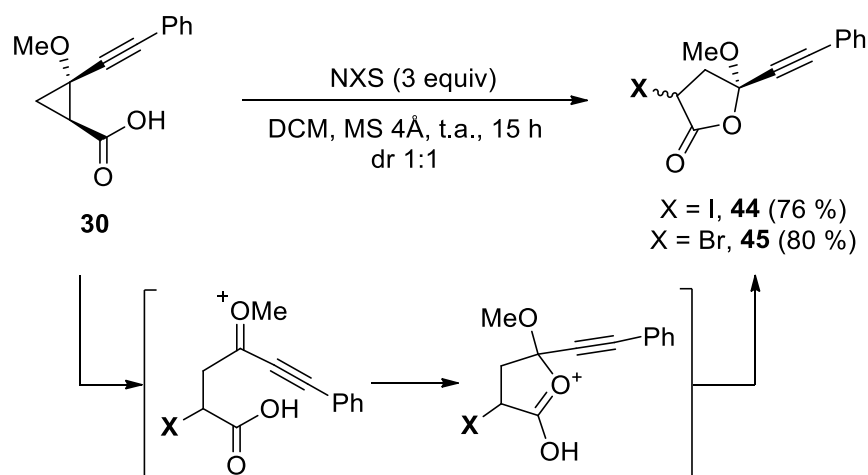
El intento de halociclación del ciclopropano **29** en presencia de iodo molecular y bicarbonato sódico en acetonitrilo, dio lugar, con un rendimiento del 62 %, a un compuesto de cadena abierta **43** proveniente de la apertura del anillo de ciclopropano sin participación del alcohol ni del alquino (Esquema 1.87). Al ensayar la halociclación de **29** empleando *N*-iodosuccinimida como fuente electrofílica en diclorometano, el resultado de la reacción fue una mezcla compleja de productos.



Esquema 1.87. Reacción de 29 en presencia de iodo molecular.

Por otra parte, cuando se hizo reaccionar el derivado ácido carboxílico **30** con iodo molecular en presencia de bicarbonato sódico en acetonitrilo dio lugar a una mezcla de productos, mientras que, cuando se realizó la reacción empleando *N*-iodosuccinimida en diclorometano, se obtuvo la lactona **44** con un rendimiento del 76 %. Este derivado de

lactona se formó por medio de una apertura del anillo de ciclopropano¹⁶⁵ promovida por el ácido carboxílico y sin intervención del triple enlace presente en el compuesto de partida (Esquema 1.88). Esta reacción se pudo reproducir de forma análoga empleando *N*-bromosuccinimida obteniendo el derivado bromado **45** con un rendimiento del 80 %.



Esquema 1.88. Síntesis de los derivados de lactona **44** y **45**.

Por tanto, en el caso de la reacción de alquiniilciclopropanos con fuentes electrofílicas de halógeno, podemos concluir que las condiciones de reacción escogidas son especialmente relevantes para el resultado final de la reacción.

1.4.2.4. OPTIMIZACIÓN DE LA CICLOISOMERIZACIÓN CATALIZADA POR ORO PARA LA SÍNTESIS DE **8a**

En vista de los prometedores resultados obtenidos en las ciclaciones preliminares del compuesto **1a-trans**, se decidió llevar a cabo una optimización de la reacción de cicloisomerización catalizada por oro (I). De esta forma, se podría tratar de obtener de forma selectiva el producto de ciclación 5-*exo*, y así, partiendo de un mismo alquiniilciclobutano **1**, conseguir dos heterociclos distintos, los derivados de metilentetrahidrofurano fusionado a

¹⁶⁵ a) Haveli, S. D.; Roy, S.; Gautam, V.; Parmar, K. C.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11138–11143. b) Haveli, S. D.; Sridhar, P. R.; Suguna, P.; Chandrasekaran, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1331–1334.

ciclobutano **8**, y los derivados de dihidropirano fusionado a ciclobutano **36** que se han obtenido por iodociclación.

Con el objetivo de aumentar la regioselectividad en la formación del derivado tetrahidrofurano fusionado a ciclobutano **8a**, se llevó a cabo una optimización de las condiciones de cicloisomerización de **1a**, explorando la influencia que tienen los diferentes factores sobre la reacción. En primer lugar, se realizó la búsqueda del catalizador más adecuado, examinando diferentes complejos de oro (I), algunas sales de plata y un catalizador de oro (III). Además, se estudió el efecto que ejercen los distintos ligandos del catalizador. En la tabla 1.3 se muestran los datos de selectividad, determinados por ¹H-RMN en el crudo de reacción, y los rendimientos, empleando dibromometano como patrón interno, de estas reacciones.

Cuando se testaron las sales de plata, las cuales habían sido descritas en la bibliografía para promover la ciclación de acetilenos con sustituyentes hidroxilo,¹⁶⁶ no se obtuvieron buenos resultados. La reacción en presencia de Ag₂CO₃ en diclorometano no tuvo lugar, y únicamente se recuperó el sustrato de partida (entrada 1). Cuando se empleó AgOTf en condiciones análogas a las anteriores, se obtuvieron los productos ciclados pero la reacción transcurrió con un bajo rendimiento, lo que se atribuyó a la descomposición del producto **7a** en estas condiciones (entrada 2).

A continuación, se realizaron pruebas de distintos catalizadores de oro (I), con los cuales, a diferencia de las sales de plata, se formaron los productos **7a** y **8a** eficazmente, obteniendo conversión completa y reacciones muy limpias (entradas 3-15). Se pudo observar como el efecto del contraíón no es relevante en la relación final de isómeros.

Cabe destacar que, aunque el efecto de los ligandos del catalizador en la regioselectividad de la reacción fue menor (entradas 3-15), el catalizador XPhosAuNTf₂ favoreció ligeramente la formación del producto 6-*endo* (entrada 7), mientras que el empleo del complejo JohnPhosAu(MeCN) dio lugar preferentemente a la obtención del producto **8a**

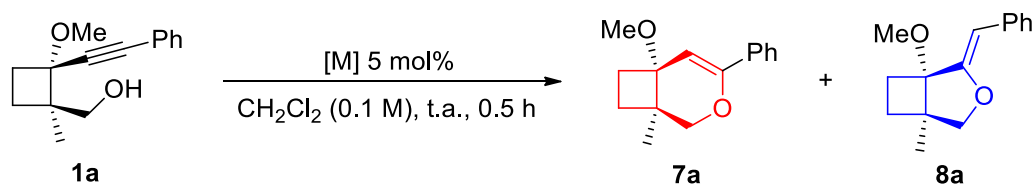
¹⁶⁶ a) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173. b) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174–3198. c) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803–805.

(entrada 10). Además, observamos que la presencia de sales de plata en el medio de reacción produce la descomposición del isómero **7a**, por lo que resulta preferible el uso de complejos de oro preformados para esta transformación (entradas 3-10).

Se examinó también un catalizador bimetálico de oro (I) desarrollado por Nolan y colaboradores^{130b,131} del cual se hablará en detalle más adelante, pero no mostró una selectividad significativa hacia ninguno de los dos isómeros (entradas 16-17), aunque es conocido por favorecer generalmente los productos de ciclación *exo* cuando se emplean como sustratos de partida alquinos con ácidos carboxílicos en sistemas acíclicos.

Por último, se estudió el empleo de un complejo de oro (III) (entrada 18), el cual favoreció ligeramente la formación del compuesto **8a**, aunque con una selectividad y rendimiento más bajos que los obtenidos utilizando el complejo de oro (I) JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ (entrada 10).

Tabla 1.3. Optimización con diferentes catalizadores, incluyendo sales de plata, Au (III) y efecto del ligando.

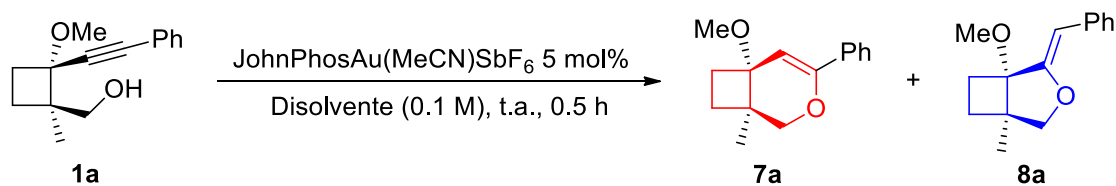


Entrada	[M]	7a/8a ^a	Rdto. 7a+8a ^b
1	Ag ₂ CO ₃	-	-
2	AgOTf	1:17	29
3	PPh ₃ AuNTf ₂	1:1.3	67
4	MorDalPhosAuNTf ₂	1:1.1	86
5	<i>t</i> -Bu ₃ AuNTf ₂	1.2:1	84
6	JackiePhosAuNTf ₂	1:1.2	70
7	XPhosAuNTf ₂	2.6:1	73
8	JohnPhosAuSbF ₆	1:1.1	89
9	XPhosAu(MeCN)SbF ₆	1.5:1	75
10	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	1:3.4	97
11	PPh ₃ AuCl/AgNTf ₂	1:1.1	66
12	(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄) ₃ AuCl/AgNTf ₂	1:1.5	82
13	PEt ₃ AuCl/AgNTf ₂	1:1.1	97
14	[(2,4-(<i>t</i> -Bu) ₂ C ₆ H ₃ O) ₃ P]AuCl/ AgNTf ₂	1.1:1	85
15	IPrAuCl/AgNTf ₂	1.2:1	66
16	[{Au(IPr)} ₂ (μ-OH)][BF ₄]	1.5:1	85
17 ^c	[{Au(IPr)} ₂ (μ-OH)][BF ₄]	1.5:1	80
18	C ₆ H ₄ NAuCl ₂ O ₂	1:2.6	82

^a Los datos de selectividad fueron determinados por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimientos obtenidos por ¹H-RMN en el crudo de reacción empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^c Esta reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente y empleando una carga de catalizador de 0.1 mol%.

A la vista de estos resultados, se escogió el complejo de JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ para continuar con la optimización de disolventes. Como se observa en la Tabla 1.4, los resultados más prometedores se obtuvieron empleando diclorometano y dimetilformamida, los cuales parecen favorecer de forma clara la formación del producto de ciclación 5-*exo* (entradas 1-2). Aunque el empleo de tetrahidrofurano también favoreció la formación del producto **8a** (entrada 3), el rendimiento de la reacción fue menor debido a la formación de numerosos subproductos, por lo que se descartó su uso.

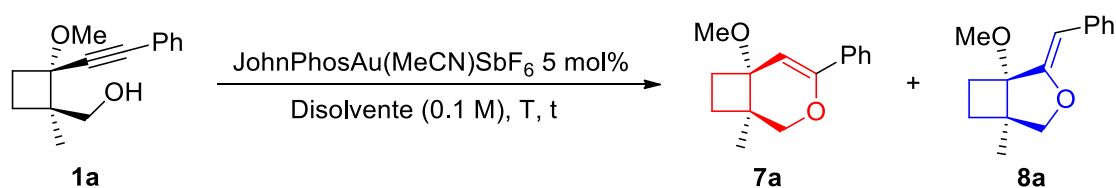
Tabla 1.4. Optimización de los disolventes.



Entrada	Disolvente	7a/8a	Rdto. 7a+8a
1	CH ₂ Cl ₂	1:3.4	97
2	DMF	1:3.4	99
3	THF	1:3.9	61
4	Et ₂ O	1:1.9	99
5	Tolueno	1:1.7	97
6	MeCN	1:1	99

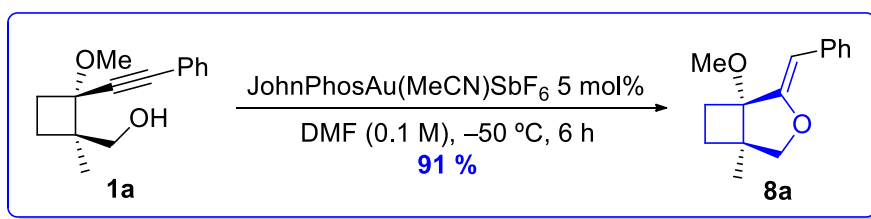
Finalmente, se llevó a cabo una pequeña optimización de las temperaturas de la reacción con el fin de examinar su influencia en la regioselectividad de la cicloisomerización de **1a** (Tabla 1.5). En estas pruebas se emplearon como disolventes tanto DMF como CH₂Cl₂. Como muestran los resultados, la disminución de la temperatura hasta 0 °C produce una ligera mejora en la regioselectividad de la reacción, especialmente notable cuando se emplea dimetilformamida como disolvente (entrada 4). Por esta razón, se realizó una prueba final con DMF en la que se bajó la temperatura hasta -50 °C, lo que dio como resultado un incremento muy significativo de la regioselectividad, permitiendo obtener el derivado de metilentetrahidrofurano fusionado con ciclobutano **8a**, en un excelente rendimiento, además de una alta selectividad de 10:1 (**8a/7a**) (entrada 5).

Tabla 1.5. Optimización de las temperaturas de reacción.



Entrada	Disolvente	T	t (h)	7a/8a	Rdto. 7a+8a
1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0.5	1:3.4	97
2	DMF	t.a.	0.5	1:3.4	99
3	CH ₂ Cl ₂	0 °C	2	1:4.0	98
4	DMF	0 °C	2	1:4.6	97
5	DMF	-50 °C	6	1:10	99

En resumen, tras el estudio de los diferentes factores de la reacción, se establecieron las condiciones óptimas para la obtención selectiva del producto de cicloisomerización 5-*exo*-dig **8a** con un excelente rendimiento del 91 %. Dichas condiciones consistieron en el empleo de un 5 mol% de JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ como catalizador y dimetilformamida a concentración 0.1 M, a -50 °C durante 6 horas. Además, la reacción se llevó a cabo en atmósfera abierta sin afectar al rendimiento (Esquema 1.89).

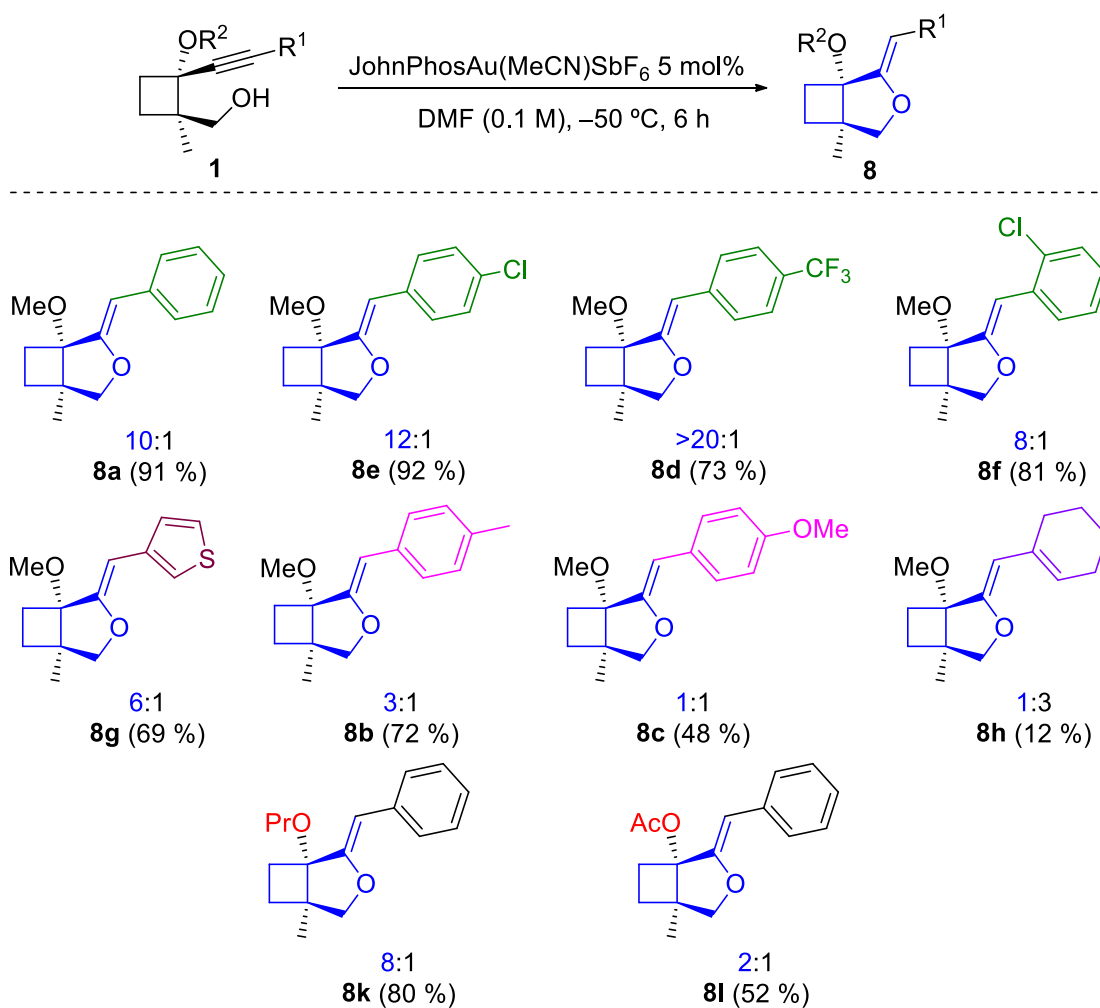


Esquema 1.89. Condiciones óptimas de reacción para la síntesis de 8a.

1.4.2.5. CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINILCICLOBUTANOS CON UN RESTO HIDROXILO 1

Empleando las condiciones óptimas obtenidas para la cicloisomerización catalizada por oro (I) del sustrato modelo **1a**, se llevó a cabo un estudio del alcance de la reacción para sustratos con diferentes sustituyentes en el triple enlace. En el Esquema 1.90 se muestran los resultados obtenidos para los alquinielciclobutanos **1** probados, mostrando la proporción de isómeros **8:7** (5-*exo* / 6-*endo*) determinada mediante ¹H-RMN en el crudo de reacción y el rendimiento del isómero aislado **8**.

Bajo las condiciones de reacción óptimas, los sustratos de partida que contienen grupos aromáticos neutros o electroattractores mostraron excelentes resultados, formando con gran selectividad y altos rendimientos los correspondientes derivados de ciclobutano fusionado a metilientetrahidrofurano **8a**, **8e**, **8d** y **8f**. Además, este último derivado incluye en el anillo aromático un átomo de cloro en posición *orto*, por lo que esta transformación también tolera este tipo de sustitución.



Esquema 1.90. Síntesis de derivados metilientetrahidrofurano fusionados a ciclobutano **8**.

Por otra parte, aunque la sustitución del triple enlace con un grupo heteroaromático π -excedente también dio buenos resultados, y se consiguió aislar el derivado de metilentetrahidrofurano **8g** con un rendimiento del 69 %, la selectividad del proceso disminuyó hasta 6:1 para la relación de productos **8g/7g**. Del mismo modo, el derivado **8b** se obtuvo con una selectividad moderada 3:1 (**8b/7b**), aunque se consiguió aislar con un rendimiento del 72 %. La presencia de un sustituyente fuertemente electrodonador, como es el metoxilo, hizo que el producto **8c** se obtuviese en proporción equimolecular con el producto de ciclación *endo*, **7c**. Sin embargo, el compuesto **8c** se aisló con un rendimiento sintéticamente útil (48 %).

Estas variaciones en la selectividad del proceso pueden atribuirse a la influencia de los factores electrónicos en la regioselectividad. De esta forma, el sustituyente del triple enlace jugaría un papel fundamental ya que, tal como se comentó en los antecedentes, la formación del producto de ciclación *exo* o *endo* será favorecida en función de si el sustituyente es un grupo electroatractor o electrodonador se favorecerá (Figura 1.20). Por tanto, la selectividad de la cicloisomerización de **1** se ve fuertemente afectada por la presencia de grupos electrodonadores, lo que puede ser atribuido a los cambios en la distribución de la densidad electrónica en el triple enlace, que favorecen la ciclación 6-*endo*.

Además, cuando se empleó un sustrato de partida con un grupo alqueno, como el alquilciclobutano **1h**, la selectividad se vio invertida, y se logró de forma mayoritaria el ciclobutano fusionado a un dihidropirano formado mediante ciclación 6-*endo*. Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción de cicloisomerización del alquilciclobutano **1i**, que presenta un grupo butilo como sustituyente del triple enlace, se obtuvo una mezcla compleja de productos.

Finalmente, se examinó la presencia de otros sustituyentes en el grupo alcoxilo, posición R². El alquilciclobutano **1k**, que presenta un grupo OPr, más voluminoso, dio lugar al producto **8h** con un rendimiento del 80 %, si bien, la selectividad del proceso disminuyó levemente puesto que el ataque del nucleófilo al carbono del triple enlace más cercano a este grupo OPr voluminoso se encuentra desfavorecido. Cuando se introdujo en dicha posición un grupo acetiloxi, que retira más densidad electrónica, la selectividad se vio significativamente afectada, y se obtuvo una mezcla de isómeros en proporción 2:1 (**8i/7i**).

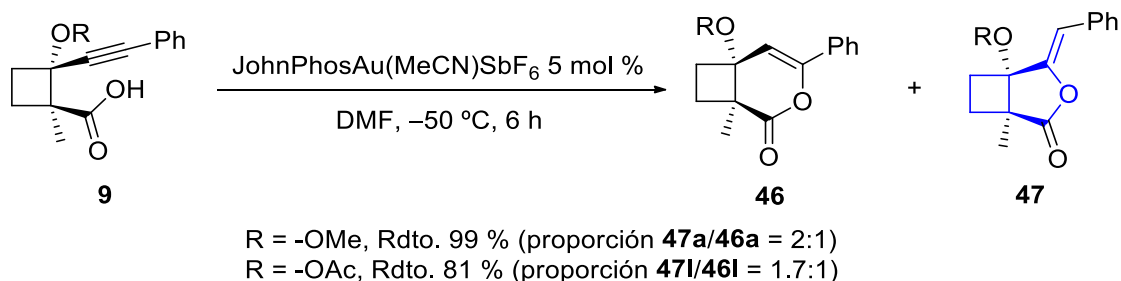
1.4.2.6. CICLOISOMERIZACIÓN CATALIZADA POR ORO (I) DE ALQUINILCICLOBUTANOS CON OTROS NUCLEÓFILOS

La cicloisomerización de ácidos carboxílicos y amidas catalizada por complejos de oro ha sido empleada con gran éxito en la síntesis de heterociclos, como ha quedado reflejado en los antecedentes de este capítulo. Por ello, decidimos explorar la ciclación de nuestros derivados alqunilciclobutano con los restos ácido carboxílico (**9**) y amida (**14**), que además son ciclobutanos con carácter “push-pull”, lo que podría desencadenar otras reacciones en cadena, como se ha visto en el caso de los ciclopropanos.¹⁴⁷ Así, el grupo del Dr. Aguilar describió la ciclación de alqunilciclopropanos “push-pull” **30**,^{145,147} análogos a los ciclobutanos **9** y **14**, que evolucionan a través de un proceso de ciclación *endo* y, posteriormente, sufren una apertura del anillo de ciclopropano (Esquema 1.45). Sin embargo, de forma general, las reacciones de cicloisomerización de ácidos alquinoicos han sido descritas a través de procesos de ciclación *exo*.^{127c,128,131,167}

Sorprendentemente, se observó que al someter los alqunilciclobutanos **9a** y **9l** con restos ácido carboxílico a las condiciones de cicloisomerización optimizadas para los alqunilciclobutanos con un apéndice hidroxilo **1**, no se produjo la apertura del anillo de ciclobutano, sino que se obtuvieron las mezclas de los ciclobutanos fusionados a heterociclo **47a** y **46a**, en proporción 2:1 y con un rendimiento cuantitativo a partir del ciclobutano **9a**, y **47l** y **46l** en proporción 1.7:1 con un rendimiento del 81 % cuando se empleó el sustrato de partida con un sustituyente acetiloxilo en posición propargílica (Esquema 1.91). Para comprobar si esta apertura del anillo podía tener lugar en unas condiciones diferentes, decidimos llevar a cabo algunas pruebas a mayor temperatura de reacción, cambiando el catalizador y los tiempos de reacción o empleando algunos aditivos como ácido *para*-toluensulfónico. Sin embargo, los productos observados siempre fueron los biciclos oxigenados **46** y **47**, con lo cual parece que esta estructura tiene una gran estabilidad. En otro intento por conseguir esta apertura de ciclo, se sometió a altas temperaturas el compuesto **47a**, ya ciclado, y se expuso a ácidos como HCl o ácido *para*-toluensulfónico,

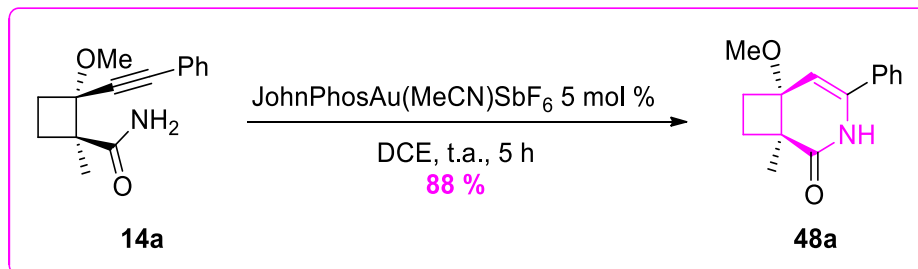
¹⁶⁷ a) Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Borge, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086–3098. b) Harkat, H.; Dembelé, A. Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871–1879. c) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273–6276.

pero estos intentos tampoco se tradujeron en la apertura de ciclo, obteniéndose únicamente productos de descomposición.



Esquema 1.91. Cicloisomerización de los alquencilclobutanos **9**.

Por otra parte, se llevó a cabo la cicloisomerización de los alquencilclobutanos **14**, en los que el nucleófilo es un grupo amida. En este caso, aunque se testaron las condiciones óptimas para los alcoholes **1**, la reacción del sustrato modelo **14a** transcurría demasiado lenta, por lo que realizamos la reacción a temperatura ambiente empleando el mismo catalizador, 5 mol% de JohnPhosAu(MeCN)SbF₆, con dicloroetano como disolvente, dando lugar, con total selectividad, a la formación del producto de ciclación 6-*endo* **48** con un rendimiento del 88 % (Esquema 1.92).

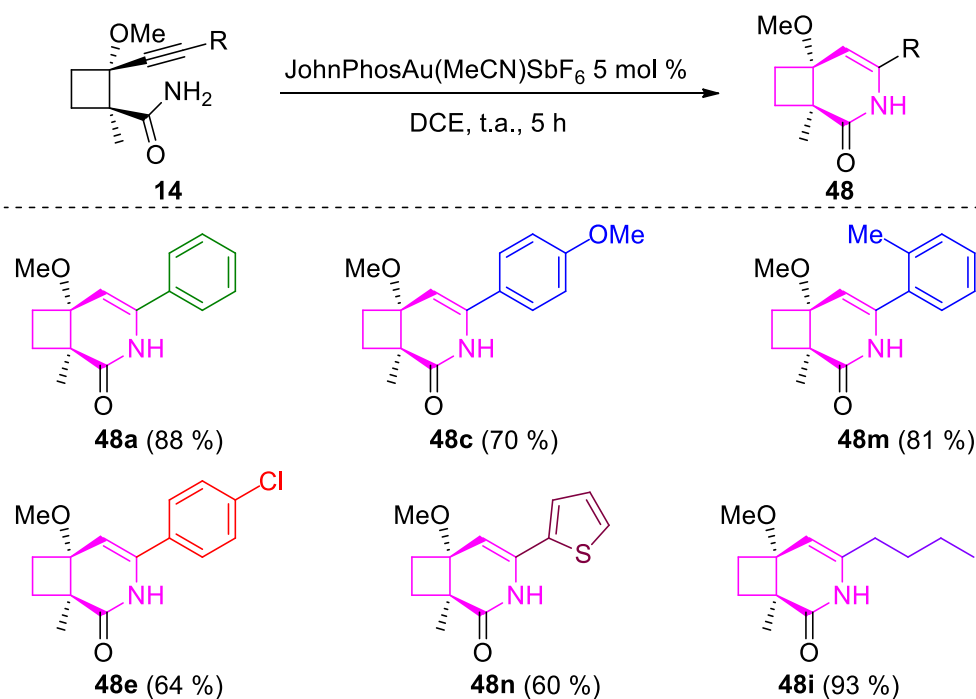


Esquema 1.92. Cicloisomerización del alquencilclobutano **14a** para dar selectivamente **48a**.

Posteriormente, y con el objetivo de sintetizar una nueva familia de heterociclos nitrogenados fusionados a ciclobutano **48**, se analizó el alcance de la reacción, para lo que se partió de diferentes derivados de ciclobutano **8** (Esquema 1.93). Bajo las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 1.92, los alquencilclobutanos de partida que presentan

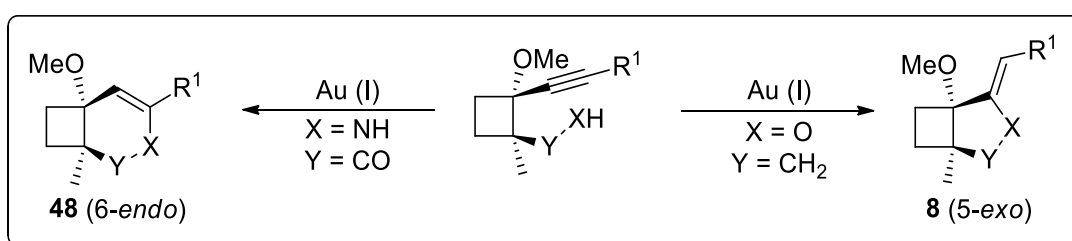
grupos aromáticos neutros o electrodonadores formaron de manera selectiva los correspondientes biclos nitrogenados **48a**, **48c** y **48m**. Cabe resaltar que esta reacción fue compatible con sustratos que contienen sustituyentes aromáticos con grupos en posición *orto*, como queda demostrado con la formación de **48m**, que presenta un grupo metilo en posición *orto* del anillo aromático.

Por otro lado, esta reacción permitió la sustitución del triple enlace con un grupo aromático electrotractor, dando lugar de forma selectiva, al correspondiente heterociclo nitrogenado fusionado a ciclobutano **48e** con un rendimiento moderado. También se sintetizó el derivado **48n** con un resto 2-tiofeno con un rendimiento del 60 %. Por último, el alquinielciclobutano **14i**, con un resto butilo unido al triple enlace, dio lugar al heterociclo nitrogenado **48i** con total selectividad y en un alto rendimiento.



Esquema 1.93. Biclos nitrogenados **48** sintetizados mediante cicloisomerización de alquinielciclobutanos con un resto amida **14**.

Así, podemos concluir que, a diferencia de la influencia que tenían los factores electrónicos en la regioselectividad de la cicloisomerización catalizada por complejos de oro (I) de alqunilciclobutanos con un grupo nucleófilo alcohol **1**, el proceso análogo con derivados de alqunilciclobutano con un grupo amida **14** no se ve afectado por la naturaleza del sustituyente del triple enlace, por lo que se obtiene de manera totalmente selectiva el producto de ciclación 6-*endo* **48**. Sin embargo, esta regioselectividad es la complementaria a la obtenida para los alcoholes **1**, con los que se alcanzaban mayoritariamente los isómeros 5-*exo* **8**, por lo que parece que el grupo nucleofílico es determinante para la regioselectividad del proceso (Esquema 1.94).



Esquema 1.94. Regioselectividad de los alqunilciclobutanos **1** y **14**.

En un esfuerzo por racionalizar estos resultados, la Dra. Estíbaliz Merino, de nuestro grupo de investigación, llevó a cabo un estudio computacional complementario que nos ayudase a entender el motivo del cambio de selectividad entre los compuestos **1** y **14**. En este estudio, se calcularon los valores de energía libre de Gibbs para los estados de transición de las reacciones de ciclación de los alqunilciclobutanos **1a** y **14a**. Como se puede ver en la siguiente figura, los valores obtenidos para los estados de transición de la cicloisomerización de la amida **14a** muestran una diferencia de energía libre de Gibbs para los estados 6-*endo* y 5-*exo* de 6.5 kcal/mol, siendo el estado de menor energía y, por tanto, el más favorecido el que da lugar al producto de ciclación 6-*endo* **48a** (Figura 1.22). Estos resultados teóricos avalarían la selectividad observada para la cicloisomerización en presencia de oro (I) de los derivados de alqunilciclobutano con un grupo nucleófilo amida.

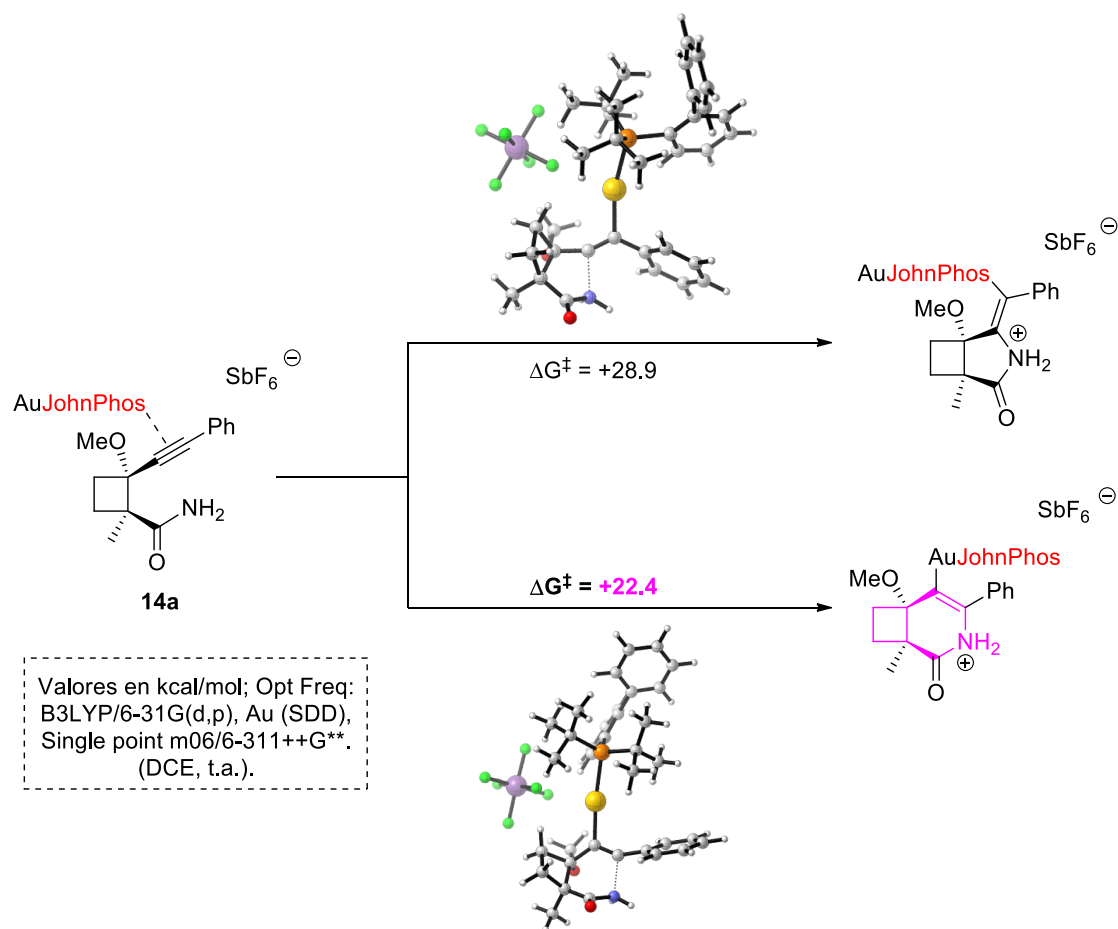


Figura 1.22. Resultados del estudio computacional para la cicloisomerización de **14a**.

Por otro lado, los resultados del estudio computacional para el proceso de cicloisomerización del alcohol **1a** mostraron un valor de energía libre de Gibbs menor para el estado de transición que da lugar a la formación del producto de ciclación 5-*exo* **8a**. Por tanto, su formación estaría más favorecida, hecho que concuerda con que el producto obtenido mayoritariamente en la reacción sea el isómero 5-*exo* **8a** (Figura 1.23). Sin embargo, los valores de energía libre de Gibbs para los estados de transición 5-*exo* y 6-*endo* de este proceso presentan una diferencia menor que los hallados para el ciclobutano **14a**. Esta diferencia de 1.6 kcal/mol haría posible la formación del isómero 6-*endo* cuando

la regioselectividad también se ve influenciada por factores electrónicos, lo que concuerda con los resultados obtenidos para la ciclación de los alcoholes **1**, cuya regioselectividad varía en función de la naturaleza del sustituyente del triple enlace.

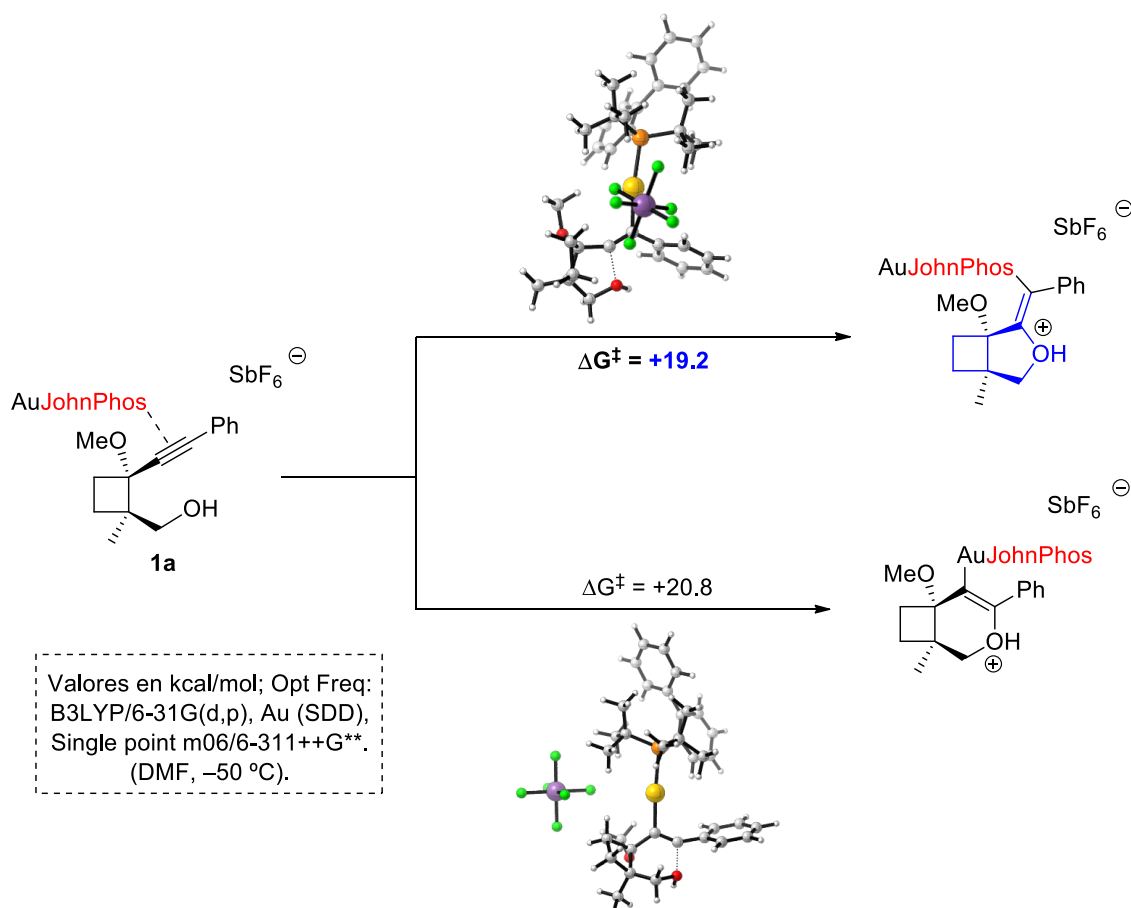
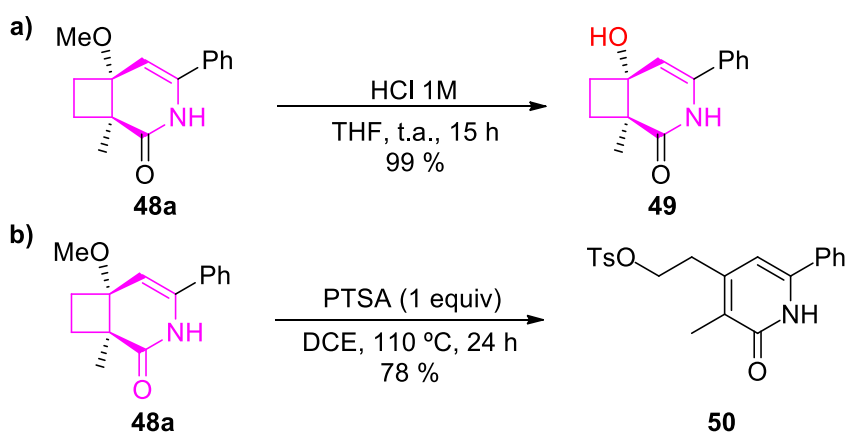


Figura 1.23. Resultados del estudio computacional para la cicloisomerización de **1a**.

De este modo, los cálculos computacionales realizados avalan la selectividad encontrada para cada una de las cicloisomerizaciones de alquini-ciclobutanos, los que contienen el resto alcohol **1**, y los que contienen un grupo amida **14**.

Finalmente, puesto que los alquini-ciclobutanos **48** tienen propiedades captodativas que podrían facilitar la apertura del anillo de ciclobutano para formar un heterociclo de 8

miembros, se emplearon condiciones de reacción más fuertes que las empleadas hasta el momento para tratar de sintetizar este nuevo heterociclo. En primer lugar, se elevó la temperatura hasta 110 °C, pero esto no produjo ningún cambio en el bicyclo, y se recuperó únicamente el producto **48a** con el anillo de ciclobutano intacto. A continuación, se probó la apertura del anillo de ciclobutano en medio ácido, haciendo reaccionar el compuesto **48a** en presencia de ácido clorhídrico 1M durante 15 horas en THF a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, no se produjo la apertura del ciclobutano deseada, sino que se obtuvo el producto de hidrólisis del éter metílico **49** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.95a). Por último, el producto **48a** se calentó a 110 °C en dicloroetano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) para tratar de conseguir el ciclo de 8 miembros. Sin embargo, aunque se produjo la apertura del anillo de ciclobutano, ésta no tuvo lugar por la posición deseada, formándose el derivado de dihidropiridina **50**, en el que se incorporó un grupo tosilo proveniente del PTSA, con un rendimiento del 78 % (Esquema 1.95b).



*Esquema 1.95. Síntesis del alquilciclobutano **49** y del compuesto **50**.*

1.4.2.7. CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINILCICLOPROPANOS

Al igual que en el caso de las ciclaciones en presencia de iodo, se quiso analizar el papel que juega el tamaño del anillo de cicloalcano de partida en la regioselectividad final de la cicloisomerización catalizada por complejos de oro (I). Además, en este caso teníamos el objetivo de conocer si es posible modificar la selectividad de la reacción al cambiar las

condiciones y así, obtener los productos de ciclación 5-*exo* de los alqunilciclopropanos. De este modo, podríamos obtener los productos análogos a los ciclobutanos **8** pero con un anillo de ciclopropano en su estructura (Figura 1.24), que además serían los productos complementarios a los descritos mediante ciclación 6-*endo* en la bibliografía.^{145,147}

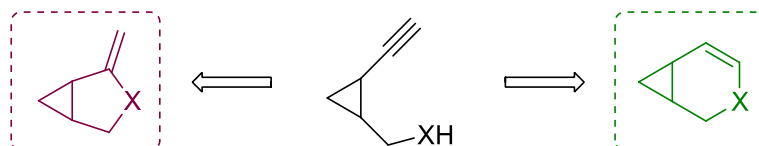
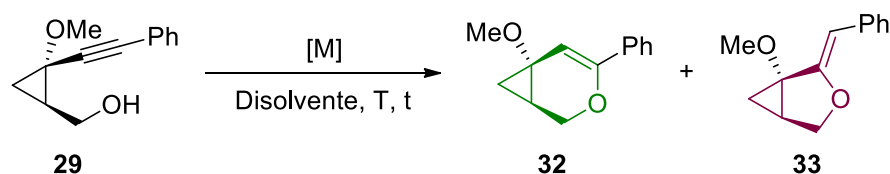


Figura 1.24. Estructuras generales de la ciclación de alqunilciclopropanos **29**.

Para ello, se estudió en detalle la cicloisomerización del alqunilciclopropano con un resto alcohol **29** (Tabla 1.6). En primer lugar, se reprodujeron las condiciones descritas en la bibliografía por Aguilar *et al.* para esta transformación (entrada 1),^{145,147} pero con el complejo de oro (I) y la sal de plata sin liofilizar previamente, para comprobar si este proceso era necesario. Sorprendentemente, la reacción transcurrió con un alto rendimiento, obteniendo una proporción de isómeros de 5:1 *endo* / *exo* (entrada 2), con lo que demostramos ser capaces de reproducir el resultado descrito a temperatura ambiente y sin necesidad de liofilizar los catalizadores.

Tras ello, se realizó la reacción de cicloisomerización del ciclopropano **29** en las condiciones optimizadas para los alqunilciclobutanos **6**, en las que se obtenían los productos de ciclación 5-*exo* de forma mayoritaria. Sin embargo, la reacción del alqunilciclopropano **29** transcurrió preferentemente mediante la ciclación 6-*endo*, por lo que el producto mayoritario fue el biciclo **32** (entrada 3). Esto evidencia el papel fundamental que juega el tamaño del anillo en la regioselectividad final de la reacción.

Tabla 1.6. Cicloisomerización del alquiniilciclopropano **29**.

Entrada	[M]	Disolv.	T	t (h)	32/33 ^a	Rdto. 32+33 ^b
1 ^c	IPrAuCl/AgOTs	CH ₂ Cl ₂	t.a.	12	4:1	90 %
2	IPrAuCl/AgOTs	CH ₂ Cl ₂	t.a.	12	5:1	96 %
3	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	DMF	-50 °C	6	4:1	70 %
4	{[Au(IPr)] ₂ (μ-OH)}[BF ₄]	CH ₂ Cl ₂	t.a.	12	5:1	75 %

^a Los datos de selectividad fueron determinados por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimientos obtenidos por ¹H-RMN en el crudo de reacción empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^c Resultado descrito por Aguilar *et al.* con el catalizador y la sal de plata liofilizados previamente.

Finalmente, en colaboración con el Profesor Nolan, realizamos una prueba empleando el catalizador bimetalico desarrollado por su grupo.^{130b} Este catalizador se ha empleado con éxito en la ciclación de ácidos alquinoicos de cadena abierta. El mecanismo propuesto para este proceso comienza con la disociación del pre-catalizador **a** en dos fragmentos: **b'** [Au(IPr)][BF₄] que actúa como un ácido de Lewis activando el triple enlace y, el fragmento **b** [Au(IPr)(OH)], que desprotona el ácido carboxílico "pronucleofílico" al actuar como base de Brønsted. Entonces, tiene lugar la adición nucleofílica *anti*-periplanar del ácido al alquino activado,^{42h} acompañada del desplazamiento de un fragmento de oro al átomo de carbono menos electrofílico y de la liberación del segundo. Este ataque conduce a los intermedios **II** y **II'**, ciclos A y B, respectivamente, estando favorecida la ciclación *exo*. Finalmente, se daría la protodeauración de los intermedios para formar los productos **B** (*exo*, mayoritario) y **C** (*endo*, minoritario). Además, el fragmento de oro catiónico que se libera previamente podría

dar lugar a la especie III bimetálica,¹⁶⁸ que podría ser considerada un estado de reposo del ciclo catalítico (Figura 1.25).¹⁶⁹

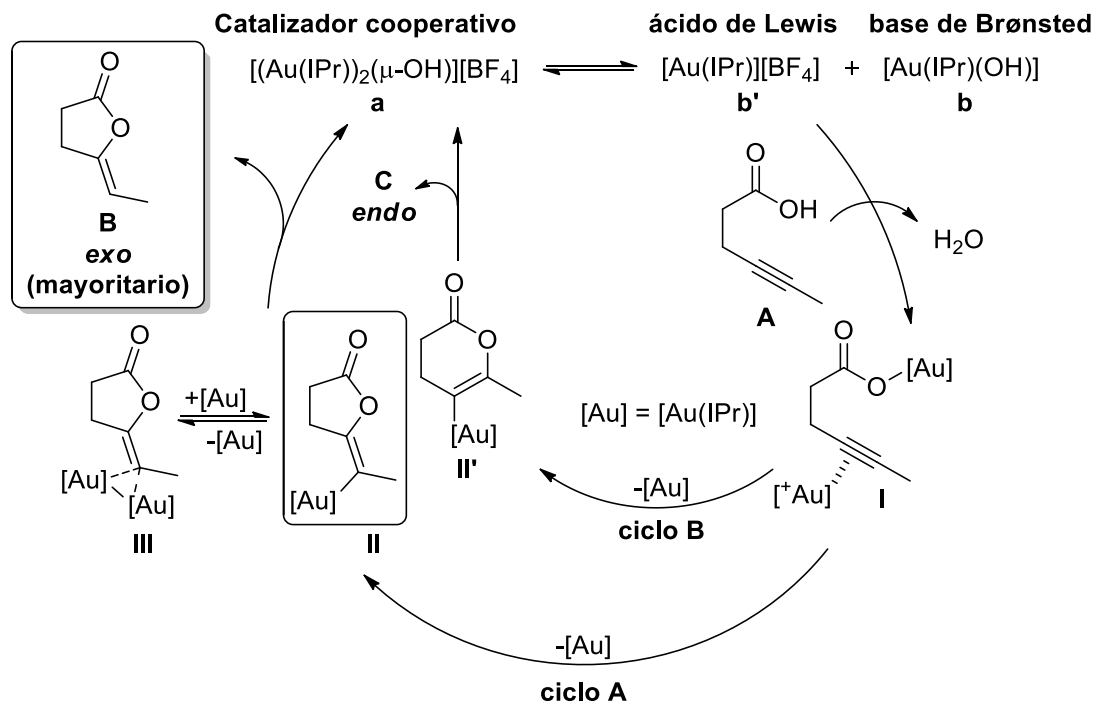


Figura 1.25. Mecanismo propuesto para la ciclación de ácidos alquinoicos en presencia del catalizador bimetálico descrito por Nolan.

Sin embargo, el resultado al emplear este catalizador bimetálico confirmó la importancia que tiene la estructura del sustrato partida en la selectividad final de la reacción,

¹⁶⁸ a) BabaAhmadi, R.; Ghanbari, P.; Rajabi, N. A.; Hashmi, A. S. K.; Yates, B. F.; Ariaifard, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 3186–3195. b) Weber, D.; Tarselli, M. A.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733–5736.

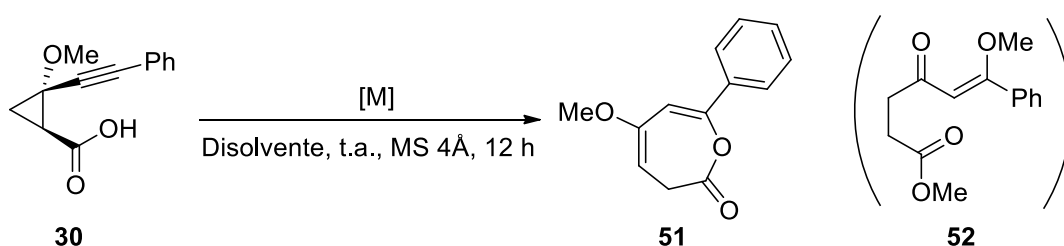
¹⁶⁹ a) Preindl, J.; Jouvin, K.; Laurich, D.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 237–247. b) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2000–2006. c) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456–4460. d) Brown, T. J.; Weber, D.; Gagné, M. R.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134–9137. e) Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466–8470.

y se obtuvo de forma mayoritaria el isómero *endo* en proporción 5:1 y con un buen rendimiento (entrada 4).

Posteriormente, se llevaron a cabo algunas pruebas con el catalizador de Nolan empleando como sustrato de partida el alquini ciclopropano con un sustituyente ácido carboxílico **30** (Tabla 1.7). En este caso, los intentos por reproducir los resultados descritos en la bibliografía¹⁴⁵ (entrada 1), utilizando IPrAuCl/AgOTs sin liofilizar previamente, no tuvieron éxito, y condujeron a mezclas complejas en las que solo se observaron trazas del compuesto **51** (entrada 2). Este resultado puede atribuirse a la presencia de agua, que provendría principalmente de la sal de plata por su carácter higroscópico, por lo que decidimos emplear el complejo PPh₃AuNTf₂ como catalizador. En estas condiciones, la oxepinona **51** se formó selectivamente con un rendimiento del 55 % (entrada 3), resultado similar al descrito en la bibliografía para estas condiciones.¹⁴⁵

Utilizando estas últimas condiciones como referencia, se realizaron varias pruebas con el catalizador $[\{\text{Au}(\text{IPr})_2(\mu\text{-OH})\}][\text{BF}_4]$ (entradas 4 y 5). Cuando se usó una carga de catalizador del 3 mol%, se obtuvo de forma favorable el compuesto **51**, proveniente de la cicloisomerización 6-*endo* y posterior apertura del anillo de ciclopropano, aunque se obtuvo un 14 % del subproducto **52** (entrada 4). En el segundo caso, se empleó un 0.1 mol% de catalizador, llevando a cabo la reacción en ausencia de disolvente, condiciones descritas para el uso del catalizador $[\{\text{Au}(\text{IPr})_2(\mu\text{-OH})\}][\text{BF}_4]$ en la ciclación de otros ácidos alquinoicos.¹³¹ Así, se obtuvo un 40 % de **52** y una mezcla de subproductos no identificados (entrada 5).

Tabla 1.7. Cicloisomerización del ciclopropano con un resto ácido carboxílico **30**.



Entrada	[M]	Disolvente	Rdto. 51 ^a
1 ^b	IPrAuCl/AgOTs 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	90 %
2	IPrAuCl/AgOTs 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	10 %
3	PPh ₃ AuNTf ₂ 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	55 %
4	[{Au(IPr)} ₂ (μ-OH)][BF ₄] 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	72 % (14 % 52)
5	[{Au(IPr)} ₂ (μ-OH)][BF ₄] 0.1 mol%	-	40 %

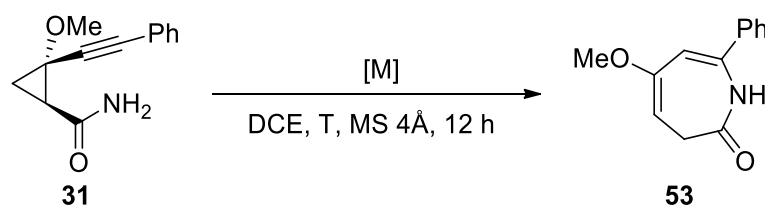
^a Rendimientos obtenidos por ¹H-RMN en el crudo de reacción empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^b Resultado descrito por Aguilar *et al.* con el catalizador y la sal de plata liofilizados previamente.

Por último, se llevó a cabo la cicloisomerización del alquiniilciclopropano con un grupo amida **31**, para estudiar si mantiene un comportamiento análogo al del derivado **30**, o por el contrario, en presencia del catalizador [{Au(IPr)}₂(μ-OH)][BF₄] reacciona a través de un mecanismo *exo*. Con este fin, se realizaron una serie de ensayos empleando diferentes condiciones de reacción (Tabla 1.8).

En primer lugar, se utilizó el par IPrAuCl/AgOTs sin liofilizar, para comparar el resultado con el descrito empleando el catalizador liofilizado (entrada 1). Al igual que en el caso del derivado con un resto de ácido carboxílico, el rendimiento disminuyó notablemente hasta el 39 % (entrada 2). Al emplear el catalizador [{Au(IPr)}₂(μ-OH)][BF₄] en estas mismas condiciones, no se observó cambio en la selectividad del proceso, y se obtuvo el producto **53** con un rendimiento del 44 % (entrada 3). Además, con este complejo bimetalico se pudo disminuir la carga de catalizador hasta un 1 mol% sin disminuir el rendimiento de la reacción (entrada 4).

Cuando se empleó un 0.1 mol% de catalizador en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente, la reacción no tuvo lugar, recuperándose únicamente el sustrato de partida (entrada 5). Sólo en el caso de realizar esta reacción a 110 °C se obtuvo el compuesto **53** con un rendimiento bajo (entrada 6).

Tabla 1.8. Resultados de la cicloisomerización de 31.



Entrada	[M]	Disolvente	T	Rdto. 53 ^a
1 ^b	IPrAuCl/AgOTs (liofilizado) 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	110 °C	85 %
2	IPrAuCl/AgOTs 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	110 °C	39 %
3	{[Au(IPr)] ₂ (μ-OH)}[BF ₄] 3 mol%	CH ₂ Cl ₂	110 °C	44 %
4	{[Au(IPr)] ₂ (μ-OH)}[BF ₄] 1 mol%	CH ₂ Cl ₂	110 °C	44 %
5	{[Au(IPr)] ₂ (μ-OH)}[BF ₄] 0.1 mol%	-	t.a.	-
6	{[Au(IPr)] ₂ (μ-OH)}[BF ₄] 0.1 mol%	-	110 °C	19 %

^a Rendimientos obtenidos por ¹H-RMN en el crudo de reacción empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^b Resultado descrito por Aguilar *et al.* con el catalizador y la sal de plata liofilizados previamente.

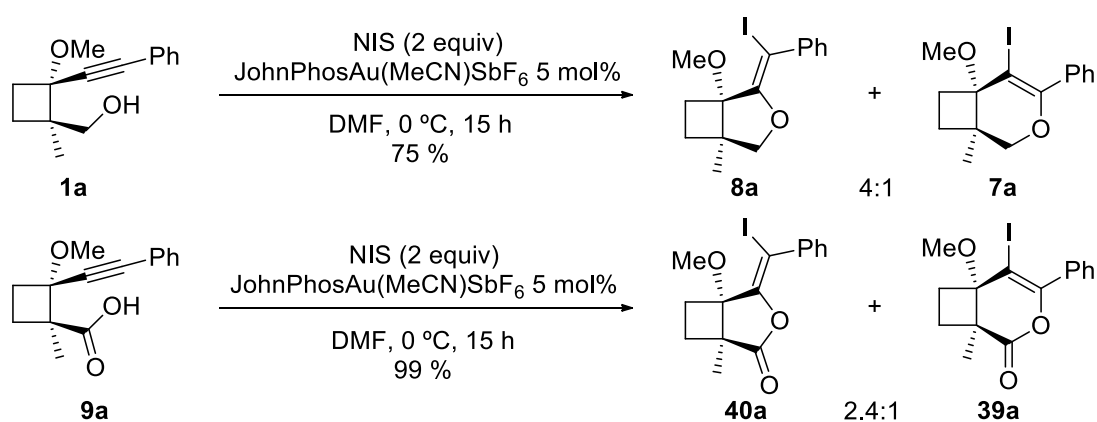
Con esto, podemos concluir que la estructura del sustrato de partida juega un papel fundamental en la regioselectividad final de la cicloisomerización, siendo uno de los factores principales que favorece el proceso de ciclación 6-*endo* o 5-*exo*. Aunque se han analizado diferentes condiciones de reacción que generalmente favorecen la formación del producto de ciclación *exo*, no se han observado cambios significativos de selectividad en la ciclación de los alquiniilciclopropanos 29, 30 y 31.

1.4.2.8. CICLACIÓN DE ALQUINILCICLOALCANOS CATALIZADA POR COMPLEJOS DE ORO (I) EN PRESENCIA DE IODO

Finalmente, y puesto que hay algunos ejemplos descritos en la bibliografía, se consideró la posibilidad de sintetizar derivados iodados a través de una ciclación catalizada por complejos de oro (I) en presencia de una fuente electrofílica de iodo.^{158,160} De este modo, se podría llevar a cabo la formación de los derivados de metilentetrahidrofurano fusionados a ciclobutano y que además incorporen un iodo en su estructura, con lo que al conservar la

selectividad de la cicloisomerización catalizada por complejos de oro, se obtendrían productos complementarios a los de la iodociclación directa.

Con este objetivo, se llevó a cabo la reacción de **1a** y **9a** empleando las condiciones óptimas de cicloisomerización con complejos de oro (I) descritas para **1a**, pero añadiendo *N*-iodosuccinimida al medio de reacción. Bajo estas condiciones, la reacción parecía avanzar muy lentamente, por lo que se elevó la temperatura de la reacción hasta 0 °C. Así, para la ciclación del alcohol **1a** se obtuvieron los compuestos **8a** y **7a** en proporción 4:1 con un rendimiento del 75 %, mientras que para la ciclación de **9a** se obtuvieron **40a** y **39a** en proporción 2.4:1 con un rendimiento del 99 % (Esquema 1.96).



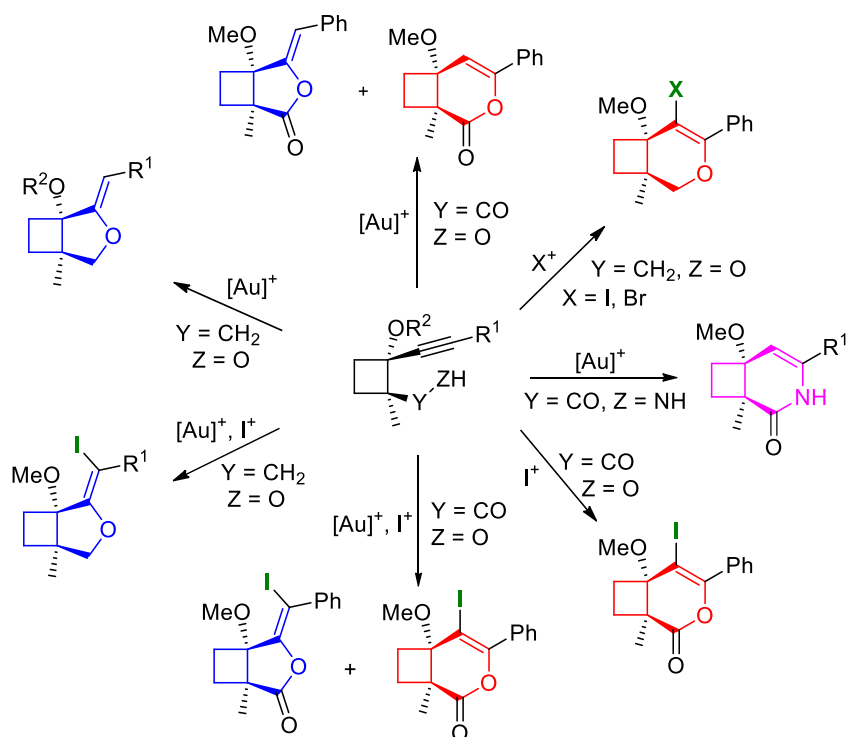
Esquema 1.96. Ciclación de **1a** y **9a** en presencia de JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ y NIS.

Como se observa en el esquema anterior, se retiene la selectividad *exo* del proceso de la ciclación catalizada por oro, mientras que un átomo de iodo se introduce en el producto final, con lo que estos productos se convierten en intermedios sintéticos muy útiles. Este proceso seguiría el mecanismo de la Figura 1.16b, donde se produce en primer lugar la activación del triple enlace por parte del complejo de oro, seguida del ataque del nucleófilo, donde se generaría el intermedio vinil-oro, que en lugar de sufrir el proceso de protodesmetalación, sería atrapado por el iodo electrófilo para incorporar un átomo de I en lugar de H.^{158,160} Este hecho posibilita la obtención de la regioselectividad complementaria a la observada en la iodociclación directa (Esquema 1.82), aunque, debido al necesario aumento de temperatura para que se produzca la reacción, la selectividad obtenida fue moderada.

1.5. CONCLUSIONS

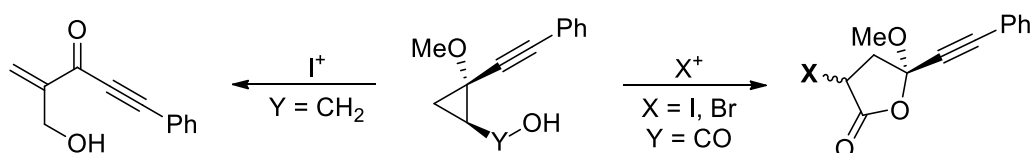
In summary, during the research work presented in this chapter, an efficient methodology has been developed for the obtention of highly functionalized alkynylcyclobutanes having an appended alcohol **1a-n**. From these alcohols, the corresponding carboxylic acids **9** have been obtained in a two-stage oxidation and subsequently converted into the respective alkynylcyclobutane derivatives with an amide moiety **14**.

These alkynylcyclobutanes have been employed in cycloisomerization reactions catalyzed by gold (I) complexes. The reaction conditions were optimized for **1** to selectively obtain cyclobutane-fused methylenetetrahydrofurans from a 5-*exo* cyclization. Moreover, using these conditions the cycloisomerization of the carboxylic acids **9** was successfully carried out, whereas cyclobutanes **14** reacted through a 6-*endo* cyclization to selectively obtain the corresponding cyclobutane-fused dihydropyridinones.



On the other hand, alkynylcyclobutanes **1** and **9** gave rise to the corresponding dihydropyrans **36** and **39** by selective 6-*endo* iodocyclizations. A bromocyclization reaction was also carried out successfully using NBS. All these halogenated compounds have the advantage on having a carbon-halogen bond, which allow their subsequent functionalization using palladium chemistry. In addition, by cyclization in the presence of a gold (I) complex and NIS, the complementary iodinated methylenetetrahydrofurans were obtained through a 5-*exo* cyclization.

Finally, the reactivities of alkynylcyclopropanes and alkynylcyclobutanes have been compared, unveiling significant differences attributed to the higher reactivity of the cyclopropane moiety and the different geometrical constrains.



In conclusion, we have established appropriate complementary conditions for selectively accessing cyclobutane-fused dihydropyrans, methylenetetrahydrofurans and dihydropyridinones from a common alkynylcyclobutane precursor functionalized with a pendant alcohol. We consider that the reported methodologies provide an appealing alternative for the preparation of highly interesting bicyclic cores.

CAPÍTULO 2

Estudio de una Familia de Complejos Organoborados Altamente Fluorescentes

2.1. Introducción y objetivos

2.2. Antecedentes

2.3. Discusión de resultados

2.4. Conclusiones



2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En los últimos años, el desarrollo de sistemas fluorescentes ha atraído gran atención por parte de químicos, físicos y bioquímicos, debido a sus variadas aplicaciones como sensores y dispositivos optoelectrónicos, o en el campo de la bioimagen. Se han desarrollado múltiples aplicaciones en las que estos tintes son empleados como biosensores, biomiméticos, OLEDs, dispositivos fotovoltaicos orgánicos, concentradores de energía solar, o nanoemisores.¹⁷⁰ Asimismo, son de esperar muchos más avances en esta área a medida que se descubran más aplicaciones industriales y se desarrollen técnicas sintéticas más avanzadas.¹⁷¹

Entre los fluorescentes orgánicos más importantes podemos encontrar derivados de antraceno, naftalimida, pireno, fluoresceína, rodamina, cumarina, cianina y los llamados BODIPYs (Figura 2.1).¹⁷² Estos últimos, basados en el esqueleto 4,4'-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (BODIPY, borodifluoro dipirrometeno), han sido objeto de gran interés en las últimas décadas,¹⁷³ siendo considerados hoy en día como una de las familias de colorantes orgánicos más populares debido a su fácil síntesis, su longitud de onda modificable, sus altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y su buena fotoestabilidad.¹⁷⁴

¹⁷⁰ a) Ostroverkhova, O. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13279–13412. b) Li, X.; Gao, X.; Shi, W.; Ma, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 590–659.

¹⁷¹ Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N.; Kruger, H. G. *Metal-Free Synthetic Organic Dyes*; Elsevier, **2018**, 261.

¹⁷² Jiao, Y.; Zhu, B.; Chen, J.; Duan, X. *Theranostics* **2015**, *5*, 173–187.

¹⁷³ a) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577–6595. b) Lu, H.; Mack, J.; Yang, Y.; Shen, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778–4823. c) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.

¹⁷⁴ a) Durantini, A. M.; Heredia, D. A.; Durantini, J. E.; Durantini, E. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 651–661. b) Zhao, J.; Xu, K.; Yang, W.; Wang, Z.; Zhong, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8904–8939. c) Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8416. d) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130–1172.

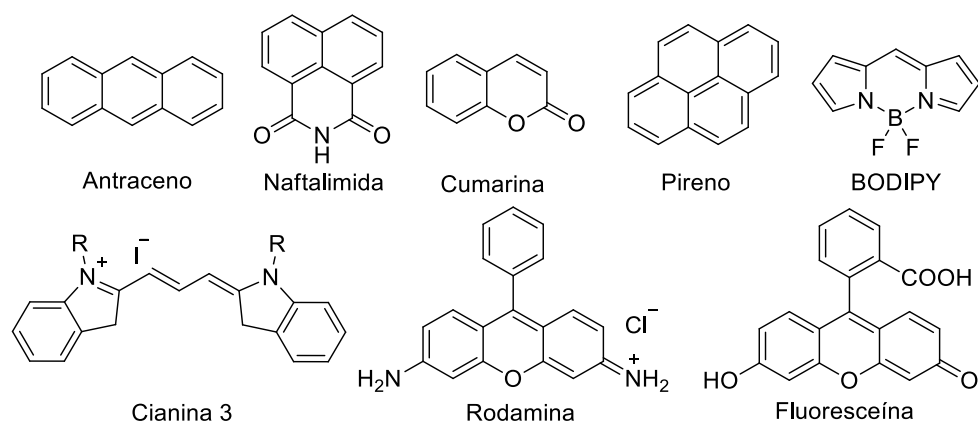


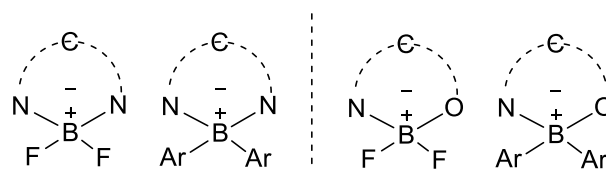
Figura 2.1. Principales fluorescentes orgánicos.

Debido al gran éxito de los colorantes BODIPY, se han desarrollado sistemas similares que también presentan el puente BF_2 entre dos heteroátomos, pero que contienen ligandos bidentados alternativos¹⁷⁵ en los que el anillo de pirrol es reemplazado por diferentes heterociclos.¹⁷⁶ Además, se ha llevado a cabo la modificación estructural de compuestos fluorescentes ya conocidos, como las cumarinas o los derivados del índigo, con la intención de introducir átomos que puedan formar quelatos por complejación con boro.

Estos colorantes que emplean un átomo de boro como puente para restringir el giro del sistema se pueden dividir en dos grandes grupos, en función de si el átomo de boro está coordinado a dos átomos de nitrógeno o a un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno (Figura 2.2).¹⁷⁵

¹⁷⁵ Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2290–2310.

¹⁷⁶ a) Yu, C.; Huang, Z.; Wang, X.; Miao, W.; Wu, Q.; Wong, W.; Hao, E.; Xiao, Y.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4462–4466. b) Lv, X.; Li, T.; Wu, Q.; Yu, C.; Jiao, L.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1134–1145. c) Guo, C.; Li, M.; Yuan, W.; Wang, K.; Zou, B.; Chen, Y. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 27009–27017. d) Liu, Y.; Duan, J.; Qi, F.; Tian, D.; Wang, X.; Liu, Z.; Huang, W. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 10332–10338. e) Más-Montoya, M.; Usea, L.; Espinosa Ferao, A.; Montenegro, M. F.; Ramírez de Arellano, C.; Tárraga, A.; Rodríguez-López, J. N.; Curiel, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3296–3302. f) Liu, Q.; Zhang, C.; Wang, X.; Gong, S.; He, W.; Liu, Z. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 202–206. g) Shimizu, S.; Iino, T.; Saeki, A.; Seki, S.; Kobayashi, N. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2893–2904. h) Liu, H.; Lu, H.; Xu, J.; Liu, Z.; Li, Z.; Mack, J.; Shen, Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1074–1076.



Ar = C₆H₅, C₆H₄R, C₆F₅, tienil, benzotienil

Figura 2.2. Configuración esquemática de los ligandos quelados con boro (III).

Dentro de estos dos grupos de complejos de boro *N,N* y boro *N,O*, podemos encontrar subgrupos en función del número de átomos que presente el anillo tras la formación del complejo de boro (III), es decir, del tamaño de anillo que se formen con el átomo de boro central, y de si los átomos de nitrógeno y oxígeno quelantes forman parte de un sistema aromático o no (Figura 2.3).

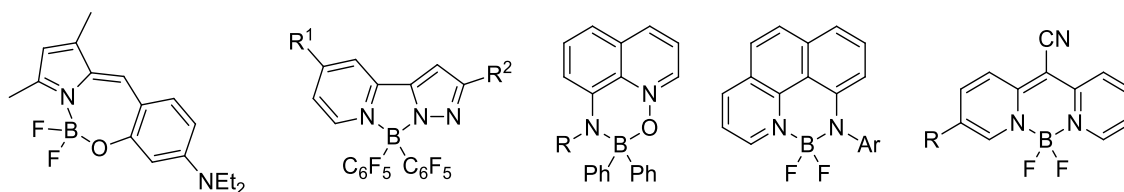


Figura 2.3. Ejemplos de complejos con un átomo de boro central.

Dentro de los ejemplos de coordinación con boro, también se han descrito numerosos complejos que emplean como núcleo central la estructura del cromóforo de la proteína verde fluorescente, sistema que pierde su fluorescencia fuera del entorno de la proteína. Así, mediante la complejación con boro, se impide la rotación sobre el enlace arilo-alqueno¹⁷⁷ y, de este modo, se produce un notable aumento del rendimiento cuántico de fluorescencia. Cabe destacar dos ejemplos que emplean un puente BF₂ para rigidificar esta estructura del cromóforo de la proteína verde fluorescente (Figura 2.4). Estos dos análogos del conocido

¹⁷⁷ a) Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6025–6032. b) Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4089–4096.

fluoróforo^{177b,178} incrementan drásticamente su rendimiento cuántico con respecto al del cromóforo natural de la proteína (*p*-HBDI). Uno de ellos utiliza la estructura del cromóforo natural, mientras que el otro intercambia el anillo de fenilo por un anillo de pirrol.

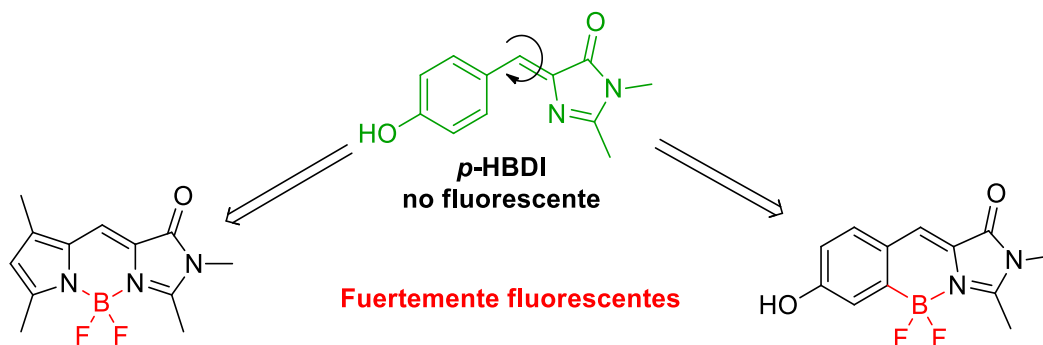


Figura 2.4. Análogos del cromóforo de la GFP con giro restringido.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente una familia de análogos del cromóforo de la proteína verde (*p*-HBDI), los cuáles exhibían una notable mejora en sus propiedades fluorescentes en comparación con las del cromóforo natural, siendo el análogo con mayor fluorescencia el derivado conocido como AIDNI (Figura 2.5).¹⁷⁹ Este aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia se atribuye a la extensión de la conjugación en el sistema, gracias al par de electrones desapareados que presenta el grupo amino de la posición 2 de la imidazolona.

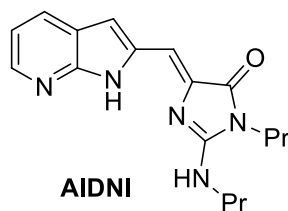


Figura 2.5. Estructura del análogo del cromóforo de la GFP conocido como AIDNI.

¹⁷⁸ a) Dedecker, P.; De Schryver, F. C.; Hofkens, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2387–2402. b) Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2013**, *39*, 223–244. c) Sample, V.; Newman, R. H.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2852–2864.

¹⁷⁹ Gutiérrez, S.; Martínez-López, D.; Morón, M.; Sucunza, D.; Sampedro, D.; Domingo, A.; Salgado, A.; Vaquero, J. *J. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18758–18763.

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos anteriormente y, la posibilidad de emplear un puente BF_2 que posibilite fijar la conformación del fluoróforo para aumentar así el rendimiento cuántico de fluorescencia, en este capítulo de tesis nos planteamos como objetivo el desarrollo de una metodología sintética para la obtención de una nueva familia de compuestos fluorescentes formada por complejos organoborados no simétricos con sistemas 5-(piridin-2-ilmetileno)imidazolidina-2,4-diona, y el posterior estudio de sus propiedades fotofísicas (Figura 2.6). Esta nueva familia se sintetizará aunando dos de las estrategias más empleadas para el aumento de la fluorescencia de los análogos del cromóforo de la proteína verde fluorescente, que son el aumento de la conjugación en el sistema, estrategia empleada anteriormente en nuestro grupo de investigación, y la complejación con boro, que como se verá en más detalle en la sección Antecedentes es una de las estrategias más eficientes para este fin.

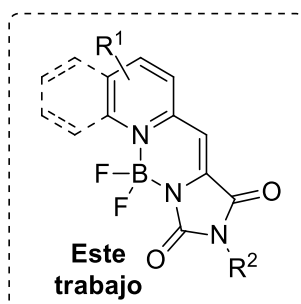


Figura 2.6. Estructura general del objetivo del trabajo.

2.2. ANTECEDENTES

2.2.1. COLORANTES BODIPYS

2.2.1.1. NÚCLEO DE BODIPY

El núcleo de BODIPY está formado por dos anillos de pirrol unidos por un puente metileno y un grupo BF_2 que confiere rigidez al sistema, formando así, un complejo dipirrometénico· BF_2 . El sistema de numeración de la IUPAC para este núcleo es el utilizado para el carbociclo análogo, *s*-indaceno, y es distinto al empleado para el sistema de dipirrometeno, aunque los términos α -, β -, y meso- indican las mismas posiciones en ambos sistemas (Figura 2.7).¹⁸⁰

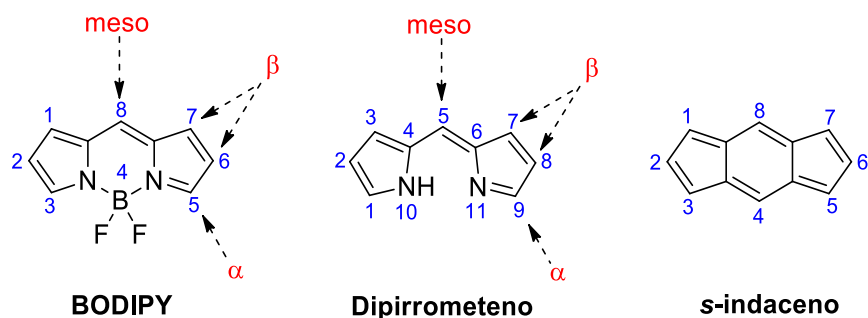


Figura 2.7. Estructuras de los núcleos de BODIPY, dipirrometeno y *s*-indaceno.

Los primeros BODIPYs fueron descritos en 1968 por Treibs y Kreuzer.¹⁸¹ Sin embargo, la síntesis del BODIPY más simple, sin sustituyentes, fue resuelta décadas después,¹⁸²

¹⁸⁰ Dixon, H. B. F.; Cornish-Bowden, A.; Liebecq, C.; Loening, K. L.; Moss, G. P.; Reedijk, J.; Velick, S. F.; Venetianer, P.; Vliegthart, J. F. G. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779–832.

¹⁸¹ Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.

¹⁸² Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719–5722.

debido a la inestabilidad que presenta el dipirrometeno precursor, que descompone en torno a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁸³

2.2.1.2. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE LOS BODIPYS

Los colorantes BODIPY son especialmente interesantes para su uso en distintas aplicaciones gracias a las características fundamentales que poseen.^{173b-c,174b,184} Entre ellas, destacan sus elevados coeficientes de absorción molar en la zona del UV, sus altos rendimientos cuánticos, sus estrechas bandas de emisión de fluorescencia y su eficiente emisión láser en disolución.¹⁸⁵ Además, tienen baja tendencia a la agregación,¹⁸⁶ son estables a la irradiación con luz y bastante estables a los cambios de polaridad y pH en el medio fisiológico. También destacan por su gran versatilidad química, que ofrece la posibilidad de modificar sus propiedades fluorescentes introduciendo pequeñas modificaciones en su estructura química. Así, introduciendo modificaciones en el núcleo de pirrol,¹⁸⁷ en la posición *meso*¹⁸⁸ y en los sustituyentes del átomo de boro,¹⁸⁹ se producen desplazamientos en las bandas espectrales (Figura 2.8).

¹⁸³ de Wael, E. V.; Pardoën, J. A.; van Koeveringe, J. A.; Lugtenburg, J. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1977**, *96*, 306–309.

¹⁸⁴ a) Solomonov, A. V.; Marfin, Y. S.; Romyantsev, E. V. *Dye. Pigment.* **2019**, *162*, 517–542. b) Kubota, Y.; Tsuzuki, T.; Funabiki, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4010–4013.

¹⁸⁵ a) Boyer, J. H.; Haag, A. M.; Sathyamoorthi, G.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 39–49. b) Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.-L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389–399.

¹⁸⁶ López Arbeloa, F.; López Arbeloa, T.; López Arbeloa, I. *J. Photochem. Photobiol. A* **1999**, *121*, 177–182.

¹⁸⁷ Thoresen, L. H. *Synlett* **1998**, *1998*, 1276–1278.

¹⁸⁸ Qin, W.; Baruah, M.; Van der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371–7384.

¹⁸⁹ Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694–3698.

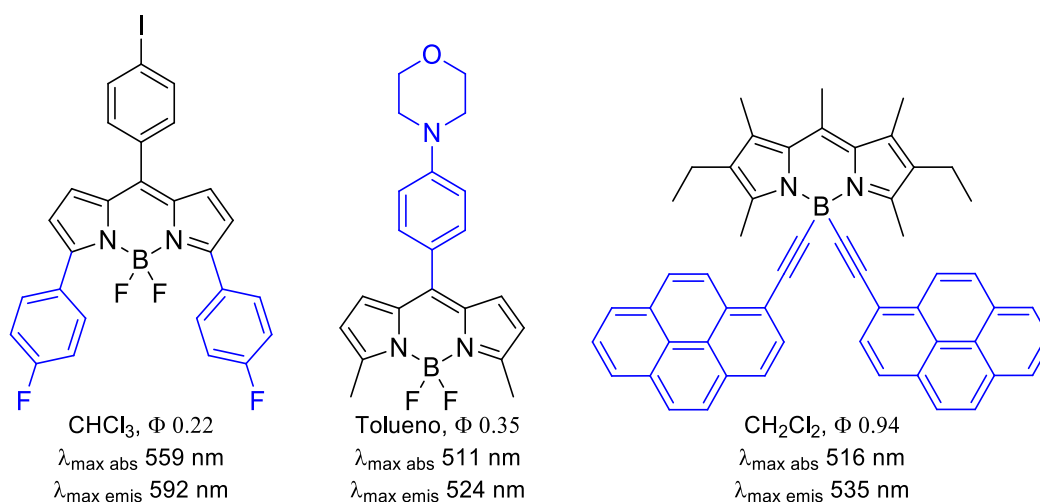


Figura 2.8. BODIPYs con diferentes modificaciones en su estructura.

Entre los posibles métodos de funcionalización de BODIPYs, la modificación estructural en la posición *meso* del núcleo con un grupo arilo o alquilo tal vez sea una de las estrategias más empleadas, dada su versatilidad, para la generación de nuevos derivados que incorporen auxiliares quirales,¹⁹⁰ ligandos,¹⁹¹ grupos con propiedades dador-aceptor,¹⁹² y grupos que favorezcan la solubilidad en agua.¹⁹³ Aunque esta sustitución no tenga un efecto significativo en los máximos de absorción y emisión (ya que el núcleo de BODIPY y el sustituyente en posición *meso* presentan una disposición ortogonal, de modo que sólo tiene lugar una débil conjugación entre el núcleo de BODIPY y el sustituyente), sí se observa diferencia entre los rendimientos cuánticos de fluorescencia, de modo que si esta posición presenta sustituyentes con libertad de giro, se observa una disminución del rendimiento cuántico, dado que se facilitan los acoplamiento vibracionales que producen un aumento de la conversión interna.^{173c} No obstante, si se introducen modificaciones estructurales que produzcan un impedimento estérico, como por ejemplo cuando se sustituyen las posiciones 1 y 7 del núcleo de BODIPY, se dificulta la rotación del grupo arilo o alquilo, reduciéndose la

¹⁹⁰ a) Móczár, I.; Huszthy, P.; Maidics, Z.; Kádár, M.; Klára Tóth. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8250–8258. b) Gossauer, A.; Nydegger, F.; Kiss, T.; Slezia, R.; Stoeckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1772–1780.

¹⁹¹ Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2070–2083.

¹⁹² Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9156–9157.

¹⁹³ Thivierge, C.; Bandichhor, R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2135–2138.

pérdida de energía de los estados excitados por vía no radiante. Además, al introducir sustituyentes en las posiciones *orto*- del anillo de fenilo en posición *meso*, también se produce un aumento del rendimiento cuántico de fluorescencia que puede ser explicado del mismo modo (Figura 2.9).

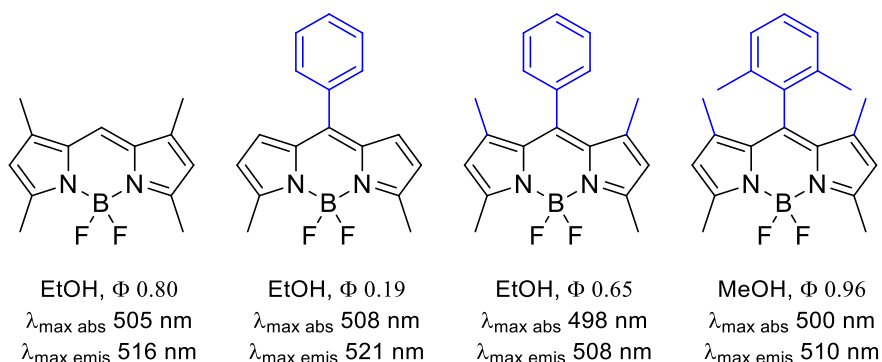
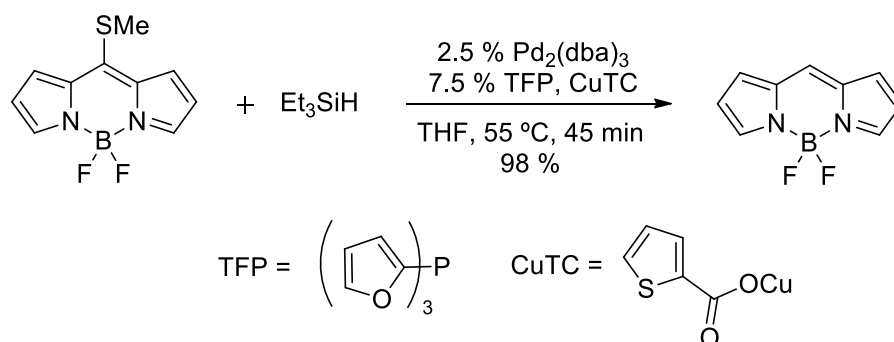


Figura 2.9. Efecto de los sustituyentes en posición *meso* con o sin restricción de giro.

2.2.1.3. SÍNTESIS DE BODIPYS

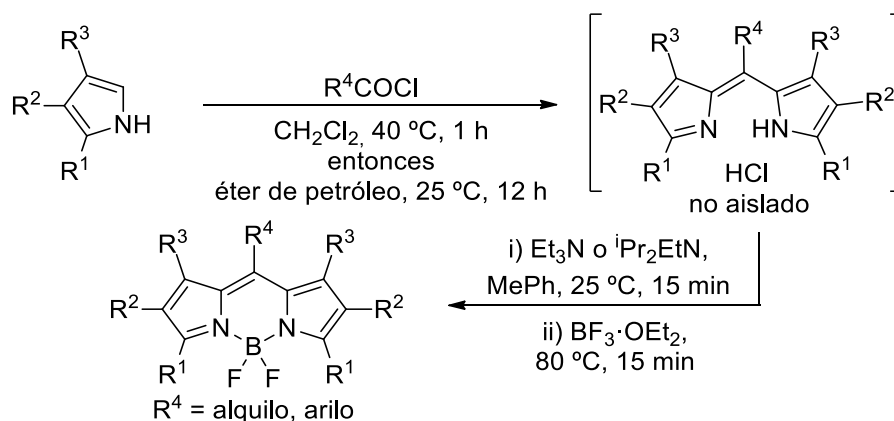
Las síntesis de BODIPYs se basa fundamentalmente en la química de pirroles y dipirrometanos, siendo estos últimos utilizados como precursores sintéticos para la obtención de porfirinas y otros compuestos macrocíclicos.¹⁹⁴ Como ya se ha mencionado anteriormente, la síntesis del BODIPY sin sustituyentes ha sido descrita recientemente por varios grupos de forma independiente, aunque la metodología más relevante es la descrita por Peña-Cabrera y colaboradores, ya que a diferencia del resto de métodos, logran obtener el BODIPY con un alto rendimiento (Esquema 2.1). Para ello, emplean el BODIPY sustituido en posición C8 con un grupo tiometil, que por tratamiento con trietilsilano, en presencia de un catalizador de paladio y 2-tienil-carboxilato de cobre (I) (CuTC) en tetrahidrofurano a 55 °C, da lugar al núcleo de BODIPY con un rendimiento del 98 %.¹⁸²

¹⁹⁴ Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. N. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812–5819.



Esquema 2.1. Síntesis del BODIPY sin sustituyentes.

Entre los métodos clásicos empleados para la síntesis de BODIPYs encontramos tres: a partir de pirroles y cloruros de ácidos o anhídridos, a partir de pirroles y aldehídos, o a partir de cetopirroles, a los cuáles se han sumado modificaciones de los mismos u otras metodologías posteriores. La primera metodología implica la condensación de cloruros de ácido con pirroles, siendo uno de los métodos más directos para preparar BODIPYs sustituidos en posición *meso*. Estas transformaciones implican un intermedio inestable de hidrocloreto de dipirrometeno, cuyo manejo y purificación se facilita al aumentar la sustitución de este, por lo que no se suele aislar, sino que se hace reaccionar *in situ* con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y en presencia de una base nitrogenada terciaria para obtener los BODIPYs deseados (Esquema 2.2).¹⁸⁵



Esquema 2.2. Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y cloruros de ácido.

Cabe mencionar que, como extensión de esta estrategia, se describe la reacción de condensación directa entre anhídridos de diácidos carboxílicos. Este método libera en el medio de reacción una función carboxilo que puede emplearse más adelante para la unión del derivado de BODIPY con las biomoléculas objetivo.¹⁹⁵ De este modo se obtuvieron sondas de colesterol, como la siguiente (Figura 2.10).

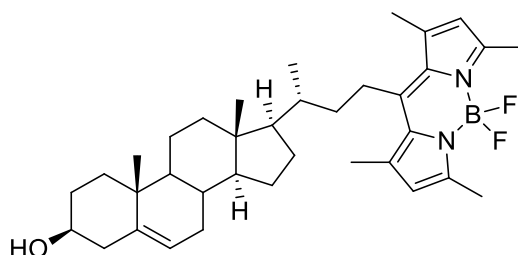


Figura 2.10. Derivado de BODIPY con aplicación como sonda de colesterol.

El método de síntesis que emplea pirroles y aldehídos¹⁹⁶ es bastante similar al anterior, con la diferencia de que requiere una etapa adicional de oxidación del dipirrometano intermedio, la cual se lleva a cabo de forma habitual empleando DDQ, o bien *p*-cloranilo si se necesitan condiciones más suaves. Es importante resaltar la amplia variedad de aldehídos aromáticos que pueden ser utilizados en esta estrategia, aunque, la reacción con aldehídos no aromáticos transcurre con bajo rendimiento. En este sentido, la reacción de acoplamiento entre un metilpirrol y un aldehído α,β -insaturado es uno de los pocos ejemplos que hay en la bibliografía.¹⁹⁷ Así, se han podido introducir aldehídos como el 8-hidroxiquinolin-2-carboxaldehído, que ha posibilitado la síntesis de un cromóforo con aplicación como sonda altamente fluorescente en presencia de metales de transición o metales pesados, presentando entre ellos una alta selectividad frente a Hg^{2+} .¹⁹⁸ Por otra parte, se han podido desarrollar derivados fluorescentes para el etiquetado general de proteínas, como el derivado con éster de succinimida (Figura 2.11).¹⁹⁹

¹⁹⁵ Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718–1721.

¹⁹⁶ Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373–1380.

¹⁹⁷ Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084–5091.

¹⁹⁸ Moon, S. Y.; Cha, N. R.; Kim, Y. H.; Chang, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 181–183.

¹⁹⁹ Dilek, Ö.; Bane, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6911–6913.

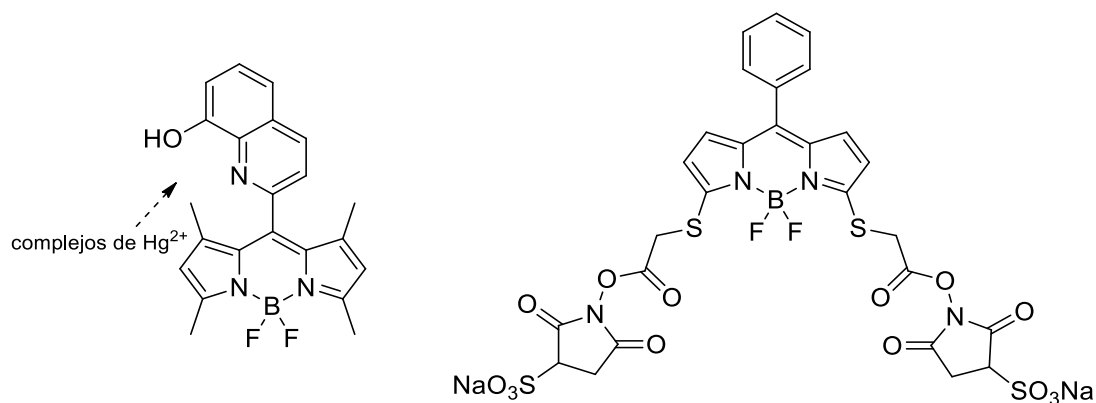
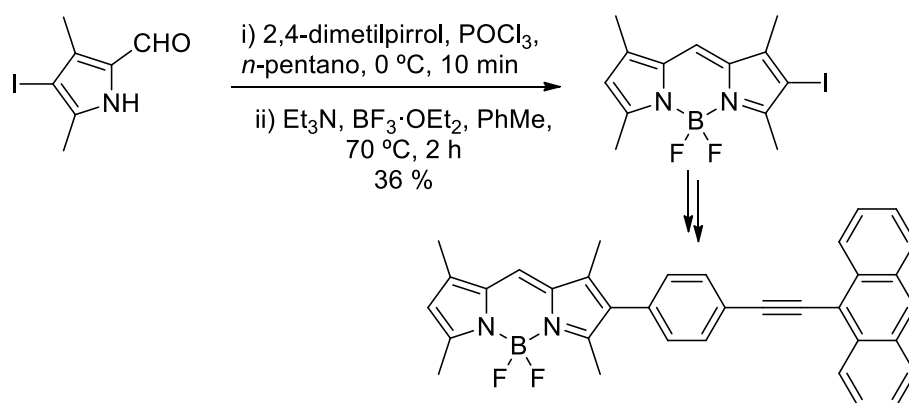


Figura 2.11. Izquierda, sonda de metales de transición. Derecha, derivado para etiquetado de proteínas.

Por último, la metodología para la síntesis de BODIPYs basada en el uso de cetopirroles se emplea fundamentalmente para la síntesis de derivados asimétricos. En ella, se lleva a cabo la síntesis del cetopirrol intermedio, seguida de una condensación de este con otro pirrol en condiciones ácidas,²⁰⁰ para producir derivados como el que se muestra en la Esquema 2.3, en el que el grupo donador transfiere energía al BODIPY el cual la libera emitiendo fluorescencia.



Esquema 2.3. Síntesis de BODIPYs asimétricos empleada para sintetizar un sistema "casete" en el que el emisor de fluorescencia es un derivado de BODIPY.

²⁰⁰ Wan, C.-W.; Burghart, A.; Chen, J.; Bergström, F.; Johansson, L. B. Å.; Wolford, M. F.; Kim, T. G.; Topp, M. R.; Hochstrasser, R. M.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430–4441.

2.2.2. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS CON BORO (III)

El gran interés en los BODIPYs ha conllevado un aumento en el desarrollo de sistemas similares que también incluyan un átomo central de boro (III) en su estructura. Estos sistemas emplean heterociclos distintos al pirrol, e incluyen ligandos bidentados alternativos.²⁰¹

En estos sistemas el papel fundamental del átomo de boro central es estabilizar los ligandos por coordinación, contribuyendo a que el sistema π sea plano y rígido, lo que mejora la conjugación y la transferencia de carga a lo largo del eje principal de la molécula. Los ligandos quelantes pueden presentar carga o formar el enlace con los pares de electrones no enlazantes del heteroátomo. Además, y por lo general, el complejo se completa con la unión al átomo de boro de dos grupos arilo o dos átomos de flúor. Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, estos complejos se dividen en dos grandes grupos, los que contienen ligandos bidentados con nitrógeno, y los que incluyen como quelantes un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (Figura 2.2).¹⁷⁵

Son de especial importancia para este trabajo los complejos formados por ligandos bidentados con dos átomos de nitrógeno como átomos quelantes del átomo de boro central. Siguiendo esta clasificación, este grupo a su vez se subdivide en cinco subgrupos: sistemas con un anillo central de cinco miembros, en los que el átomo de boro se coordina a dos átomos de nitrógeno incorporados en uno o dos sistemas aromáticos (Tipo I y II, respectivamente), y sistemas con un anillo central de seis miembros, en los que los dos átomos quelantes que se unen al átomo de boro forman parte de un sistema no aromático (Tipo III) o de uno o dos sistemas aromáticos (Tipo IV y V, respectivamente) (Figura 2.12).

²⁰¹ a) Zhao, N.; Ma, C.; Yang, W.; Yin, W.; Wei, J.; Li, N. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8494–8497. b) Moiola, M.; Crespi, S.; Memeo, M.; Collina, S.; Overkleeft, H.; Florea, B.; Quadrelli, P. *ACS Omega* **2019**, 4, 7766–7774. c) Mikhailov, I. E.; Dushenko, G. A.; Gurskii, M. E.; Vikrischuk, N. I.; Popov, L. D.; Revinskii, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Minkin, V. I. *Polyhedron* **2019**, 166, 73–82. d) Moshkina, T. N.; Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Valova, M. S.; Taniya, O. S.; Slepukhin, P. A.; Charushin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2019**, 221, 17–24. e) Maeda, C.; Nagahata, K.; Takaishi, K.; Ema, T. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 3136–3139.

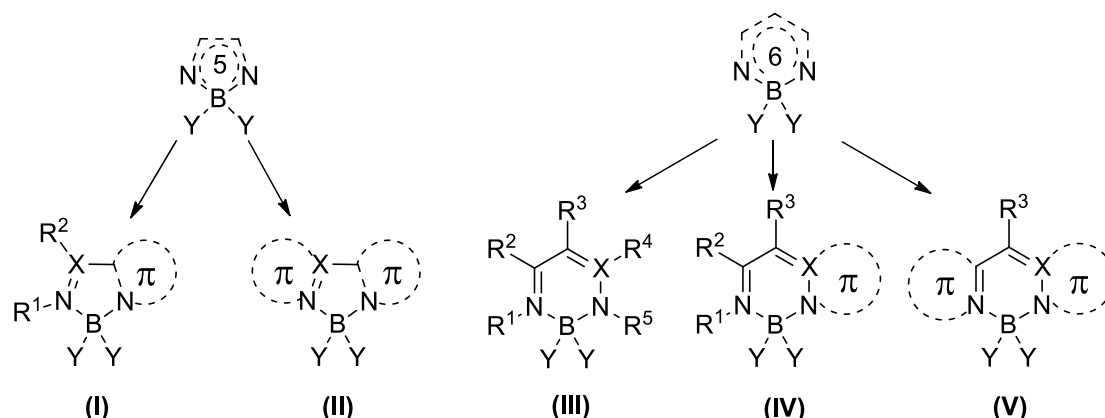


Figura 2.12. Modos de quelación N,N. Cuando $X=N$ no hay sustituyente.

a) Complejos de Tipo I

Son aquellos que forman un anillo de cinco miembros con el átomo de boro unido a dos átomos de nitrógeno, formando uno de estos nitrógenos parte de un sistema aromático.²⁰² Hohaus *et al.*²⁰³ fueron los primeros en describir un derivado de este tipo (Figura 2.13a). Otras estructuras de este grupo incluyen azo-compuestos con isomerización reversible *cis/trans* mediada por irradiación de luz visible (Figura 2.13b).²⁰⁴ Arterburn *et al.* describieron una familia de tintes basados en un núcleo de triazaborolopiridinio, algunos de los cuales presentaban solubilidad en agua y fueron empleados como agentes de imagen conjugados a proteínas (Figura 2.13c).²⁰⁵ Otros complejos de este tipo presentan un esqueleto de iminopirrol, el cual se puede funcionalizar con sistemas aromáticos puente que

²⁰² Rodrigues, A. I.; Figueira, C. A.; Gomes, C. S. B.; Suresh, D.; Ferreira, B.; Di Paolo, R. E.; Pereira, D. de S.; Dias, F. B.; Calhorda, M. J.; Morgado, J.; Maçanita, A. L.; Gomes, P. T. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 13337–13352.

²⁰³ Hohaus, E.; Umland, F. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 4025–4031.

²⁰⁴ Yang, Y.; Hughes, R. P.; Aprahamian, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15221–15224.

²⁰⁵ Hapuarachchige, S.; Montañó, G.; Ramesh, C.; Rodríguez, D.; Henson, L. H.; Williams, C. C.; Kadavakkollu, S.; Johnson, D. L.; Shuster, C. B.; Arterburn, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6780–6790.

permitan además, extender la aromaticidad del sistema y la formación de complejos de boro dinucleares aptos para su empleo en OLED de una sola lámina (Figura 2.13d).²⁰⁶

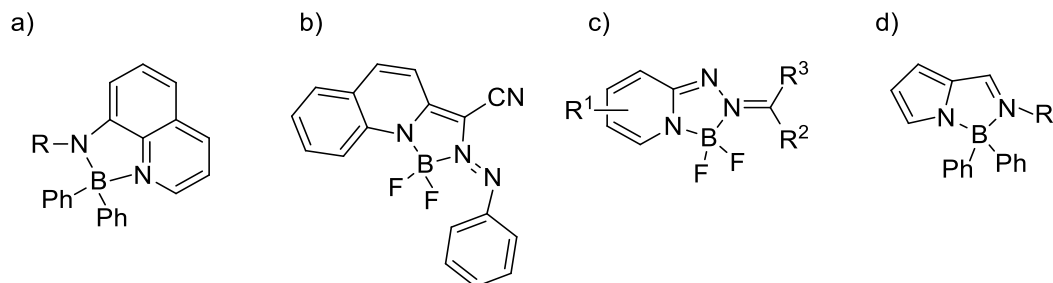


Figura 2.13. Derivados de Tipo I.

b) Complejos Tipo II

Este tipo de complejos presentan un anillo de cinco miembros con el átomo de boro central complejoado con dos átomos de nitrógeno, donde ambos nitrógenos forman parte de sistemas aromáticos. Por ejemplo, Lin *et al.* sintetizaron una nueva familia de colorantes basados en un grupo fenantro[9,10-d]imidazolquinolina que son fuertemente emisivos tanto en estado sólido como en disolución (Figura 2.14a).²⁰⁷ Otra familia de compuestos fluorescentes conocidos como BOPIM,²⁰⁸ complejos de boro 2-(2'-piridil)imidazol, se sintetizaron mediante complejación con BF₂ de moléculas orgánicas formadas por condensación en medio ácido (Figura 2.14b). Otro ejemplo de este tipo de moléculas se sintetizó por condensación entre fenilendiamina o naftalendiamina y derivados de 2-carboxipiridina (Figura 2.14c).²⁰⁹

²⁰⁶ Suresh, D.; Gomes, C. S. B.; Gomes, P. T.; Di Paolo, R. E.; Maçanita, A. L.; Calhorda, M. J.; Charas, A.; Morgado, J.; Teresa Duarte, M. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8502-8505.

²⁰⁷ Li, W.; Lin, W.; Wang, J.; Guan, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1768-1771.

²⁰⁸ a) Mao, M.; Xiao, S.; Li, J.; Zou, Y.; Zhang, R.; Pan, J.; Dan, F.; Zou, K.; Yi, T. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5037-5041. b) Cao, Q.; Xiao, S.; Mao, M.; Chen, X.; Wang, S.; Li, L.; Zou, K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 717, 147-151.

²⁰⁹ a) Chen, T.-R.; Chien, R.-H.; Jan, M.-S.; Yeh, A.; Chen, J.-D. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 799-804. b) Liang, F. S.; Cheng, Y. X.; Su, G. P.; Ma, D. G.; Wang, L. X.; Jing, X. B.; Wang, F. S. *Synth. Met.* **2003**, 137, 1109-1110.

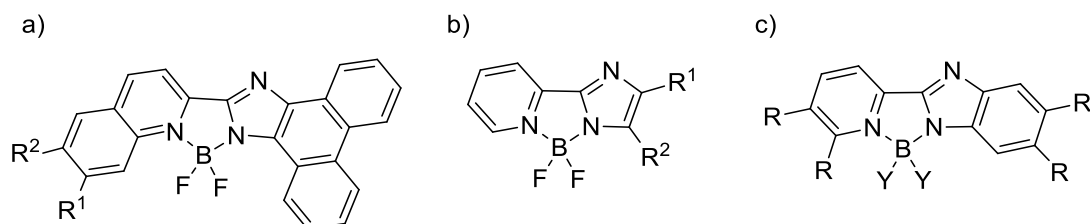


Figura 2.14. Ejemplos de complejos de Tipo II.

c) Complejos Tipo III

Los complejos de Tipo III son aquellos en los que el átomo de boro central forma junto con los dos átomos de nitrógeno a los que está unido, un ciclo de seis miembros. Además, esos dos nitrógenos forman parte de sistemas no aromáticos.²¹⁰ Los compuestos de este tipo se forman por condensación de derivados de anilina y posterior quelación con la base de Schiff (Figura 2.15a),²¹¹ o empleando como paso clave la formación de una iminoenamina (Figura 2.15b).²¹²

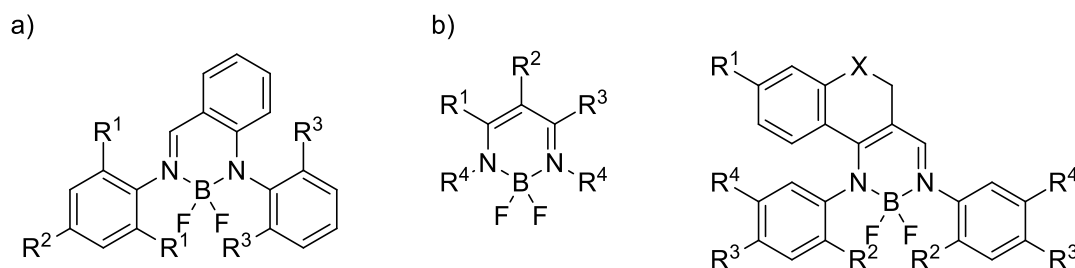


Figura 2.15. Ejemplos de complejos de boro de Tipo III.

d) Complejos Tipo IV

Son aquellos formados por un anillo de seis miembros, en los que uno de los nitrógenos forma parte de un sistema aromático. Basándonos en el sistema empleado para

²¹⁰ Melenbacher, A.; Dhindsa, J. S.; Gilroy, J. B.; Stillman, M. J. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 15483–15487.

²¹¹ a) Liu, X.; Ren, Y.; Xia, H.; Fan, X.; Mu, Y. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1441–1447. b) Ren, Y.; Liu, X.; Gao, W.; Xia, H.; Ye, L.; Mu, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 1808–1814.

²¹² Macedo, F. P.; Gwengo, C.; Lindeman, S. V.; Smith, M. D.; Gardinier, J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 3200–3211.

realizar esta clasificación, nuestros compuestos objetivo formarían parte de este tipo de complejos. Entre los ejemplos,²¹³ encontramos varias familias sintetizadas mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio como etapas clave en su síntesis (Figura 2.16a).²¹⁴ La rigidez resultante de la complejación con BF_2 en estos sistemas favorece largos desplazamientos de Stokes con altos rendimientos cuánticos de fluorescencia tanto en disolución como en estado sólido, proporcionando eficientes sondas biológicas. A este tipo de complejos también pertenecen los derivados conocidos como BORAZAN,²¹⁵ con un núcleo de 2-(pirazolil)anilina complejado con difenilboro (Figura 2.16b) o BODIHY,²¹⁶ un complejo de BF_2 hidrazona que puede actuar como sensor ácido-base en estado sólido cuando tiene los sustituyentes adecuados (Figura 2.16c).

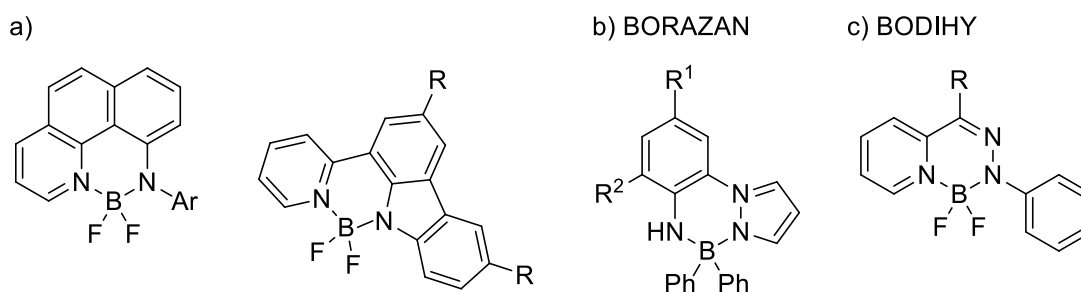


Figura 2.16. Complejos de boro Tipo IV.

e) Complejos Tipo V

Incluye los derivados fluorescentes formados por un anillo de seis miembros, en los cuales los dos átomos de nitrógeno que forman el complejo con el átomo de boro central pertenecen a dos sistemas aromáticos. Dentro de este grupo encontramos diversos

²¹³ Liu, M.; Han, Y.; Yuan, W.; Guo, C.; Shi, S.; Liu, X.; Chen, Y. *Dalton Trans.* **2019**, 48, 14626–14631.

²¹⁴ Araneda, J. F.; Piers, W. E.; Heyne, B.; Parvez, M.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12214–12217.

²¹⁵ a) Morin, T. J.; Lindeman, S. V.; Gardinier, J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 104–110. b) Liddle, B. J.; Silva, R. M.; Morin, T. J.; Macedo, F. P.; Shukla, R.; Lindeman, S. V.; Gardinier, J. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5637–5646.

²¹⁶ Yang, Y.; Su, X.; Carroll, C. N.; Aprahamian, I. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 610–613.

ejemplos como los basados en dicetopirrolpirroles (DPP)²¹⁷ y azapirrolpirroles (Figura 2.17a),²¹⁸ que presentan una elevada fluorescencia en la región del rojo y NIR, y que fueron descritos por Daltrozzo, Zumbusch *et al.* y Kobayashi *et al.* El complejo que se muestra en la Figura 2.17b presenta fluorescencia en el visible y propiedades redox, con un ordenamiento molecular que favorece su empleo en dispositivos de electroluminiscencia como transportador de electrones.²¹⁹ Otros ejemplos incluyen indoloquinolinas-BPh₂,²²⁰ complejos de naftiridina-BF₂ (Figura 2.17c)²²¹ o piridometeno-BF₂ (Figura 2.17d)^{184b} Estos últimos se han sintetizado incluyendo en la estructura átomos de bromo que posibilitan llevar a cabo nuevas sustituciones mediante acoplamientos de Suzuki.

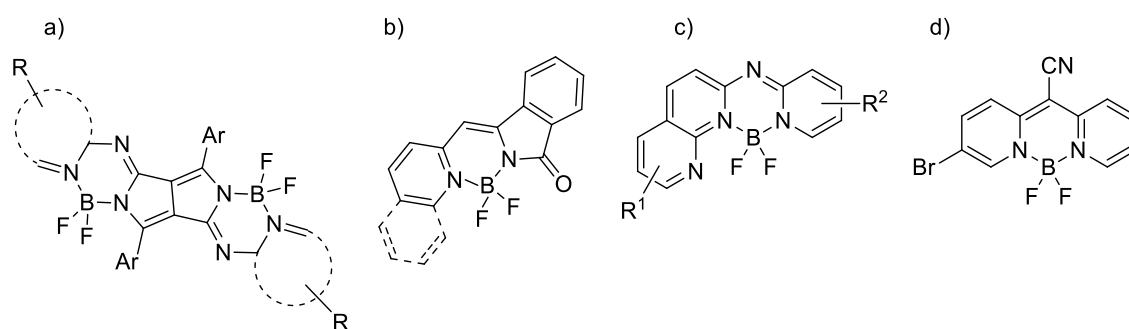


Figura 2.17. Derivados del Tipo V.

2.2.3. PROTEÍNA VERDE FLUORESCENTE

La proteína verde fluorescente, conocida por sus siglas en inglés GFP (Green Fluorescent Protein), es una herramienta fundamental tanto en biología molecular y celular como en investigación biomédica. La capacidad de expresar esta proteína en células y organismos vivos o unirla a otra proteína sin alterar su función o localización permite

²¹⁷ a) Wiktorowski, S.; Fischer, G. M.; Winterhalder, M. J.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 2921–2928. b) Fischer, G. M.; Isomäki-Kron Dahl, M.; Göttker-Schnetmann, I.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4857–4864. c) Fischer, G. M.; Ehlers, A. P.; Zumbusch, A.; Daltrozzo, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3750–3753.

²¹⁸ Shimizu, S.; Iino, T.; Araki, Y.; Kobayashi, N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1621–1623.

²¹⁹ Zhou, Y.; Xiao, Y.; Li, D.; Fu, M.; Qian, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1571–1574.

²²⁰ Liu, Q. D.; Mudadu, M. S.; Thummel, R.; Tao, Y.; Wang, S. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 143–154.

²²¹ Quan, L.; Chen, Y.; Lv, X.-J.; Fu, W.-F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14599–14604.

emplearla como trazador biológico para la visualización de procesos celulares *in vivo* en tiempo real.²²²

Su descubrimiento se debe a Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Tsien,²²³ los cuáles fueron premiados con el Nobel de Química en 2008 como reconocimiento a su trayectoria en este campo. La GFP fue observada por primera vez a principios de los 60, cuando Osamu, embarcado en un proyecto para la elucidación del mecanismo de bioluminiscencia de la medusa *Aequorea victoria*, observó que el mecanismo de bioluminiscencia de este organismo no se debía al sistema luciferina/luciferasa conocido hasta ese momento, sino a dos proteínas, la aequorina y la GFP. Su mecanismo de fluorescencia requiere de estas dos proteínas íntimamente relacionadas y que se localizan en los fotoórganos de la *Aequorea victoria*.

La aequorina es una proteína monomérica de 21.4 kDa que se une al calcio por tres sitios de unión. Tras unirse al Ca^{2+} , se produce una reacción intermolecular que libera luz de una longitud de onda de 470 nm.²²⁴ Al encontrarse próxima a la GFP, en lugar de producir esta luz, se da una transferencia de energía por resonancia de tipo Förster (FRET, Förster Resonance Energy Transfer) a la GFP, que absorbe dicha radiación y emite fluorescencia de color verde ($\lambda_{\text{max emis}} = 509 \text{ nm}$).

2.2.3.1. ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA VERDE FLUORESCENTE

La GFP es un polipéptido de 238 aminoácidos cuya estructura terciaria se ha determinado por difracción de rayos X. Aunque fue cristalizada como un dímero, la formación de éste es muy dependiente de las condiciones de crecimiento del cristal. La estructura de la GFP está formada por un barril beta (β -can) compuesto por 11 láminas β , que a su vez forman un cilindro casi perfecto con un diámetro de aproximadamente 24 Å y una altura de 42 Å. El interior del barril lo recorre una hélice alfa de forma concéntrica, y es en el centro

²²² Zimmer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 759–782.

²²³ Zimmer, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2823–2832.

²²⁴ Niwa, H.; Inouye, S.; Hirano, T.; Matsuno, T.; Kojima, S.; Kubota, M.; Ohashi, M.; Tsuji, F. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 13617–13622.

de la hélice donde se encuentra anclado el cromóforo, unido mediante puentes de hidrógeno al barril beta y de forma covalente a la hélice alfa (Figura 2.18).²²⁵

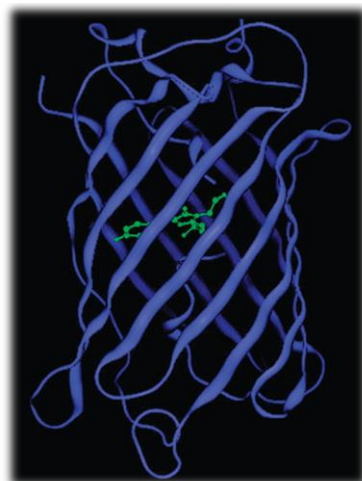


Figura 2.18. Estructura terciaria de la GFP con el cromóforo dibujado en verde en su interior.

2.2.3.2. FORMACIÓN DEL CROMÓFORO DE LA GFP

El cromóforo de la GFP es un derivado de la *para*-hidroxibencilidenimidazolona formado por una ciclación autocatalítica post-trasduccional en la que están implicados los aminoácidos Ser65-Tyr66-Gly67 del esqueleto de la proteína (Figura 2.19).

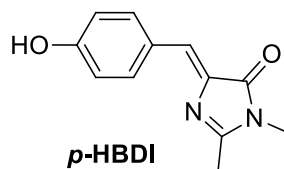


Figura 2.19. Cromóforo de la proteína verde fluorescente.

La formación del cromóforo tiene lugar gracias al plegamiento en el que la proteína adopta la conformación necesaria para que se logre una aproximación entre los aminoácidos Ser65 y Gly67. A continuación, se da un ataque nucleofílico del nitrógeno de la amida de

²²⁵ Craggs, T. D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2865–2875.

Gly67 sobre el carbono carbamídico de Ser65, produciéndose una ciclación que, seguida de deshidratación y posterior oxidación, forma la estructura final del cromóforo (Figura 2.20).²²²

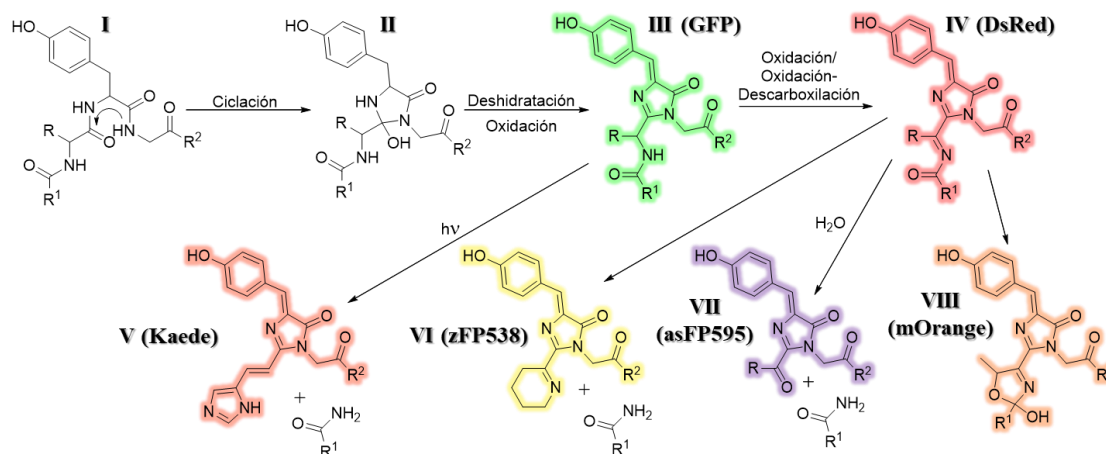


Figura 2.20. Formación del cromóforo de la GFP y derivados provenientes de modificaciones químicas.

Existen una serie de análogos del cromóforo de la GFP que provienen de modificaciones químicas adicionales de la estructura básica, como reacciones de oxidación o hidrólisis, entre otras (Figura 2.20). Además, el grupo de Tsien, desarrolló proteínas fluorescentes multicolores, lo que dio lugar a una poderosa herramienta para el etiquetado fluorescente teniendo una paleta de colores que abarca casi la totalidad del espectro visible (Figura 2.21),²²⁶ y puso a disposición de los investigadores proteínas fluorescentes con aplicaciones más precisas, propiedades espectrales modificadas y una mayor fotoestabilidad.²²⁷

²²⁶ Tsien, R. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5612–5626.

²²⁷ Pakhomov, A. A.; Martynov, V. I. *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 755–764.



Figura 2.21. Paleta de colores de las proteínas fluorescentes.

2.2.3.3. ESTRUCTURA Y FLUORESCENCIA DEL CROMÓFORO DE LA GFP

Como se ha mencionado anteriormente, el cromóforo de la proteína verde fluorescente tiene un núcleo de *p*-hidroxibencilidenimidazolona (*p*-HBDI), el cuál es el responsable de la fluorescencia de la proteína (Figura 2.22). Cuando es expuesto a luz ultravioleta y se encuentra encapsulado en el interior de la proteína, exhibe fluorescencia verde con un rendimiento cuántico del 80 % ($\Phi_F = 0.8$). A la vista de este valor, se pensó en aislar el cromóforo para utilizarlo como fluorescente en distintas aplicaciones. Sin embargo, cuando este cromóforo no se encuentra en el interior de la proteína, se produce un decaimiento del rendimiento cuántico de fluorescencia de 4 órdenes de magnitud, lo que indica la vital importancia del entorno de la proteína para el mantenimiento de su fluorescencia, lo cual también es fundamental para sus aplicaciones.

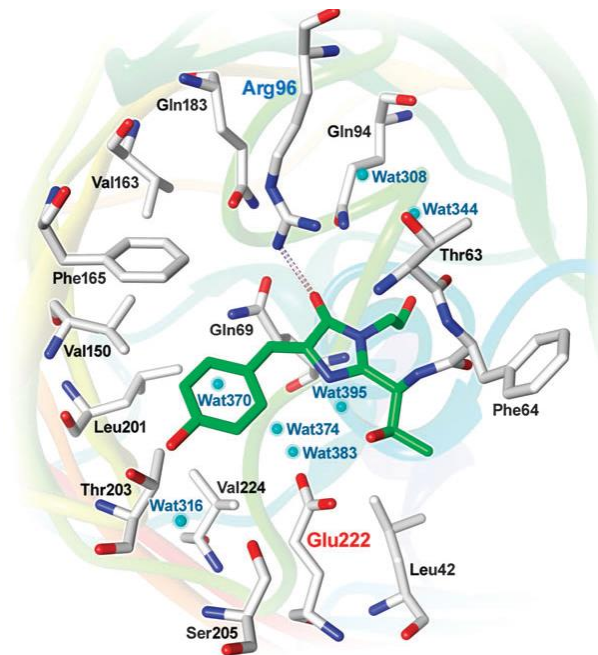


Figura 2.22. Entorno del cromóforo dentro de la proteína. El cromóforo se muestra en verde. (Generado a partir del Protein Data Bank, 1EMA).

El cromóforo dentro de la proteína se encuentra en su forma fluorescente *cis* (*Z*), mientras que en su forma *trans* (*E*), no muestra fluorescencia. Por otro lado, en el entorno de la proteína, el cromóforo forma una red de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua que se encuentran en el interior del barril β , así como con las cadenas laterales del propio barril, lo que contribuye a su rigidez y evita la desactivación del estado excitado por vías no radiantes, como la fotoisomerización *cis/trans* (*Z/E*) o por rotaciones del enlace sencillo entre el anillo de imidazolona y el *p*-fenol, así como la rotación conocida como “*hula-twist*” (Figura 2.23).²²³ Además, al estar encapsulado dentro del barril β , el cromóforo también se encuentra protegido del “*quenching*” por oxígeno molecular, lo que evita la desactivación del estado excitado por vías distintas a la fluorescencia. Así, la GFP se diferencia de otras

proteínas coloreadas en las cuales el cromóforo puede intercambiarse con el entorno por encontrarse unido mediante interacciones no covalentes.²²⁸

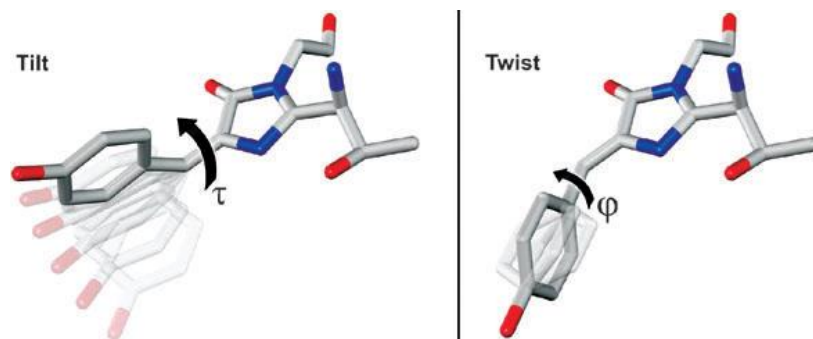


Figura 2.23. Posibles rotaciones del cromóforo de la GFP; izquierda en el estado excitado y derecha en el estado fundamental.

2.2.3.4. SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL CROMÓFORO DE LA GFP (GFPc)

En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos sintéticos para la obtención de análogos del cromóforo de la GFP.²²⁹ Entre ellos, los más empleados son la síntesis de azlactona de Erlenmeyer, la condensación de Knoevenagel y la cicloadición [3+2],²³⁰ los cuales se describirán a continuación acompañados de un ejemplo representativo de su utilización.

a) Síntesis de azlactona de Erlenmeyer

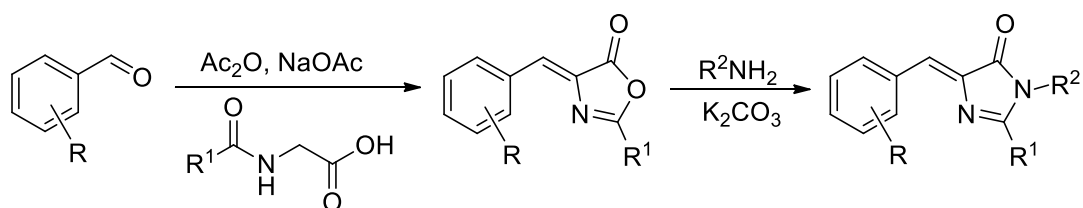
También conocida como síntesis de Niwa, es el método clásico.²³¹ En él se lleva a cabo la reacción de aldehídos aromáticos con *N*-acetilglicina en presencia de acetato sódico para obtener la correspondiente azlactona que, por posterior reacción con una amina en presencia de carbonato potásico, da lugar al producto deseado (Esquema 2.4).

²²⁸ Meech, S. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2922–2934.

²²⁹ Tolbert, L. M.; Baldrige, A.; Kowalik, J.; Solntsev, K. M. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 171–181.

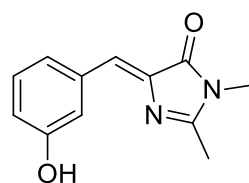
²³⁰ Deng, H.; Zhu, X. *Mater. Chem. Front.* **2017**, *1*, 619–629.

²³¹ Kojima, S.; Ohkawa, H.; Hirano, T.; Maki, S.; Niwa, H.; Ohashi, M.; Inouye, S.; Tsuji, F. I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5239–5242.



Esquema 2.4. Método de azlactona Erlenmeyer para la síntesis de análogos del cromóforo de la GFP.

Mediante el uso de esta metodología sintética, el grupo del Tolbert desarrolló derivados *meta*-GFPc. Por ejemplo, el derivado *m*-HBDI (Figura 2.24)²³² incluía un sustituyente en la posición *meta* del anillo de fenilo, gracias al cual este análogo obtuvo un rendimiento cuántico de fluorescencia de hasta 10 veces mayor que el obtenido para el cromóforo natural (*p*-HBDI), además de mayores tiempos de vida media de la fluorescencia, lo que puede asociarse a la menor velocidad en la que se da la isomerización *cis* / *trans* en este derivado.



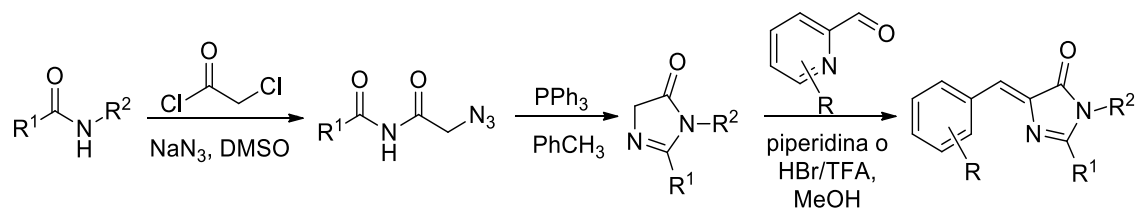
***m*-HBDI**

Figura 2.24. Estructura del análogo *m*-HBDI.

b) Condensación de Knoevenagel

Este método implica, en primer lugar, la formación de la imidazolidina por reacción de un aminoácido con un resto azida en presencia de trifenílfosfina, que posteriormente reacciona con el aldehído de un heterociclo nitrogenado para dar lugar al producto (Esquema 2.5).^{177b}

²³² Dong, J.; Solntsev, K. M.; Poizat, O.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10084–10085.



Esquema 2.5. Síntesis de análogos del cromóforo de la GFP mediante condensación de Knoevenagel.

El grupo de Tolbert consiguió adaptar este método sintético para emplear líquidos iónicos como catalizadores,²³³ y así diseñar un cromóforo en el que intercambiaban el fenilo de la estructura del cromóforo *p*-HBDI por un anillo de piridina, lo que producía un aumento gradual de intensidad de fluorescencia al adicionar iones Zn^{2+} . Además, su conformación coplanar inhibe la interconversión del cromóforo. Unos años después, Baranov *et al.*^{177a} sintetizaron un análogo con un grupo hidroxilo en la posición *para* de la piridina, lo que se tradujo en unas magníficas propiedades de superácido, siendo el primer ejemplo de super fotoacidez en complejos metalorgánicos (Figura 2.25).

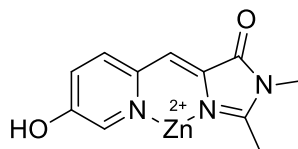


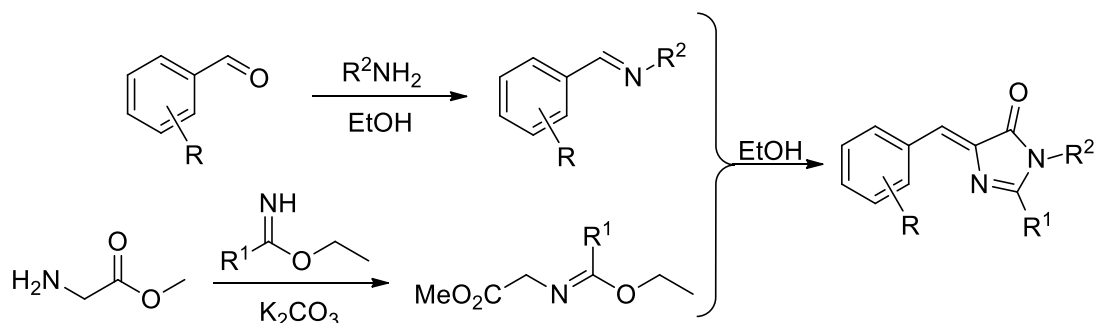
Figura 2.25. Estructura del cromóforo con propiedades de superácido.

c) Cicloadición [3+2]²³⁴

Este método se inicia con la formación de la base de Schiff por reacción de un aldehído aromático con una amina primaria, que posteriormente reacciona con 2-(1-etoxietilideneamino)acetato de metilo recién preparado, para dar el producto esperado (Esquema 2.6).

²³³ Baldrige, A.; Solntsev, K. M.; Song, C.; Tanioka, T.; Kowalik, J.; Hardcastle, K.; Tolbert, L. M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5686–5688.

²³⁴ a) Baldrige, A.; Feng, S.; Chang, Y.-T.; Tolbert, L. M. *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 214–217. b) Baldrige, A.; Kowalik, J.; Tolbert, L. *Synthesis* **2010**, 2010, 2424–2436.



Esquema 2.6. Síntesis de análogos del cromóforo de la GFP mediante 2,3-cicloaddición.

Mediante el empleo de esta metodología, se han sintetizado análogos al cromóforo de la proteína verde fluorescente con diversas aplicaciones en el área de sensores fluorescentes y etiquetado de proteínas o ADN. Por ejemplo, el grupo de Hocek sintetizó cromóforos que presentaban modificaciones en el resto arilo y un grupo propargilo unido al nitrógeno amídico de la imidazolona (MBI y FBI), los cuales fusionaron a nucleósidos trifosfatos (dNTPs), e incorporaron al DNA posteriormente. Así, los fluoróforos mostraron un aumento de la fluorescencia tras la unión del ADN a una proteína debido a la restricción de su rotación (Figura 2.26).²³⁵

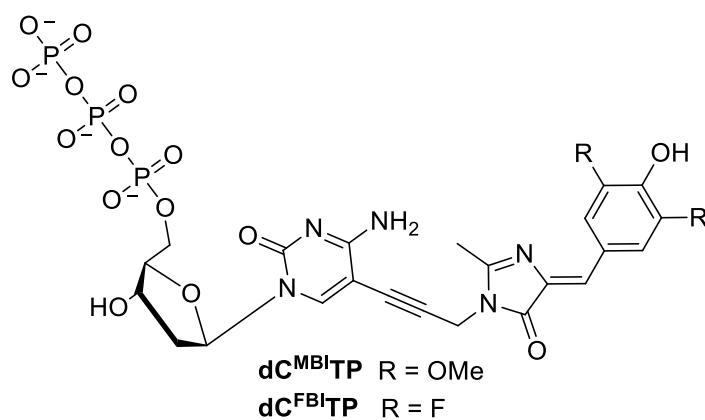


Figura 2.26. Unión de MBI y FBI a nucleósidos trifosfatos dNTPS.

²³⁵ Riedl, J.; Ménová, P.; Pohl, R.; Orság, P.; Fojta, M.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8287–8293.

2.2.3.5. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA ELEVAR EL Φ_F DEL GFPc

El elevado rendimiento cuántico de fluorescencia que presenta la proteína verde fluorescente ha provocado un interés en este campo que ha empujado el desarrollo de diversas estrategias encaminadas a obtener análogos del cromóforo de la GFP altamente fluorescentes.²³⁰ Una posibilidad en este sentido consiste en el encapsulamiento de estos fluoróforos, ya sea en estructuras como ciclodextrinas²³⁶ o los conocidos “supramolecular hosts”,^{234a,237} o bien empleando polímeros anfifílicos,²³⁸ con el objetivo de incrementar la fluorescencia del cromóforo introduciéndolo en un entorno análogo al del barril β de la GFP. Asimismo, también se ha explorado la modulación de las propiedades fotofísicas del cromóforo de la GFP mediante la modificación de su estructura química, siendo esta última estrategia la más relevante para nuestro proyecto. A continuación, se muestran sus ejemplos más representativos.

a) Formación de un puente de hidrógeno intramolecular

Chou²³⁹ *et al.* sintetizaron un análogo del cromóforo de la GFP conocido como α -HBDI (Figura 2.27), en el que el grupo hidroxilo del anillo de fenol cambia de la posición C8 a la C6. Esta variación posibilita que el H del grupo hidroxilo en posición *orto* sufra, en el estado excitado, una transferencia de protón intramolecular ultra rápida al nitrógeno de la imidazolona más cercano al doble enlace exocíclico.²⁴⁰ Mediante la formación de este anillo de siete miembros, en el que interviene un enlace de hidrógeno, se consigue bloquear la

²³⁶ Cacciarini, M.; Nielsen, M. B.; de Castro, E. M.; Marinescu, L.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 973–976.

²³⁷ a) Baldrige, A.; Samanta, S. R.; Jayaraj, N.; Ramamurthy, V.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 712–715. b) Baldrige, A.; Amador, A.; Tolbert, L. M. *Langmuir* **2011**, *27*, 3271–3274. c) Baldrige, A.; Samanta, S. R.; Jayaraj, N.; Ramamurthy, V.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1498–1499. d) Jayaraj, N.; Zhao, Y.; Parthasarathy, A.; Porel, M.; Liu, R. S. H.; Ramamurthy, V. *Langmuir* **2009**, *25*, 10575–10586. e) Gibb, C. L. D.; Gibb, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11408–11409.

²³⁸ a) Deng, H.; Su, Y.; Hu, M.; Jin, X.; He, L.; Pang, Y.; Dong, R.; Zhu, X. *Macromolecules* **2015**, *48*, 5969–5979. b) Zheng, Y.; Li, G.; Deng, H.; Su, Y.; Liu, J.; Zhu, X. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 2521–2529. c) Hong-ping, D.; Zhu, Q.; Da-li, W.; Bang-shang, Z.; Xin-yuan, Z. *Acta Polym. Sin.* **2012**, *12*, 1136–1142.

²³⁹ Chen, K. Y.; Cheng, Y. M.; Lai, C. H.; Hsu, C. C.; Ho, M. L.; Lee, G. H.; Chou, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4534–4535.

²⁴⁰ Zhao, J.; Ji, S.; Chen, Y.; Guo, H.; Yang, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8803–8817.

estructura y reducir la desactivación por vías no radiantes. Sin embargo, con este método tan sólo se aumentó el rendimiento cuántico de fluorescencia en un orden de magnitud con respecto al *p*-HBDI.

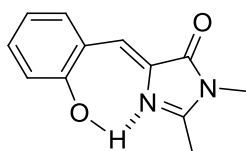


Figura 2.27. Estructura de o-HBDI.

b) Formación de un puente oxigenado

Mediante este procedimiento se desarrollaron una serie de compuestos llamados GTPOC (Figura 2.28),²⁴¹ que tienen una conformación rígida que evita la isomerización *Z/E*. Esto se debe a que un oxígeno actúa como unión entre los anillos, y los nitrógenos han sido sustituidos por carbonos. A estos análogos se les ha encontrado aplicación como sensores fluorescentes de 2 fotones para la detección de tioles.

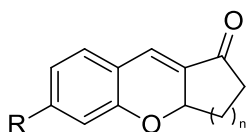


Figura 2.28. Estructura del GCTPOC.

c) Formación de un puente carbonado

El grupo de Chou²⁴² empleó la condensación de Knoevenagel (Esquema 2.5) para la obtención de los cromóforos *p*-LHBDI, *o*-LHBDI y H2LHBDI (Figura 2.29), que incluyen un anillo de cinco miembros por introducción de un grupo etileno entre los carbonos C4 y C10, lo que impide la rotación del enlace entre los carbonos C4 y C5. Estos cromóforos mostraron un aumento significativo en los rendimientos cuánticos de fluorescencia respecto a sus

²⁴¹ Yuan, L.; Lin, W.; Chen, H.; Zhu, S.; He, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10018–10022.

²⁴² Hsu, Y. H.; Chen, Y. A.; Tseng, H. W.; Zhang, Z.; Shen, J. Y.; Chuang, W. T.; Lin, T. C.; Lee, C. S.; Hung, W. Y.; Hong, B. C.; Liu, S. H.; Chou, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11805–11812.

análogos no restringidos. Además, el compuesto *o*-LHBDI pudo ser empleado como material monocromático de iluminación en un OLED, gracias a su estrecha banda de emisión.

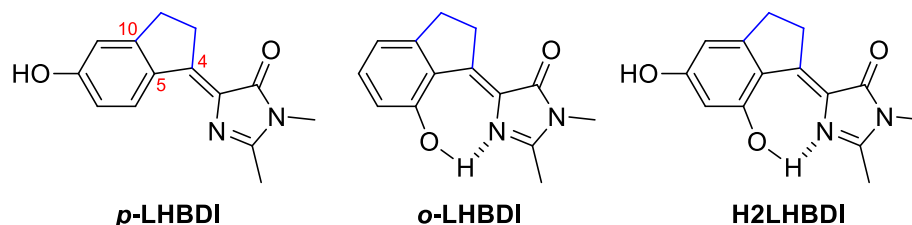


Figura 2.29. Estructuras de los análogos *p*-LHBDI, *o*-LHBDI y H2LHBDI.

d) Auto-restricción de la conformación

El grupo de Zhu desarrolló un análogo en el que la rotación del enlace exocíclico C–C queda bloqueado por la introducción de dos sustituyentes alquiloxi en el anillo de fenilo, de modo que el propio cromóforo ejerce un efecto de auto-restricción de la rotación. Esto conllevó un aumento de la fluorescencia, obteniéndose el mayor rendimiento cuántico en DMSO para el compuesto 2,5-MeOBDPI con un valor del 18.2 % (Figura 2.30).²⁴³

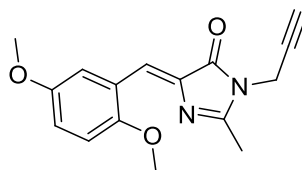


Figura 2.30. Estructura del 2,5-MeOBDPI.

Por otro lado, Miyashita *et al.* sintetizaron derivados de 4-(diarilmetileno)-imidazolona conocidos como DAIN, introduciendo un anillo de fenilo adicional en el puente metilénico del *p*-HBDI (Figura 2.31).²⁴⁴ La primera generación de estos compuestos DAIN fue diseñada con un grupo difenilmetileno unido al anillo de imidazolinona. Debido a la simetría de este resto, aunque se produzca la isomerización *Z/E* la estructura no cambia, por lo tanto, la fluorescencia (atribuida a la forma *Z*) del compuesto puede mantenerse independientemente

²⁴³ Deng, H.; Yu, C.; Gong, L.; Zhu, X. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 2935–2944.

²⁴⁴ Ikejiri, M.; Matsumoto, K.; Hasegawa, H.; Yamaguchi, D.; Tsuchino, M.; Chihara, Y.; Yamaguchi, T.; Mori, K.; Imanishi, T.; Obika, S.; Miyashita, K. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4987–4998.

de la isomerización. Los análogos de 2ª generación permitieron observar el efecto en la fluorescencia de modificar las posiciones *para* de los anillos de fenilo. Finalmente, en los análogos de 3ª generación aumentaron la planaridad de los compuestos introduciendo un puente entre los dos anillos de fenilo. Tras medir sus fluorescencias, en estado sólido cristalino se obtuvieron rendimientos cuánticos de hasta un 33.6 %, aunque en disolución la fluorescencia era prácticamente inexistente.

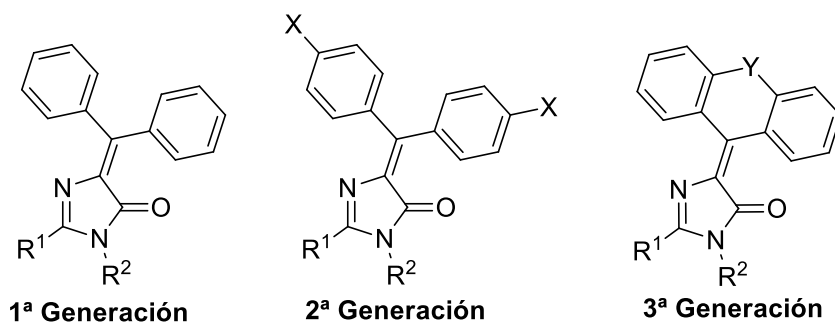


Figura 2.31. Análogos DAIN de 1ª, 2ª y 3ª generación.

e) Aumento de la conjugación

Esta metodología es una de las más empleadas en la síntesis de análogos del cromóforo de la GFP. Por ejemplo, Tonge, Lukyanov²⁴⁵ y Chou²⁴⁶ llevaron a cabo modificaciones de la síntesis de azlactona de Erlenmeyer (Esquema 2.4) que permitieron la síntesis de análogos con una mayor conjugación en el sistema (Figura 2.32). Así, Tonge *et al.*²⁴⁷ diseñaron un análogo que incorpora un doble enlace en la posición R¹, con lo que obtuvieron un valor de entorno al 10 % de rendimiento cuántico de fluorescencia en cloroformo.

²⁴⁵ Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5788–5793.

²⁴⁶ Chuang, W. T.; Chen, B. S.; Chen, K. Y.; Hsieh, C. C.; Chou, P. T. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 6982–6984.

²⁴⁷ He, X.; Bell, A. F.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1523–1526.

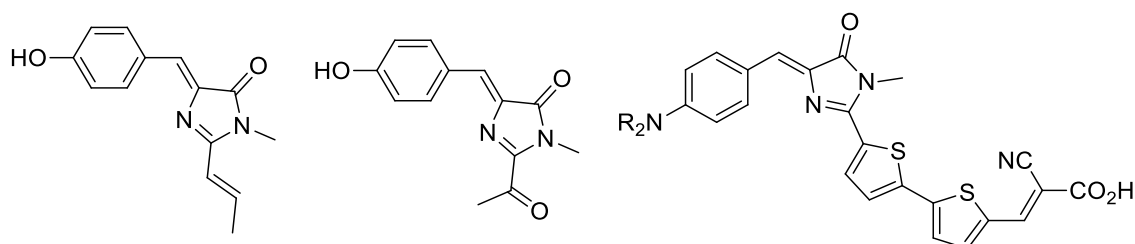


Figura 2.32. De izquierda a derecha, derivados desarrollados por Tonge, Lukyanov y Chou.

Otros análogos sintetizados mediante la síntesis de azlactona de Erlenmeyer (Esquema 2.4), también fueron modificados introduciendo sustituyentes electrodonadores y electroattractores en diferentes posiciones,²⁴⁸ obteniendo, por ejemplo, un derivado con un rendimiento cuántico de fluorescencia cercano al 30 % cuando el anillo de benceno presenta un grupo electroattractor y en la posición R¹ hay un grupo electrodonador (Figura 2.33a).

Zhang *et al.* sintetizaron cromóforos en los que reemplazaron el anillo de benceno por sistemas más conjugados como pirenos o naftalenos, lo que incrementó de un modo eficiente la conjugación y, de este modo, la fluorescencia de los derivados (Figura 2.33b).²⁴⁹

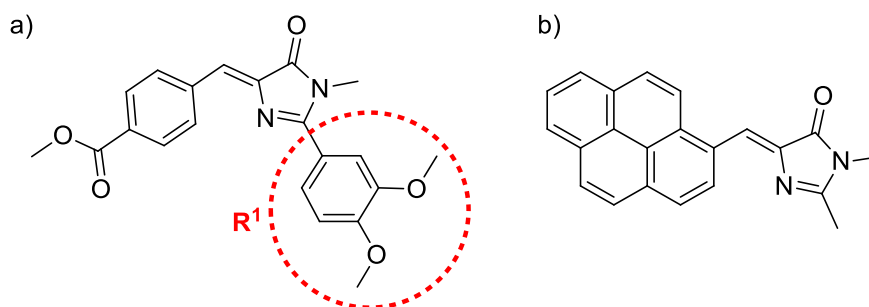


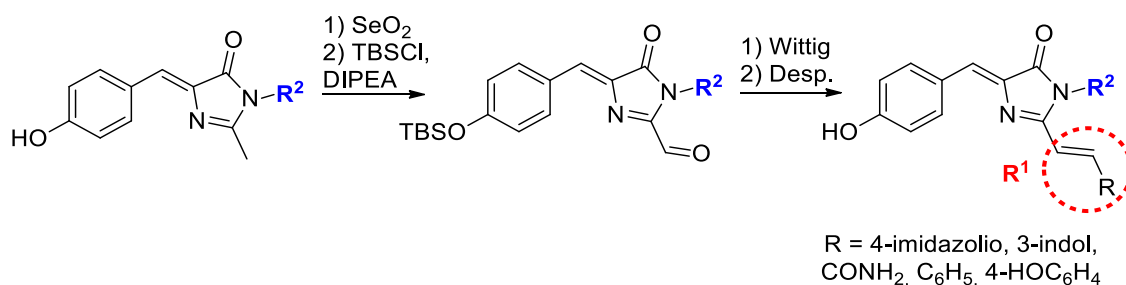
Figura 2.33. A la izquierda un derivado con un sustituyente electroattractor y otro electrodonador. A la derecha, un derivado que incluye sistemas conjugados más expandidos.

Por otra parte, los cromóforos obtenidos mediante cicloadición [3+2] (Esquema 2.6), pudieron ser posteriormente modificados mediante la introducción de diferentes grupos

²⁴⁸ Follenius-Wund, A.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Iyice, F.; Lami, H.; Bourguignon, J.-J.; Haiech, J.; Pigault, C. *Biophys. J.* **2003**, *85*, 1839–1850.

²⁴⁹ Huang, G.; Zhang, G.; Wu, Y.; Liao, Q.; Fu, H.; Zhang, D. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 352–358.

funcionales en las posiciones R¹ y R²; por ejemplo, mediante la formación de un doble enlace en la posición R¹ para incrementar la conjugación del cromóforo (Esquema 2.7).^{246,250} De forma general, las variaciones en la posición R¹ producen cambios en las propiedades ópticas de los análogos al cromóforo de la GFP, mientras que las modificaciones en la posición R² tienen una menor influencia.²³⁰

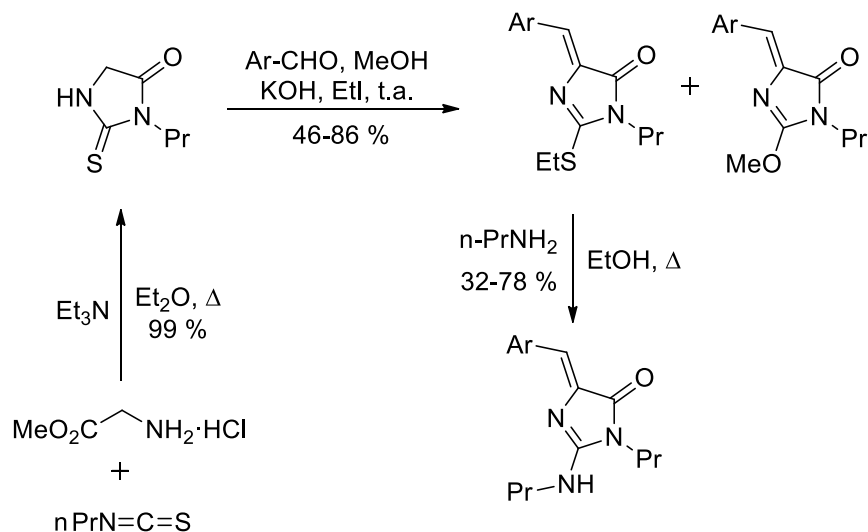


Esquema 2.7. Modificación de R¹ desarrollada por Lukyanov y colaboradores.

Nuestro grupo de investigación ha empleado recientemente esta estrategia de aumento de la conjugación del cromóforo, y ha sintetizado una nueva familia de análogos del cromóforo de la GFP derivados de la 2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.¹⁷⁹ Este diseño implica la introducción de modificaciones en el anillo de imidazolona, presuponiendo que la introducción de grupos amino en el carbono C2 juega un papel fundamental en la modulación de la fluorescencia, debido a la conjugación del sistema π con el par de electrones del nitrógeno del grupo amino. La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo siguiendo el esquema que se muestra a continuación (Esquema 2.8). El primer paso consistió en la adición de isotiocianato de propilo a hidrocloreuro de glicinato de metilo en medio básico, lo que llevó a la formación de manera cuantitativa de un derivado de tiohidantoína, el cual se hizo reaccionar con el correspondiente aldehído aromático en metanol a temperatura ambiente y utilizando hidróxido potásico como base para obtener *in situ* la 2-etilsulfanilimidazolona correspondiente por adición de yoduro de etilo. Además, en este paso de reacción se obtuvo un subproducto cuya formación se produce por sustitución del grupo etilsulfanilo, en las condiciones básicas utilizadas, por parte del metanol empleado

²⁵⁰ Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 96–104.

como disolvente. Finalmente, el derivado de 2-etilsulfanilimidazolona se hizo reaccionar con *n*-propilamina en etanol a 100 °C en tubo sellado, lo que dio lugar al desplazamiento del grupo etilsulfanilo por la amina, formando el derivado arilmetilidenimidazolona correspondiente.



Esquema 2.8. Ruta sintética para obtener los derivados arilmetilidenimidazolona con una conjugación extendida.

De este modo se sintetizó el derivado *p*-HBDNI que exhibe un rendimiento cuántico de fluorescencia dos órdenes de magnitud más alto que el de su homólogo *p*-HBDI. Así, basándose en este compuesto, se sintetizaron diferentes derivados entre los cuales cabe destacar el compuesto AIDNI, en el que el grupo 4-hidroxifenilo de su predecesor, *p*-HBDNI, fue sustituido por un grupo azaindol (Figura 2.34). Este derivado mostró propiedades fotofísicas mejoradas, con un rendimiento cuántico en disolución del 45 % medido en cloroformo, y potencial para su empleo en tinción celular.

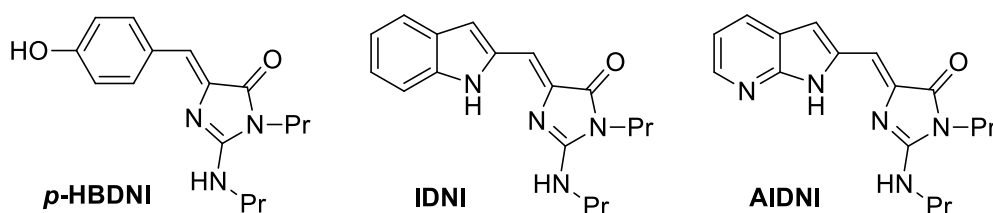
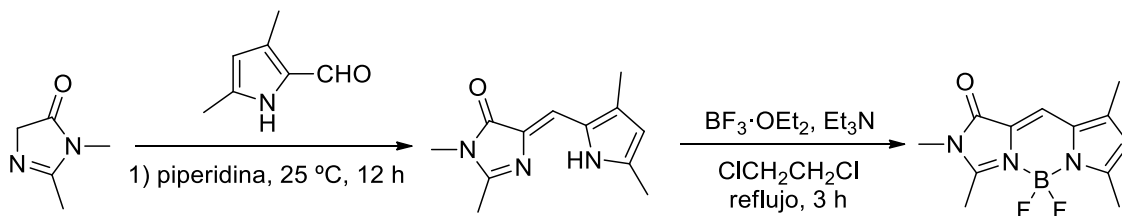


Figura 2.34. Estructura de los análogos *p*-HBDNI, IDNI y AIDNI.

f) Complejación con boro

De entre todos los métodos para aumentar la fluorescencia que implican un cambio en la estructura del cromóforo, tal vez el más efectivo sea la restricción del giro del sistema mediante la complejación con boro. En 2008, Burgess y Wu^{177b} sintetizaron análogos del cromóforo de la GFP en los que se sustituye el anillo de fenilo por un pirrol, y se restringe el giro del enlace aril-alqueno mediante la formación de un ciclo de 6 miembros (Esquema 2.9). Estos derivados fueron sintetizados mediante condensación de Knoevenagel, y una posterior reacción con ácido de Lewis para formar el puente BF_2 . Esta modificación produce un aumento drástico de la fluorescencia, llegando a obtener valores de rendimientos cuánticos por encima del 80 %. Además, estos cromóforos pueden ser modificados posteriormente para ser empleados, por ejemplo, en marcaje fluorescente de proteínas.



Esquema 2.9. Ruta sintética para obtener análogos del GFPc con un puente BF_2 .

Unos años después, el grupo de Solntsev sintetizó el análogo *p*-HOBDI- BF_2 (Figura 2.35a), que emplea el cromóforo natural de la GFP (*p*-HBDI) y restringe su giro con un puente BF_2 , con lo que se obtuvo un derivado con un rendimiento cuántico de fluorescencia en acetonitrilo del 73 %.^{177a} También desarrollaron fluoróforos sensibles al pH gracias a la

introducción de un hidroxilo adicional, los cuales no presentan fluorescencia a pH superior a 5 debido a la desprotonación del grupo N–OH (Figura 2.35b).²⁵¹

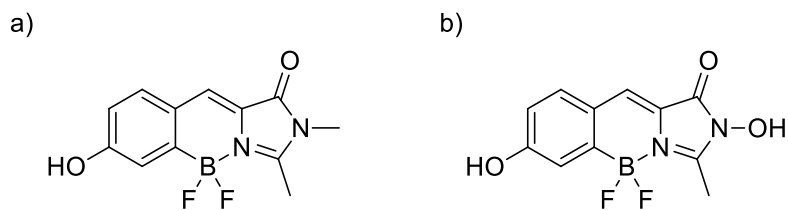


Figura 2.35. Estructura del análogo *p*-HOBDI- BF_2 (izquierda) y análogo sintetizado por Olsen (derecha).

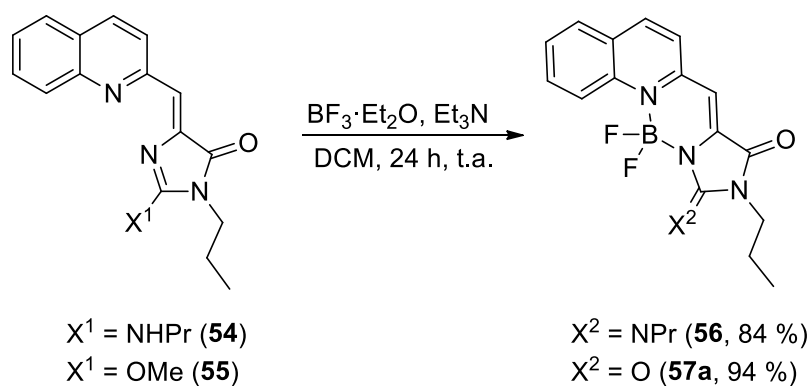
²⁵¹ Olsen, S.; Baranov, M. S.; Baleeva, N. S.; Antonova, M. M.; Johnson, K. A.; Solntsev, K. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 26703–26711.

2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha indicado en el apartado de *Introducción y objetivos*, este capítulo está dedicado a la síntesis de una nueva familia de compuestos fluorescentes formada por complejos de boro que se basen en la familia previamente descrita por la Dra. Sara Gutiérrez de derivados 2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Figura 2.34).

Siguiendo la ruta sintética establecida por nuestro grupo de investigación (Esquema 2.8), llevamos a cabo la síntesis de una representación de los derivados obtenidos por la Dra. Gutiérrez, los que incluyen en su estructura un anillo de indol (IDNI), un anillo de azaindol (AIDNI) y un anillo de quinolina. De este modo disponíamos de diferentes anillos aromáticos para llevar a cabo el posterior paso de complejación con boro. Cabe mencionar que, aunque se emplearon diferentes condiciones de reacción para llevar a cabo la complejación, únicamente se obtuvieron los complejos de boro con los derivados que contenían el anillo de quinolina, como se desarrollará a continuación. En el caso de los derivados de indol y azaindol, la reacción de complejación con boro se intentó tanto en presencia como en ausencia de base, así como utilizando diferentes temperaturas, pero en todas las condiciones de reacción probadas, sólo se obtuvieron productos de descomposición o se recuperaron los sustratos de partida cuando las condiciones empleadas fueron más suaves.

Por el contrario, los análogos del cromóforo de la GFP **54** y **55**, en los que el anillo de 4-hidroxifenilo ha sido sustituido por un resto quinolina, dieron los complejos organoborados **56** y **57a**, con un rendimiento del 84 % y del 94 % respectivamente, al tratarlos con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en presencia de trietilamina como base, y empleando diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Síntesis de los derivados **56** y **57a**.

Una vez sintetizados estos dos nuevos compuestos, se exploraron sus propiedades fotofísicas midiendo sus espectros de UV-Vis y fluorescencia. El estudio fotofísico de todos los cromóforos sintetizados en este capítulo se llevó a cabo en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja por el grupo del Dr. Diego Sampedro.

El espectro UV-Vis de ambos compuestos muestra similitudes, lo que estaría de acuerdo con sus estructuras químicas. Ambos compuestos presentan fuertes bandas de absorción entre 400 y 450 nm (Figura 2.36).

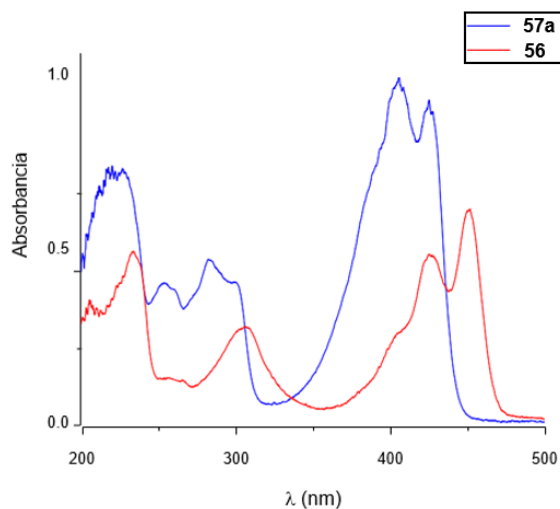


Figura 2.36. Espectro UV-Vis de los compuestos **57a** (azul) y **56** (rojo) medido en MeCN.

En cuanto a las medidas de luminiscencia, se han medido los rendimientos cuánticos de fluorescencia de los compuestos empleando un patrón de quinina. El compuesto **56** presenta varias bandas en el espectro de UV-Vis que se han probado como longitud de onda de excitación para ver en que emisión se traduce. De esta forma se ve que la excitación a 450, 425, 405 y 306 nm, conduce en todos los casos a un mismo estado emisor centrado en 470 nm con un desplazamiento de Stokes muy pequeño, un pequeño hombro en 490 nm y una banda muy poco intensa en 442 nm, la cual, solo se aprecia excitando a 306 nm. El rendimiento cuántico se ha medido excitando a 405 y a 425 nm (Figura 2.37), ya que son las más intensas, obteniendo un valor inferior al 1 % en ambos casos, por lo que este compuesto no es fluorescente.

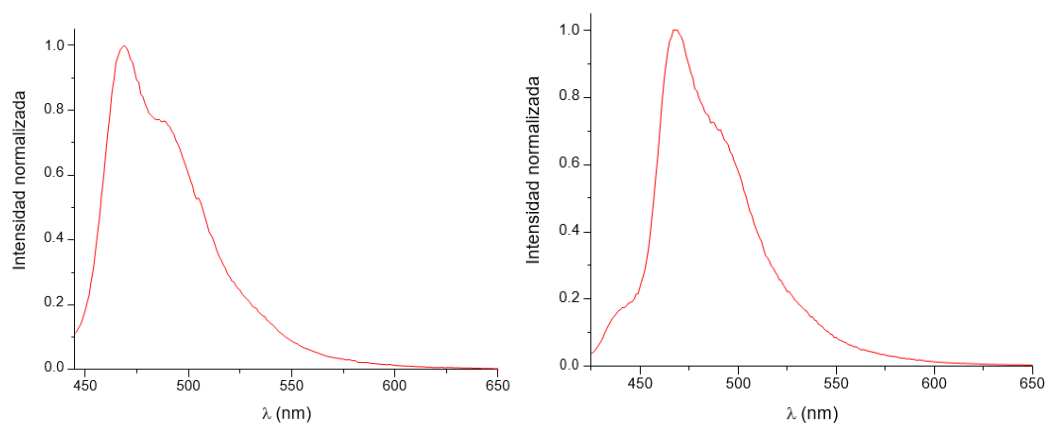


Figura 2.37. Espectro de emisión del compuesto **56** excitando a 425 nm (izquierda) y 405 nm (derecha).

Este bajo valor de fluorescencia se debe probablemente a la presencia del resto imina que contiene el derivado **56**, ya que el estado excitado se puede desactivar de forma no radiante debido a la isomerización *cis/trans* del doble enlace C=N.

Sin embargo, los datos de fluorescencia obtenidos para el compuesto **57a**, son notablemente diferentes, ya que muestran una intensa fluorescencia. El compuesto exhibe varias bandas en el espectro UV-Vis que se han probado como longitud de onda de excitación. De este modo, se ve que la excitación a 425, 406 y 300 nm, conduce en todos los casos a un mismo estado emisor centrado en 460 nm con un desplazamiento de Stokes

muy pequeño. El rendimiento cuántico de fluorescencia respecto a quinina como patrón, se ha medido excitando a 360 nm obteniendo un valor del 69 % en acetonitrilo (Figura 2.38).

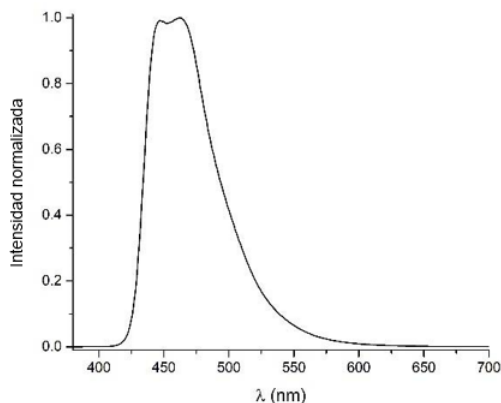


Figura 2.38. Espectro de emisión del compuesto **57a** excitando a 360 nm en MeCN.

En un esfuerzo por racionalizar estos resultados, el grupo del Dr. Diego Sampedro de la Universidad de La Rioja, llevó a cabo un estudio computacional complementario que requirió la aplicación de la teoría funcional de densidad dependiente del tiempo TD-DFT (*Time Dependent-Density Functional Theory*) para estudiar la fotofísica del compuesto. Las propiedades de absorción de **57a** se calcularon con el conjunto de bases 6-31++G** y se utilizó el modelo continuo polarizable (PCM) para incluir los efectos del acetonitrilo como disolvente en los espectros de UV. Se estudiaron varios funcionales (CAM-B3LYP, M06-2X y PBE0), los cuales se espera que se adecuen razonablemente bien para este tipo de especies.

La mejor aproximación para los datos experimentales ($\lambda_{\text{max}} = 406 \text{ nm}$) se encontró con PBE0 ($\lambda_{\text{max}} = 393 \text{ nm}$, $\Phi_{\text{F}} = 0.63$), aunque se obtuvieron resultados similares también para los otros funcionales, tanto en la forma del espectro como en los orbitales involucrados. La transición responsable de la absorción es una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ entre los orbitales HOMO y LUMO. Estos orbitales se encuentran deslocalizados en todo el sistema π (Figura 2.39). Además, también se calculó que la banda de emisión de **57a** está centrada en 448 nm, lo que concuerda con el valor experimental de 460 nm.

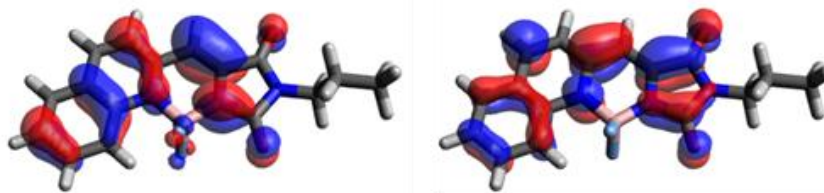
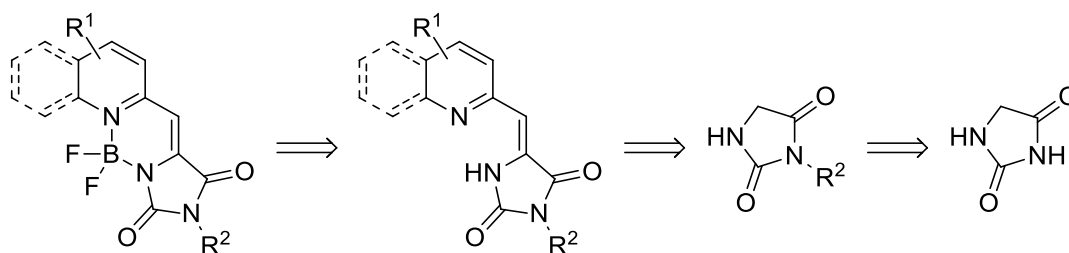


Figura 2.39. Orbitales HOMO y LUMO del compuesto 57a.

En vista de los buenos resultados de fluorescencia obtenidos para el compuesto 57a, y teniendo en cuenta la posibilidad de controlar las propiedades fotofísicas, se tomó este derivado como compuesto modelo para el diseño de una nueva familia de complejos de boro con el fin de generar diversidad estructural en los dos anillos del mismo.

Para obtener los derivados deseados de manera eficiente, se diseñó una nueva ruta sintética en tres pasos: a) alquilación de la hidantoína comercial; b) condensación de Knoevenagel en reactor de microondas entre la hidantoína alquilada y el correspondiente aldehído heteroaromático; y c) reacción de los derivados de arilmetilimidazolidinona formados con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El esquema retrosintético se muestra en el Esquema 2.11.



Esquema 2.11. Esquema retrosintético para la síntesis de análogos de 57a.

Una vez diseñado el esquema retrosintético, se seleccionaron una serie de aldehídos heteroaromáticos que permitieran comparar la influencia de los sustituyentes del anillo aromático en las propiedades fotofísicas de los compuestos obtenidos (Figura 2.40). Se emplearon derivados de quinolina y piridina con sustituyentes electrodonadores en posiciones que favorecieran la cesión de carga al átomo de nitrógeno del heteroarilo, con el fin de estudiar no sólo un cambio en las propiedades fotofísicas, si no en la estabilidad de los

complejos formados. De este modo se seleccionaron los aldehídos que se muestran a continuación.

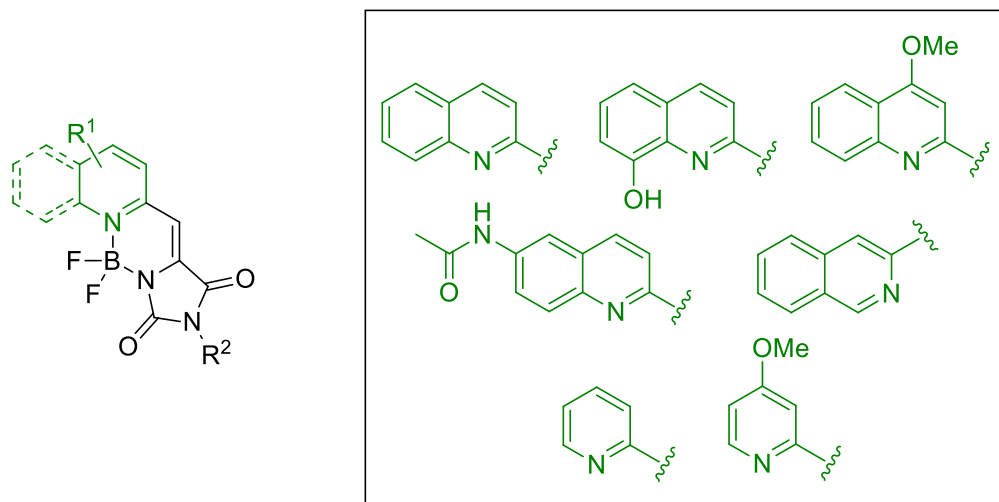
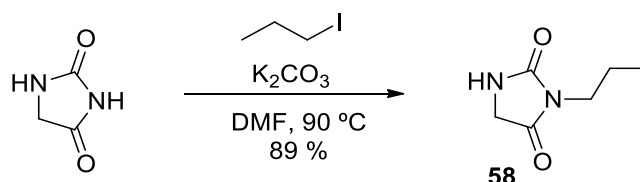


Figura 2.40. Estructuras del compuesto modelo y de los aldehídos seleccionados.

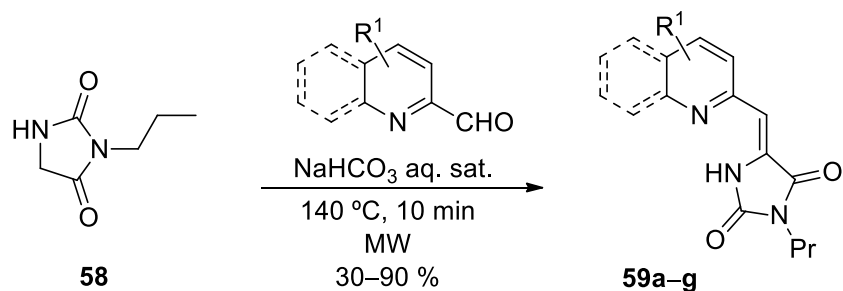
En cuanto a la síntesis de los complejos, la primera etapa consistió en la reacción entre hidantoína y 1-iodopropano, en dimetilformamida a 90 °C en tubo sellado, lo que dio lugar al compuesto **58** con un rendimiento del 89 % (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Síntesis de la hidantoína alquilada **58**.

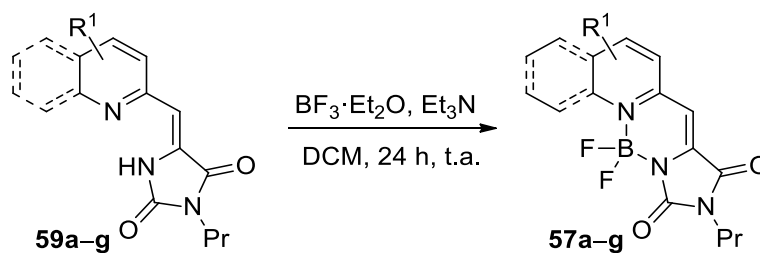
El siguiente paso fue la condensación de Knoevenagel entre la hidantoína alquilada y el correspondiente aldehído. Esta reacción se llevó a cabo irradiando en microondas durante 10 minutos a 140 °C y empleando una disolución de bicarbonato sódico saturado como base. De este modo se llevó a cabo la síntesis de los productos **59a-g** con rendimientos comprendidos entre el 35 y el 90 % (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Síntesis de los intermedios 59a-g.



Entrada	Ar	Compuesto	Rendimiento (%)
1		59a	90
2		59b	35
3		59c	53
4		59d	No aislado
5		59e	49
6		59f	72
7		59g	55

La última etapa de la síntesis consistió en el tratamiento de los derivados heteroarilmetilenimidazolidinona **59a-g** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, empleando trietilamina como base y diclorometano como disolvente. Esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas, para obtener los compuestos finales **57a-g** con rendimientos comprendidos entre el 31 y el 99 % (Esquema 2.13).



Esquema 2.13. Síntesis de los complejos de boro 57a-g.

De este modo se consiguieron sintetizar los complejos de boro **57a,c-g** en tres pasos de reacción con rendimientos globales entre moderados y buenos. En la Figura 2.41 se muestran los rendimientos del último paso de reacción, así como los rendimientos globales para cada uno de los compuestos sintetizados.

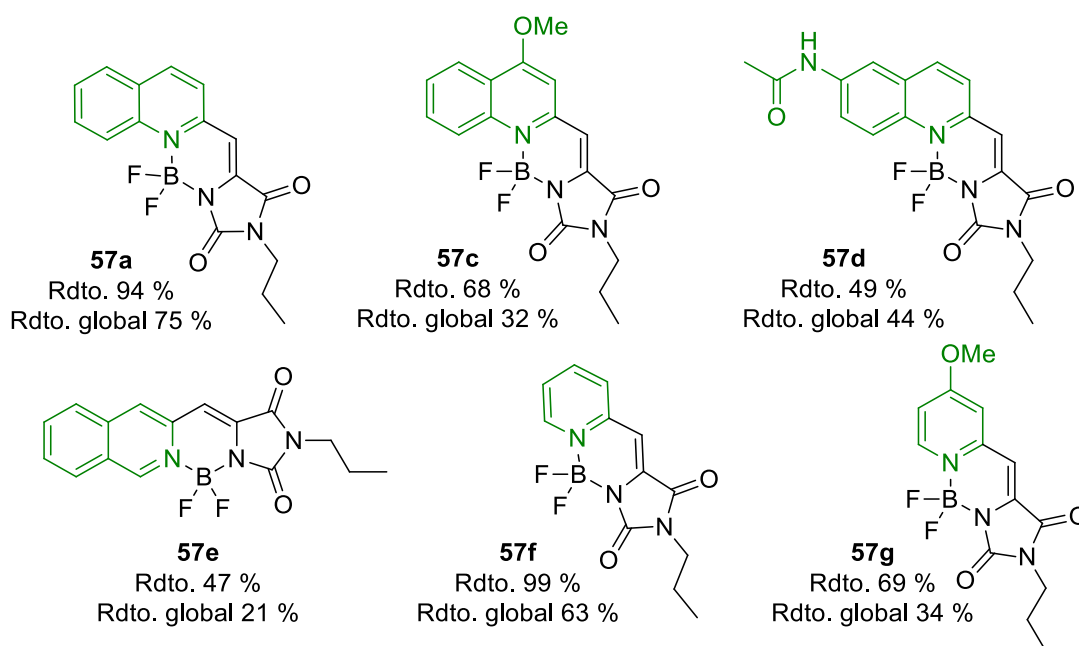


Figura 2.41. Estructuras de los complejos de boro **57a-g**.

Cabe mencionar que, tras analizar los resultados del análisis de masas del compuesto obtenido por tratamiento de **59b** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se llegó a la conclusión de que el complejo formado no era el esperado, sino un complejo en el que el átomo de boro central está coordinado además de a los dos átomos de nitrógeno, al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del anillo de quinolina (Figura 2.42). Este resultado podría ser razonado basándonos en los antecedentes descritos para complejos de boro coordinados a sistemas N, O^{175} y más concretamente a sistemas que utilizan 8-hidroxiquinolina como sistema central.²⁵² De este modo, el compuesto **57b** tendría la siguiente estructura:

²⁵² a) Nosova, E. V.; Moshkina, T. N.; Lipunova, G. N.; Baklanova, I. V.; Slepukhin, P. A.; Charushin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *175*, 145–151. b) Wu, Q.; Esteghamatian, M.; Hu, N.-X.; Popovic, Z.; Enright, G.; Tao, Y.; D'lorio, M.; Wang, S. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 79–83.

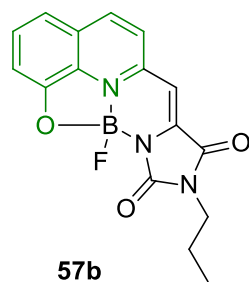


Figura 2.42. Estructura del compuesto 57b.

Una vez sintetizado este grupo de complejos de boro, se llevaron a cabo los pertinentes estudios fotofísicos. En primer lugar, se realizaron las medidas de los espectros UV-Vis, de los intermedios **59a** y **59f**, y sus correspondientes complejos de boro, **57a** y **57f**, para comprobar la influencia real de la complejación con boro en las propiedades fotofísicas de los compuestos, empleándose en todos los casos acetonitrilo como disolvente (Figura 2.43).

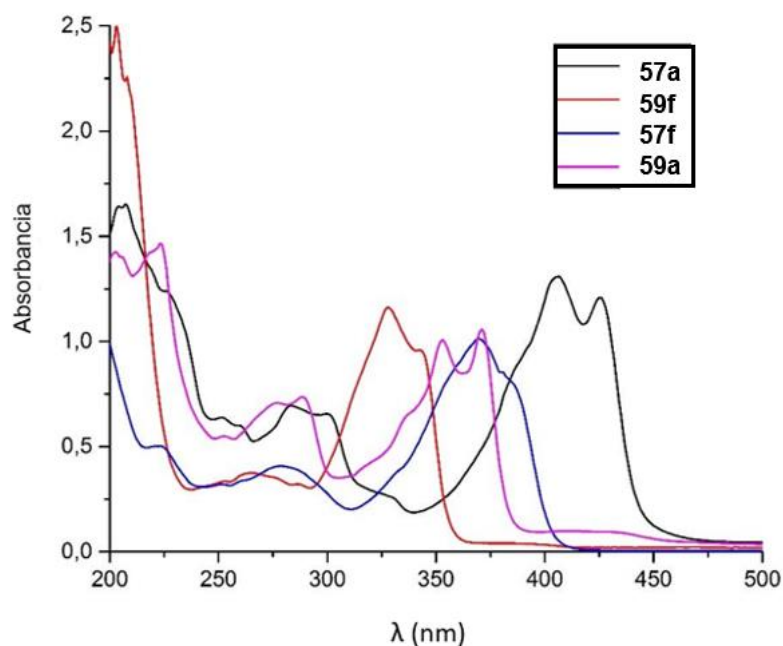


Figura 2.43. Espectro de UV-Vis de los compuestos 57a, 57f, 59a y 59f medidos en MeCN.

Como se muestra en la gráfica anterior, ambos intermedios, **59a** y **59f**, muestran varias bandas en el espectro de UV-Vis que, tras la excitación a diferentes longitudes de onda, conducen a un mismo estado emisor centrado en 510 nm para el intermedio **59a**, y centrado en 500 nm para el compuesto **59f**, que además presenta un estado emisor que no corresponde con ninguna banda del espectro de UV, lo cual podría ser debido a un estado oscuro o bien a la presencia de estados tripletes. En el caso de los complejos de boro, como ya se ha comentado anteriormente, el compuesto **57a** muestra un estado emisor centrado en 460 nm (Figura 2.38), mientras que **57f**, presenta un estado emisor centrado en 430 nm con un desplazamiento de Stokes muy pequeño (Figura 2.44).

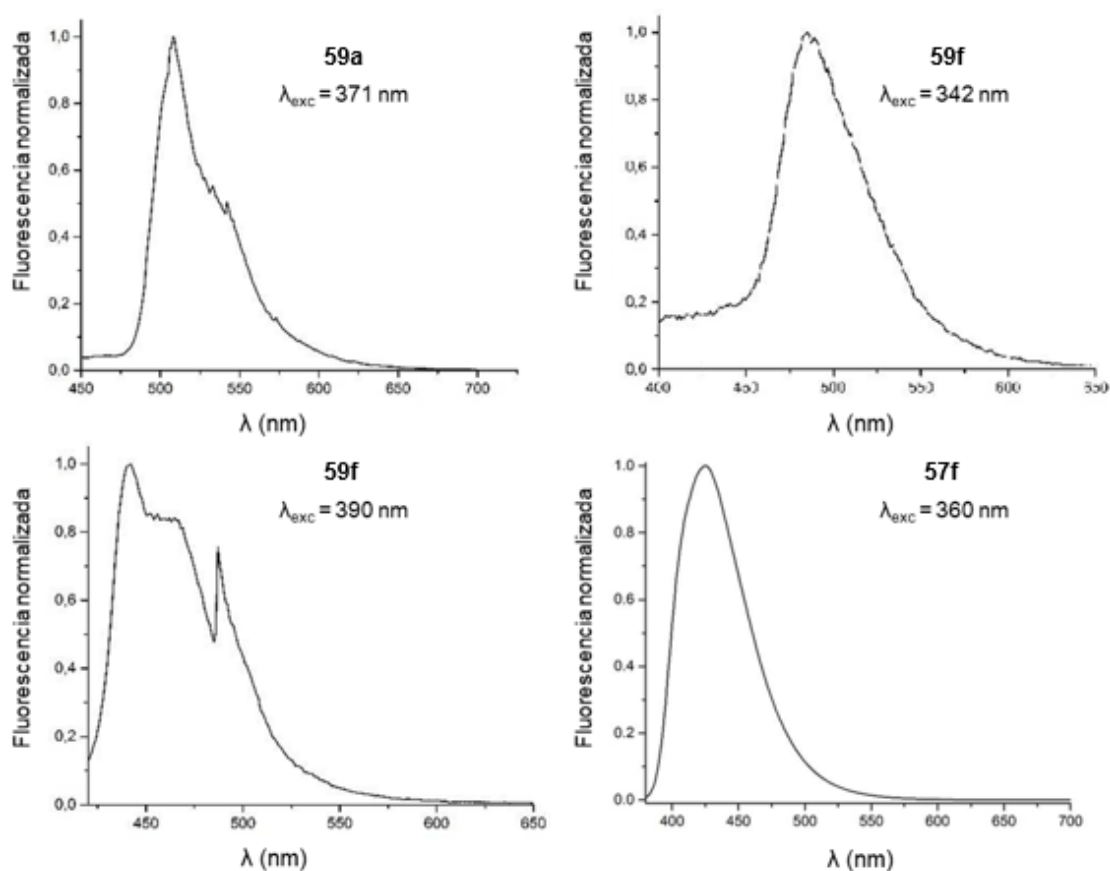
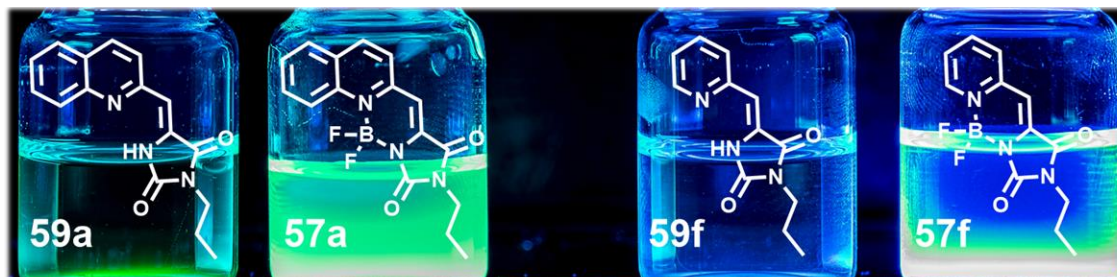


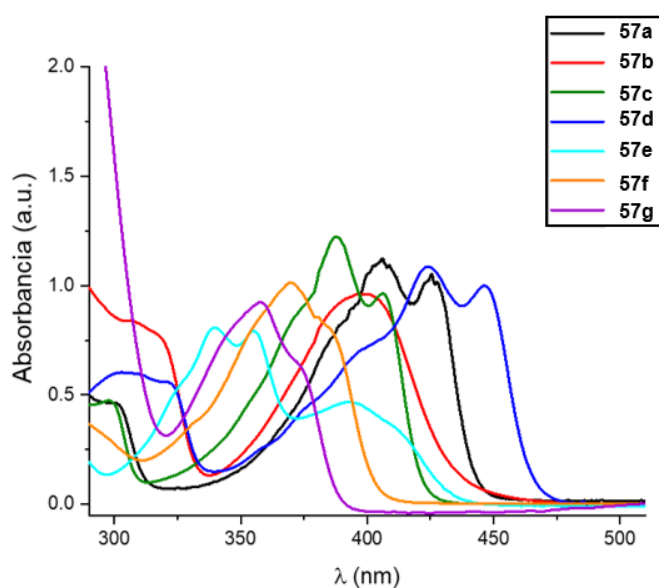
Figura 2.44. Espectros de emisión de los compuestos **59a**, **59f** y **57f**.

Los resultados de estas medidas de luminiscencia revelaron, como cabía esperar, que tanto **59a** como **59f** exhibían una intensidad de fluorescencia tan leve, que no pudo hallarse su valor, mientras que para los complejos **57a** y **57f** los valores de rendimiento cuántico de fluorescencia fueron de 69 y 92 %, respectivamente.



*Figura 2.45. Compuestos **59a**, **57a**, **59f** y **57f**, disueltos en MeCN, al irradiar con lámpara UV a 360 nm.*

A continuación, se llevó a cabo el estudio de las propiedades fotofísicas del resto de derivados **57a-g** (Figura 2.46). En la siguiente gráfica se muestran los espectros de absorción de UV-Vis, los cuales presentan una estructura espectral similar, con una doble banda centrada en la zona cercana al visible o dentro de este.



*Figura 2.46. Espectros de absorción de los compuestos **57a-g** medidos en MeCN.*

En la siguiente figura, se muestran los rendimientos cuánticos de fluorescencia obtenidos para la nueva familia de complejos organoborados **57a-g** (Figura 2.47).

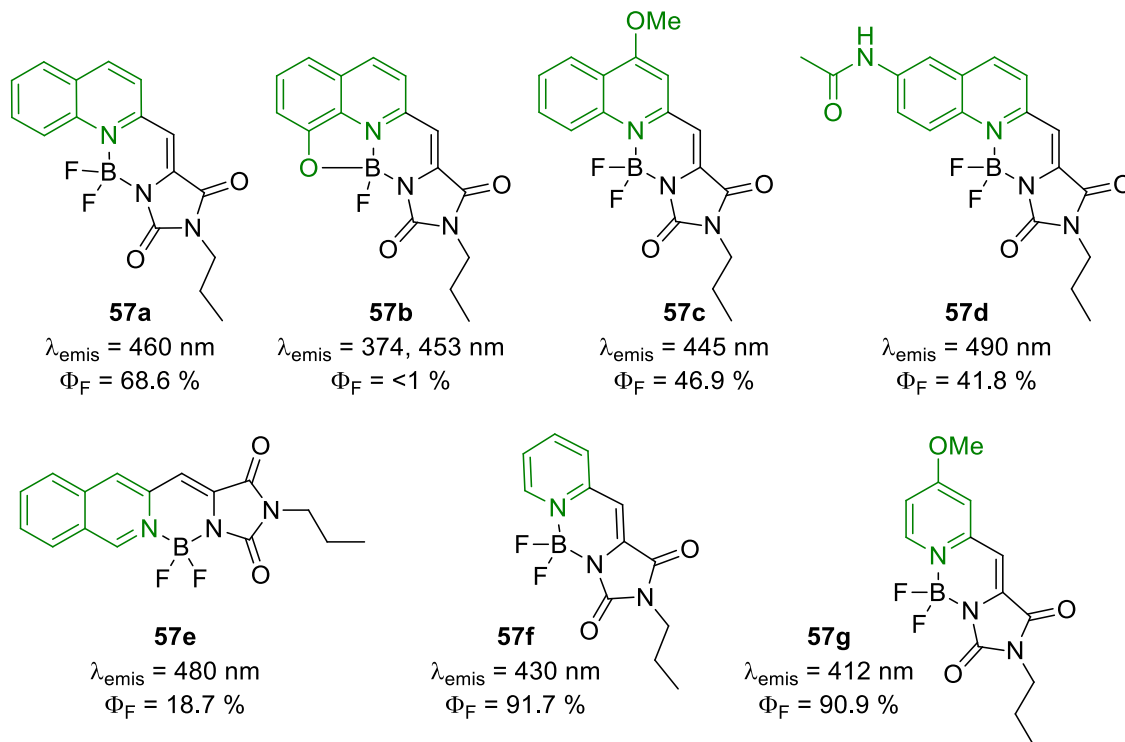


Figura 2.47. Rendimientos cuánticos de fluorescencia para los compuestos **57a-g**.

Cabe resaltar los resultados obtenidos para los compuestos **57f** y **57g**, que exhiben una fluorescencia muy intensa, con valores por encima del 90 %. Ambos compuestos tienen propiedades ópticas similares, con fuertes bandas de absorción en torno a 350-370 nm y pequeños cambios de Stokes. En cuanto a la emisión, el compuesto **57f** muestra una banda centrada en 430 nm, mientras que para **57g** se ubica en 412 nm. Por todo ello, debido a la fuerte absorción, a la intensa emisión en el visible y al alto rendimiento cuántico de fluorescencia, se consideró al derivado **57f** el mejor fluoróforo de toda la serie.

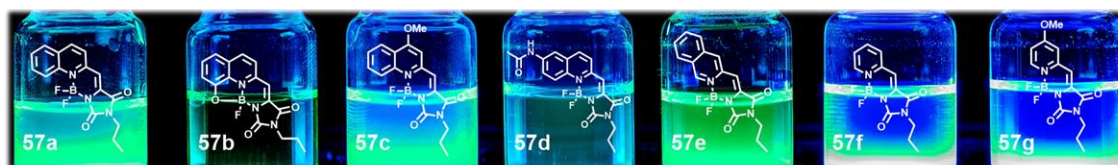


Figura 2.48. De izquierda a derecha, los compuestos **57a-57g** disueltos en MeCN e irradiando con lámpara UV a 360 nm.

Debido a las excelentes propiedades de fluorescencia que muestra el compuesto **57f**, se eligió este cromóforo para el desarrollo de dos nuevos fluoróforos con potencial aplicación en química bioortogonal (Figura 2.49), y que, además, incrementen la solubilidad en agua del derivado **57f** para poder ser empleados en aplicaciones biológicas.

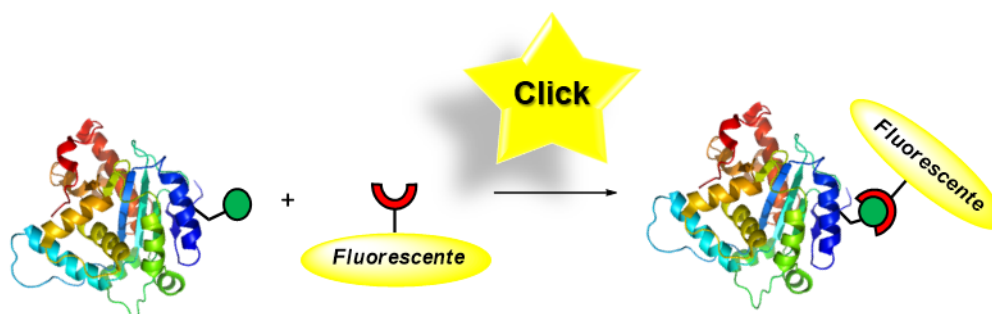


Figura 2.49. Esquema de reacción bioortogonal.

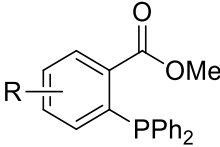
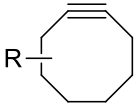
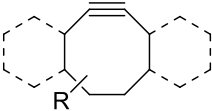
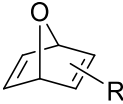
Las reacciones de química bioortogonal²⁵³ se emplean para el etiquetado selectivo y la detección de moléculas biológicas en muestras complejas.²⁵⁴ Entre las reacciones bioortogonales encontramos la ligación de Staudinger, las cicloadiciones 1,3-dipolar (azida-alquino) y las cicloadiciones 1,3-dipolar libres de cobre (ciclooctino-azida), todas ellas efectivas para estas aplicaciones y, por ello se han empleado para la derivatización selectiva

²⁵³ a) Devaraj, N. K. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 952–959. b) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5257–5283. c) Patterson, D. M.; Nazarova, L. A.; Prescher, J. A. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 592–605. d) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.

²⁵⁴ a) Takayama, Y.; Kusamori, K.; Nishikawa, M. *Molecules* **2019**, *24*, 172–192. b) Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571–6584.

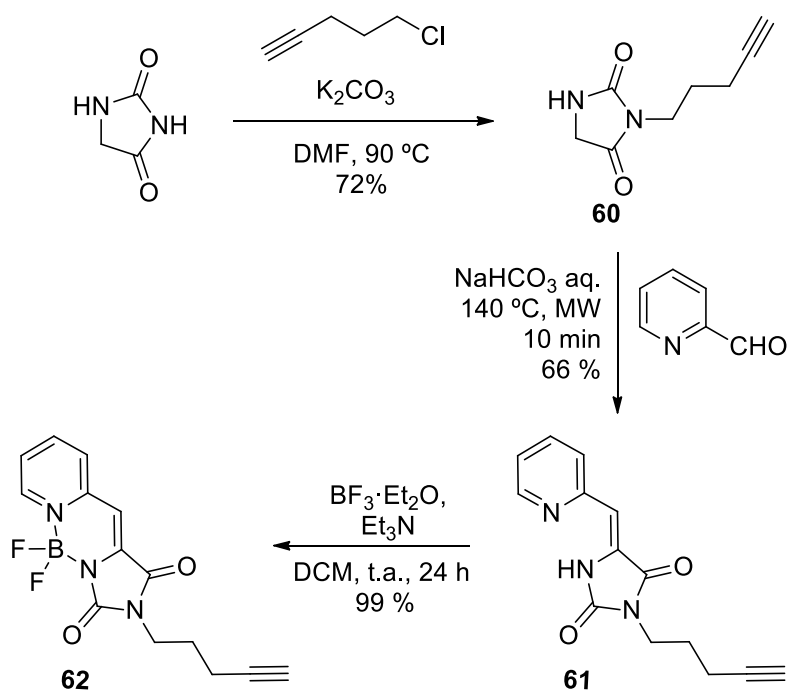
de una amplia gama de biomoléculas, entre las que se incluyen proteínas, virus, azúcares o ADN (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Algunos tipos de reacciones bioortogonales.

Tipo de reacción	Reactivo1	Reactivo 2	Observaciones	Referencias
Ligación de Staudinger			Fosfinas susceptibles de oxidación	Saxon 2000
CuAAC		$\equiv\text{C}-\text{R}$	Requiere catálisis con Cu	Tomoe 2002
SPAAC (Cicloadiciones azida-alquino promovida por la tensión)	$\text{R}-\text{N}_3$	 OCT, DIFO, BCN  BARAC, DIBO, DIBAC	No requiere catálisis metálica	Agard 2004 Jewett 2010
Cicloadiciones 1,3-dipolares alternativas			Oxanorbornadieno susceptible frente a aminoácidos básicos	Van Berkel 2007
Ligaciones alternativas	$\text{Ar}-\text{X}$	$\equiv\text{C}-\text{R}$	Requiere catálisis con paladio	Kodama 2007

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se pensó que la incorporación de un grupo alquino, o de una azida, al final de la cadena de alquilo del anillo de imidazolidina-2,4-diona serviría para cumplir este objetivo. Para lograrlo, se sintetizó el derivado **62**, que presenta un grupo alquino terminal siguiendo la misma síntesis en tres pasos de reacción que se había empleado para la síntesis de los derivados **57**, con la diferencia de que, en el primer

paso, en lugar de funcionalizar la hidantoína con una cadena de propilo, se introdujo 5-cloro-1-pentino. De este modo, se obtuvo el derivado **62** con un rendimiento global para las tres etapas del 47 % (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Síntesis del derivado **62**.

Este nuevo derivado, presenta una doble banda en el espectro UV-Vis centrada en la zona del visible de alta energía del espectro. Su excitación a 360 y 380 nm conduce a un mismo estado emisor centrado en 425 nm con un desplazamiento de Stokes muy pequeño. Por último, se midió su rendimiento cuántico de fluorescencia excitando a 360 nm, empleando quinina como patrón y acetonitrilo como disolvente, obteniendo un valor del 72 % (Figura 2.50).

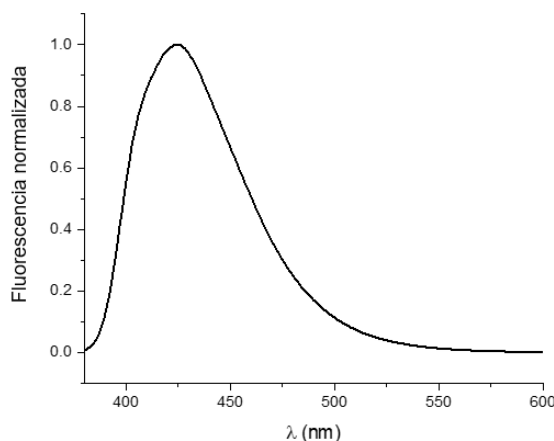


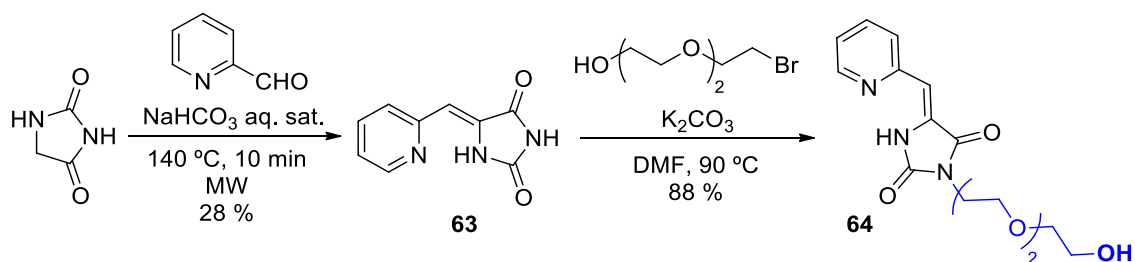
Figura 2.50. Espectro de emisión del compuesto **62** excitando a 360 nm.

Finalmente, teniendo en cuenta que, aunque el derivado **57f** presenta una excelente fluorescencia, su baja solubilidad en agua dificulta su empleo en aplicaciones biológicas, se llevó a cabo el diseño de un último derivado que incorpore un grupo azida que permita su potencial empleo en reacciones de química bioortogonal y que resuelva el problema de la solubilidad en agua del compuesto **57f** para poder ser empleado en aplicaciones biológicas. Para ello, se pensó en sustituir la cadena de propilo del derivado **57f** por una cadena de trietilenglicol que proporcione un aumento de la solubilidad en disolventes polares y que en su extremo incorpore un grupo azida.

Para la síntesis de este nuevo compuesto (**67**) se trató de emplear en primer lugar, la misma estrategia que para la preparación de los derivados **57**. En este caso, en lugar de introducir una cadena de propilo, se introdujo una cadena de trietilenglicol con un extremo bromado en la hidantoína, pero el producto se obtuvo con un rendimiento del 7 %. Por ello, decidimos realizar la síntesis de este nuevo derivado siguiendo una estrategia algo distinta a la empleada para la síntesis de los complejos de boro anteriores. En primer lugar, se llevó a cabo la condensación aldólica entre la hidantoína y el 2-piridincarboxaldehído, ambos comerciales. Esta reacción se realizó mediante irradiación en microondas a 140 °C durante 10 minutos en medio básico y dio lugar al producto **63**²⁵⁵ con un rendimiento del 28 %.

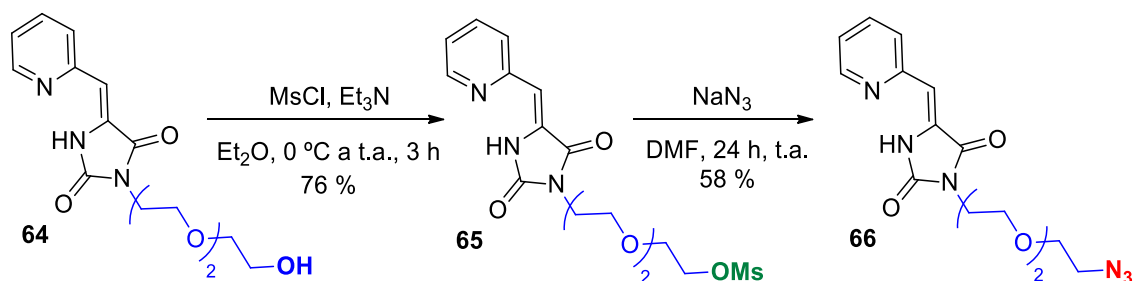
²⁵⁵ Thenmozhiyal, J. C.; Wong, P. T.-H.; Chui, W.-K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1527–1535.

Posteriormente, se trató este producto con 2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etan-1-ol²⁵⁶ en presencia de carbonato potásico y utilizando dimetilformamida como disolvente. La reacción se calentó a 90 °C durante 15 horas, para obtener el producto **64** con un 88 % de rendimiento (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Síntesis del intermedio **64**.

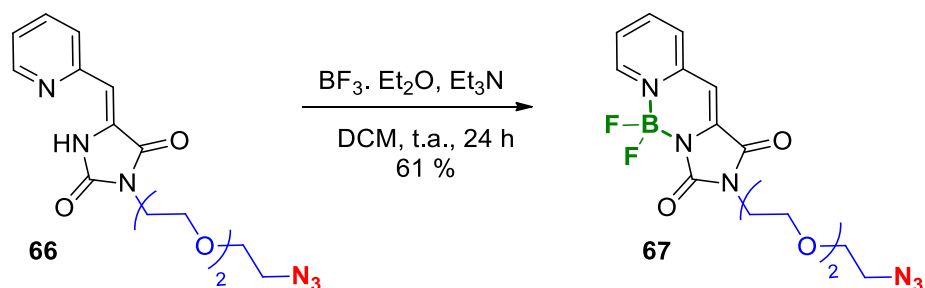
A continuación, se reemplazó el hidroxilo del compuesto **64** por un grupo azida empleando una estrategia clásica en dos pasos, ya que no fue posible obtener el compuesto en un solo paso mediante la reacción de Mitsunobu. En primer lugar, se formó el grupo metanosulfonato por tratamiento del compuesto **64** con cloruro de mesilo en presencia de base, y por posterior sustitución nucleófila se introdujo el grupo azida en la posición terminal de la cadena de trietilenglicol, obteniendo el producto **66** con un rendimiento del 62 % (dos etapas) (Esquema 2.16).



Esquema 2.16. Síntesis del intermedio **66**.

²⁵⁶ Cao, P.-F.; Mangadlao, J.; Advincula, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5127–5131.

Finalmente, se llevó a cabo la reacción del compuesto **66** con trifluoroeterato de boro y trietilamina, para dar lugar a la formación del complejo de boro **67** en un rendimiento del 61% (Esquema 2.17).



Esquema 2.17. Síntesis del cromóforo 67.

Tras completar la síntesis del compuesto **67**, se estudiaron sus propiedades fotofísicas, observándose que este compuesto mantiene las características del núcleo básico **57f**, ya que presenta una intensa absorción en torno a 360 nm y tras su excitación a diferentes longitudes de onda, se obtiene un único estado emisor centrado en 420 nm. Se midió su rendimiento cuántico de fluorescencia usando quinina como patrón y excitando a 360 nm, y se obtuvo un resultado del $\Phi_F = 89\%$ medido en acetonitrilo.

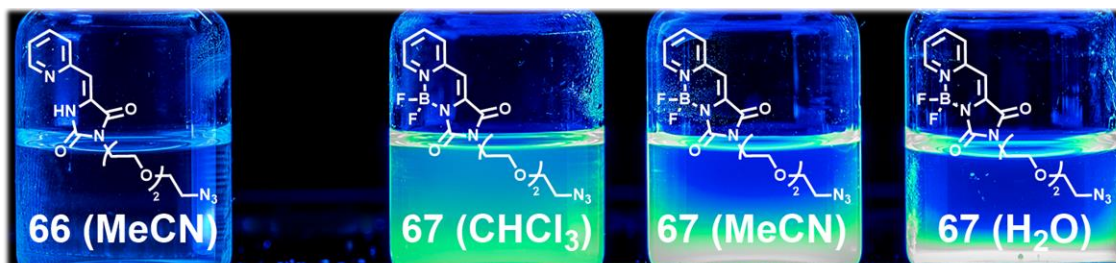


Figura 2.51. Compuestos 66 y 67 en disolución, irradiando con lámpara de UV a 360 nm.

Además, cabe destacar que gracias a la introducción de la cadena de trietilenglicol, y como se esperaba, el compuesto **67** mostró una buena solubilidad en agua sin comprometer sus propiedades fotofísicas, ya que muestra una intensa emisión también centrada a 420 nm con un rendimiento cuántico de fluorescencia del 85% en agua, el cual es un valor muy

elevado dado que en agua la fluorescencia tiende a disminuir con respecto a los disolventes orgánicos.

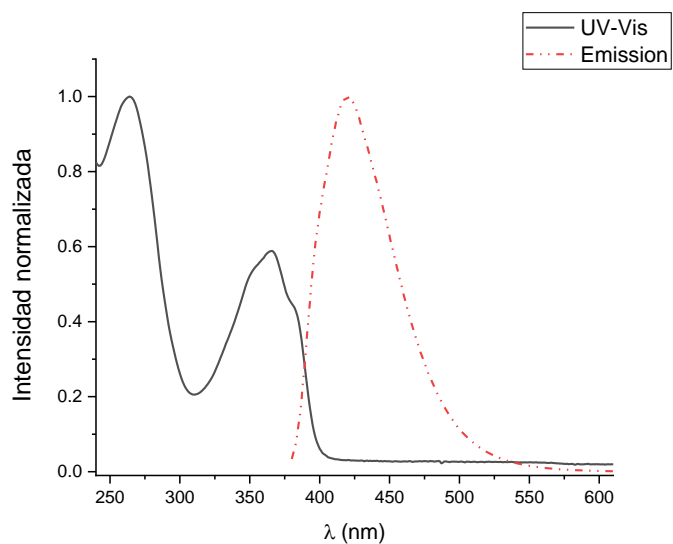


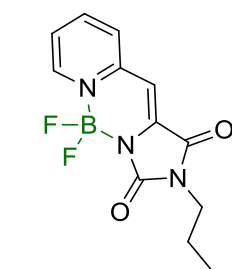
Figura 2.52. *Propiedades ópticas del compuesto 67 en agua.*

Esto permitirá, como se había planteado, su potencial uso en reacciones de química bioortogonal y en aplicaciones biológicas, lo cual es uno de los principales objetivos en el desarrollo de nuevos fluorescentes de origen sintético.

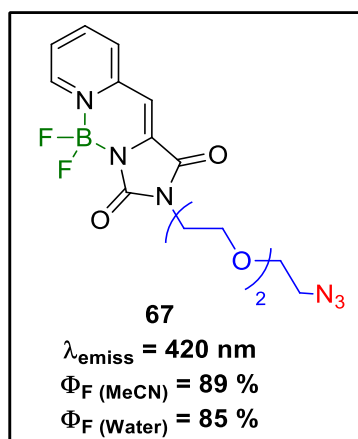
2.4. CONCLUSIONS

In summary, during the research work presented in this chapter we have developed a new synthetic route for the preparation of a highly fluorescent family of unsymmetric organoboron complexes with 5-(pyridine-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione systems. The compounds synthesized have been subjected to a photophysical study, which has pointed remarkable characteristics specially for some of them. Compound **57f** exhibits a high fluorescence quantum yield of 92 % in acetonitrile.

Taking this compound as hit of the serie, several modifications were carried out which allowed to obtain a new fluorescent derivative with great properties, compound **67**, since it maintains a fluorescence quantum yield of 85 % in water. The introduction of an azide group allows its potential application in bioorthogonal chemistry, and the introduction of a glycol group improves its water solubility, so it also presents potential applications in biology.



57f
 $\lambda_{\text{emiss}} = 430 \text{ nm}$
 $\Phi_{\text{F}} (\text{MeCN}) = 92 \%$



67
 $\lambda_{\text{emiss}} = 420 \text{ nm}$
 $\Phi_{\text{F}} (\text{MeCN}) = 89 \%$
 $\Phi_{\text{F}} (\text{Water}) = 85 \%$

CHAPTER 3

Short Stay at Prof. Tristan H. Lambert's research group

3.1. Introduction and general objectives

3.2. Group background

3.3. Discussion

3.4. Conclusions



3.1. INTRODUCTION and GENERAL OBJECTIVES

In 2018, I spent a three-month stay funded by the Spanish Government (Mobility Grant for FPI-MINECO) as a visiting researcher at Prof. Tristan H. Lambert's group at Cornell University in Ithaca, New York, with the aim of improving my postgraduate training.

The research of the Lambert group is focused on exploring novel concepts in the field of homogeneous small-molecule catalysis to facilitate the synthesis of complex molecules, especially employing charged organic molecules, such as aromatic ions. Within this area, the group has already achieved important accomplishments, such as the development of cyclopropenones as catalysts for dehydration reactions,²⁵⁷ cyclopropenimines, as a platform for Brønsted base mediated catalysis,²⁵⁸ and pentacarboxycyclopentadienes (PCCPs) as a new class of Brønsted acid catalysts.²⁵⁹ During my internship, I worked on PCCPs as ligands for the development of new metal catalysts and its application in organic synthesis.

Another focus of the group are “macrosteres”, a class of compounds which mimic size-expanded functional groups by the common feature of aromatic superatoms. These compounds, firstly described by the Lambert group, can be used to cell transport as unique guanidinium analogues.²⁶⁰ Moreover, the Lambert group participates in the development of versatile aromatic ion-based polyelectrolytes with tunable physical properties, which have potential in applications such as energy storage, fuel cells and various electronic devices,²⁶¹ and was the first in achieving a catalytic carbonyl-olefin metathesis, in which they introduced a novel [3+2] strategy for double bond metathesis.²⁶²

²⁵⁷ a) Kelly, B. D.; Lambert, T. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 740–743. b) Vanos, C. M.; Lambert, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222–12226.

²⁵⁸ a) Bandar, J. S.; Barthelme, A.; Mazori, A. Y.; Lambert, T. H. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1537–1547. b) Bandar, J. S.; Sauer, G. S.; Wulff, W. D.; Lambert, T. H.; Veticatt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10700–10707.

²⁵⁹ a) Gheewala, C. D.; Hirschi, J. S.; Lee, W.-H.; Paley, D. W.; Veticatt, M. J.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3523–3527. b) Gheewala, C. D.; Radtke, M. A.; Hui, J.; Hon, A. B.; Lambert, T. H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4227–4230. c) Gheewala, C. D.; Collins, B. E.; Lambert, T. H. *Science* **2016**, *351*, 961–965.

²⁶⁰ Mishiro, K.; Hu, F.; Paley, D. W.; Min, W.; Lambert, T. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1655–1659.

²⁶¹ Jiang, Y.; Freyer, J. L.; Cotanda, P.; Brucks, S. D.; Killops, K. L.; Bandar, J. S.; Torsitano, C.; Balsara, N. P.; Lambert, T. H.; Campos, L. M. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5950–5957.

²⁶² Zhang, Y.; Jermaks, J.; MacMillan, S. N.; Lambert, T. H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9259–9264.

3.2. GROUP BACKGROUND

In the last few years, organic synthesis has focused on obtaining enantioenriched small molecules. This development has generated the need for new asymmetric catalysts, which could be synthesized easily, rapidly, inexpensively, and on larger scale.

In this sense, Brønsted acid catalysts have been widely studied as powerful accelerators of a wide range of chemical transformations,²⁶³ since the protonation of a molecule drastically alters its reactivity. Recently, the development of new effective chiral Brønsted acid catalysts has facilitate the evolution of several asymmetric reactions to obtain valuable chemicals in enantioenriched form.²⁶⁴

Within this area of enantioselective Brønsted acid catalysis, the principal catalysts are based on the binaphthol (BINOL) phosphoric acid (Figure 3.1), developed by Akiyama²⁶⁵ and Terada.²⁶⁶ BINOL-based catalysts show great advantages in terms of stability.²⁶⁷ However, the processes to derivatize BINOL catalysts are tedious and costly,²⁶⁸ which makes its optimization difficult and limits their application on large scale. The chirality of alternative catalysts²⁶⁹ still bases on structures like binaphthyl or other artificial BINOL analogs, such as VAPOL²⁷⁰ or SPINOL (Figure 3.1).²⁷¹ Therefore, the identification of easily accessible chiral

²⁶³ a) Lowry, T. M. *J. Soc. Chem. Ind.* **1923**, *42*, 43–47. b) Brønsted, J. N. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1923**, *42*, 718–728.

²⁶⁴ a) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153. b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.

²⁶⁵ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.

²⁶⁶ Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.

²⁶⁷ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–898.

²⁶⁸ Ahmed, I.; Clark, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4332–4335.

²⁶⁹ a) James, T.; van Gemmeren, M.; List, B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9388–9409. b) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306. c) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 395–456. d) Berkessel, A.; Christ, P.; Leconte, N.; Neudörfl, J.-M.; Schäfer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5165–5170. e) Treskow, M.; Neudörfl, J.; Giernoth, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697. f) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758. g) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.

²⁷⁰ Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697.

²⁷¹ Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680.

skeletons to synthesize this type of catalysts is a very important objective within the area of asymmetric catalysis.

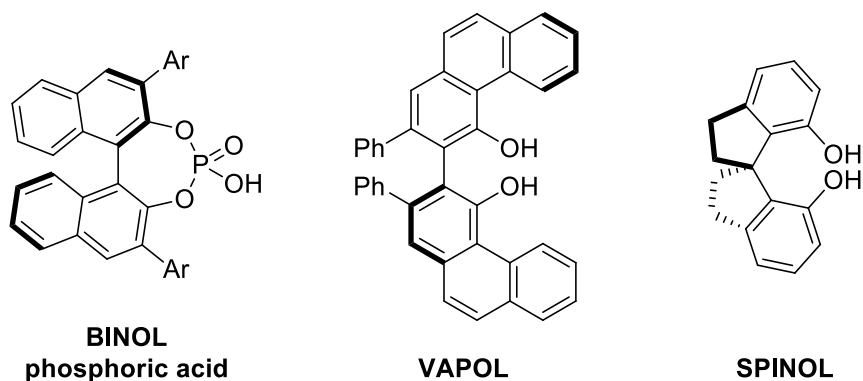
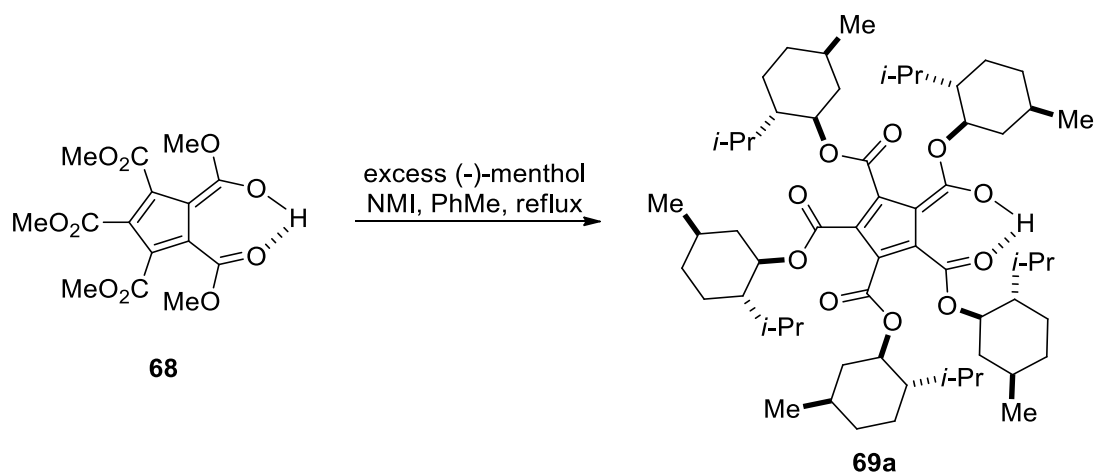


Figure 3.1. Structures of BINOL, VAPOL and SPINOL.

In this context, Prof. Lambert's group has recently developed a carbon acid platform for enantioselective Brønsted acid catalysis^{259c} that uses aromaticity as its central acidifying element. These compounds can be prepared from naturally occurring (–)-menthol and readily available 1,2,3,4,5-pentacarbomethoxycyclopentadiene (PCCP) in a one-step reaction (Scheme 3.1).²⁷² This compound, is a useful precursor to design novel organic Brønsted and Lewis acid catalysts that provide an important alternative to chiral BINOL-based catalysts and have an advantage in that they are notably more straightforward and inexpensive to access.

²⁷² Radtke, M.; Dudley, C.; O'Leary, J.; Lambert, T. H. *Synthesis* **2019**, *51*, 1135–1138.



Scheme 3.1. Preparation of carbon acid platform based on PCCP.

The central scaffold of this platform, the cyclopentadienyl anion, allows de cooperation of multiple acidifying elements to generate powerful acid catalysts. Mostly, the elements most common to increase pK_a values by stabilizing the anionic charge of the conjugated bases²⁷³ involve sigma-delocalization (induction) by electronegative elements or groups; b) pi-delocalization (resonance) by conjugated functionality; and c) aromaticity, a special form of resonance to stabilize the carbanion (Figure 3.2).

²⁷³ Yanai, H.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *174*, 108–119.

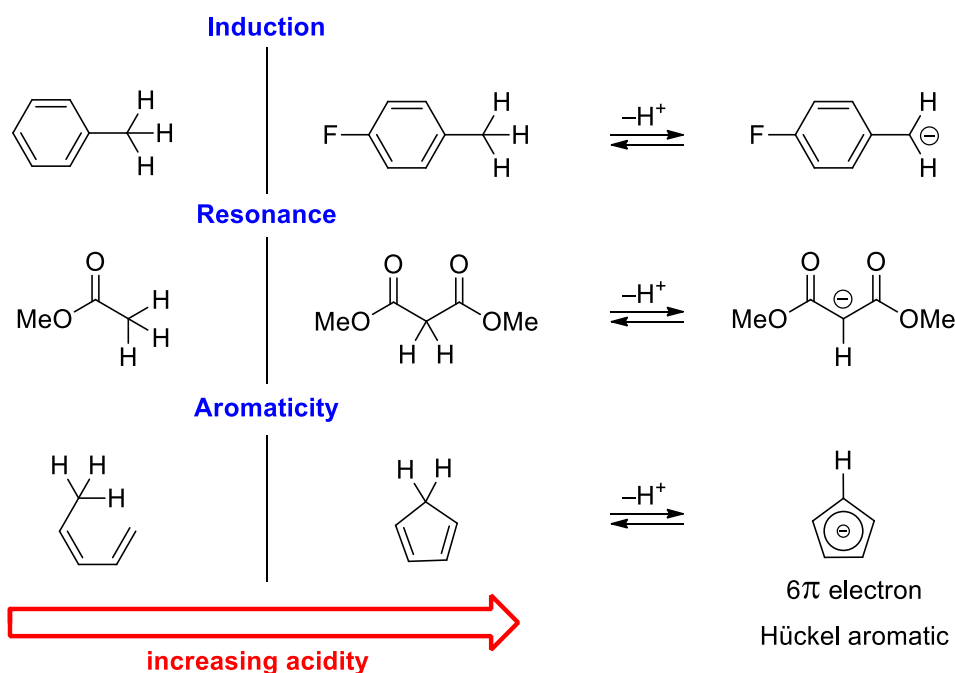


Figure 3.2. Common strategies to increase C–H acidity.

Although these three elements cooperate to increase the acidic character of the 1,2,3,4,5-pentacarboxycyclopentadiene (PCCP), among these modifications, aromaticity leads to the most drastically changes in acidity. For instance, the acidity of the aromatic cyclopentadienyl anion is increased by the factor of 10^{17} compared to its acyclic analog.²⁷⁴ Indeed, the acidic protons of PCCP reside on oxygen as hydroxyfulvenes due to the extended conjugation of this substituted cyclopentadienes.

Due to its huge acidity, PCCPs could function as potent Brønsted acid catalysts and their ester or amide derivatives incorporating chiral alcohols or amines could offer synthetically accessible and effective enantioselective variants (Figure 3.3).^{259c}

²⁷⁴ Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632–635.

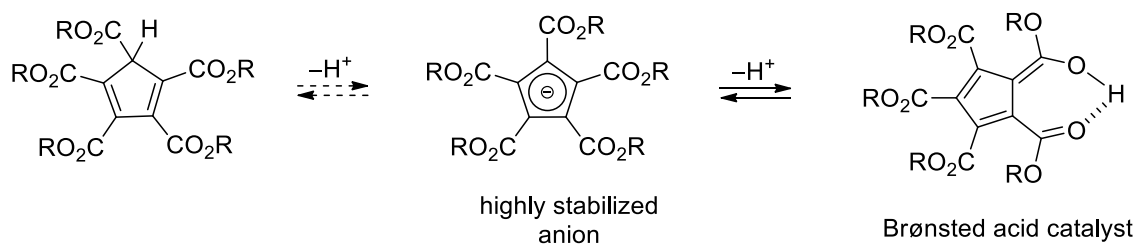


Figure 3.3. PCCPs combine all three acidifying elements to produce Brønsted acid catalysts.

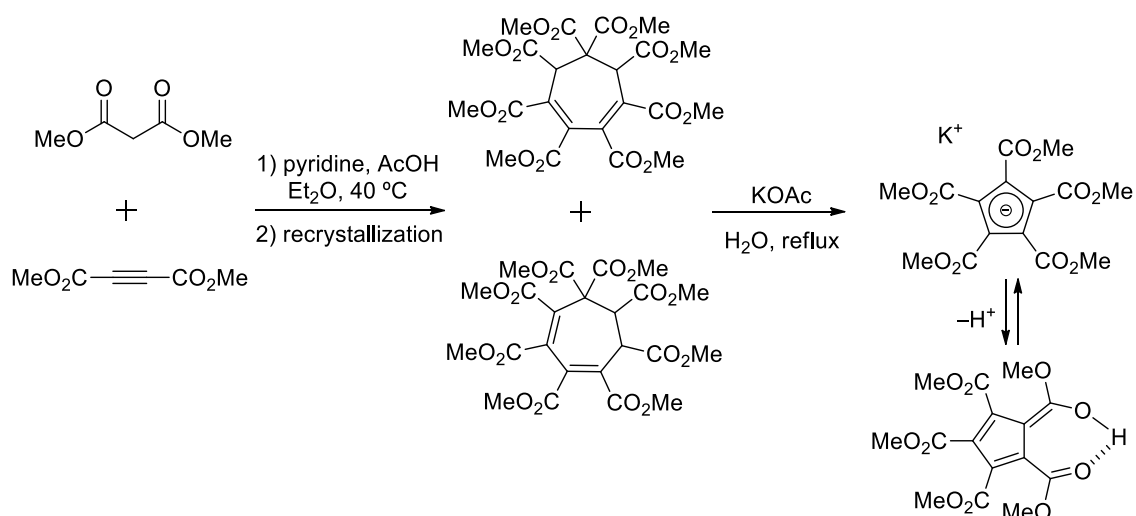
The project I worked on addressed the synthesis and application of such amide derivatives incorporating chiral amines.

3.2.1. SYNTHESIS OF CHIRAL PCCPS

The first 1,2,3,4,5-pentacarbomethoxycyclopentadiene (PCCP) was reported in 1942 by Otto Diels.²⁷⁵ The synthetic route to obtain this PCCP required two steps: a reaction between dimethyl malonate and dimethyl acetylenedicarboxylate in pyridine-acetic acid and a treatment with potassium acetate (KOAc) that produces the ring contraction.²⁷⁶ Upon protonation, PCCP precipitates and could be collected by filtration. This methodology presents some inconvenient steps and conditions such as the purification of intermediates from intractable side-products, high reaction temperatures, and extensive labor (3 days) (Scheme 3.2).

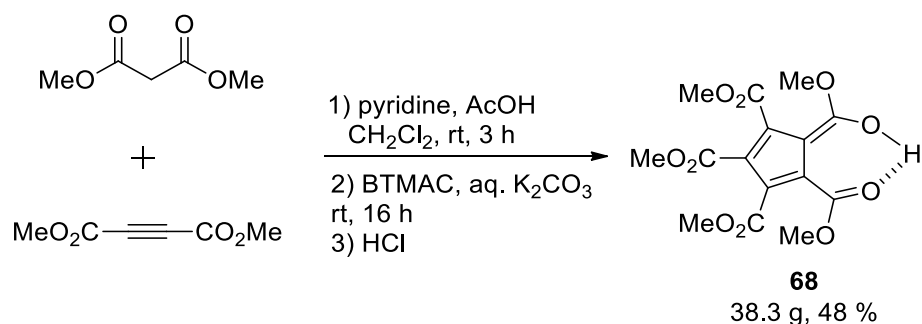
²⁷⁵ Diels, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 1452–1467.

²⁷⁶ Goff, E.; LaCount, R. B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 423–427.



Scheme 3.2. Synthesis of PCCP.

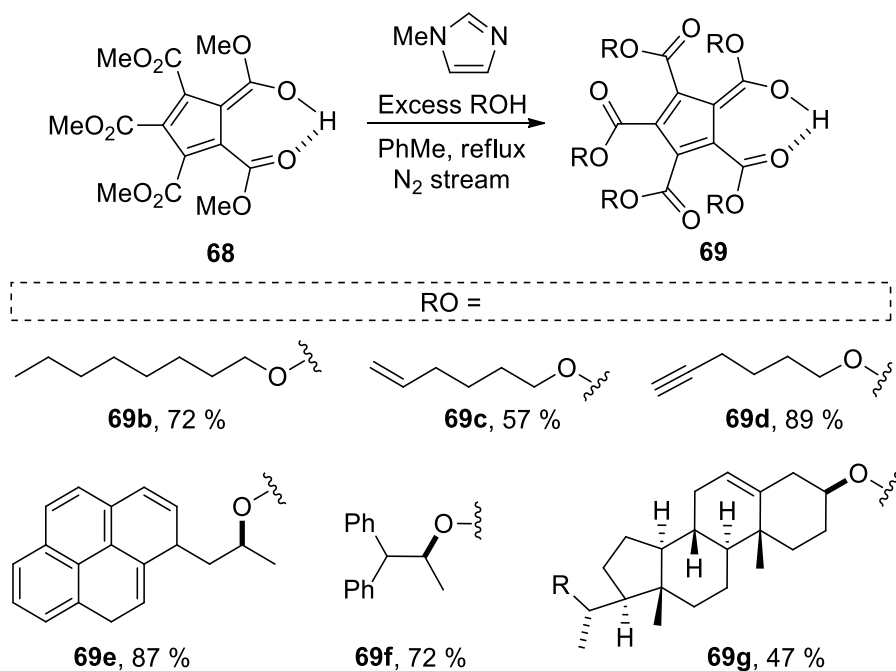
Recently, Lambert's group has reported a convenient and rapid one-pot route to obtain PCCP.²⁷² In their methodology diethyl ether is replaced by dichloromethane as solvent. This change allows to obtain the octacarbomethoxycycloheptadienes in three hours without heating. In a following step, a saturated K₂CO₃ solution is added to induce the base-mediated ring contraction in the presence of a phase-transfer catalyst, benzyltrimethylammonium chloride (BTMAC). After the PCCP salt precipitates out of the reaction mixture without cooling, in a final step, PCCP acid **68** is obtained by protonation with aqueous HCl and recrystallization. This method allows to obtain PCCP on a 38 gram scale with 48 % yield (Scheme 3.3).



Scheme 3.3. One-pot synthesis of PCCP.

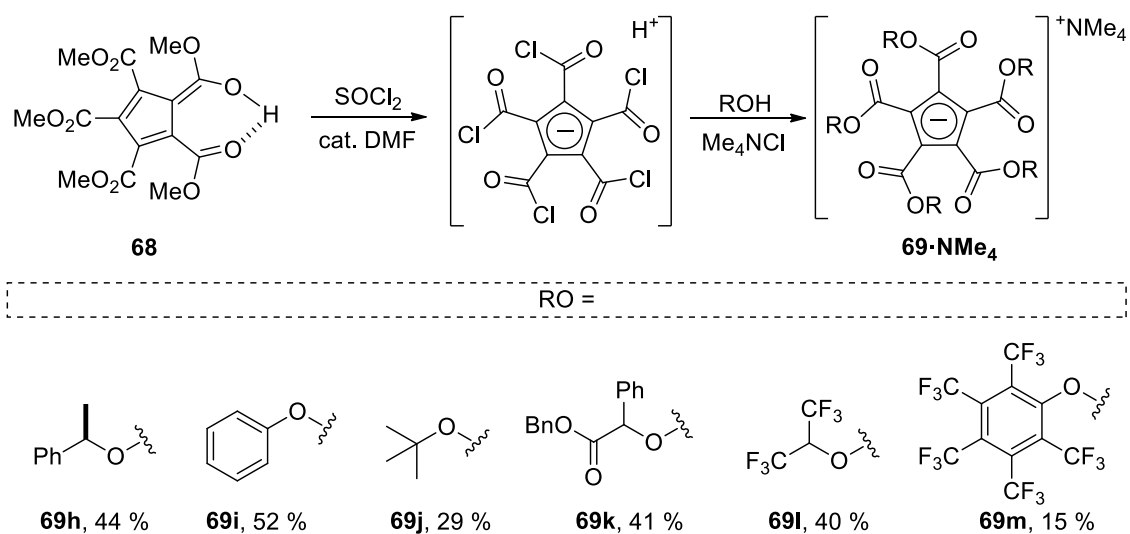
Subsequently, the central core of compound **68** can be derivatized by substitution of the carboxymethyl groups. For example, aliphatic ester derivatives and mono- or diamides are accessible via the corresponding single-step transesterification or amidation reactions.^{259b}

To obtain chiral PCCP ester derivatives, Lambert and collaborators have described the transesterification of **68** by refluxing it with the corresponding alcohol in presence of *N*-methylimidazole in toluene and with a stream of N₂ directed just above the solvent (Scheme 3.3). By employing this procedure, it is possible to incorporate straight-chains (primary alkyl, alkenyl and alkynyl alcohols), chiral secondary homobenzylic alcohols or large alcohols such as cholesterol into the PCCP core structure (Scheme 3.4).



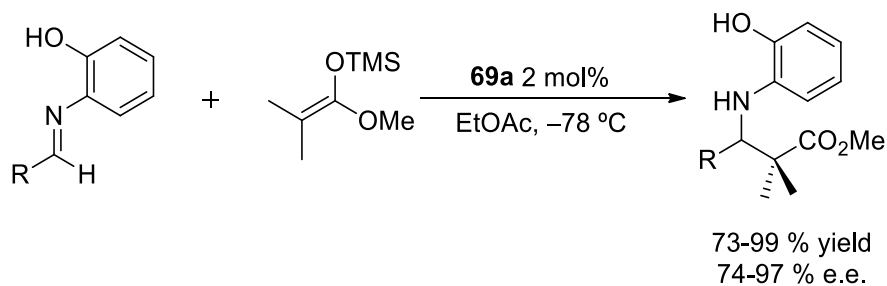
Scheme 3.4. Synthesis of PCCP via transesterification.

Unlike the process described in Scheme 3.4, PCCP-derivatives of tertiary and electron-deficient alcohols can be obtained by an alternative process which includes the conversion of **68** to the intermediate pentaacid chloride by treatment with thionyl chloride and catalytic DMF. Then, the addition of the less nucleophilic alcohols in excess yields the desired PCCP derivatives **69h – m** (Scheme 3.5).



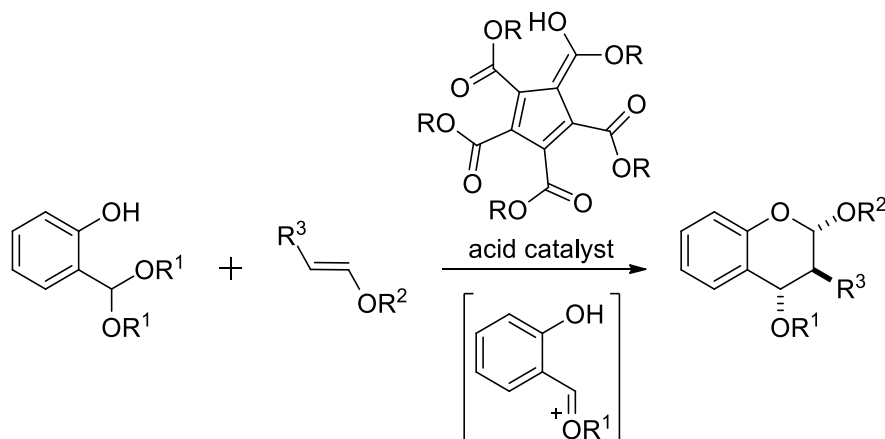
Scheme 3.5. Synthesis of PCCP via pentaacid chloride.

The Lambert group has showed the potential utility of these chiral PCCP derivatives as enantioselective catalysts. An example is the use of the menthol-derived acid **69a** to catalyze a Mukaiyama-Mannich reaction which shows ratios of enantiomeric excess between 74-97 % (Scheme 3.6).^{259c} Furthermore, the loading of catalyst could be reduced until 0.01 mol% without compromising enantioselectivity. In addition, the substrate scope was tested, leading to the findings that **69a** accepts a variety of aryl, vinyl or aliphatic imines as substrates (Scheme 3.6).



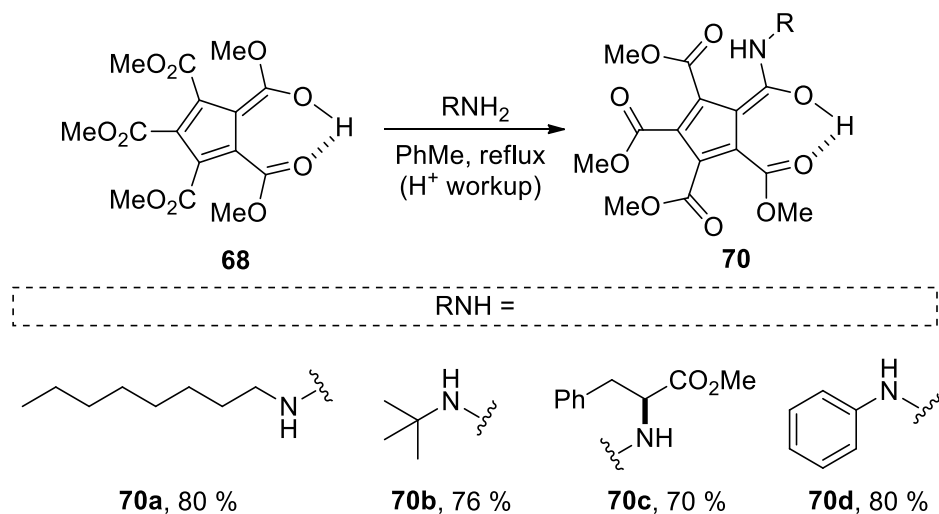
Scheme 3.6. Acid-catalyzed Mannich reaction.

To show that chiral PCCPs can serve as catalysts in more processes than enantioselective Mukaiyama-Mannich reaction, the Lambert group has successfully applied chiral PCCPs as catalysts for an enantioselective inverse-electron-demand Diels-Alder cycloaddition of oxocarbenium ions. Employing this chiral pentacarboxycyclopentadiene acids, 2,4-dioxochromanes were prepared in a straightforward fashion by reaction between salicylaldehyde acetals and vinyl ethers (Scheme 3.7).^{259a}



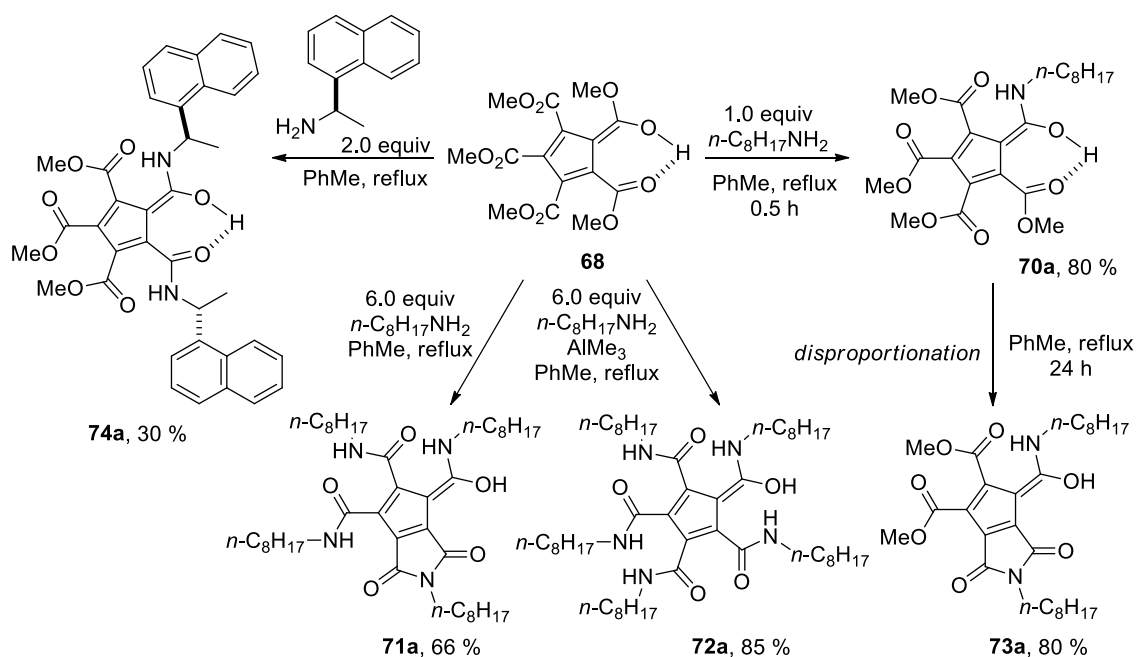
Scheme 3.7. Synthesis of 2,4-dioxochromanes.

In accordance with the transesterifications described in Scheme 3.4 and Scheme 3.5, it is possible to introduce chirality into the PCCP core by replacing the methyl esters for chiral amines. Thus, Lambert *et al.* has tested the amidation of PCCPs with achiral and chiral amines. They found that simple aliphatic amines, bulkier amines, chiral amines and even the less nucleophilic aniline led to the corresponding monoamide PCCPs **70** (Scheme 3.8). However, secondary amines did not react by this method.^{259b}



Scheme 3.8. Synthesis of monoamide derivatives.

After that, they explored how varying the amount of amine affects the yield and chemoselectivity of the amide products formed. When the reaction was carried out with 6 equivalents of amine, a triamide-imide **71a** was obtained. Interestingly, when the same reaction was carried out with intermediate amounts of amine (1.1-5.0 equivalent of amine), compound **71a** and the starting material acid **68** were only obtained. Moreover, if AlMe_3 is added to the reaction media in the presence of an excess of amine (6.0 eq. of amine), the pentaamide product **72a** was obtained. On the other hand, when only 1 equivalent of amine was used, and the reaction time was extended up to 24 hours, an unusual disproportionation occurred, yielding the imide **73a**. Interestingly, the 1,2-diamide derivative **74a** could be obtained when using 2 equivalents of an amine such as (R)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylamine (Scheme 3.9).^{259b}



Scheme 3.9. Effect of the amount of amine on the synthesis of PCCP derivatives.

Employing these strategies of transesterification and amidation, it is possible to obtain chiral PCCP derivatives that could be useful in areas such as organocatalysis, metal catalysis, and development of new materials.

Moreover, metal-PCCP complexes²⁷⁷ can be used as catalysts as well, broadening the range of enantioselective transformations which can be addressed by PCCP derivatives. The synthesis of novel chiral and achiral amide-based PCCP analogs and their complexation with different metal ions represents an interesting and promising approach and formed part of my project in Prof. Lambert's group.

²⁷⁷ Bruce, M.; White, A. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 949–995.

3.3. DISCUSSION

3.3.1. SYNTHESIS OF NEW DIAMIDE-PCCPs

Unlike chiral ester-based PCCPs as enantioselective Brønsted acid catalysts, the potential of amide-based PCCPs as enantioselective Brønsted acid catalysts remains unclear. The first step to fully investigate their potential includes the generation and structural diversification of chiral and achiral amide-based PCCPs. Furthermore, these amides will have potential as ligands for metal complexes which could be used as catalysts in asymmetric synthesis.

Given the widespread availability of amines, particularly in enantioenriched form, we were interested in developing the capability of synthesizing diamide PCCP derivatives. Moreover, the interest of the research group is focused in the development of this kind of diamide, since monoamide PCCP derivatives had been previously studied.^{259b} Thus, we here focused on the synthesis of various diamide-PCCPs **74** from different chiral and achiral primary amines with next general structure Shown in Figure 3.4. It is important to highlight that the interest is to achieve the synthesis of new diamides to test their reactivity as catalysts. Therefore, the yields of these reactions are a secondary issue in this project.

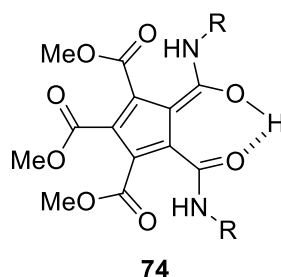
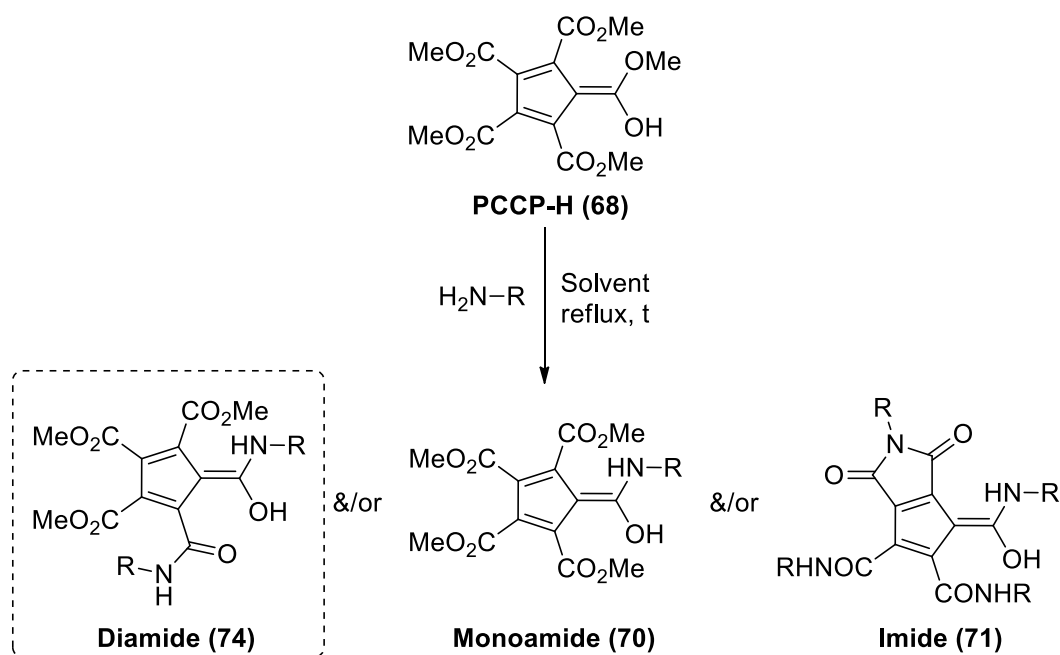


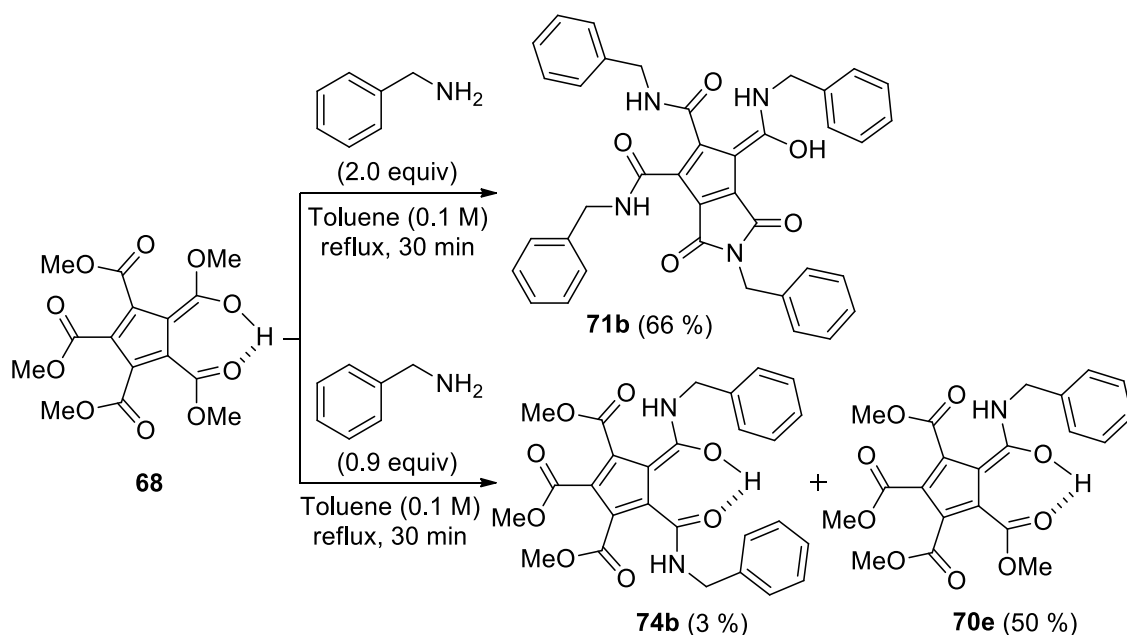
Figure 3.4. General structure of diamide-PCCP 74.

Based on data from Lambert's group, the amidation reaction of PCCP ester **68** with a primary amine results in three possible products (diamide-PCCP **74**, monoamide-PCCP **70**, imide **71**), but only the diamide-PCCP **74**, which possesses the amide groups in vicinal position, has interest for this research (Scheme 3.10).



Scheme 3.10. Possible structures in the synthesis of diamide-PCCPs.

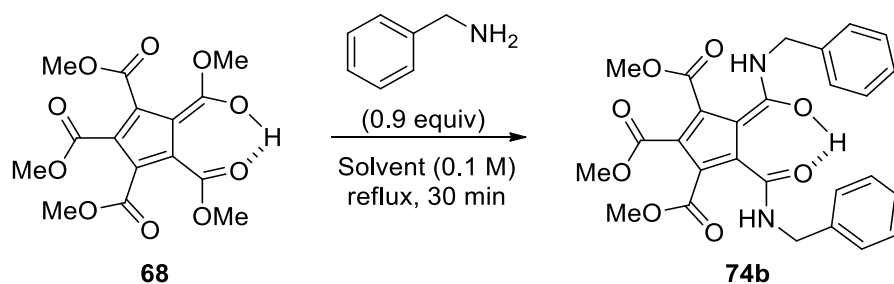
Thus, with the aim of obtaining diamide- PCCPs derivatives, we tried to optimize the reaction conditions to obtain the diamide derivative **74**. Firstly, we tested the conditions described in the bibliography^{259b} and unpublished conditions from Lambert group. Initially, the reaction was tested employing 2 equivalents of benzylamine in toluene (0.1 M) refluxing for 30 minutes. However, only the imide derivative **71b** was obtained in 66 % yield. When 0.9 equivalents of benzylamine were employed in the same reaction conditions, monoamide-PCCP **70e** was achieved in 50 % yield and diamide **74b** in 3 % (Scheme 3.11). In view of these results, the following tests were carried out employing 0.9 equivalents of the primary amine.



Scheme 3.11. Attempt to synthesize diamide-PCCP derivative **74b**.

In a second attempt to obtain the diamide-PCCP derivative **74**, we studied some different solvents at their corresponding reflux temperatures (Table 3.1), with the idea that it would be easier to control the transformation process if we were able to improve the PCCP-H solubility. Nevertheless, although the listed solvents increased the solubility of PCCP-H **68**, they did not result in increased diamide formation, and only complex mixture of products were obtained. At best, nitromethane resulted in similar diamide yields compared to toluene (entries 4 and 1, respectively).

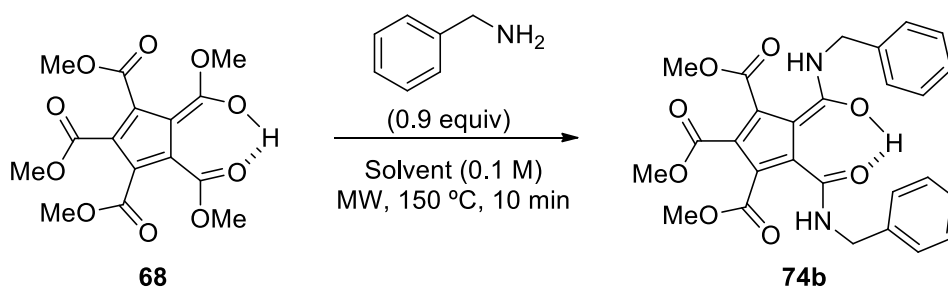
Table 3.1. Optimization of solvents.



Entry	Solvent	Temperature	Yield 74b (%)
1	Toluene	110 °C	3 %
2	DCE	84 °C	traces
3	DME	85 °C	traces
4	Nitromethane	116 °C	5 %
5	MeCN	82 °C	traces

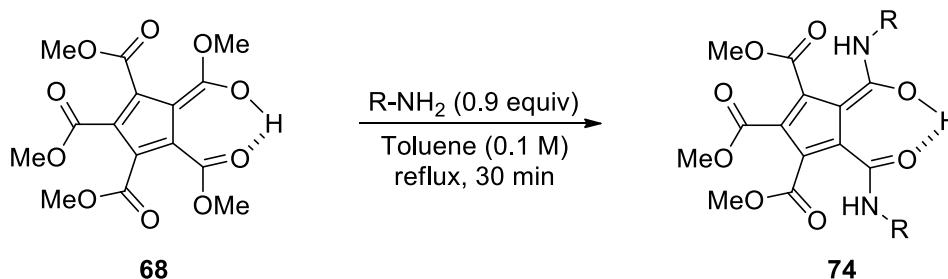
On the other hand, based on the synthesis of the analogue PCCP esters, we tried to modify the equilibrium of the reaction by removing the methanol formed during the process with a constant nitrogen stream. Therefore, we tried the reaction to obtain the diamide under the optimized conditions to form ester derivatives. However, evaporation of the methanol by the introduction of this constant flow did not improve diamide yield, obtaining the diamide in 3 % yield.

Then, to know if the type of reactor influences the reaction results, we decided to carry out the reaction in a microwave reactor employing as solvent toluene, nitromethane or water and heating at 150 ° C for 10 minutes. As shown in Table 3.2, only traces of diamide-PCCP **74b** were obtained when toluene was employed (entry 1), meanwhile nitromethane gave imide **71b** (entry 2) and water the monoamide **70e** (entry 3). This last result could be useful to convert the synthesis of monoamide in a green chemistry process.

Table 3.2. Tested reaction in microwave.

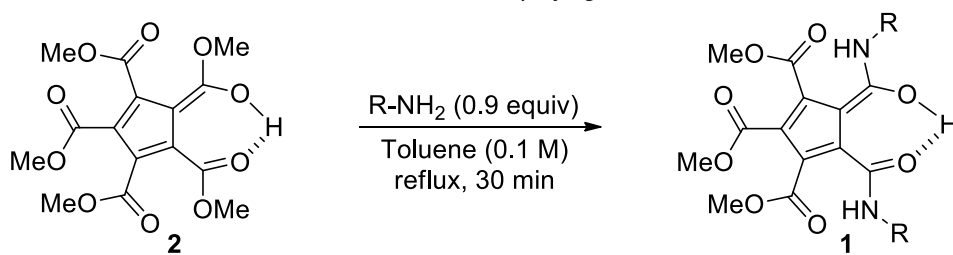
Entry	Solvent	Product	Yield (%)
1	Toluene	Traces of diamide 74b	2 %
2	Nitromethane	Imide 71b	46 %
3	Water	Monoamide 70e	59 %

Finally, in view of the impossibility to improve the result with benzylamine, we decided to test different amines. Firstly, we carry out the reaction employing 0.9 equivalents of chiral amines in Toluene (0.1 M) and refluxing for 30 minutes (Table 3.3). Those reactions gave as a result the obtention of two diamide-PCCP derivatives. In the case of employing as amine ((R)-(+)-1-(2-naphthyl)ethylamine, the corresponding diamide **74c** was obtained with 9 % of yield (entry 1). When (R)-(1-anthracene-9-yl)ethanamine was utilized the diamide **74d** was formed in a 28 % of yield (entry 2). With the rest of chiral amines only the corresponding monoamides were obtained.

Table 3.3. Amidation of **68** employing chiral amines.

Entry	R-NH ₂	Compound	Yield 74 (%)
1		74c	9 %
2		74d	28 %
3		74e	–
4		74f	–
5		74g	–
6		74h	–

In second place, we tested different achiral primary amines available in our laboratory, especially benzylamine derivatives (Table 3.4). Unfortunately, this kind of amines neither formed the desired diamide-PCCP derivatives, except aniline, that formed the diamide **74i** in a 21 % yield (entry 1) and chlorohydrate of 9-aminofluorene that formed the corresponding diamide **74l** in a 11 % yield (entry 3).

Table 3.4. Amidation of **68** employing achiral amines.

Entry	R-NH ₂	Compound	Yield 1 (%)
1		74i	21 %
2		74j	—
3		74k	—
4		74l	11 %
5		74m	—
6		74n	—
7		74ñ	—
8		74o	—
9		74p	—
10		74q	—
11		74r	—

In summary, when using stronger conditions, like increasing the temperature, irradiating in microwave or increasing the amount of amine, the imide was always obtained with moderate yields. Although the reaction could not be optimized by the above-mentioned conditions, small amounts of several diamides can be obtained when performing the reaction on a larger scale (1 mmol).

3.3.2. GENERATION AND EVALUATION OF METAL-PCCP COMPLEXES

In order to investigate the potential of amide-based PCCP metal complexes as enantioselective homogeneous catalysts, such a complex was generated and tested under various conditions in three selected model reactions. As there is an increasing interest in "non-precious" metals compared to the use of less abundant and more expensive noble metals, cobalt was chosen for the generation of the metal complex.

Firstly, we used the PCCP ester **68** to form the catalyst **75** in a quantitative yield by reaction of the PCCP ester with cobalt (II) acetate tetrahydrate in tetrahydrofuran at room temperature overnight. Then, we employed PCCP diamide **74i**, the functionalized with aniline, to obtain a new complex with cobalt (II). This new catalyst **76** was synthesized in a quantitative yield too. The successful synthesis of these new metal-PCCP makes possible the development of Cobalt-complexes with chiral PCCP. The Lambert's group is already working in this issue with different metals. Based on the bibliography and previous experience of the Lambert's group, we proposed that both ligands were coordinated to the metallic center via oxygen-carboxylates of the "acac" type (Figure 3.5).

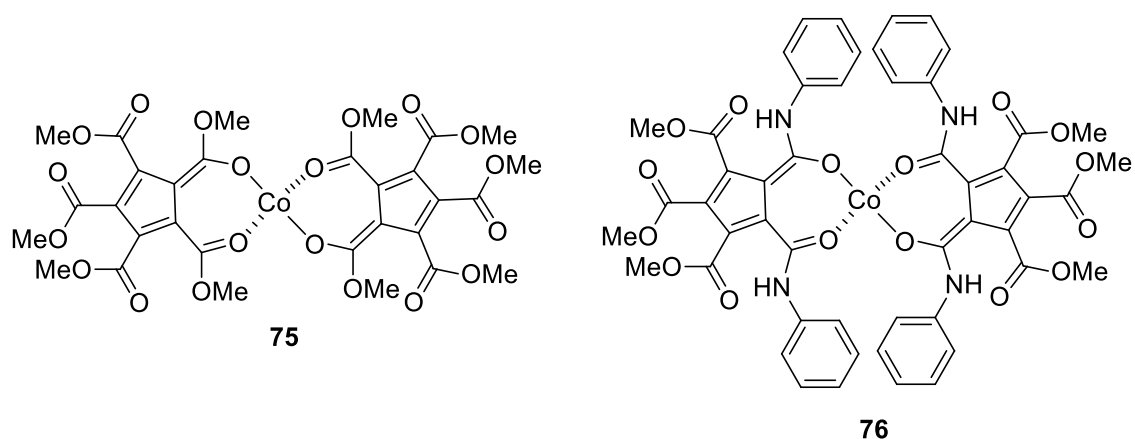


Figure 3.5. Cobalt-complex with PCCP derivatives as ligands.

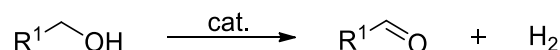
3.3.2.1. APPLICATION OF COBALT COMPLEXES WITH PCCP AS LIGANDS

The ultimate goal of the Lambert's group is to use this metal-PCCP complexes as catalysts in asymmetric catalysis. Hence, as a previous step, my latest goal during this short stay was the evaluation these two cobalt-PCCP models (Figure 3.5) in a reaction of alkylation of secondary alcohols/ketones with primary alcohols.²⁷⁸ This transformation is based on acceptorless alcohol dehydrogenation (AAD) by thermally activated homogeneous transition metal catalysis (Scheme 3.12).²⁷⁹ AAD has green chemistry credentials in that an oxidation occurs without the need for an oxidizing agent and hence without the waste formation that would result from its use.²⁸⁰ Moreover, these reactions are of potential synthetic interest because they can lead to heterocycles and have potential applications in hydrogen storage. The reaction between alcohols or ketones to form carbon–carbon bonds allows the use alcohols as alkylating agents, which is an advantage due to their great availability, lower toxicity and price in comparison with the mainly used alkyl halides.

²⁷⁸ Huang, F.; Liu, Z.; Yu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 862–875.

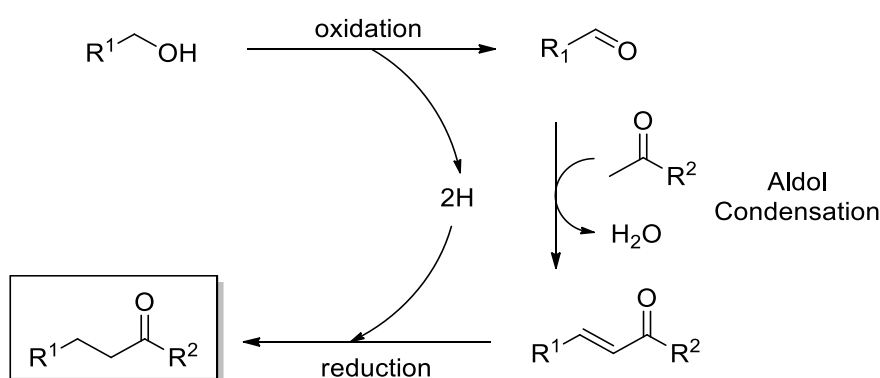
²⁷⁹ Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9228–9246.

²⁸⁰ a) Choi, J.; MacArthur, A. H. R.; Brookhart, M.; Goldman, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1761–1779. b) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703. c) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, *5*, 753–762.



Scheme 3.12. AAD.

The proposed mechanism for this transformation is shown in Scheme 3.13.^{280b} Firstly, the primary alcohol is oxidized to aldehyde. Then, a condensation reaction takes place between the aldehyde previously formed and the ketone, to obtain the α,β -unsaturated ketone intermediate. Consecutively, the reduction of this intermediate produces the final ketone. In this transformation is also possible to obtain a final alcohol formed by reduction of the final ketone (Scheme 3.13).



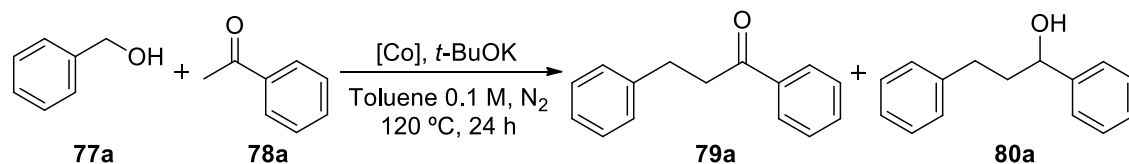
Scheme 3.13. Proposed mechanism to ketone alkylation.

Firstly, we tested the alkylation reaction employing general conditions described in the bibliography:²⁸¹ acetophenone **78a** (1 equivalent) and benzyl alcohol **77a** (1.2 equivalents) as starting materials, using potassium tert-butoxide (1 equivalent) as base in toluene (0.1 M) at 120 °C for 24 hours under nitrogen. This test took place utilizing a commercial catalyst, $\text{Co}(\text{acac})_2$, to have a reference for our catalysts (Table 3.5, entries 1 and 2). Then, in the same reaction conditions, we studied the alkylation reaction in presence of our catalyst **75** (entries 3 and 4). As shown in the next table, using the commercial catalyst $\text{Co}(\text{acac})_2$, the

²⁸¹ a) Tan, D.-W.; Li, H.-X.; Zhu, D.-L.; Li, H.-Y.; Young, D. J.; Yao, J.-L.; Lang, J.-P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 608–611. b) Genç, S.; Günnaz, S.; Çetinkaya, B.; Gülcemal, S.; Gülcemal, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2875–2881. c) Zhang, G.; Wu, J.; Zeng, H.; Zhang, S.; Yin, Z.; Zheng, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080–1083. d) Wang, R.; Huang, L.; Du, Z.; Feng, H. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *846*, 40–43.

main product was alcohol **80a** whereas using PCCP-cobalt complex **75**, the final ketone **79a** was formed in better yield.

Table 3.5. Preliminary results.

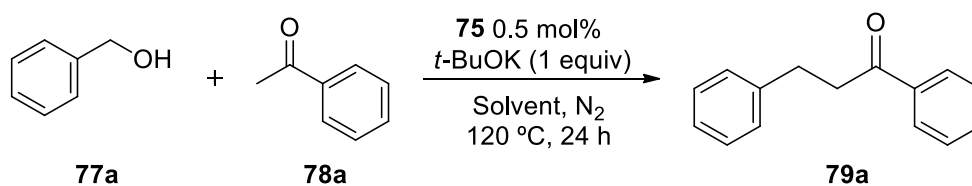


Entry	[Co]	Yield (%) ^a
1	Co(acac) ₂ 2 mol%	7 % 79a + 46 % 80a
2	Co(acac) ₂ 0.5 mol%	20 % 79a + 40 % 80a
3	75 2 mol%	36 % 79a
4	75 0.5 mol%	44 % 79a

^aYield calculated by NMR using TCE (1,1,2,2-tetrachloroethane) as standard.

After that, we analyzed the reaction conditions to try to optimize the result. In first place, different solvents were tested (toluene, nitromethane, THF, DCE and MeCN). Those solvents gave a bad result, recovering the starting material, except THF which formed a small amount of ketone **79a** (10 % yield) and toluene which gave the best result obtaining **79a** in 44 % yield (Table 3.6).

Table 3.6. Solvents test.

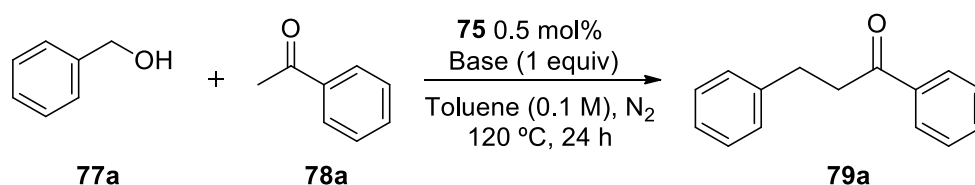


Entry	Solvent (0.1 M)	Yield (%) ^a
1	Toluene	44 % 79a
2	Nitromethane	NR
3	THF	10 % 79a
4	DCE	NR
5	MeCN	NR

^aYield calculated by NMR using TCE as standard. NR (no reaction).

Then, we tested different bases, such as *t*BuOK, NaOH, KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, Et₃N and piperazine, obtaining the best result with potassium tert-butoxide, while potassium hydroxide did not give a full conversion and with sodium hydroxide, we found solubility problems (Table 3.7).

Table 3.7. Base test.



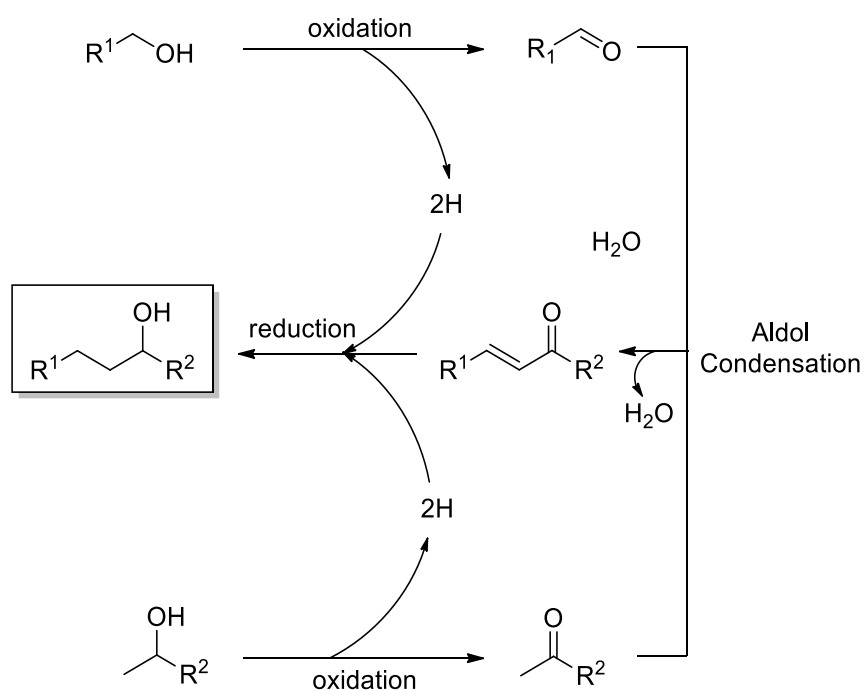
Entry	Base (1 equiv)	Yield (%) ^a
1	<i>t</i> BuOK	44 % 79a
2	NaOH	NR
3	KOH	17 % 79a
4	Cs ₂ CO ₃	NR
5	K ₂ CO ₃	NR
6	Et ₃ N	NR
7	piperazine	NR

^aYield calculated by NMR using TCE as standard. NR (no reaction).

Finally, we analyzed the reaction under different atmosphere, carrying out the reaction under air, using nitrogen, nitrogen and molecular sieve, or in a glove box. Thus, the best

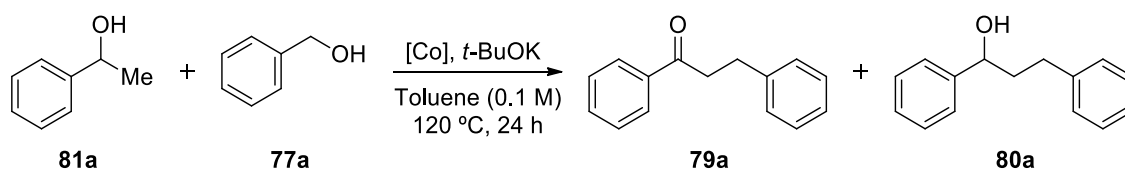
result was obtained when the reaction took place in glove box, resulting in full conversion and obtaining ketone **79a** in 20 % yield and alcohol **80a** in 52 % yield. When the reaction took place under air, a mixture of compound **79a**, **80a** and a dialkylated derivative were obtained. The use of molecular sieves did not improve the reaction result.

On the other hand, the same transformation was tested but using a secondary alcohol **81** instead ketone **78**. The mechanism is analogue to the one shown in Scheme 3.13, except in the first step, where both alcohols undergo the oxidation reaction (Scheme 3.14).



Scheme 3.14. β -alkylation.

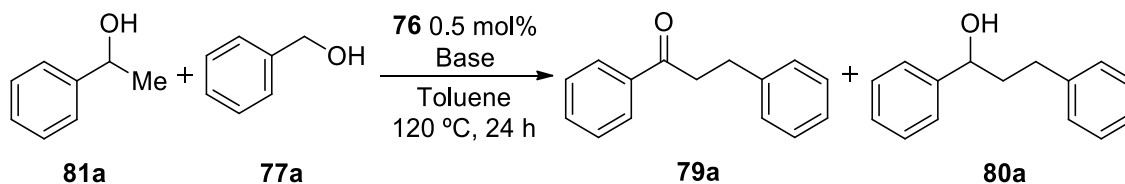
Thus, as in the previous alkylation, we proceeded to test our catalysts in comparison with the commercially available $Co(acac)_2$ (Table 3.8). The commercial catalyst results in a poor conversion and selectivity (entry 1), whereas employing PCCP-cobalt complex **75** product **80** was obtained in 67 % yield (entry 2) and using complex **76** alcohol **80** was obtained in 84 % yield (entry 3).

Table 3.8. Alkylation of secondary alcohols.

Entry	[Co]	Yield (%) ^a
1	Co(acac) ₂ 0.5 mol%	15 % 80a + SM
2	75 0.5 mol%	21 % 79a + 67 % 80a
3	76 0.5 mol%	16 % 79a + 84 % 80a

^aYield calculated by NMR using TCE as standard.

After that, we analyzed the employment of different bases (*t*-BuOK and KOH) in presence of complex **76**, obtaining a better result with potassium *tert*-butoxide whereas potassium hydroxide gave ketone **79** mixed with alcohol **80** in 1:2 proportion. Also, we studied the influence of the concentration, observing the best result with 0.1 M, as higher concentration increases the mixture with ketone **79** (Table 3.9).

Table 3.9. Base and solvent concentration tests.

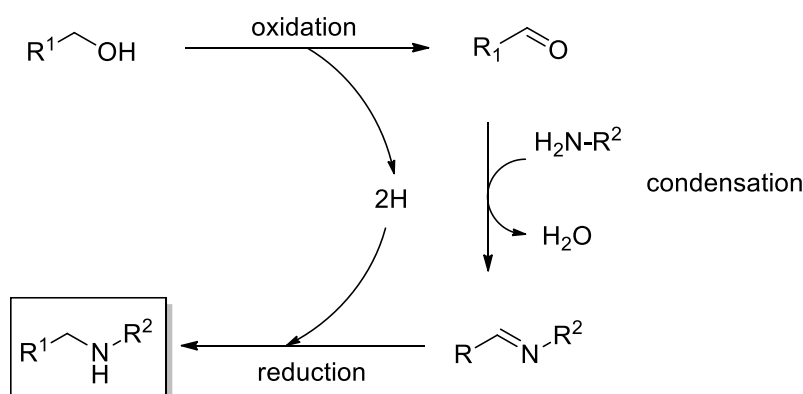
Entry	Base	[Solvent]	Yield (%) ^a
1	<i>t</i> -BuOK	0.1 M	16 % 79a + 84 % 80a
2	<i>t</i> -BuOK	0.5 M	41 % 79a + 34 % 80a
3	<i>t</i> -BuOK	1.0 M	40 % 80a
4	KOH	0.1 M	38 % 79a + 62 % 80a
5	KOH	1.0 M	40 % 80a

^aYield calculated by NMR using TCE as standard.

Finally, the reaction was tested under air and surprisingly alcohol **80** was obtained selectively in a 48 % yield. When the reaction was performed in a glove box compound **80** was selectively obtained in a 70 % yield.

In conclusion the results obtained for the alkylation of ketones and secondary alcohols with primary alcohols were inconclusive. However, the cobalt-PCCP complex worked as catalyst, which was a good start for the future development of applications of these cobalt complexes. On the other hand, the reaction of alkylation of secondary alcohols could be widely explore employing complex **76**, which shows the most interesting results. After that, if the final reaction conditions allow access to the desired product in good yield, it would be attractive to test this transformation using a chiral cobalt-PCCP complex.

Finally, we tested another interesting reaction with our catalysts, the alkylation of amines with primary alcohols.²⁸² This reaction proceeds through a first oxidation step where alcohol **77** is transformed in aldehyde, and then imine **83** is formed by condensation reaction followed by a reduction step to synthesize compound **84** (Scheme 3.15).^{280b}

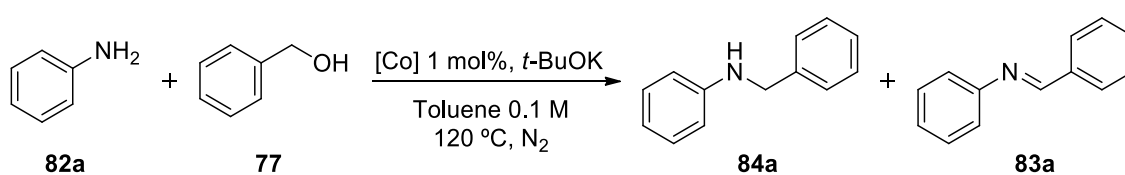


Scheme 3.15. Alkylation of amines with primary alcohols.

²⁸² a) Midya, S. P.; Pitchaimani, J.; Landge, V. G.; Madhu, V.; Balaraman, E. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 3469–3473. b) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; González-Lainez, M.; Sánchez-Page, B.; Modrego, F. J.; Oro, L. A.; Pérez-Torrente, J. J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2381–2393. c) Rösler, S.; Ertl, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15046–15050.

Firstly, the reaction was tested under standard conditions,^{282a,283} employing aniline and benzyl alcohol as starting materials in presence of *tert*-butoxide as base and using toluene 0.1 M at reflux for 24 hours. Those tests took place utilizing 1 mol% of catalyst Co(acac)₂, complex **75** or complex **76**, to compare the reactivities (Table 3.10). As shown in the table, the commercial catalyst gave an equimolecular mixture of compounds **83a** and **84a** (entry 1). Complex **75** gave a mixture enriched in product **83a** (entry 2) whereas complex **76** gave selectively compound **84a** (entry 3).

Table 3.10. Alkylation of amine **82** with different complexes.

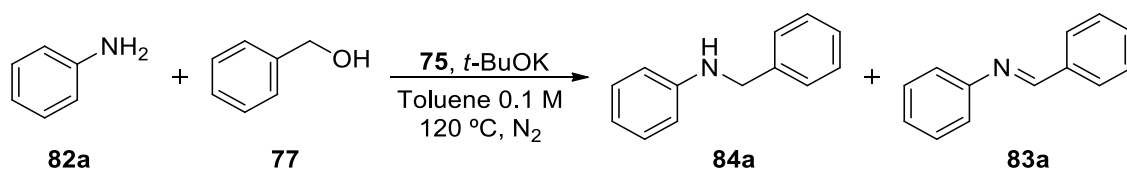


Entry	[Co]	Yield (%) ^a
1	Co(acac) ₂ 1 mol%	21 84a + 20 83a
2	75 1 mol%	33 84a + 41 83a
3	76 1 mol%	30 84a + 2 83a

^aYield calculated by NMR using TCE as standard.

Considering these results, we analyzed the effect of different amount of catalyst **75**. When a lower load of complex **75** was used (0.5 mol%) imine **83a** was selectively obtained in 50 % yield, whereas with 2 mol% of complex **75** compound **84a** was selectively obtained in 40 % yield. These results show that a bigger amount of catalyst **75** favored the reaction completion, obtaining the amine **84a** instead the intermediate imine **83a** (Table 3.11).

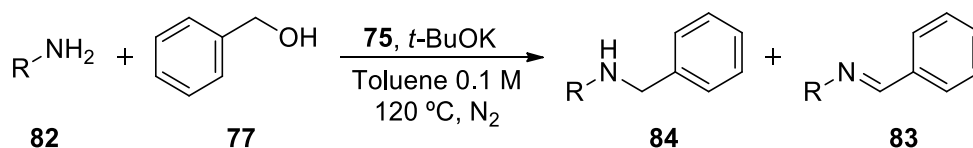
²⁸³ a) Dubey, P.; Gupta, S.; Singh, A. K. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 3764–3774. b) Chung, H.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8533–8542. c) Xu, Z.; Yu, X.; Sang, X.; Wang, D. *Green Chem.* **2018**, 20, 2571–2577.

Table 3.11. Catalyst's amount test.

Entry	[complex 75]	Yield (%) ^a
1	0.5 mol%	50 % 83a
2	1.0 mol%	33 % 84a + 41 % 83a
3	2.0 mol%	40 % 84a

^aYield calculated by NMR using TCE as standard.

Furthermore, when non aromatic amines were tested (Table 3.12), imine **83b** was obtained using benzylamine as starting material (entry 1); and employing cyclohexylamine only starting material was recovered (entry 2).

Table 3.12. Alkylation of non-aromatic amines.

Entry	Amine 15	Yield (%) ^a
1		50 % 83b
2		NR

^aYield calculated by NMR using TCE as standard. NR (no reaction).

In summary, these preliminary results are a good starting point to optimize the reaction conditions for this interesting transformation by, for example, testing different bases, solvents, times and reactants. Also, different primary amines in benzylic or allylic positions

could define an interesting starting point for optimizing the reaction. The Lambert's group is already working in this regard with further experiments.

3.4. CONCLUSIONS

In conclusion, the first goal during my stay as a visiting researcher at Prof. Tristan H. Lambert's group at Cornell University was the synthesis of new diamide-PCCPs derivatives. Unfortunately, poor results were obtained in standard conditions. Fortunately, when stronger conditions were applied some desired products were obtained even though with low yields. However, two new chiral diamides and one achiral diamide were obtained.

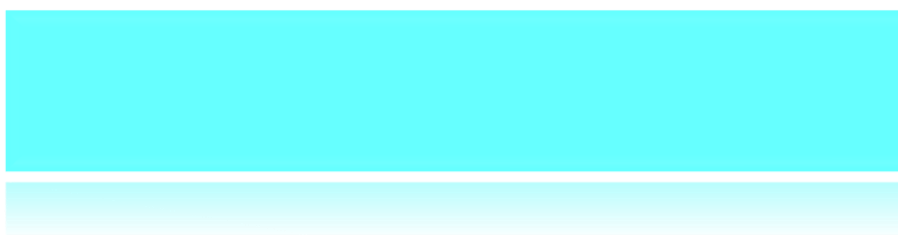
The second goal was the synthesis of Cobalt-PCCP complexes and its evaluation as potential catalysts. Two Cobalt-PCCP catalysts were successfully synthesized, using a PCCP ester and a diamide-PCCP as ligands. The generated catalysts were then tested in a homogeneous catalysis reaction. For this purpose, the alkylation of ketones and/or secondary alcohols with primary alcohols was selected as a model reaction. The reaction gave the desired products but with unequal results, so more experiments are needed to optimize reaction conditions. Finally, we tested our catalysts in another synthetically important reaction: the alkylation of amines with primary alcohols. Thus, the results obtained could be a great starting point for the future study of this transformation.

Experimental Procedures

4.1 General information

4.2. Experimental details and characterization data for compounds of Chapter 1

4.3. Experimental details and characterization data for compounds of Chapter 2



4.1. GENERAL INFORMATION

All reactions involving air-sensitive compounds were carried out under inert atmosphere (Ar). Starting materials sourced from commercial suppliers were used as received unless otherwise stated. Dry solvents, where necessary, were dried by a MBRAUN MB-SPS-800 apparatus. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60 F₂₅₄, 70–200 mm) as the stationary phase. All melting points were determined in open capillary tubes on a Stuart Scientific SMP3 melting point apparatus. ¹H and ¹³C spectra were recorded on a Varian Mercury VX-300, Varian Unity 300, or Varian Unity 500 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts are given in ppm (δ) downfield from tetramethylsilane. Coupling constants (J) are in hertz (Hz), and signals are described as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; sext, sextet; bs, broad singlet; dd, double doublet; ddd, double doublet of doublet; dt, double triplet; td, triple doublet; ap t, apparent triplet; ap q, apparent quadruplet; ap dt, apparent double triplet; ap td, apparent triple doublet; and m, multiplet. High-resolution mass spectrometry (HRMS) were performed on an Agilent 6210 time-of-flight liquid chromatography/mass spectrometry. 4-methoxyquinoline-2-carbaldehyde,²⁸⁴ isoquinoline-3-carbaldehyde,²⁸⁵ 4-methoxypicolinaldehyde²⁸⁶ and 2-(2'-(2''-bromoethoxy)ethoxy)etanol²⁵⁶ were prepared as described previously.

²⁸⁴ N. Sampathkumar; Rajendran, S. P. *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1931–1933.

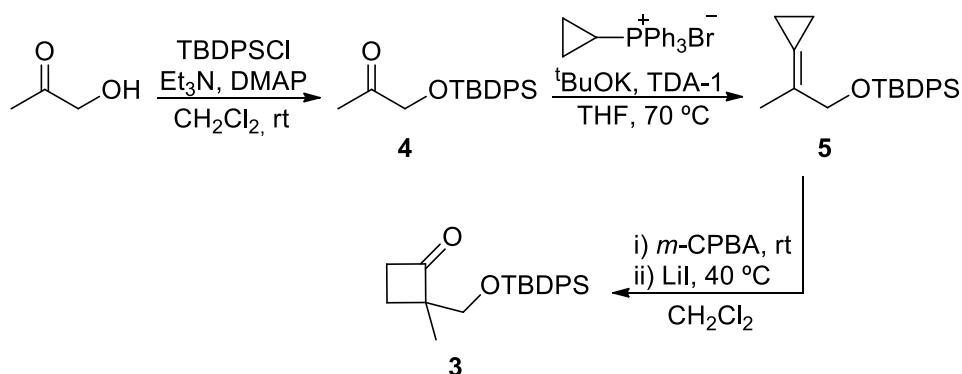
²⁸⁵ Alfonsi, M.; Dell'Acqua, M.; Facchetti, D.; Arcadi, A.; Abbiati, G.; Rossi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2852–2862.

²⁸⁶ Donohoe, T. J.; Connolly, M. J.; Rathi, A. H.; Walton, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2074–2077.

4.2. EXPERIMENTAL DETAILS AND CHARACTERIZATION DATA FOR COMPOUNDS OF CHAPTER 1

4.2.1. Synthesis of starting materials

4.2.1.1. Preparation of 2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methylcyclobutanone (3)



Synthesis of 1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-one (4)

In a round bottom flask, 4-(dimethylamino)pyridine (0.0125 g, 0.1 mmol, 0.7 mol%), Et₃N (2.5 mL, 17.5 mmol) and 1-hydroxy-2-propanone (1 mL, 14.6 mmol) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.5 M). Then, *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (3.8 mL, 14.6 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. 1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-one **4** was obtained without further purification as yellow oil in 99 % yield.

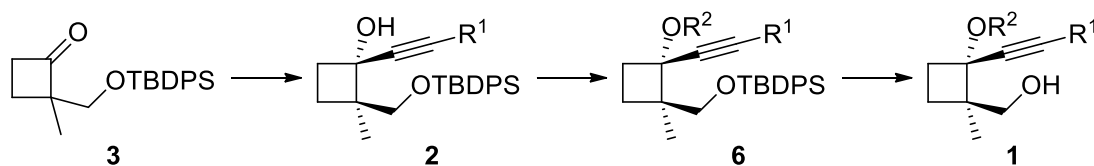
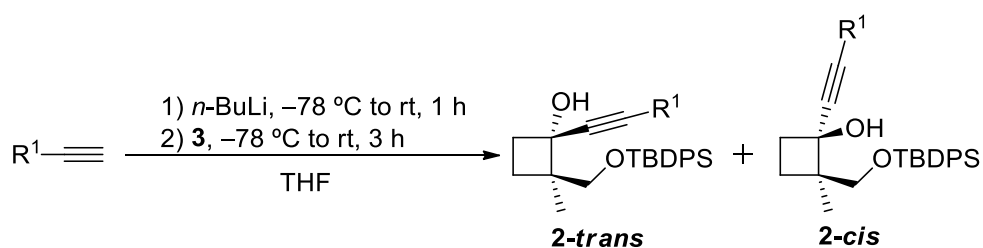
Synthesis of *tert*-butyl(2-cyclopropylidenepropoxy)diphenylsilane (5)

In a round bottom flask, cyclopropyltriphenylphosphonium bromide (13.1 g, 34.2 mmol) was dissolved in dry THF (40 mL). Then, potassium *tert*-butoxide (4.1 g, 36.5 mmol) was added in portions, and the resulting mixture was refluxed 2 hours. After, tris(3,6-dioxaheptyl)amine (4.7 mL, 14.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 20 minutes. Then, 1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-one **4** (4.56 g, 14.6 mmol) dissolved in dry THF (15 mL) was added dropwise and the reaction mixture was refluxed 24 hours. After, the reaction was quenched by addition of H₂O. The mixture was extracted with Et₂O and Hexane, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave *tert*-butyl(2-cyclopropylidenepropoxy)diphenylsilane **5** as yellow oil in 99 % yield.

Synthesis of 2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methylcyclobutanone (3)

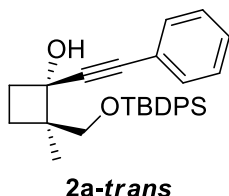
In a round bottom flask, 3-chloroperbenzoic acid (5.4 g, 21.9 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (35 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and compound **5** (4.9 g, 14.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added slowly, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After, Lil (1.2 g, 8.76 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed 24 hours. After, the reaction was quenched with brine and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave product **3** as yellow oil in 74 % yield.

4.2.1.2. Synthesis of 1

General procedure for the synthesis of precursors *2-trans*

In a round bottom flask, the corresponding acetylene (3 equiv) was dissolved in dry tetrahydrofuran (THF) (0.7 M) and the resulting mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then, n -butyllithium (3 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was stirred 30 min at room temperature. The reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and 2-(1-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-methylcyclobutan-1-one^{163a} **3** (1 equiv) in dry THF (0.45 M) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature until the cyclobutanone was completely consumed, which was determined by TLC analysis. Then, the reaction was quenched by addition of H_2O . The mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue, containing a mixture of **2-trans** and **2-cis**, was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding acetylene **2-trans**.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-(phenylethynyl)cyclobutanol (**2a-trans**)



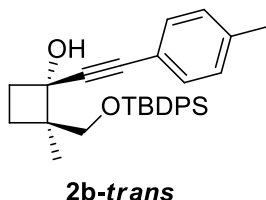
Following the general procedure, using phenylacetylene (1.9 mL, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2a-trans** (1.49 g, 3.3 mmol) as yellow oil in 58 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.66 (m, 4H), 7.42–7.20 (m, 11H), 3.91 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 11.7, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 11.6, 9.6, 9.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.67 (ap dt, *J* = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 1.54 (ddd, *J* = 11.2, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 133.9 (C), 133.8 (C), 131.8 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.30 (2xCH), 128.28 (CH), 127.72 (2xCH), 127.67 (2xCH), 122.9 (C), 91.0 (C), 85.7 (C), 71.5 (C), 70.1 (CH₂), 49.4 (C), 34.1 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 24.4 (CH₂), 19.5 (C), 18.0 (CH₃).

HRMS (electrospray ionization time-of-flight (ESI-TOF)) *m/z* calculated for C₃₀H₃₅O₂Si [M+H]⁺: 455.2401. Found [M+H]⁺: 455.2400.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-(*p*-tolylethynyl)cyclobutanol (**2b-trans**)



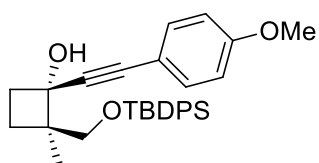
Following the general procedure, using 4-ethynyltoluene (1.4 mL, 10.8 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2b-trans** (0.76 g, 1.6 mmol) as orange oil in 45 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.65 (m, 4H), 7.42–7.30 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.11–7.05 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.46–2.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.09 (bs, 1H), 1.69 (ap dt, *J* = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 1.60–1.51 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (C), 135.9 (4xCH), 133.90 (C), 130.87 (C) 131.7 (2xCH), 129.7 (C), 129.6 (C), 129.1 (2xCH), 127.73 (2xCH), 127.69 (2xCH), 119.8 (C), 90.2 (C), 85.8 (C), 71.5 (C), 70.1 (CH_2), 49.4 (C), 34.1 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 24.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 19.5 (C), 18.0 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469.2557. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469.2564.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclobutanol (2*c-trans*)



2*c-trans*

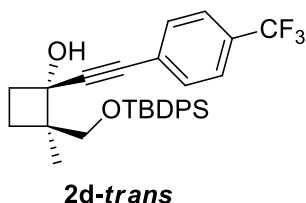
Following the general procedure, using 4-ethynylanisole (2.2 mL, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2*c-trans*** (1.74 g, 3.6 mmol) as yellow oil in 63 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.66 (m, 4H), 7.45–7.32 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.83–6.77 (m, 2H), 3.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 11.8, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (ap dt, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.67 (ap dt, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 11.1, 9.9, 4.1, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.6 (C), 135.88 (2xCH), 135.87 (2xCH), 133.94 (C), 133.89 (C), 133.3 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.73 (2xCH), 127.69 (2xCH), 115.1 (C), 113.9 (2xCH), 89.5 (C), 85.5 (C), 71.5 (C), 70.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 49.4 (C), 34.1 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 24.4 (CH_2), 19.6 (C), 18.0 (CH_3).

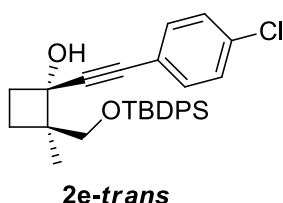
HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.2506. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.2506.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)cyclobutanol (**2d-trans**)



Following the general procedure, using 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (2.8 mL, 17.0 mmol). The resulting residue was filtered over a plug of silica gel eluting with 5 % EtOAc in Hexane and was employed in the next step without further purification.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-methylcyclobutanol (**2e-trans**)



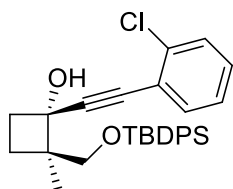
Following the general procedure, using 1-chloro-4-ethynylbenzene (2.7 g, 19.9 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **2e-trans** (1.63 g, 3.3 mmol) as yellow oil in 50 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.64 (m, 4H), 7.45–7.26 (m, 6H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 11.7, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 11.7, 9.6, 9.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.67 (dt, *J* = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 134.3 (C), 133.84 (C), 133.77 (C), 133.0 (2xCH), 129.72 (CH), 129.68 (CH), 128.6 (2xCH), 127.74 (2xCH), 127.70 (2xCH), 121.4 (C), 92.0 (C), 84.5 (C), 71.5 (C), 70.1 (CH₂), 49.4 (C), 34.0 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 24.4 (CH₂), 19.5 (C), 18.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₃₀H₃₄ClO₂Si [M+H]⁺: 489.2011. Found [M+H]⁺: 489.2011.

Synthesis of (1*R,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-((2-chlorophenyl)ethynyl)-2-methylcyclobutanol (2*f-trans*)**



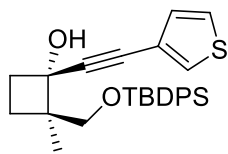
Following the general procedure, using 1-chloro-2-ethynylbenzene (2.1 mL, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2*f-trans*** (1.27 g, 2.6 mmol) as yellow oil in 46 % yield.

2*f-trans* $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.64 (m, 4H), 7.43–7.28 (m, 6H), 7.27–7.20 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 1H), 3.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 11.8, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 2.33 (ap dt, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.74 (ap dt, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J = 11.1, 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.84 (2xCH), 135.80 (2xCH), 133.9 (2xC), 133.3 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 126.4 (CH), 122.9 (C), 96.4 (C), 82.5 (C), 71.5 (C), 70.1 (CH_2), 49.5 (C), 34.1 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 24.5 (CH_2), 19.5 (C), 18.0 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2011. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2013.

Synthesis of (1*R,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-(thiophen-3-ylethynyl)cyclobutanol (2*g-trans*)**



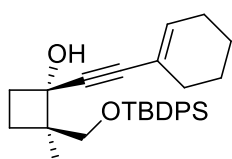
Following the general procedure, using 3-ethynylthiophene (1.26 mL, 12.8 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2*g-trans*** (0.8 g, 1.74 mmol) as yellow oil in 41 % yield.

2*g-trans* $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.64 (m, 4H), 7.44–7.21 (m, 8H), 6.95 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 11.6, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 11.7, 9.7, 8.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.66 (ap dt, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 11.1, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.91 (2xCH), 135.90 (2xCH), 133.9 (C), 133.8 (C), 130.1 (CH), 129.74 (CH), 129.69 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (2xCH), 125.2 (CH), 122.0 (C), 90.6 (C), 80.8 (C), 71.6 (C), 70.1 (CH_2), 49.5 (C), 34.0 (CH_2), 27.1 (3x CH_3), 24.4 (CH_2), 19.6 (C), 18.0 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.1965. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.1964.

Synthesis of (1*R,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methylcyclobutanol (2*h-trans*)**



2*h-trans*

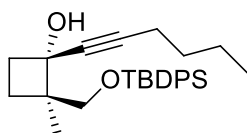
Following the general procedure, using 1-ethynylcyclohexene (2.0 mL, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane) gave **2*h-trans*** (1.5 g, 3.3 mmol) as yellow oil in 58 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79–7.75 (m, 4H), 7.49–7.41 (m, 6H), 6.00–5.99 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.38–2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.13–2.09 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H), 1.73–1.67 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.81 (2xCH), 135.79 (2xCH), 134.7 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 127.62 (2xCH), 127.61 (2xCH), 120.3 (C), 88.0 (C), 87.4 (C), 71.2 (C), 70.1 (CH_2), 49.2 (C), 34.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 25.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.6 (CH_2), 19.5 (C), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2714. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2701.

Synthesis of (1*R,2*R**)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-(hex-1-yn-1-yl)-2-methylcyclobutanol (2*i-trans*)**



2*i-trans*

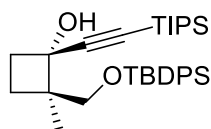
Following the general procedure, using 1-hexyne (1.0 mL, 8.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **2*i-trans*** (0.57 g, 1.31 mmol) as yellow oil in 46 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.66 (m, 4H), 7.44–7.36 (m, 6H), 3.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.32–2.11 (m, 4H), 1.89 (s, 1H), 1.58 (ap dt, J = 10.9, 8.8 Hz, 1H), 1.48 (ddd, J = 11.9, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 1.40–1.28 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.9 (4xCH), 134.2 (C), 134.1 (C), 129.65 (CH), 129.63 (CH), 127.69 (2xCH), 127.67 (2xCH), 86.3 (C), 81.7 (C), 71.2 (C), 70.1 (CH_2), 49.0 (C), 34.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 27.1 (3x CH_3), 24.5 (CH_2), 22.1 (CH_2), 19.6 (C), 18.6 (CH_2), 17.8 (CH_3), 13.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.2714. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.2717.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-((triisopropylsilyl)ethynyl)cyclobutanol (2*j-trans*)



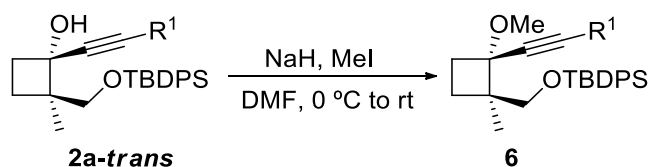
2*j-trans*

Following the general procedure, using (Triisopropylsilyl)acetylene (10.05 mL, 44.8 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **2*j-trans*** (2.4154 g, 4.5154 mmol) as yellow oil in 30 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.60 (m, 4H), 7.45–7.31 (m, 6H), 3.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.31–2.12 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 12H), 0.94 (s, 18H).

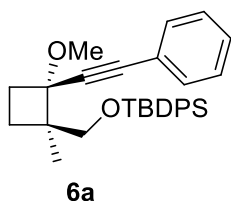
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (4xCH), 134.00 (C), 133.95 (C), 129.5 (2xCH), 127.6 (4xCH), 108.6 (C), 86.5 (C), 70.9 (C), 70.2 (CH_2), 48.7 (C), 34.7 (CH_2), 27.2 (3x CH_3), 25.4 (CH_2), 19.7 (C), 18.8 (6x CH_3), 17.8 (CH_3), 11.34 (3xCH).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NaO}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 557.3242. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 557.3253.

General procedure for the synthesis of precursors 6a-j

In a round bottom flask, the corresponding derivative **2-trans** (1 equiv) was dissolved in dry DMF (0.4 M). Then, sodium hydride (60 % dispersion mineral oil) (1.5 equiv) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred 1 h at room temperature. Iodomethane (4 equiv) was then added, and the reaction mixture was stirred at room temperature until **2-trans** derivative was completely consumed, which was determined by TLC analysis. The reaction was quenched by addition of brine and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding derivatives **6a-j**.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6a**)**



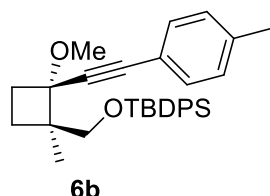
Following the general procedure, starting with compound **2a-trans** (1.49 g, 3.3 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **6a** (1.46 g, 3.1 mmol) as yellow oil in 95 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.69 (m, 4H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 7H), 7.21–7.17 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.36–2.28 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 1H), 1.41 (ddd, *J* = 11.1, 8.9, 3.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 133.8 (C), 133.7 (C), 131.9 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (2xCH), 128.2 (CH), 127.73 (2xCH), 127.67 (2xCH), 123.1 (C), 88.7 (C), 87.8 (C), 77.4 (C), 69.7 (CH₂), 53.6 (CH₃), 49.7 (C), 32.2 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 23.7 (CH₂), 19.5 (C), 17.8 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{31}H_{37}O_2Si$ $[M+H]^+$: 469.2557. Found $[M+H]^+$: 469.2559.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(*p*-tolylethynyl)cyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6b**)



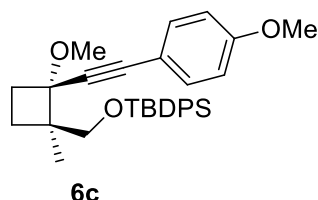
Following the general procedure, starting with compound **2b-trans** (0.76 g, 1.6 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **6b** (0.45 g, 0.93 mmol) as yellow oil in 58 % yield.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71–7.67 (m, 4H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 3H), 7.24–7.17 (m, 4H), 7.11–7.08 (m, 2H), 3.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34–2.24 (m, 2H), 1.59–1.51 (m, 1H), 1.38 (ddd, J = 11.1, 8.9, 3.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (C), 135.92 (2xCH), 135.86 (2xCH), 133.82 (C), 133.78 (C), 131.8 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2xCH), 127.73 (2xCH), 127.68 (2xCH), 120.1 (C), 87.87 (C), 87.85 (C), 77.4 (C), 69.7 (CH_2), 53.6 (CH_3), 49.7 (C), 32.2 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 23.8 (CH_2), 21.7 (CH_3), 19.5 (C), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{32}H_{39}O_2Si$ $[M+H]^+$: 483.2714. Found $[M+H]^+$: 483.2720.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-methylcyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6c**)



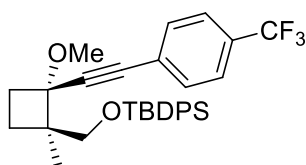
Following the general procedure, starting with compound **2c-trans** (1.6 g, 3.4 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **6c** (1.28 g, 2.6 mmol) as yellow oil in 76 % yield.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74–7.67 (m, 4H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 3H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.80 (m, 2H), 3.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.36–2.24 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.39 (ddd, J = 11.1, 9.1, 3.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.6 (C), 135.92 (2xCH), 135.86 (2xCH), 133.84 (C), 133.77 (C), 133.3 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.72 (2xCH), 127.69 (2xCH), 115.3 (C), 114.0 (2xCH), 87.6 (C), 87.1 (C), 77.4 (C), 69.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 53.6 (CH_3), 49.7 (C), 32.2 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 23.8 (CH_2), 19.5 (C), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2663. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2672.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)cyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6d**)



6d

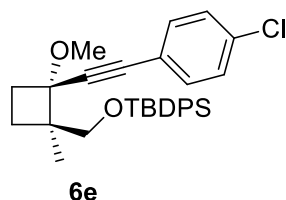
Following the general procedure, starting with compound **2d-trans** (0.76 g, 1.45 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **6d** (0.26 g, 0.48 mmol) as yellow oil in 33 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.64 (m, 4H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.44–7.32 (m, 6H), 7.21–7.16 (m, 2H), 3.89 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H), 1.60–1.52 (m, 1H), 1.43 (ddd, J = 11.1, 9.3, 3.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 133.7 (C), 133.6 (C), 132.1 (2xCH), 129.74 (CH), 129.65 (CH), 127.8 (CH), 127.74 (2xCH), 127.66 (2xCH), 125.3 (q, J = 3.8 Hz, CH), 91.5 (2xC), 86.4 (C), 77.3 (C), 69.7 (CH_2), 53.7 (CH_3), 49.8 (C), 32.0 (CH_2), 26.9 (3x CH_3), 23.7 (CH_2), 19.5 (C), 17.8 (CH_3). The signals corresponding to the CF_3 and the quaternary aromatic carbons are not observed.

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 537.2431. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 537.2409.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6e**)



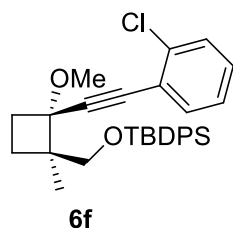
Following the general procedure, starting with compound **2e-trans** (1.63 g, 3.3 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **6e** (0.57 g, 1.13 mmol) as yellow oil in 34 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.67 (m, 4H), 7.45–7.33 (m, 4H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 4H), 3.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.38–2.24 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 134.2 (C), 133.8 (C), 133.7 (C), 133.1 (2xCH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (2xCH), 127.74 (2xCH), 127.69 (2xCH), 121.6 (C), 89.8 (C), 86.6 (C), 77.3 (C), 69.7 (CH₂), 53.6 (CH₃), 49.7 (C), 32.0 (CH₂), 26.9 (3xCH₃), 23.7 (CH₂), 19.5 (C), 17.8 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₃₁H₃₆ClO₂Si [M+H]⁺: 503.2168. Found [M+H]⁺: 503.2166.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-((2-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6f**)



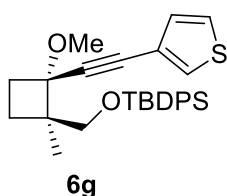
Following the general procedure, starting with compound **2f-trans** (1.27 g, 2.6 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **6f** (0.3 g, 0.6 mmol) as yellow oil in 23 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.63 (m, 4H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 5H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.13 (ap t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.36–2.30 (m, 2H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 136.1 (C), 135.9 (2xCH), 135.8 (2xCH), 133.8 (2xC), 133.4 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 127.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 126.5 (CH), 123.1 (C), 94.3 (C), 84.7 (C), 77.4 (C), 69.6 (CH_2), 53.8 (CH_3), 49.8 (C), 32.2 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 23.8 (CH_2), 19.5 (C), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.2168. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.2166.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6g**)



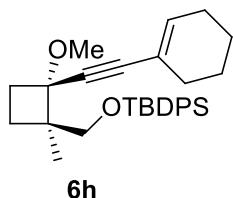
Following the general procedure, starting with compound **2g-trans** (0.8 g, 1.7 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **6g** (0.71 g, 1.5 mmol) as pale-yellow oil in 86 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74–7.65 (m, 4H), 7.46–7.31 (m, 5H), 7.29–7.19 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.37–2.22 (m, 2H), 1.61–1.48 (m, 1H), 1.39 (ddd, J = 11.1, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.92 (2xCH), 135.86 (2xCH), 133.8 (C), 133.7 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 127.74 (2xCH), 127.69 (2xCH), 125.2 (CH), 122.1 (C), 88.2 (C), 82.8 (C), 77.4 (C), 69.6 (CH_2), 53.6 (CH_3), 49.7 (C), 32.1 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 23.7 (CH_2), 19.5 (C), 17.8 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.2122. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.2130.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6h**)



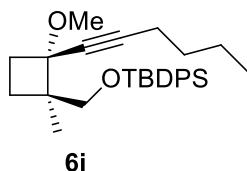
Following the general procedure, starting with compound **2h-trans** (0.24 g, 0.56 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **6h** (0.15 g, 0.33 mmol) as yellow oil in 59 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.68 (m, 4H), 7.47–7.35 (m, 6H), 6.03–6.00 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 11.5, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 2.14–2.08 (m, 2H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.68–1.57 (m, 4H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 11.0, 9.6, 3.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (4xCH), 134.5 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.63 (CH), 129.55 (CH), 127.69 (2xCH), 127.67 (2xCH), 120.5 (C), 89.6 (C), 85.6 (C), 77.2 (C), 69.8 (CH₂), 53.4 (CH₃), 49.5 (C), 32.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 25.7 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 19.5 (C), 17.7 (CH₃).

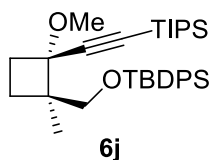
HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₃₁H₄₁O₂Si [M+H]⁺: 473.2870. Found [M+H]⁺: 473.2853.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-2-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6i**)



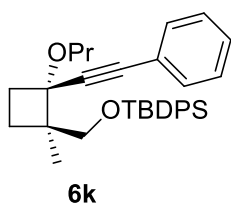
Following the general procedure, starting with compound **2i-trans** (0.56 g, 1.3 mmol). The resulting residue was filtered over a plug of silica gel eluting with 1 % EtOAc in Hexane and was employed in the next step without further purification.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*S**)-2-methoxy-1-methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)cyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6j**)



Following the general procedure, starting with compound **2j-trans** (2.4151 g, 4.5154 mmol). The resulting residue was filtered over a plug of silica gel eluting with 5 % EtOAc in Hexane and was employed in the next step without further purification.

Synthesis of *tert*-butyl(((1*R**,2*R**)-1-methyl-2-(phenylethynyl)-2-propoxycyclobutyl)methoxy)diphenylsilane (**6k**)



In a round bottom flask, **2a-trans** (40.0 mg, 0.0880 mmol) was dissolved in dry DMF (0.4 M). Then, sodium hydride (60 % dispersion mineral oil) (5.3 mg, mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred 1 h at room temperature. Iodopropane (34.3 μL, mmol, 4 equiv) was then added, and the reaction mixture was stirred at room

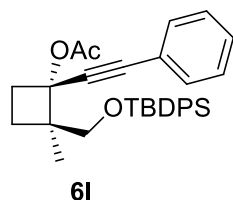
temperature until **2a-trans** derivative was completely consumed, which was determined by TLC analysis. The reaction was quenched by addition of brine and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) to give **6k** (28.1 mg, 0.0566 mmol) as a yellow oil in 64 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.66 (m, 4H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 7H), 7.16 (ap t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.38–2.26 (m, 2H), 1.67 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63–1.50 (m, 1H), 1.41–1.33 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.93 (2xCH), 135.85 (2xCH), 133.80 (C), 133.76 (C), 131.9 (2xCH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (2xCH), 128.2 (CH), 127.72 (2xCH), 127.66 (2xCH), 123.3 (C), 89.6 (C), 87.4 (C), 77.4 (C), 69.7 (CH₂), 67.8 (CH₂), 50.0 (C), 32.6 (CH₂), 26.9 (3xCH₃), 23.7 (CH₂), 23.4 (CH₂), 19.5 (C), 17.9 (CH₃), 11.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₃₃H₄₁O₂Si [M+H]⁺: 497.2870. Found [M+H]⁺: 497.2880.

Synthesis of (1R*,2R*)-2-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-1-(phenylethynyl)cyclobutyl acetate (6I)



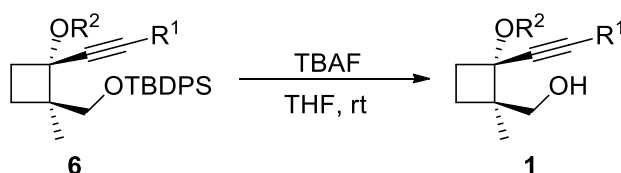
In a round bottom flask, 4-(dimethylamino)pyridine (5 mol%), Et₃N (0.37 mL, 2.64 mmol) and **2a-trans** (0.40 g, 0.8797 mmol) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.5 M). Then, acetic anhydride (0.17 mL, 1.7595 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) to give **6I** (0.4365 g, 0.8796 mmol) as a yellow oil in 99 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.72 (m, 4H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.31–7.28 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 4H), 4.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 12.0, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 12.3, 9.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (ap q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 11.3, 9.8, 3.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C), 135.82 (2xCH), 135.77 (2xCH), 134.0 (2xC), 131.9 (2xCH), 129.61 (CH), 129.56 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH), 127.67 (2xCH), 127.65 (2xCH), 122.7 (C), 87.4 (C), 86.8 (C), 75.2 (C), 69.9 (CH₂), 49.0 (C), 33.3 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 25.6 (CH₂), 21.3 (CH₃), 19.6 (C), 18.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₃₂H₃₇O₃Si [M+H]⁺: 497.2506. Found [M+H]⁺: 497.2517.

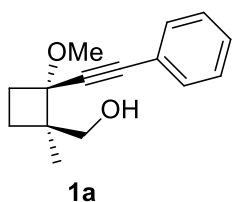
General procedure for the synthesis of 1a-l



To a solution of the corresponding derivative **6** (1 equiv) in dry THF (0.45 M) was added tetrabutylammonium fluoride (4 equiv) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue

was mixed with brine and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding derivatives **1a-l**.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methanol (**1a**)



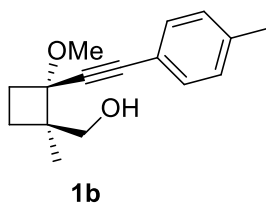
Following the general procedure, starting with compound **6a** (2.9 g, 6.3 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1a** (1.3 g, 5.7 mmol) as yellow oil in 91 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.43 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 3H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.36–2.26 (m, 2H), 1.92 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 1H), 1.75 (ap dt, $J = 11.1, 9.0$ Hz, 1H), 1.57–1.50 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 131.8 (2xCH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 122.4 (C), 88.3 (C), 87.9 (C), 76.5 (C), 69.4 (CH_2), 52.6 (CH_3), 49.2 (C), 31.0 (CH_2), 23.6 (CH_2), 17.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1380. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1375.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(*p*-tolylethynyl)cyclobutyl)methanol (**1b**)



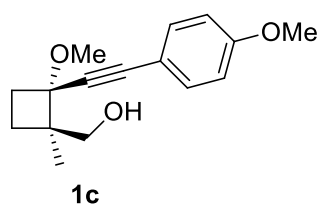
Following the general procedure, starting with compound **6b** (0.45 g, 0.92 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1b** (0.21 g, 0.86 mmol) as yellow oil in 93 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.33 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32–2.23 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.73 (ap dt, $J = 11.2, 9.0$ Hz 1H), 1.52 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 5.6$ Hz 1H), 1.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C), 131.7 (2xCH), 129.3 (2xCH), 119.4 (C), 88.1 (C), 87.6 (C), 76.5 (C), 69.6 (CH_2), 52.6 (CH_3), 49.3 (C), 31.0 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 17.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1536. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1532.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-methylcyclobutyl)methanol (**1c**)



Following the general procedure, starting with compound **6c** (1.24 g, 2.6 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **1c** (0.56 g, 2.15 mmol) as white solid in 84 % yield.

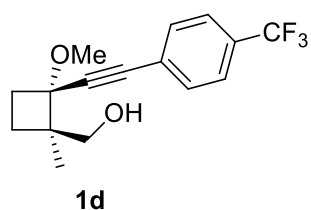
M. p.: 59–60 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.37 (m, 2H), 6.87–6.82 (m, 2H), 3.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.31–2.24 (m, 2H), 2.02 (bs, 1H), 1.72 (ap dt, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 11.2, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (C), 133.3 (2xCH), 114.5 (C), 114.1 (2xCH), 87.8 (C), 86.9 (C), 76.5 (C), 69.5 (CH_2), 55.5 (CH_3), 52.5 (CH_3), 49.3 (C), 31.0 (CH_2), 23.7 (CH_2), 17.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1485. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1485.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)cyclobutyl)methanol (**1d**)



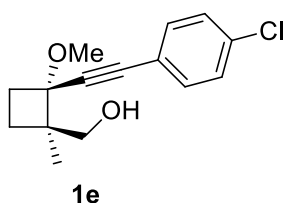
Following the general procedure, starting with compound **6d** (0.25 g, 0.47 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1d** (24.5 mg, 0.082 mmol) as yellow oil in 18 % yield

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61–7.54 (m, 4H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.34–2.27 (m, 2H), 1.81 (bs, 1H), 1.72 (ap dt, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 1.54 (ap dt, J = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 132.1 (2xCH), 130.5 (q, J = 32.9 Hz, C), 126.3 (C), 125.5 (q, J = 3.8 Hz, 2xCH), 124.0 (q, J = 272.2 Hz, C), 91.1 (C), 86.5 (C), 76.6 (C), 69.4 (CH_2), 52.8 (CH_3), 49.3 (C), 30.9 (CH_2), 23.7 (CH_2), 17.5 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1253. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1243.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methanol (**1e**)



1e

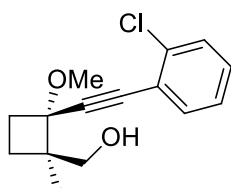
Following the general procedure, starting with compound **6e** (0.57 g, 1.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **1e** (0.19 g, 0.72 mmol) as yellow oil in 64 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.34 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.29–2.23 (m, 2H), 2.17 (bs, 1H), 1.68 (ap dt, J = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 1.49 (ddd, J = 11.2, 7.3, 6.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (C), 133.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 120.9 (C), 89.3 (C), 86.7 (C), 76.5 (C), 69.2 (CH_2), 52.6 (CH_3), 49.1 (C), 30.9 (CH_2), 23.6 (CH_2), 17.5 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0990. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0989.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-((2-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methanol (**1f**)



1f

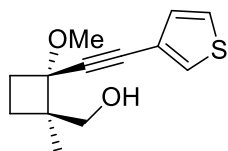
Following the general procedure, starting with compound **6f** (0.3 g, 0.6 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1f** (0.04 g, 0.15 mmol) as yellow oil in 25 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.38–2.26 (m, 2H), 2.03 (bs, 1H), 1.74 (ap dt, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 11.2, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 136.0 (C), 133.6 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 126.7 (CH), 122.5 (C), 93.9 (C), 84.6 (C), 76.7 (C), 69.3 (CH_2), 52.9 (CH_3), 49.5 (C), 31.0 (CH_2), 23.7 (CH_2), 17.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0809. Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0809.

Synthesis of ((1*R,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclobutyl)methanol (1g)**



1g

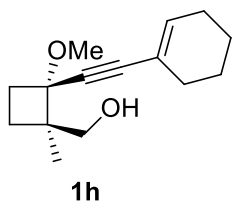
Following the general procedure, starting with compound **6g** (0.7 g, 1.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1g** (0.3 g, 1.3 mmol) as yellow oil in 87 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, J = 3.0, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.71 (ap dt, J = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J = 11.2, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 130.0 (CH), 129.2 (CH), 125.6 (CH), 121.4 (C), 87.9 (C), 82.9 (C), 76.6 (C), 69.4 (CH_2), 52.6 (CH_3), 49.2 (C), 30.9 (CH_2), 23.7 (CH_2), 17.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0944. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0942.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methanol (**1h**)



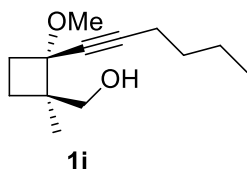
Following the general procedure, starting with compound **6h** (0.15 g, 0.33 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1h** (0.046 g, 0.2 mmol) as yellow oil in 60 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.14–6.10 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.23–2.06 (m, 6H), 2.04 (bs, 1H), 1.70–1.54 (m, 5H), 1.45 (ddd, *J* = 11.2, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (CH), 120.0 (C), 89.8 (C), 85.5 (C), 76.3 (C), 69.5 (CH₂), 52.4 (CH₃), 49.2 (C), 31.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₂), 17.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 257.1512. Found [M+Na]⁺: 257.1509.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methanol (**1i**)



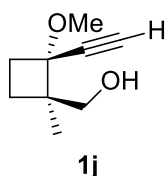
Following the general procedure, starting with compound **6i** (0.33 g, 0.73 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1i** (0.085 g, 0.41 mmol) as yellow oil in 55 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H), 2.00 (bs, 1H), 1.64 (ap dt, *J* = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 1.57–1.49 (m, 2H), 1.48–1.37 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 88.6 (C), 79.3 (C), 76.1 (C), 69.5 (CH₂), 52.2 (CH₃), 48.9 (C), 30.98 (CH₂), 30.97 (CH₂), 23.5 (CH₂), 22.1 (CH₂), 18.6 (CH₂), 17.6 (CH₃), 13.7 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₃H₂₃O₂ [M+H]⁺: 211.1693. Found [M+H]⁺: 211.1696.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-ethynyl-2-methoxy-1-methylcyclobutyl)methanol (1j)



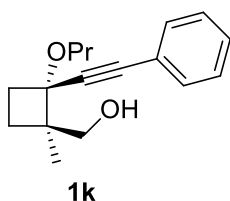
Following the general procedure, starting with compound **6j** (1.968 g, 3.5852 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1j** (0.2376 g, 1.5416 mmol) as yellow oil in 43 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.25–2.18 (m, 2H), 1.95 (bs, 1H), 1.67 (dt, *J* = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 83.3 (C), 76.0 (C), 75.8 (CH), 69. (CH₂), 52.6 (CH₃), 48.7 (C), 30.8 (CH₂), 23.6 (CH₂), 17.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₉H₁₅O₂ [M+H]⁺: 155.1067. Found [M+H]⁺: 155.1071.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-1-methyl-2-(phenylethynyl)-2-propoxycyclobutyl)methanol (1k)



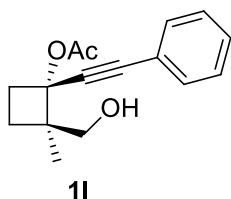
Following the general procedure, starting with compound **6k** (39.0 mg, 0.0786 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **1k** (13.2 mg, 0.0511 mmol) as yellow oil in 65 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.41 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.37–2.25 (m, 2H), 1.89 (bs, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.8 (2xCH), 128.6 (CH), 128.5 (2xCH), 122.6 (C), 89.2 (C), 87.5 (C), 75.5 (C), 69.6 (CH₂), 66.8 (CH₂), 49.5 (C), 31.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 17.7 (CH₃), 11.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃O₂ [M+H]⁺: 259.1693. Found [M+H]⁺: 259.1700.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-1-(phenylethynyl)cyclobutyl) acetate (1l)



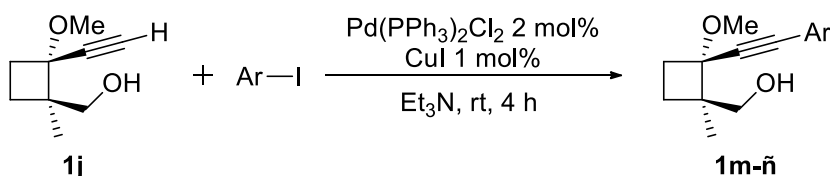
Following the general procedure, starting with compound **6l** (0.4365 g, 0.8796 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **1l** (0.1954 g, 0.7570 mmol) as yellow oil in 86 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.43 (m, 2H), 7.34–7.26 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.44 (bs, 1H), 3.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.57–2.48 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 11.6, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (ap q, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.51 (td, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (C), 132.0 (2xCH), 128.8 (CH), 128.3 (2xCH), 122.2 (C), 88.1 (C), 86.4 (C), 75.5 (C), 68.8 (CH₂), 50.5 (C), 31.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 17.5 (CH₃).

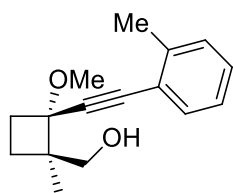
HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₆H₁₉O₃ [M+H]⁺: 259.1329. Found [M+H]⁺: 259.1298.

General procedure for the synthesis of 1m-ñ



In a round bottom flask Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%), CuI (1 mol%) and the corresponding iodoaryl were added. Then compound **1j** (1 equiv) was added in dry Et₃N (0.13 M) and the reaction was stirred for 4 hours at room temperature. After that, the residue was mixed with brine and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding derivatives **1m-ñ**.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(*o*-tolylethynyl)cyclobutyl)methanol (**1m**)

**1m**

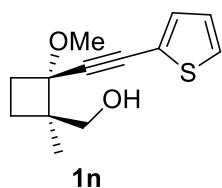
Following the general procedure, using 2-iodotoluene (50 μ L, 0.3894 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1m** (26.3 mg, 0.1077 mmol) as brown oil in 33 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.41 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.34–2.29 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.74 (dt, $J = 11.3, 9.0$ Hz, 1H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140.2 (C), 132.3 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 125.8 (CH), 122.3 (C), 92.3 (C), 86.9 (C), 76.7 (C), 69.5 (CH_2), 52.6 (CH_3), 49.2 (C), 31.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.0 (CH_3), 17.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1536. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1540.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(thiophen-2-ylethynyl)cyclobutyl)methanol (**1n**)

**1n**

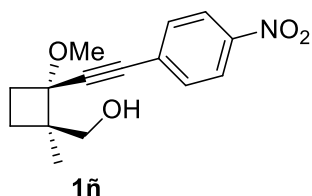
Following the general procedure, using 2-iodothiophene (43.0 μ L, 0.3894 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1n** (36.2 mg, 0.1533 mmol) as yellow oil in 47 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.31–2.25 (m, 2H), 1.91 (bs, 1H), 1.71 (dt, $J = 11.3, 9.1$ Hz, 1H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 132.5 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 122.4 (C), 92.3 (C), 81.0 (C), 76.7 (C), 69.4 (CH_2), 52.7 (CH_3), 49.3 (C), 30.9 (CH_2), 23.7 (CH_2), 17.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0944. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0939.

Synthesis of ((1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-((4-nitrophenyl)ethynyl)cyclobutyl)methanol (**1ñ**)



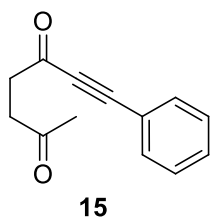
Following the general procedure, using 1-iodo-4-nitrobenzene (50.7 mg, 0.3245 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **1ñ** (66.5 mg, 0.2408 mmol) as yellow oil in 75 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20– 8.14 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.34–2.26 (m, 2H), 1.93 (bs, 1H), 1.69 (dt, *J* = 11.3, 9.1 Hz, 1H), 1.52 (ddd, *J* = 11.3, 7.5, 6.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (C), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 129.4 (C), 123.7 (2xCH), 94.1 (C), 86.0 (C), 76.7 (C), 69.2 (CH₂), 52.8 (CH₃), 49.2 (C), 30.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 17.4 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 276.1230. Found [M+H]⁺: 276.1227.

Synthesis of 7-phenylhep-6-yne-2,5-dione (**15**)



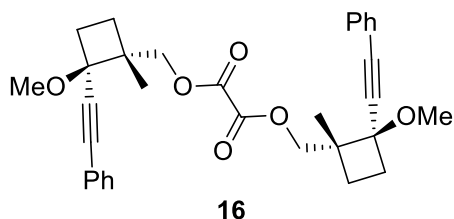
To a solution of alcohol **1a** (0.100 g, 0.4342 mmol) in dry acetone (5 mL) Jones' reagent (0.48 mL, 1.3026 mmol) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred 5 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of isopropanol and water. Then, the crude was extracted with CH₂Cl₂ and washed with a, aqueous solution of 2 % NaOH. To the aqueous layers was added HCl concentrated and were extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **15** (35.1 mg, 0.1745 mmol) as yellow oil in 40 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.53 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 206.4 (C), 186.0 (C), 133.1 (2xCH), 130.9 (CH), 128.7 (2xCH), 119.9 (C), 91.2 (C), 87.6 (C), 39.2 (CH_2), 36.9 (CH_2), 30.0 (CH_3).

LRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.09. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.07.

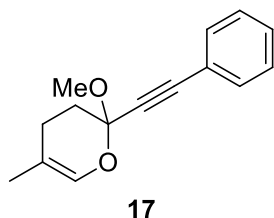
Synthesis of bis(((1R*,2R*)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methyl) oxalate (16)



To a solution of oxalyl chloride (0.073 mL, 0.8684 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3.6 mL) dimethyl sulfoxide (0.032 mL, 1.0898 mmol) was added at -78°C . After stirring for 10 minutes, a solution of alcohol **1a** (0.100 g, 0.4342 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.8 mL) was added and stirring continue for 1 hour at the same temperature. Then, dry Et_3N (0.1801 mL, 1.2939 mmol) was added and the cool bath was removed keeping stir until the starting material was completely consumed. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and washed with brine. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **16** (38.5 mg, 0.0747 mmol) as yellow oil in 17 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.39 (m, 4H), 7.34–7.26 (m, 6H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.40–2.27 (m, 4H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.57–1.49 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.94 (C), 157.89 (C), 132.0 (4xCH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.46 (2xCH), 122.42 (C), 122.41 (C), 88.54 (C), 88.53 (C), 86.91 (C), 86.88 (C), 76.4 (2xC), 72.1 (2x CH_2), 53.2 (2x CH_3), 46.78 (C), 46.76 (C), 31.91 (CH_2), 31.89 (CH_2), 23.8 (2x CH_2), 17.4 (2x CH_3).

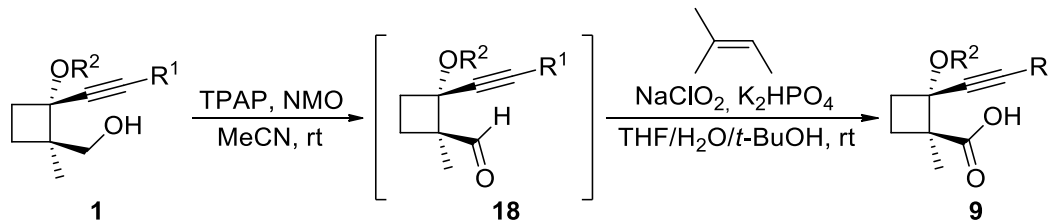
Synthesis of 2-methoxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (17)**17**

To a solution of Dess-Martin reagent (0.1108 g, 0.2613 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL) a solution of alcohol **1a** (0.0415 g, 0.1802 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with Et_2O and washed with NaHCO_3 and brine. The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane) gave **17** (41.1 mg, 0.1802 mmol) as yellow oil in 99 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.46 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 3H), 6.08 (h, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.24–2.10 (m, 3H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 134.2 (CH), 132.1 (2xCH), 128.9 (CH), 128.4 (2xCH), 122.0 (C), 110.1 (C), 94.2 (C), 86.2 (C), 84.6 (C), 51.6 (CH_3), 32.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 18.4 (CH_3).

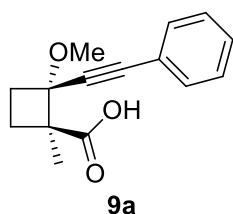
LRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.12. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.09.

General procedure for the synthesis of carboxylic acids 9

In a round bottom flask, the corresponding alcohol **1** (0.42 g, 1.8 mmol), 4-methylmorpholine *N*-oxide (10 equiv) and tetrapropylammonium perruthenate (10 mol%) were dissolved in MeCN (0.25 M), and the resulting mixture was stirred 40 min at room temperature. The residue was concentrated under reduced pressure and without further purification, was dissolved in a mixture of THF/ H_2O / t -BuOH (3:1:3) (0.06 M). Then, sodium chlorite (3 equiv), dibasic potassium phosphate (3 equiv) and 2-methyl-2-butene (8 equiv) were added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction

mixture was quenched by the addition of HCl (1M), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding derivatives **9**.

Synthesis of (1*S,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutanecarboxylic acid (9a)**



Following the general procedure, starting with compound **1a** (100 mg, 0.4326 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **9a** (57.3 mg, 0.2336 mmol) as yellow solid in 54 % yield.

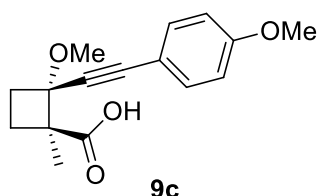
M. p.: 130-132 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.92 (bs, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.31–7.21 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.52–2.44 (m, 1H), 2.39–2.22 (m, 2H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.1 (C), 132.0 (2xCH), 128.6 (CH), 128.3 (2xCH), 122.5 (C), 87.8 (C), 87.1 (C), 76.1 (C), 55.2 (C), 53.4 (CH₃), 31.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 18.1 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for C₁₅H₁₇O₃ [M+H]⁺: 245.1172. Found [M+H]⁺: 245.1175.

Synthesis of (1*S,2*R**)-2-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-methylcyclobutanecarboxylic acid (9c)**



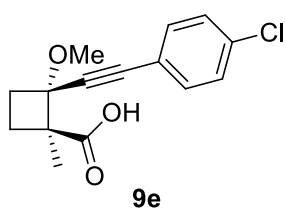
Following the general procedure, starting with compound **1c** (46.5 mg, 0.1787 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **9c** (52.3 mg, 0.1908 mmol) as yellow oil in >99 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.27 (m, 2H), 6.78–6.71 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.53–2.41 (m, 1H), 2.37–2.20 (m, 2H), 1.55 (ddd, *J* = 11.6, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.8 (C), 159.7 (C), 133.4 (2xCH), 114.5 (CH), 113.9 (2xCH), 87.8 (C), 85.7 (C), 76.2 (C), 55.4 (CH_3), 55.3 (C), 53.4 (CH_3), 31.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 18.3 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4$ [M-H] $^-$: 273.1132. Found [M-H] $^-$: 273.1133.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutanecarboxylic acid (**9e**)



Following the general procedure, starting with compound **1e** (60.5 mg, 0.2291 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **9e** (24.6 mg, 0.0885 mmol) as orange solid in 39 % yield.

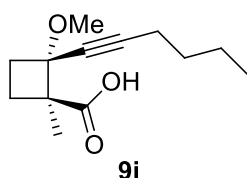
M. p.: 116-118 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.24 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.52–2.21 (m, 3H), 1.58 (ddd, J = 11.4, 8.7, 3.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.8 (C), 134.7 (C), 133.2 (2xCH), 128.6 (2xCH), 120.9 (CH), 88.2 (C), 86.6 (C), 76.1 (C), 55.1 (C), 53.4 (CH_3), 31.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 18.1 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClO}_3$ [M-H] $^-$: 277.0637. Found [M-H] $^-$: 277.0638.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxy-1-methylcyclobutanecarboxylic acid (**9i**)



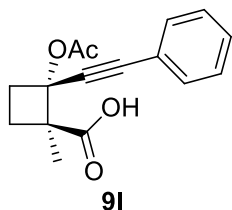
Following the general procedure, starting with compound **1i** (0.100 g, 0.4758 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **9i** (65.4 mg, 0.2918 mmol) as yellow oil 61 % yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (s, 3H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 4H), 1.55–1.34 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.2 (C), 88.45 (C), 78.1 (C), 75.8 (C), 55.0 (C), 53.1 (CH_3), 31.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 18.5 (CH_2), 18.1 (CH_3), 13.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{13}H_{19}O_3$ [M-H]⁻: 223.1340. Found [M-H]⁻: 223.1336.

Synthesis of (1*S,2*R**)-2-acethoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutanecarboxylic acid (9l)**



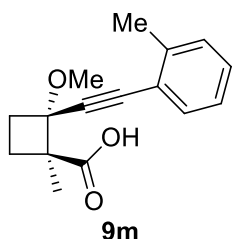
Following the general procedure, starting with compound **1l** (0.1053 mg, 0.4076 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **9l** (66.5 mg, 0.2446 mmol) as brown oil 60 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (bs, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 3H), 2.68–2.47 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.85 (dt, $J = 10.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C), 172.9 (C), 132.1 (2xCH), 129.2 (CH), 128.3 (2xCH), 121.3 (C), 88.3 (C), 85.0 (C), 74.5 (C), 56.2 (C), 30.5 (CH₂), 24.4 (CH₃), 21.1 (CH₂), 19.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{17}O_4$ [M+H]⁺: 273.1113. Found [M+H]⁺: 273.1121

Synthesis of (1*S,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(*o*-tolylethynyl)cyclobutanecarboxylic acid (9m)**



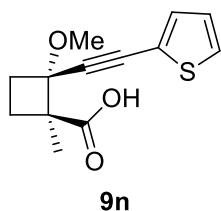
Following the general procedure, starting with compound **1m** (26.3 mg, 0.1077 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **9m** (17.7 mg, 0.0686 mmol) as brown oil 64 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.12–7.05 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H), 1.57 (ddd, $J = 11.7, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.1 (C), 140.4 (C), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 125.5 (CH), 122.3 (C), 91.0 (C), 86.4 (C), 76.3 (C), 55.1 (C), 53.5 (CH₃), 32.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 20.7 (CH₃), 18.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{17}O_3$ [M-H]⁻: 257.1183. Found [M-H]⁻: 257.1182.

Synthesis of (1*S,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(thiophen-2-ylethynyl)cyclobutanecarboxylic acid (9n)**



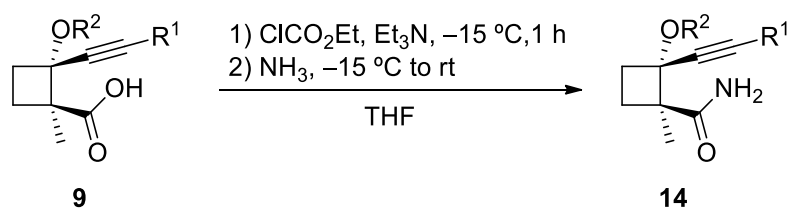
Following the general procedure, starting with compound **1n** (36.2 mg, 0.1533 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **9n** (38.2 mg, 0.1533 mmol) as yellow solid in >99 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.52–2.20 (m, 3H), 1.57 (ddd, J = 11.6, 8.9, 3.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180.8 (C), 132.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 122.3 (C), 91.1 (C), 81.1 (C), 76.3 (C), 55.2 (C), 53.5 (CH₃), 31.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 18.2 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{13}H_{13}O_3S$ [M-H]⁻: 249.0580. Found [M-H]⁻: 249.0591.

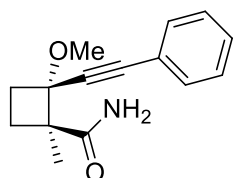
General procedure for the synthesis of amides **14**



In a round bottom flask, the corresponding alkyne cyclobutane acid **9** (1 equiv) was dissolved in dry THF (0.07 M) and the solution was stirred at -15 °C. Then Et₃N (1 equiv) and ethyl chloroformate (1 equiv) were added and stirring was maintained for 1 hour at that temperature. Then, the NH₃ was added and the stirring was continued for 15 min. After that, the cooling bath was removed, and the mixture could reach room temperature. Solvent was evaporated under vacuum and the resulting residue was extracted with EtOAc and 5 % sodium bicarbonate solution. The organic layer was sequentially washed with water, 1M hydrochloric acid, and finally, water. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄,

filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding derivatives **14**.

Synthesis of (1*S*,2*R*)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutanecarboxamide (14a)



14a

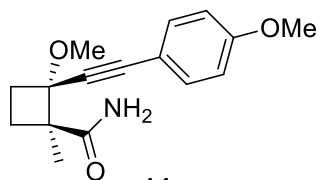
Following the general procedure, starting with compound **9a** (50 mg, 0.2047 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **14a** (33.0 mg, 0.1356 mmol) as yellow solid in 66 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.41 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 5.59 (d, $J = 35.4$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.36–2.19 (m, 3H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C), 132.0 (2xCH), 128.7 (CH), 128.4 (2xCH), 122.5 (C), 88.0 (C), 87.5 (C), 75.9 (C), 54.9 (C), 52.6 (CH_3), 30.8 (CH_2), 23.3 (CH_2), 19.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1332. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1338.

Synthesis of (1*S*,2*R*)-2-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1-methylcyclobutanecarboxamide (14c)



14c

Following the general procedure, starting with compound **9c** (49.0 mg, 0.1787 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **14c** (21.8 mg, 0.0798 mmol) as yellow oil in 45 % yield.

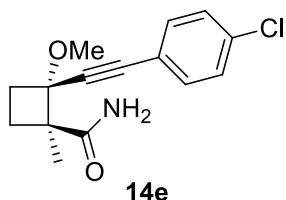
M. p.: 105-106 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.34 (m, 2H), 6.83–6.78 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 24.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.34–2.17 (m, 3H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C), 159.9 (C), 133.5 (2xCH), 114.6 (C), 114.0 (2xCH), 87.5 (C), 86.5 (C), 75.9 (C), 55.4 (CH_3), 54.9 (C), 52.5 (CH_3), 30.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 19.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 274.1438. Found $[M+H]^+$: 274.1431.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-methoxy-1-methylcyclobutanecarboxamide (**14e**)



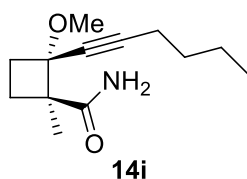
Following the general procedure, starting with compound **9e** (24.6 mg, 0.0885 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **14e** (10.5 mg, 0.0379 mmol) as yellow oil in 43 % yield.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.33 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 2H), 5.51 (bs, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.35–2.19 (m, 3H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4 (C), 134.7 (C), 133.2 (2xCH), 128.7 (2xCH), 121.0 (C), 89.1 (C), 86.3 (C), 75.9 (C), 54.9 (C), 52.7 (CH₃), 30.8 (CH₂), 23.2 (CH₂), 19.7 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{15}H_{17}NO_2Cl$ $[M+H]^+$: 278.0942. Found $[M+H]^+$: 278.0934.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxy-1-methylcyclobutanecarboxamide (**14i**)



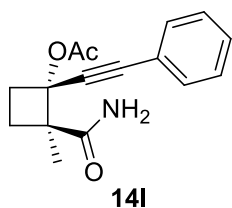
Following the general procedure, starting with compound **9i** (30.0 mg, 0.1338 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **14i** (9.4 mg, 0.0421 mmol) as yellow oil in 32 % yield.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27–2.08 (m, 5H), 1.61–1.35 (m, 5H), 1.40 (s, 3H) 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8 (C), 88.3 (C), 78.8 (C), 75.6 (C), 54.7 (C), 52.2 (CH₃), 31.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 23.3 (CH₂), 22.0 (CH₂), 19.7 (CH₂), 18.6 (CH₃), 13.7 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{13}H_{22}NO_2$ $[M+H]^+$: 224.1645. Found $[M+H]^+$: 224.1642.

Synthesis of (1*R**,2*S**)-2-carbamoyl-2-methyl-1-(phenylethynyl)cyclobutyl acetate (**14i**)



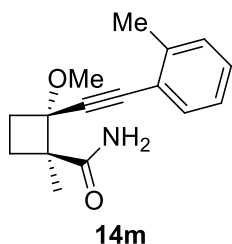
Following the general procedure, starting with compound **9i** (64.2 mg, 0.2359 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **14i** (37.4 mg, 0.1379 mmol) as yellow oil in 58 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (bs, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.38–7.27 (m, 3H), 5.67 (bs, 1H), 2.66–2.39 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.84–1.74 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.3 (C), 171.3 (C), 132.0 (2xCH), 129.0 (CH), 128.4 (2xCH), 122.0 (C), 88.3 (C), 86.2 (C), 75.1 (C), 55.9 (C), 31.0 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.8 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for C₁₆H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 272.1288. Found [M+H]⁺: 272.1281.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(*o*-tolylethynyl)cyclobutanecarboxamide (**14m**)



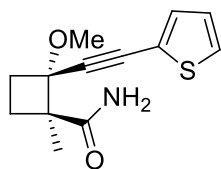
Following the general procedure, starting with compound **9m** (17.7 mg, 0.0686 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **14m** (12.2 mg, 0.0474 mmol) as yellow oil in 69 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 7.14–7.09 (m, 1H), 5.49 (bs, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37–2.21 (m, 3H), 1.68–1.62 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.4 (C), 140.4 (C), 132.4 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 125.6 (CH), 122.4 (C), 91.9 (C), 86.4 (C), 76.1 (C), 54.9 (C), 52.6 (CH₃), 31.2 (CH₂), 23.3 (CH₂), 20.9 (CH₃), 19.8 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for C₁₆H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 258.1489. Found [M+H]⁺: 258.1483.

Synthesis of (1*S**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(thiophen-2-ylethynyl)cyclobutanecarboxamide (**14n**)

**14n**

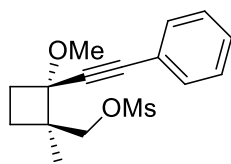
Following the general procedure, starting with compound **9n** (38.3 mg, 0.1533 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **14n** (14.4 mg, 0.0578 mmol) as yellow solid in 38 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 5.52 (bs, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.34–2.19 (m, 3H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.3 (C), 132.7 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 122.4 (C), 91.9 (C), 80.7 (C), 76.1 (C), 54.9 (C), 52.7 (CH₃), 30.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 19.7 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) calculated for C₁₃H₁₆NO₂S [M+H]⁺: 250.0896. Found [M+H]⁺: 250.0889.

Synthesis of (1*R**,2*R**)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methyl methanesulfonate (**21a**)

**21a**

In a round bottom flask alcohol **1a** (0.100 g, 0.4342 mmol) was dissolved in dry Et₂O (1 M) at 0 °C. Then, Et₃N (0.073 mL, 0.5211 mmol) was added and methanesulfonyl chloride (0.04 mL, 0.5211 mmol) was dropwise. The resulting mixture was stirred for 8 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of H₂O. The

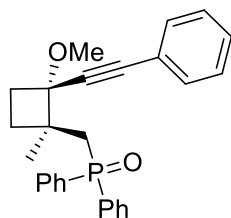
mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **21a** (0.1191 g, 0.3866 mmol) as yellow oil in 89 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.44 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 4.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.39–2.32 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.4 (2xCH), 122.1 (C), 88.5 (C), 86.9 (C), 76.2 (C), 74.9 (CH₂), 53.0 (CH₃), 46.7 (C), 37.3 (CH₃), 31.8 (CH₂), 23.6 (CH₂), 17.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{21}O_4S$ $[M+H]^+$: 309.1155. Found $[M+H]^+$: 309.1156.

Synthesis of (((1S*,2R*)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methyl)diphenylphosphine oxide (23a)



23a

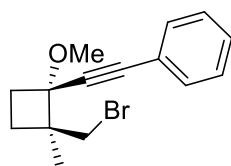
To a solution of compound **1a** (30.0 mg, 0.1303 mmol) in dry THF (1 mL) DPPA (43.0 mg, 0.1564 mmol) was added at 0 °C. Next, DBU (19.8 mg, 0.1303 mmol) was added dropwise at the same temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then, NaN₃ (25.2 mg, 0.3883 mmol) was added and the reaction was refluxed overnight. After that, the reaction was quenched with water and extracted with Et₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **23a** (41.0 mg, 0.0990 mmol) as yellow oil in 76 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.45 (m, 2H), 7.35–7.13 (m, 13H), 4.56 (dd, J = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.40–2.30 (m, 2H), 1.75 (dt, J = 11.3, 9.4 Hz, 1H), 1.52 (ddd, J = 11.3, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.74 (d, J = 3.3 Hz, C), 150.68 (d, J = 2.9 Hz, C), 132.0 (2xCH), 129.8 (d, J = 6.0 Hz, 4xCH), 128.6 (CH), 128.4 (2xCH), 125.4 (dd, J = 8.7 Hz, 2xCH), 122.5 (C), 120.2 (d, J = 5.1 Hz, 2xCH), 120.1 (d, J = 4.9 Hz, 2xCH), 88.6 (C), 87.1 (C), 76.4 (C), 74.3 (d, J = 6.7 Hz, CH₂), 53.1 (CH₃), 47.7 (d, J = 8.7 Hz, C), 31.9 (CH₂), 23.5 (CH₂), 17.2 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{27}H_{28}O_2P$ $[M+H]^+$: 415.1821. Found $[M+H]^+$: 415.1818.

Synthesis of (1R*,2R*)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutyl)methyl methanesulfonate (25a)



25a

To a solution of compound **1a** (0.02 g, 0.8684 mmol) were sequentially added CBr₄ (0.3168 g, 0.9553 mmol) and PPh₃ (0.2506 g, 0.9553 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After that the crude was filtered over a plug of Celite eluting with Hexane, and solvents was removed under reduced pressure.

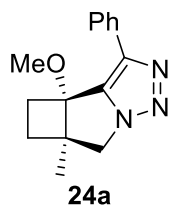
Purification by flash chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **25a** (0.2536 g, 0.8684 mmol) as orange oil in 99 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.46 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 3H), 3.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.34–2.19 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 1H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 131.8 (2xCH), 128.6 (CH), 128.4 (2xCH), 122.5 (C), 88.5 (C), 87.1 (C), 77.0 (C), 53.3 (CH_3), 48.4 (C), 42.9 (CH_2), 31.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 19.2 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.0536. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.0540.

Synthesis of (3bS*,5aR*)-3b-methoxy-5a-methyl-3-phenyl-4,5,5a,6-tetrahydro-3bH-cyclobuta[3,4]pyrrolo[1,2-c][1,2,3]triazole (24a)



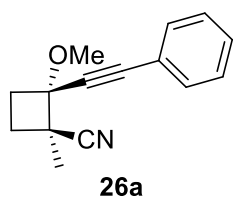
To a solution of compound **25a** (42.6 mg, 0.1459 mmol) in dry DMF (1.5 mL), NaN_3 (56.9 mg, 0.8754 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 24 hours. Then, the crude was washed with brine and extracted with Et_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel

(1 % EtOAc in Hexane) gave **24a** (8.8 mg, 0.0344 mmol) as yellow oil in 24 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.91 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.54 (dt, J = 12.0, 10.5 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 12.0, 8.7, 2.5 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 11.9, 10.5, 2.5 Hz, 1H), 1.61–1.55 (m, 1H), 1.53 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 142.5 (C), 138.0 (C), 130.7 (C), 129.1 (2xCH), 128.2 (CH), 125.9 (2xCH), 80.0 (C), 58.7 (CH_2), 54.6 (C), 53.6 (CH_3), 29.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 17.4 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1444. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1446.

Synthesis of (1R*,2R*)-2-methoxy-1-methyl-2-(phenylethynyl)cyclobutanecarbonitrile (26a)

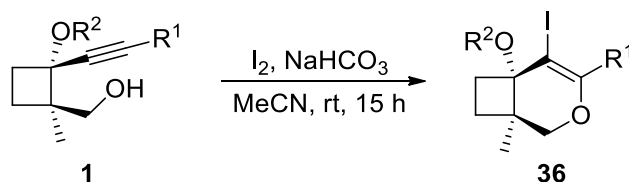
In a round bottom flask TEMPO (5 mol%, 1.7 mg, 0.0109 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.1538 g, 0.4776 mmol), NH_4OAc (0.0669 g, 0.8684 mmol) were added and then, a solution of alcohol 1a (0.050 g, 0.2171 mmol) in a mixture of solvents acetonitrile/water (9:1) was added. The resulting mixture was stirred for 20 hours at room temperature. After that, solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was diluted in water and extracted with Et_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **26a** (36.6 mg, 0.1619mmol) as yellow oil in 75 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.55 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.51–2.34 (m, 3H), 1.87–1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 132.3 (2xCH), 129.1 (CH), 128.5 (2xCH), 122.5 (C), 122.0 (C), 89.5 (C), 86.0 (C), 75.7 (C), 53.3 (CH_3), 41.9 (C), 32.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 18.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.1226. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.1219.

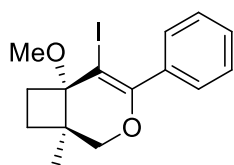
4.2.2. Synthesis of cyclobutane-fused dihydropyrans **36** by 6-*endo-dig* iodocyclization of **1** (general procedure A)



To a solution of the corresponding compound **1** (1 equiv) in dry MeCN (0.05 M), iodine (3 equiv) and sodium bicarbonate (3 equiv) were added and the resulting mixture was stirred 15 h at room temperature and protected from light. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The mixture was extracted with Et_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue

was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding cyclobutane-fused dihydropyran derivative **36**.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36a)**



36a

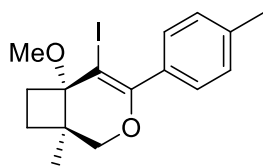
Following the general procedure A, starting with compound **1a** (0.23 g, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (Toluene) gave **36a** (0.27 g, 0.77 mmol) as yellow oil in 77 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.46 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 3H), 3.97 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.28–2.18 (m, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 10.7, 8.6, 1.9 Hz, 1H), 1.87–1.79 (m, 1H), 1.44–1.35 (m, 1H), 1.37 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C), 138.5 (C), 129.3 (2xCH), 129.1 (CH), 128.0 (2xCH), 83.7 (C), 76.9 (C), 72.0 (CH₂), 53.0 (CH₃), 44.7 (C), 34.3 (CH₂), 21.0 (CH₂), 17.9 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₁₈IO₂ [M+H]⁺: 357.0346. Found [M+H]⁺: 357.0343.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-4-(*p*-tolyl)-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36b)**



36b

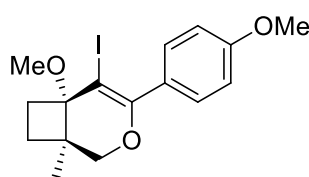
Following the general procedure A, starting with compound **1b** (85.5 mg, 0.35 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **36b** (125.0 mg, 0.34 mmol) as brown oil in 96 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.38 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 10.9, 8.6, 1.9 Hz, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.37 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C), 139.0 (C), 135.6 (C), 129.2 (2xCH), 128.6 (2xCH), 83.5 (C), 76.9 (C), 71.9 (CH₂), 53.0 (CH₃), 44.7 (C), 34.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.0 (CH₂), 17.9 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for C₁₆H₂₀IO₂ [M+H]⁺: 371.0502. Found [M+H]⁺: 371.0505.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-iodo-6-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36c)**



36c

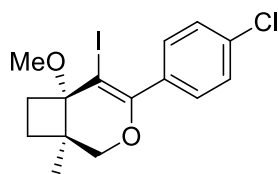
Following the general procedure A, starting with compound **1c** (130.1 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **36c** (106.7 mg, 0.28 mmol) as yellow oil in 55 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.43 (m, 2H), 6.95–6.87 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.26–2.17 (m, 1H), 1.94–1.87 (m, 1H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.40–1.36 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C), 157.2 (C), 130.82 (C), 130.75 (2xCH), 113.2 (2xCH), 83.5 (C), 77.0 (C), 71.9 (CH₂), 55.3 (CH₃), 52.9 (CH₃), 44.6 (C), 34.2 (CH₂), 20.9 (CH₂), 17.8 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for C₁₆H₂₀IO₃ [M+H]⁺: 387.0452. Found [M+H]⁺: 387.0439.

Synthesis of (1*R,6*S**)-4-(4-chlorophenyl)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36e)**



36e

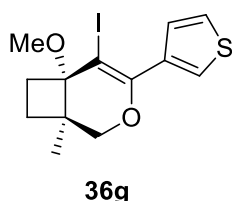
Following the general procedure A, starting with compound **1e** (80.0 mg, 0.3 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (Toluene) gave **36e** (74.1 mg, 0.19 mmol) as yellow oil in 63 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.43 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.27–2.17 (m, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 10.9, 8.6, 1.9 Hz, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.5 (C), 136.8 (C), 135.0 (C), 130.9 (2xCH), 128.3 (2xCH), 84.2 (C), 76.9 (C), 72.0 (CH_2), 53.1 (CH_3), 44.7 (C), 34.2 (CH_2), 21.0 (CH_2), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClIO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.9956. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.9952.

Synthesis of (1*R**,6*S**)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-4-(thiophen-3-yl)-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36g)



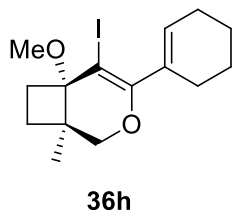
Following the general procedure A, starting with compound **1g** (118.2 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **36g** (150.1 mg, 0.41 mmol) as yellow oil in 83 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 1H), 3.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.26–2.17 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 10.8, 8.6, 1.9 Hz, 1H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.41–1.33 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.6 (C), 138.2 (C), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 83.9 (C), 77.1 (C), 71.7 (CH_2), 53.0 (CH_3), 44.6 (C), 34.3 (CH_2), 20.8 (CH_2), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.9910. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.9910.

Synthesis of (1*R**,6*S**)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36h)



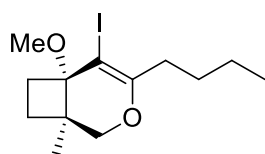
Following the general procedure A, starting with compound **1h** (30.2 mg, 0.13 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **36h** (23.5 mg, 0.065 mmol) as yellow oil in 51 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.91–5.83 (m, 1H), 3.84 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.25–2.08 (m, 5H), 1.84 (ddd, J = 10.6, 8.5, 1.9 Hz, 1H), 1.75–1.57 (m, 5H), 1.35–1.23 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (C), 136.6 (C), 130.9 (CH), 81.7 (C), 76.7 (C), 71.6 (CH_2), 52.8 (CH_3), 44.6 (C), 34.2 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.8 (CH_2), 20.9 (CH_2), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.0659. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.0663.

Synthesis of (1*R,6*S**)-4-butyl-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36i)**



36i

Following the general procedure A, starting with compound **1i** (20.0 mg, 0.095 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane) gave **36i** (11.2 mg, 0.03 mmol) as yellow oil in 56 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.59–2.47 (m, 2H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.69–1.50 (m, 3H), 1.48–1.34 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C), 82.9 (C), 76.7 (C), 71.3 (CH_2), 52.7 (CH_3), 44.4 (C), 37.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 22.4 (CH_2), 20.9 (CH_2), 17.9 (CH_3), 14.2 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.0659. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.0653.

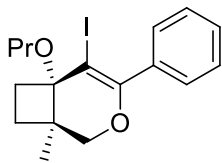
From the same reaction, compound **37i** (7.8 mg, 0.0232 mmol) was obtained as yellow oil in 24 % yield and characterized from a mixture with **36i**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88–3.78 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.4–2.06 (m, 4H), 1.81–1.33 (m, 9H), 1.00–0.89 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.3 (C), 83.7 (C), 79.6 (CH_2), 76.0 (C), 53.4 (CH_3), 50.7 (C), 35.0 (CH_2), 33.0 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.5 (CH_2), 18.1 (CH_2), 16.2 (CH_3), 16.0 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.0659. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.0662.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-iodo-1-methyl-4-phenyl-6-propoxy-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (36k)**



36k

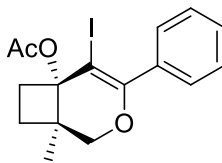
Following the general procedure A, starting with compound **1k** (7.7 mg, 0.03 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **36k** (6.8 mg, 0.0177 mmol) as yellow oil in 59 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.47 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.24 (dt, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.25 (ap q, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 10.6, 8.5, 1.9 Hz, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.44–1.32 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C), 138.6 (C), 129.4 (2xCH), 129.1 (CH), 128.0 (2xCH), 84.8 (C), 76.2 (C), 72.0 (CH₂), 66.9 (CH₂), 44.8 (C), 34.4 (CH₂), 23.6 (CH₂), 21.0 (CH₂), 17.9 (CH₃), 11.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₇H₂₂I₂O₂ [M+H]⁺: 385.0659. Found [M+H]⁺: 385.0305.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-iodo-1-methyl-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-en-6-yl acetate (36l)**



36l

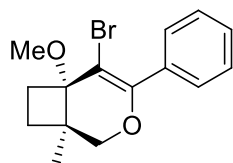
Following the general procedure A, starting with compound **1l** (38.4 mg, 0.1488 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **36l** (29.6 mg, 0.0771 mmol) as yellow oil in 52 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.46 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.13–2.10 (m, 3H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.40–1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 3H) .

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 155.5 (C), 138.4 (C), 129.4 (2xCH), 129.1 (CH), 128.0 (2xCH), 80.1 (C), 78.4 (C), 70.2 (CH₂), 45.7 (C), 33.2 (CH₂), 21.34 (CH₂), 21.25 (CH₃), 18.1 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{18}IO_3$ $[M+H]^+$: 385.0295. Found $[M+H]^+$: 385.0305.

Synthesis of (1*R,6*S**)-5-bromo-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (38a)**



38a

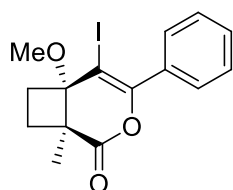
In a round bottom flask, compound **1a** (115.2 mg, 0.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) and *N*-bromosuccinimide (267.0 mg, 1.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred 15 h at room temperature and protected from light. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on neutral alumina (2 % EtOAc in Hexane) to give **38a** (138.6 mg, 0.45 mmol) as yellow oil in 90 % yield.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61–7.57 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 3H), 3.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.33–2.25 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 11.0, 8.5, 2.0 Hz, 1H), 1.87–1.79 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 1H), 1.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (C), 136.1 (C), 129.12 (CH), 129.10 (2xCH), 128.0 (2xCH), 104.4 (C), 76.0 (C), 71.7 (CH_2), 53.1 (CH_3), 45.8 (C), 32.3 (CH_2), 20.9 (CH_2), 17.4 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{15}H_{18}BrO_2$ $[M+H]^+$: 309.0485. Found $[M+H]^+$: 309.0483.

Synthesis of (1*S,6*S**)-5-iodo-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (39a)**



39a

Following the general procedure A, starting with compound **9a** (24.4 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **39a** along with **40a** (**7:1**) (36.3 mg, 0.098 mmol) as yellow solid in 98 % yield.

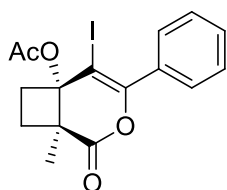
M. p.: 131–134 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.56 (m, 2H), 7.46–7.40 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.50–2.41 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 2H), 1.84–1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (C), 152.1 (C), 135.1 (C), 130.1 (CH), 129.6 (2xCH), 128.2 (2xCH), 84.9 (C), 79.6 (C), 52.0 (CH_3), 44.8 (C), 36.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 17.0 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{IO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.0139. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.0139.

Synthesis of (1*S,6*S**)-5-iodo-1-methyl-2-oxo-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-en-6-yl acetate (39I)**



39I

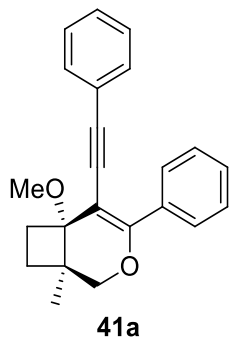
Following the general procedure A, starting with compound **9I** (27.2 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **39I** (34.0 mg, 0.0852 mmol) as yellow oil in 85 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.52 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 2.63–2.51 (m, 1H), 2.43–2.27 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C), 167.1 (C), 151.4 (C), 134.8 (C), 129.9 (CH), 129.5 (2xCH), 128.0 (2xCH), 80.4 (C), 78.7 (C), 46.0 (C), 35.4 (CH_2), 27.2 (CH_2), 20.8 (CH_3), 17.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{IO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.0088. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.0082.

4.2.2.1. Functionalization of cyclobutane-fused dihydropyran 36a

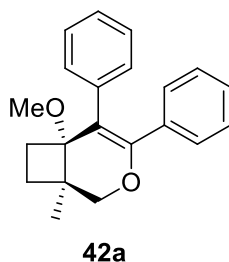
Synthesis of (1*R*,6*S*)-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-5-(phenylethynyl)-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene by Sonogashira reaction (41a)

In a round bottom flask, compound **36a** (35.6 mg, 0.1 mmol) was dissolved in dry DMF/Et₃N (1 mL), followed by phenylacetylene (13.2 μL, 0.12 mmol), (Ph₃P)₂PdCl₂ (2 mol%, 1.4 mg, 0.002 mmol) and CuI (6 mol%, 1.1 mg, 0.006 mmol) under argon. The resulting mixture was stirred 6 h and heated at 55 °C. After, the reaction mixture was quenched by addition of H₂O and extracted with Et₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) to give **41a** (10.8 mg, 0.33 mmol) as yellow oil in 33 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 4.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 10.8, 8.5, 2.0 Hz, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 135.5, 131.2, 129.4, 128.6, 128.3, 127.8, 127.5, 124.5, 98.9, 92.5, 87.2, 74.7, 72.0, 53.4, 44.1, 32.0, 20.6, 16.9.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₂₃H₂₃O₂ [M+H]⁺: 331.1693. Found [M+H]⁺: 331.1698.

Synthesis of (1*R**,6*S**)-6-methoxy-1-methyl-4,5-diphenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene by Suzuki reaction (42a)

In a round bottom flask, **36a** (35.6 mg, 0.1 mmol) and K₂CO₃ (27.6 mg, 0.2 mmol) were dissolved in DMF/H₂O (5:1) (1.2 mL). Then, PhB(OH)₂ (25.7 mg, 0.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 10 min at room temperature. PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%, 7.0 mg, 0.01 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at 60 °C 5 h. The resulting mixture was extracted with Et₂O, dried over anhydrous

Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) to give **42a** (23.8 mg, 0.078 mmol) as orange solid in 78 % yield.

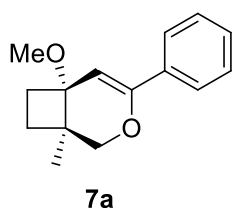
M. p.: 56–58 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.25 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 5H), 7.13–7.06 (m, 3H), 4.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 154.1 (C), 138.3 (C), 137.0 (C), 130.8 (2xCH), 130.1 (2xCH), 128.1 (CH), 127.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 125.9 (CH), 115.4 (C), 76.0 (C), 72.1 (CH₂), 52.8 (CH₃), 46.6 (C), 33.8 (CH₂), 20.5 (CH₂), 17.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₂₁H₂₃O₂ [M+H]⁺: 307.1693. Found [M+H]⁺: 307.1693.

Synthesis of (1*R**,6*R**)-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-oxabicyclo[4.2.0]oct-4-ene (7a)



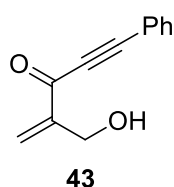
To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added Pd(OAc)₂ (2 mol %, 0.5 mg, 0.002 mmol), PPh₃ (4 mol %, 1.2 mg, 0.005 mmol) and **36a** (40.0 mg, 0.11 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, formic acid (10 μL, 0.22 mmol), dry Et₃N (47 μL, 0.73 mmol) and dry DMF (1.5 mL) were added and the resulting mixture was stirred 4 h at 60 °C. The reaction mixture was filtered on Celite washing with CH₂Cl₂. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) to give **7a** (22.2 mg, 0.096 mmol) as yellow oil in 86 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.63 (m, 2H), 7.41–7.32 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.38–2.25 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 10.4, 8.5, 1.8 Hz, 1H), 1.83–1.70 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 154.0 (C), 135.5 (C), 128.6 (CH), 128.3 (2xCH), 125.0 (2xCH), 101.4 (CH), 73.1 (C), 71.7 (CH₂), 52.7 (CH₃), 44.8 (C), 32.7 (CH₂), 20.4 (CH₂), 16.7 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{15}H_{19}O_2$ $[M+H]^+$: 231.1380. Found $[M+H]^+$: 231.1377.

Synthesis of 2-(hydroxymethyl)-5-phenylpent-1-en-4-yn-3-one (43)



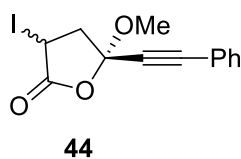
Following the general procedure A, starting with compound **29** (20.2 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **43** (11.6 mg, 0.0623 mmol) as yellow oil in 62 % yield.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63–7.58 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 6.67–6.65 (m, 1H), 6.32–6.29 (m, 1H), 4.45–4.42 (m, 2H), 2.29 (bs, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179.8 (C), 148.0 (C), 133.1 (2xCH), 131.0 (CH), 130.9 (CH_2), 128.8 (2xCH), 112.0 (C), 92.4 (C), 85.8 (C), 61.4 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{12}H_{11}O_2$ $[M+H]^+$: 187.0754. Found $[M+H]^+$: 187.0762.

Synthesis of (5S)-3-iodo-5-methoxy-5-(phenylethynyl)dihydrofuran-2(3H)-one (44)



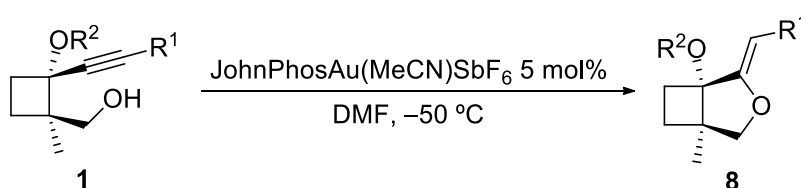
In a round bottom flask, compound **30** (21.6 mg, 0.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) and *N*-iodosuccinimide (67.5 mg, 0.3 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 15 h at room temperature and protected from light. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give **44** (26.0 mg, 0.0760 mmol) as a brown oil in 76 % yield. The compound was characterized without more purification because it's unstable.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52–7.48 (m, 2H, maj), 7.48–7.45 (m, 2H, min), 7.43–7.32 (m, 3H, maj + 3H, min), 4.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H, maj), 4.77 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H, min), 3.66 (s, 3H, min), 3.60 (s, 3H, maj), 3.27 (dd, J = 14.9, 9.0 Hz, 1H, min), 3.09 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 1H, maj), 3.00 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 1H, maj), 2.90 (dd, J = 14.9, 4.5 Hz, 1H, min).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (C, min), 172.9 (C, maj), 132.0 (3xCH, maj + CH, min), 129.8 (2xCH, min), 128.63 (2xCH, min), 128.62 (2xCH, maj), 120.64 (C, maj), 120.57 (C,

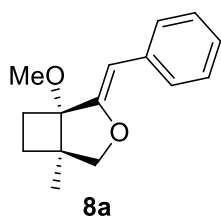
min), 103.2 (C, min), 102.9 (C, maj), 88.9 (C, maj), 88.4 (C, min), 82.4 (C, min), 81.2 (C, maj), 53.8 (CH₃, maj), 53.5 (CH₃, min), 48.7 (CH₂, maj), 47.6 (CH₂, min), 7.0 (CH, maj), 4.9 (CH, min).

4.2.3. Synthesis of cyclobutane-fused methylenetetrahydrofurans **8** by gold-catalyzed 5-*exo-dig* cyclization of **1** (general procedure B)



A solution of the corresponding compound **1** (1 equiv) in DMF (0.1 M) was cooled at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ (5 mol%) was added and the reaction mixture was stirred 6 h at this temperature. The resulting mixture was filtered over a plug of Celite eluting with CH₂Cl₂, and solvents were removed under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding cyclobutane-fused methylenetetrahydrofuran **8**.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-2-benzylidene-1-methoxy-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8a**)



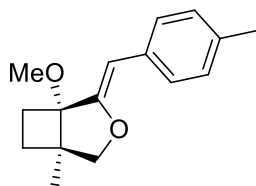
Following the general procedure B, using compound **1a** (115.2 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **8a** (104.3 mg, 0.45 mmol) as yellow oil in 91 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.62 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.32 (ap q, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 10.8, 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C), 136.5 (C), 128.4 (2xCH), 127.9 (2xCH), 125.5 (CH), 100.2 (CH), 85.5 (C), 81.2 (CH_2), 53.0 (CH_3), 47.0 (C), 30.6 (CH_2), 24.1 (CH_2), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1380. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1374.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-1-methoxy-5-methyl-2-(4-methylbenzylidene)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8b**)



8b

Following the general procedure B, using compound **1b** (85.5 mg, 0.35 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (5 % Et_2O in Toluene) gave **8b** (61.5 mg, 0.25 mmol) as white solid in 72 % yield.

M. p.: 59–60 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57–7.51 (m, 2H), 7.16–7.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.37–2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.58 (ap td, J = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.7 (C), 135.1 (C), 133.6 (C), 129.1 (2xCH), 127.8 (2xCH), 100.1 (CH), 85.4 (C), 81.1 (CH_2), 52.9 (CH_3), 47.1 (C), 30.6 (CH_2), 24.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1536. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1539.

From the same reaction, compound **7b** (20.6 mg, 0.084 mmol) was obtained as a white solid in 24% yield and was characterized from a mixture with **8b**.

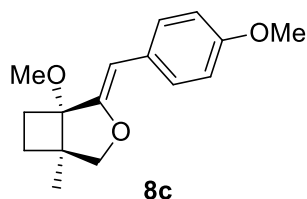
M. p.: 62–64 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38–2.35 (m, 1H), 1.97 (ddd, J = 10.4, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.37–1.32 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.2 (C), 138.4 (C), 132.8 (C), 129.0 (2xCH), 125.0 (2x CH), 100.6 (CH), 73.0 (C), 71.5 (CH_2), 52.6 (CH_3), 44.7 (C), 32.6 (CH_2), 21.3 (CH_2), 20.3 (CH_3), 16.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1536. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1534.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-1-methoxy-2-(4-methoxybenzylidene)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8c**)



Following the general procedure B, using compound **1c** (130.1 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (5 % Et_2O in Toluene) gave **8c** (62.4 mg, 0.24 mmol) as white solid in 48 % yield.

M. p.: 59–61 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.54 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.30 (ap q, J = 10.6 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 10.7, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 1.69–1.54 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.7 (C), 157.6 (C), 129.4 (C), 129.1 (2xCH), 113.9 (2xCH), 99.7 (CH), 85.4 (C), 81.0 (CH_2), 55.5 (CH_3), 52.9 (CH_3), 47.2 (C), 30.6 (CH_2), 24.1 (CH_2), 15.7 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1485. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1481.

From the same reaction, compound **7c** (62.0 mg, 0.24 mmol) was obtained as a white solid in 48% yield and was characterized from a mixture with **8c**.

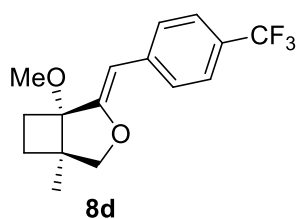
M. p.: 61–62°C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.57 (m, 2H), 6.93–6.85 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.36–2.26 (m, 1H) 1.94 (ddd, J = 10.4, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.32–1.29 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (C), 154.0 (C), 128.3 (C), 126.4 (2xCH), 113.7 (2xCH), 99.7 (CH), 73.0 (C), 71.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 52.5 (CH_3), 44.6 (C), 32.6 (CH_2), 20.3 (CH_2), 16.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1485. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1487.

Synthesis of (1*S,5*R**,*Z*)-1-methoxy-5-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (8d)**



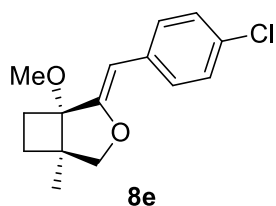
Following the general procedure B, using compound **1d** (29.8 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **8d** (21.8 mg, 0.07 mmol) as yellow oil in 73 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.34 (ap q, J = 10.7 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 10.9, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (C), 140.1 (C), 127.8 (2xCH), 127.0 (q, J = 32.3 Hz, C), 125.2 (q, J = 3.8 Hz, 2xCH), 124.6 (q, J = 271.4 Hz, C), 99.0 (CH), 85.8 (C), 81.8 (CH_2), 53.0 (CH_3), 46.9 (C), 30.5 (CH_2), 24.1 (CH_2), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1253. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1241.

Synthesis of (1*S,5*R**,*Z*)-2-(4-chlorobenzylidene)-1-methoxy-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (8e)**



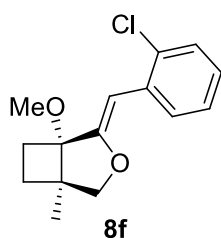
Following the general procedure B, using compound **1e** (132.4 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (5 % Et_2O in Toluene) gave **8e** (121.9 mg, 0.46 mmol) as yellow oil in 92 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.53 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.32 (ap q, J = 10.9 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 10.9, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 160.1 (C), 135.0 (C), 130.7 (C), 129.1 (2xCH), 128.4 (2xCH), 99.1 (CH), 85.6 (C), 81.4 (CH_2), 53.0 (CH_3), 47.0 (C), 30.5 (CH_2), 24.1 (CH_2), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0990. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0992.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-2-(2-chlorobenzylidene)-1-methoxy-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8f**)



Following the general procedure B, using compound **1f** (24.8 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (2 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (Toluene) gave **8f** (21.4 mg, 0.08 mmol) as white solid in 81 % yield.

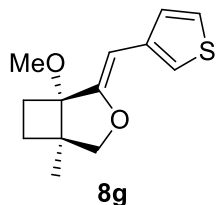
M. p.: 68–70 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9, 1H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.12–7.00 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.35 (ap q, J = 10.8 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 10.9, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 1.73–1.55 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.1 (C), 134.1 (C), 132.0 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 95.8 (CH), 85.7 (C), 81.5 (CH_2), 53.0 (CH_3), 46.9 (C), 30.6 (CH_2), 24.1 (CH_2), 15.6 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0990. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0989.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-1-methoxy-5-methyl-2-(thiophen-3-ylmethylene)-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8g**)



Following the general procedure B, using compound **1g** (118.2 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (5 % Et₂O in Toluene) gave **8g** (81.5 mg, 0.35 mmol) as white solid in 69 % yield.

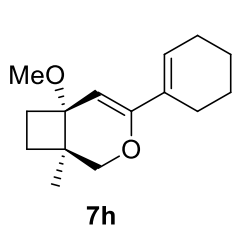
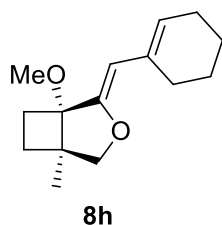
M. p.: 86–89 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.31 (ap q, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 10.7, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C), 137.1 (C), 128.4 (CH), 124.7 (CH), 120.5 (CH), 95.1 (CH), 85.0 (C), 81.0 (CH₂), 52.9 (CH₃), 47.5 (C), 30.5 (CH₂), 24.1 (CH₂), 15.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₃H₁₇O₂S [M+H]⁺: 237.0944. Found [M+H]⁺: 237.0951.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-2-(cyclohex-1-en-1-ylmethylene)-1-methoxy-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (**8h**)



Following the general procedure B, using compound **1h** (23.4 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **8h** together with **7h** (**1:3**) (10.8 mg, 0.046 mmol) as yellow oil in 46 % yield.

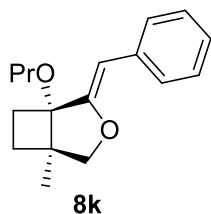
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.34–6.29 (m, 1H, maj), 5.89–5.85 (m, 1H, min), 4.98 (s, 1H, maj), 4.92 (s, 1H, min), 4.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, min), 3.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, min), 3.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, maj), 3.43 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, maj), 3.21 (s, 3H, maj), 3.18 (s, 3H, min), 2.42–2.29 (m, 2H, min), 2.28–2.20 (m, 1H, maj + 1H, min), 2.19–2.10 (m, 4H, maj + 2H, min), 2.05 (ddd, *J* = 10.7, 8.1, 2.4 Hz, 1H, min), 1.85 (ddd, *J* = 10.5, 8.3, 2.0 Hz, 1H, maj), 1.75–

1.55 (m, 5H, maj + 5H, min), 1.52 (td, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H, min), 1.29–1.21 (m, 1H, maj + 3H, min), 1.19 (s, 3H, maj).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.5 (C, min), 154.8 (C, maj), 134.0 (C, min), 131.3 (C, maj), 125.4 (CH, maj), 124.6 (CH, min), 102.9 (CH, min), 100.0 (CH, maj), 85.1 (C, min), 80.5 (C, maj), 72.9 (CH_2 , min), 71.2 (CH_2 , maj), 52.8 (CH_3 , min), 52.6 (CH_3 , maj), 47.0 (C, min), 44.6 (C, maj), 32.7 (CH_2 , maj), 30.6 (CH_2 , min), 29.0 (CH_2 , min), 26.0 (CH_2 , min), 25.6 (CH_2 , maj), 24.8 (CH_2 , maj), 24.1 (CH_2 , min), 23.2 (CH_2 , min), 22.8 (CH_2 , maj), 22.4 (CH_2 , min), 22.3 (CH_2 , maj), 20.2 (CH_2 , maj), 16.7 (CH_3 , maj), 15.7 (CH_3 , min).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.1693. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.1688.

Synthesis of (1*S**,5*R**,*Z*)-2-benzylidene-5-methyl-1-propoxy-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (8k)

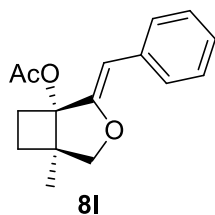


Following the general procedure B, using compound **1k** (13.2 mg, 0.0511 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (1 % EtOAc in Hexane) gave **8k** together with **7k** (**8:1**) (12.0 mg, 0.0465 mmol) as yellow oil in 91 % yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74–7.71 (m, 1H, min), 7.67–7.61 (m, 2H, maj + 1H, min), 7.55–7.51 (m, 1H, min), 7.39–7.34 (m, 2H, min), 7.33–7.29 (m, 2H, maj), 7.16–7.10 (m, 1H, 1 maj), 5.53 (s, 1H, min), 5.46 (s, 1H, maj), 4.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, maj), 3.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, maj), 3.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, min), 3.61 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, min) 3.52–3.43 (m, 1H, maj + 1H, min), 3.32–3.25 (m, 1H, min), 3.17–3.10 (m, 1H, maj), 2.39–2.28 (m, 1H, maj), 2.16 (ddd, $J = 10.7, 8.1, 2.4$ Hz, 1H, maj), 1.95 (ddd, $J = 10.5, 8.4, 2.0$ Hz 1H, min), 1.78–1.70 (m, 1H, min), 1.69–1.61 (m, 1H, maj), 1.60–1.54 (m, 3H, maj + 3H min), 1.31 (s, 3H, maj), 1.24 (s, 3H, min), 0.95–0.82 (m, 3H, maj + 3H, min).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , major isomer) δ 160.4 (C), 136.6 (C), 128.4 (2xCH), 127.9 (2xCH), 125.4 (CH), 100.0 (CH), 84.9 (C), 81.2 (CH_2), 66.8 (CH_2), 47.2 (C), 30.8 (CH_2), 24.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 15.7 (CH_3), 10.8 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1693. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1710.

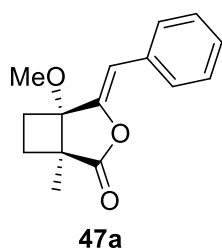
Synthesis of (1*S,5*R**,*Z*)-2-benzylidene-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-1-yl acetate (**8l**)**

Following the general procedure B, using compound **1l** (25.8 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **8l** together with **7l** (**2:1**) (20.5 mg, 0.0794 mmol) as yellow oil in 79 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, min), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, maj), 7.38–7.31 (m, 3H, min), 7.30–7.25 (m, 2H, maj), 7.13–7.08 (m, 1H, maj), 5.82 (s, 1H, min), 5.41 (s, 1H, maj), 4.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, maj), 4.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, maj), 3.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, min), 3.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, min), 2.55–2.46 (m, 1H, maj + 1H, min), 2.36–2.26 (m, 1H, maj + 1H, min), 2.05 (s, 3H, maj), 2.03 (s, 3H, min), 1.93–1.80 (m, 1H, maj + 1H, min), 1.73–1.66 (m, 1H, maj), 1.50–1.44 (m, 1H, min), 1.23 (s, 3H, maj + 3H, min).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C, min), 169.5 (C, maj), 161.2 (C, maj), 152.9 (C, min), 136.5 (C, maj), 135.4 (C, min), 128.8 (CH, min), 128.32 (2xCH, maj), 128.31 (2xCH, min), 127.9 (2xCH, maj), 125.4 (CH, maj), 125.3 (2xCH, min), 100.2 (CH, min), 98.5 (CH, maj), 84.1 (C, maj), 80.9 (CH₂, maj), 74.8 (C, min), 69.9 (CH₂, min), 48.1 (C, maj), 44.3 (C, min), 33.9 (CH₂, min), 30.0 (CH₂, maj), 24.6 (CH₂, maj), 21.8 (CH₃, min), 21.7 (CH₂, min), 21.3 (CH₃, maj), 17.1 (CH₃, min), 15.5 (CH₃, maj).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₆H₁₉O₃ [M+H]⁺: 259.1329. Found [M+H]⁺: 259.1337.

Synthesis of (1*S,5*R**,*Z*)-4-benzylidene-5-methoxy-1-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one (**47a**)**

Following the general procedure B, using compound **9a** (122.1 mg, 0.5 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **47a** together with **46a** (**2:1**) (120.9 mg, 0.5 mmol) as yellow oil in 99 % yield.

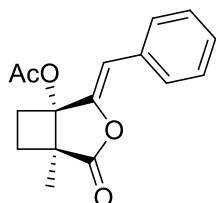
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.65 (m, 2H, maj + 2H, min), 7.46–7.33 (m, 2H, maj + 3H, min), 7.28–7.23 (m, 1H, maj), 5.86 (s, 1H, maj), 5.70 (s, 1H, min), 3.22 (s, 3H, maj), 3.16 (s, 3H, min), 2.61–2.47 (m, 1H, maj + 1H, min), 2.33

(ddd, $J = 11.1, 8.1, 2.8$ Hz, 1H, maj), 2.16 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 1.8$ Hz, 1H, min), 2.09–1.94 (m, 1H, maj + 1H, min), 1.87 (ddd, $J = 12.3, 10.7, 2.7$, 1H, maj), 1.71 (ddd, $J = 11.2, 9.5, 1.8$ Hz, 1H, min), 1.59 (s, 3H, min), 1.45 (s, 3H, maj).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.8 (C, maj), 170.1 (C, min), 151.1 (C, min), 150.8 (C, maj), 133.3 (C, maj), 132.1 (C, min), 129.7 (CH, min), 129.0 (2xCH, maj), 128.62 (2xCH, min), 128.59 (2xCH, maj), 127.5 (CH, maj), 125.2 (2xCH, min), 107.0 (CH, maj), 101.9 (CH, min), 80.2 (C, maj), 74.8 (C, min), 52.1 (CH_3 , maj), 52.0 (CH_3 , min), 45.5 (C, min), 45.1 (C, maj), 33.8 (CH_2 , min), 30.9 (CH_2 , maj), 26.0 (CH_2 , min), 25.2 (CH_2 , maj), 15.5 (CH_3 , min), 13.2 (CH_3 , maj).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1172. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1161.

Synthesis of (1*S,5*S**,*Z*)-2-benzylidene-5-methyl-4-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-1-yl acetate (47I)**



47I

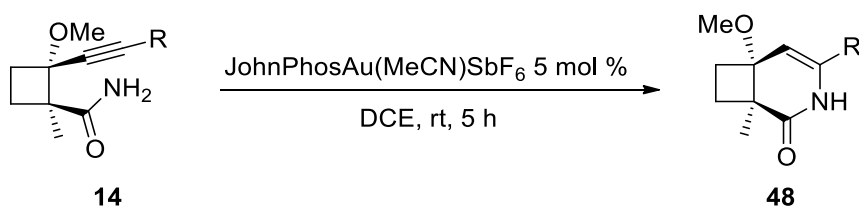
Following the general procedure B, using compound **9I** (27.2 mg, 0.1 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **47I** together with **46I** (1.7:1) (22.1 mg, 0.0809 mmol) as yellow oil in 81 % yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75–7.68 (m, 2H, maj), 7.67–7.62 (m, 2H, min), 7.43–7.36 (m, 3H, maj), 7.35–7.31 (m, 2H, min), 7.28–7.22 (m, 1H, min), 5.83 (s, 1H, min), 5.75 (s, 1H, maj), 2.79–2.61 (m, 1H, min + 1H, maj), 2.51–2.41 (m, 1H, min), 2.36–2.07 (m, 2H, maj + 2H, min), 2.06 (s, 3H, min), 2.03 (s, 3H, maj), 1.92–1.82 (m, 1H, maj), 1.56 (s, 3H, maj), 1.40 (s, 3H, min).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (C, min), 170.0 (C, maj), 169.9 (C, min), 168.6 (C, maj), 152.0 (C, maj), 150.7 (C, min), 133.5 (C, min), 132.1 (C, maj), 129.8 (2xCH, min), 129.1 (2xCH, min), 128.6 (4xCH, maj), 127.6 (CH, min), 125.4 (CH, maj) 106.0 (CH, min), 100.1 (CH, maj), 78.2 (C, maj), 74.6 (C, min), 47.0 (C, min), 46.3 (C, maj), 33.5 (CH_2 , maj), 30.6 (CH_2 , min), 27.3 (CH_2 , maj), 26.6 (CH_2 , min), 21.0 (CH_3 , maj), 20.8 (CH_3 , min), 16.5 (CH_3 , maj), 13.7 (CH_3 , min).

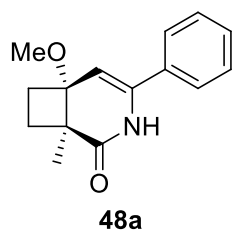
HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$: 273.1121. Found $[M+H]^+$: 273.1126.

4.2.4. Synthesis of cyclobutane-fused dihydropyridinone **48** by gold-catalyzed 6-*endo-dig* cyclization of **14** (general procedure C)



A solution of the corresponding compound **14** (1 equiv) in dry DCE (0.1 M) was stirred at room temperature. Then, $\text{JohnPhosAu(MeCN)SbF}_6$ (5 mol%) was added and the reaction mixture was stirred 5 h. The resulting mixture was filtered over a plug of Celite eluting with CH_2Cl_2 , and solvents were removed under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding cyclobutane-fused dihydropyridinone **48**.

Synthesis of (1*S**,6*R**)-6-methoxy-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (**48a**)



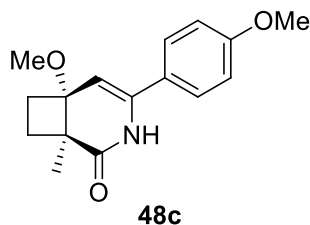
Following the general procedure C, starting with compound **14a** (38.5 mg, 0.1582 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **48a** (34.4 mg, 0.14091 mmol) as yellow oil in 89 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.48 (m, 2H), 7.47–7.40 (m, 3H), 7.17 (bs, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.51 (td, J = 10.8, 9.6 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 11.1, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.00 (td, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J = 11.3, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (C), 138.5 (C), 135.1 (C), 129.6 (CH), 129.2 (2xCH), 125.4 (2xCH), 104.2 (CH), 75.8 (C), 51.7 (CH_3), 46.4 (C), 34.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 15.1 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{15}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 244.1332. Found $[M+H]^+$: 244.1329.

Synthesis of (1*S,6*R**)-6-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (48c)**



Following the general procedure C, starting with compound **14c** (21.8 mg, 0.080 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **48c** (17.2 mg, 0.0632 mmol) as white solid in 79 % yield.

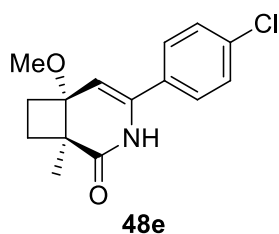
M. p.: 144–145 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.39 (m, 2H), 7.27 (bs, 1H), 6.98–6.91 (m, 2H), 5.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.55–2.43 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 10.4, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 10.5, 8.3 Hz, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C), 160.6 (C), 138.1 (C), 127.5 (C), 126.7 (2xCH), 114.5 (2xCH), 102.8 (CH), 75.8 (C), 55.6 (CH₃), 51.6 (CH₃), 46.3 (C), 34.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 15.1 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 274.1438. Found $[M+H]^+$: 274.1430.

Synthesis of (1*S,6*R**)-4-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-1-methyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (48e)**



Following the general procedure C, starting with compound **14e** (10.5 mg, 0.0379 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **48e** (6.7 mg, 0.0243 mmol) as white solid in 64 % yield.

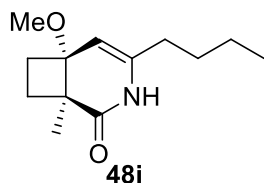
M. p.: 160–162 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.39 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 5.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (td, J = 10.9, 9.7 Hz, 1H), 2.19–2.13 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.69 (ddd, J = 11.3, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C), 137.6 (C), 135.6 (C), 133.6 (C), 129.5 (2xCH), 126.8 (2xCH), 104.7 (C), 75.7 (C), 51.8 (CH_3), 46.3 (C), 34.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 15.1 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.0942. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.0937.

Synthesis of (1*S**,6*R**)-4-butyl-6-methoxy-1-methyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (48i)



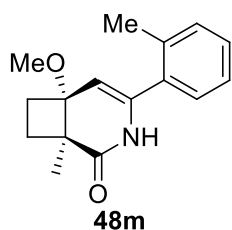
Following the general procedure C, starting with compound **14i** (9.4 mg, 0.0421 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane) gave **48i** (8.7 mg, 0.0392 mmol) as white oil in 93 % yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.47–2.35 (m, 1H), 2.16 (ap t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.05 (ddd, $J = 10.4, 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 1.87 (td, $J = 10.7, 8.3$ Hz, 1H), 1.66–1.48 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.42–1.32 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (C), 138.7 (C), 102.4 (CH), 75.6 (C), 51.4 (CH_3), 46.3 (C), 34.8 (CH_2), 33.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 15.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1645. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1640.

Synthesis of (1*S**,6*R**)-6-methoxy-1-methyl-4-(*o*-tolyl)-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (48m)



Following the general procedure C, starting with compound **14m** (12.2 mg, 0.0474 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **48m** (9.9 mg, 0.0384 mmol) as yellow solid in 81 % yield.

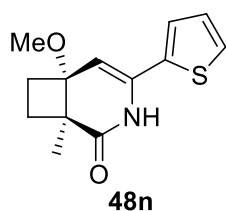
M. p.: 116–117 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.21 (m, 4H), 6.67 (bs, 1H), 4.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.51 (td, $J = 10.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 10.3, 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.11–2.03 (m, 1H), 1.72 (ddd, $J = 11.1, 9.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (C), 138.7 (C), 135.8 (C), 135.6 (C), 131.0 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 126.4 (CH), 105.9 (CH), 75.9 (C), 51.8 (CH_3), 46.5 (C), 34.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 20.0 (CH_3), 15.1 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1489. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1484.

Synthesis of (1*S,6*R**)-6-methoxy-1-methyl-4-(thiophen-2-yl)-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (48n)**



Following the general procedure C, starting with compound **14n** (14.4 mg, 0.0578 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (20 % EtOAc in Hexane) gave **48n** (8.6 mg, 0.0347 mmol) as yellow solid in 60 % yield.

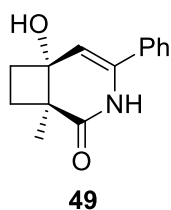
M. p.: 124–126 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (bs, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (td, J = 10.8, 9.8 Hz, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 2.00 (td, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 11.2, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (C), 137.8 (C), 132.7 (C), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 123.7 (CH), 103.5 (CH), 75.8 (C), 51.8 (CH_3), 46.5 (C), 34.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 15.1 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.0896. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.0891.

Synthesis of (1*S,6*R**)-6-hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (49)**



In a round bottom flask, compound **48a** (4.5 mg, 0.0196 mmol) were dissolved in THF (0.2 mL) and hydrochloric acid (0.2 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. After that, the residue was extracted with and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Then, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered over a plug of Celite eluting with CH_2Cl_2 , and

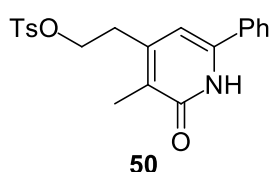
solvent was removed under reduced pressure to give **49** (4.5 mg, 0.0196 mmol) as white oil in 99 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.46 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.13 (bs, 1H), 5.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.56–2.48 (m, 1H), 2.32–2.26 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.04–1.96 (m, 1H), 1.73 (ddd, J = 11.2, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (C), 136.5 (C), 135.1 (C), 129.6 (CH), 129.2 (2xCH), 125.5 (2xCH), 105.7 (C), 71.4 (C), 48.0 (C), 36.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 15.3 (CH_3).

LRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.12. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.07.

Synthesis of (1*S**,6*R**)-6-hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[4.2.0]oct-4-en-2-one (50)



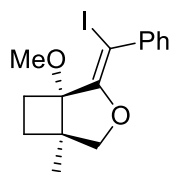
In a round bottom flask, compound **48a** (13.1 mg, 0.0538 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (10.3 mg, 0.0538 mmol) were dissolved in dry DCE (0.05 M) and the reaction was stirred at 110 °C for 24 hours. Then, solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude reaction mixture by flash chromatography on silica gel (10 % EtOAc in hexane) gave **50** (16.1 mg, 0.0419 mmol) as a yellow oil in 78 % yield.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.63 (bs, 1H), 7.71–7.64 (m, 4H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 146.1 (C), 145.2 (C), 142.6 (C), 133.3 (C), 132.7 (C), 129.93 (CH), 129.92 (2xCH), 129.2 (2xCH), 127.9 (2xCH), 126.4 (2xCH), 125.8 (C), 106.7 (CH), 68.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 21.7 (CH_3), 11.9 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1264. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1199.

Synthesis of (1*S,5*R**,*E*)-2-(iodo(phenyl)methylene)-1-methoxy-5-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptane (8a)**



8a

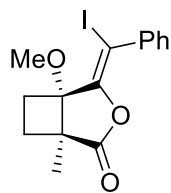
A solution of compound **1a** (23.0 mg, 0.1 mmol) in DMF (0.1 M) was cooled at 0 °C. Then, NIS (45.0 mg, 0.2 mmol) and JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ (5 mol%, 3.9 mg, 0.005 mmol) were added and the reaction mixture was stirred 15 h at this temperature. The resulting mixture was filtered over a plug of Celite eluting with CH₂Cl₂ and solvents were removed under reduce pressure. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5 % EtOAc in Hexane), followed by semipreparative TLC (Toluene) to give **8a** (21.4 mg, 0.06 mmol) as yellow oil in 60 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62–7.58 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.47 (ddd, *J* = 10.9, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 11.6, 10.6 Hz, 1H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C), 140.5 (C), 130.0 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.5 (CH), 86.8 (C), 80.3 (CH₂), 68.5 (C), 53.2 (CH₃), 48.3 (C), 29.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 16.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₁₈IO₂ [M+H]⁺: 357.0346. Found [M+H]⁺: 357.0343.

Synthesis of (1*S,5*S**,*E*)-4-(iodo(phenyl)methylene)-5-methoxy-1-methyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one (40a)**



40a

A solution of compound **9a** (24.4 mg, 0.1 mmol) in DMF (0.1 M) was cooled at 0 °C. Then, NIS (45.0 mg, 0.2 mmol) and JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ (5 mol %, 3.9 mg, 0.005 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 15 h at this temperature. The resulting mixture was filtered over a plug of Celite eluting with CH₂Cl₂ and solvents were removed under reduced pressure. Purification of the crude reaction mixture by flash chromatography on silica gel (5 % EtOAc in hexane) gave **40a** along with **39a** (2.4:1) (37.1 mg, 0.1 mmol) as a white solid in 99 % yield.

M. p.: 140–142 °C.

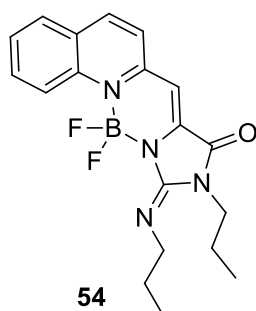
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62–7.57 (m, 2H, min), 7.56–7.51 (m, 2H, maj), 7.47–7.40 (m, 3H, min), 7.39–7.32 (m, 2H, maj), 7.31–7.23 (m, 1H, maj), 3.26 (s, 3H, maj), 3.20 (s, 3H, min), 2.79 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 3.0 Hz, 1H, maj), 2.65–2.39 (m, 1H, maj, + 1H, min), 2.28–2.11 (m, 2H, min), 2.07–1.95 (m, 1H, maj), 1.93–1.76 (m, 1H, maj + 1H, min), 1.69 (s, 3H, min), 1.47 (s, 3H, maj).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C, maj), 169.0 (C, min), 152.1 (C, min), 148.0 (C, maj), 138.5 (C, maj), 135.1 (C, min), 130.2 (CH, min), 129.7 (2xCH, maj), 129.6 (2xCH, min), 128.8 (CH, maj), 128.3 (2xCH, maj), 128.2 (2xCH, min), 84.9 (C, min), 81.9 (C, maj), 79.6 (C, min), 78.3 (C, maj), 52.6 (CH₃, maj), 52.1 (CH₃, min), 45.6 (C, maj), 44.8 (C, min), 36.3 (CH₂, min), 30.1 (CH₂, maj), 26.1 (CH₂, min), 25.1 (CH₂, maj), 16.9 (CH₃, min), 13.6 (CH₃, maj).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₁₆IO₃ 371.0139. Found [M+H]⁺: 371.0127.

4.3. EXPERIMENTAL DETAILS AND CHARACTERIZATION DATA FOR COMPOUNDS OF CHAPTER 2

(Z)-12,12-Difluoro-9-propyl-10-(propylimino)-9,10-dihydro-12 λ^4 ,13 λ^4 -imidazo[1',5':3,4][1,3,2]diazaborinino[1,6-a]quinolin-8(12H)-one (**56**)



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar was added the compound **54**¹⁷⁹ (0.025 g, 0.078 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, dry CH₂Cl₂ (2 mL), dry NEt₃ (54 μ l) and BF₃·Et₂O (96 μ l) were added and the resulting mixture was stirred 24 h at room temperature. The reaction mixture was washed several times with water and the organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) to give **56** (0.024 g, 0.065 mmol) as an orange solid in 84 % yield.

M. p.: 187-190 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88–8.82 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.79–1.68 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

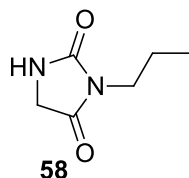
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C), 152.8 (C), 143.1 (C), 141.6 (C), 140.5 (C), 140.1 (C), 132.7 (CH), 129.0 (2xCH), 127.2 (CH), 123.8 (t, CH), 122.5 (CH), 91.3 (CH), 49.4 (t, CH₂), 41.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 21.5 (CH₂), 12.1 (CH₃), 11.5 (CH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -113.49 (dd, J = 66.8, 32.0 Hz, 2F).

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (t, J = 34.3 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{19}H_{22}BF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$: 370.1886. Found $[M+H]^+$: 370.1907.

Synthesis 3-propylimidazolidine-2,4-dione (**58**)



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added Hydantoin (1.00 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, 1-iodopropane (0.97 mL, 10 mmol) and dry DMF (10 mL) were added and the resulting mixture was stirred 15 h at 90 °C. The reaction was quenched by addition of brine. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give **58** (1.27 g, 8.94 mmol) as a yellow solid in 89 % yield.

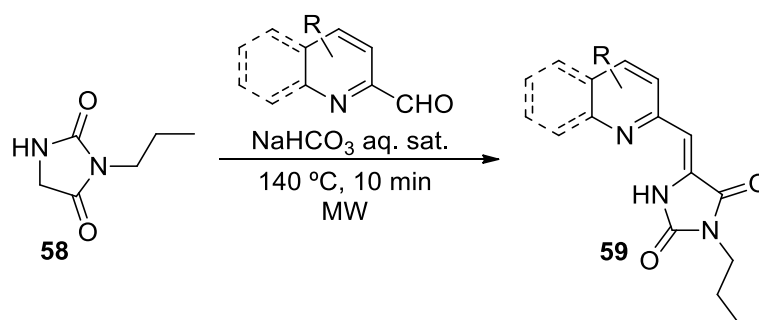
M. p.: 75–77 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 66.56 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.63 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C), 159.0 (C), 46.5 (CH_2), 40.4 (CH_2), 21.5 (CH_2), 11.3 (CH_3).

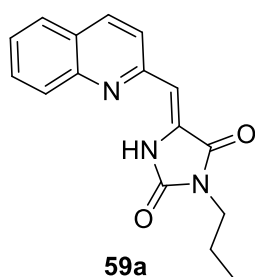
HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_6H_{11}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 143.0815. Found $[M+H]^+$: 143.0813.

4.3.1. General procedure for the synthesis of heteroarylmethyleneimidazolidinedione systems **59**



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added compound **58** (1 equiv.), the corresponding aldehyde (1.2 equiv.) and Na₂HCO₃ aqueous saturated solution (0.12 M). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum. Then, the resulting mixture was stirred 10 min at 140 °C in Microwave. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding compound **59**.

(Z)-3-propyl-5-(quinoline-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (59a)



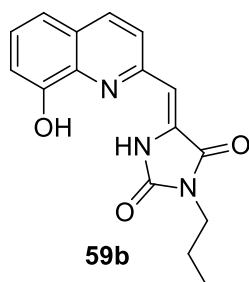
Following the general procedure, starting with 2-quinolinecarbaldehyde (0.0664 g, 0.4223 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **59a** (0.058 g, 0.2056 mmol) as yellow solid in 58 % yield.

M. p.: 160-162 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.55 (bs, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.62 (ap t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (C), 154.57 (C), 154.56 (C), 147.9 (C), 137.0 (CH), 132.0 (C), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 123.5 (CH), 106.1 (CH), 40.4 (CH₂), 21.7 (CH₂), 11.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₆H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 282.1237. Found [M+H]⁺: 282.1246.

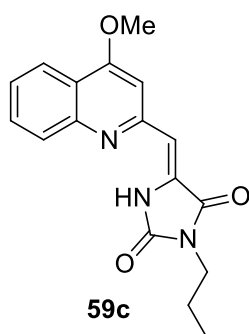
(Z)-5-((8-hydroxyquinolin-2-yl)methylene)-3-propylimidazolidine-2,4-dione (59b)

Following the general procedure, starting with 8-hydroxy-2-quinolinecarbaldehyde (0.0731 g, 0.4223 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **59b** (0.0376 g, 0.1267 mmol) as yellow oil in 30 % yield.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.0 (C), 155.0 (C), 153.0 (CH), 152.1 (C), 138.6 (C), 136.9 (CH), 130.0 (C), 127.8 (C), 127.7 (C), 124.6 (CH), 118.0 (CH), 113.0 (CH), 106.2 (CH), 39.7 (CH₂), 21.0 (CH₂), 11.1 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) calculated for C₁₆H₁₅N₃O₃ [M+H]⁺: 298.1186. Found [M+H]⁺: 298.1183.

(Z)-5-((4-methoxyquinolin-2-yl)methylene)-3-propylimidazolidine-2,4-dione (59c)

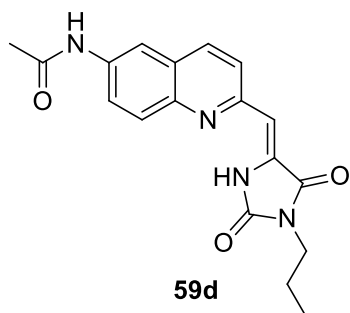
Following the general procedure, starting with 4-methoxyquinoline-2-carbaldehyde (0.0790 g, 0.4223 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **59c** (0.0563 g, 0.1804 mmol) as yellow oil in 51 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.60 (bs, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.73 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C), 162.7 (C), 155.5 (C), 154.4 (C), 148.6 (C), 131.9 (C), 130.6 (CH), 128.4 (CH), 126.1 (CH), 121.8 (CH), 120.1 (C), 106.6 (CH), 102.2 (CH), 56.0 (CH₃), 40.5 (CH₂), 21.9 (CH₂), 11.5 (CH₃).

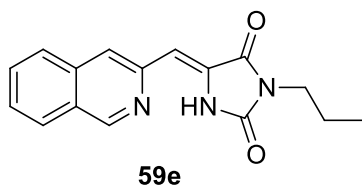
HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{17}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 312.1343. Found $[M+H]^+$: 312.1354.

(Z)-N-(2-((2,5-dioxo-1-propylimidazolidin-4-ylidene)methyl)quinoline-6-yl)acetamide (59d)



Following the general procedure, starting with *N*-(2-formylquinolin-6-yl)acetamide (0.0905 g, 0.4223 mmol). The resulting residue was filtered over a plug of silica gel eluting with 30 % EtOAc in Hexane and was employed in the next step without further purification.

(Z)-5-(isoquinolin-3-ylmethylene)-3-propylimidazolidine-2,4-dione (59e)



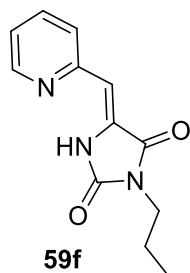
Following the general procedure, starting with isoquinoline-3-carbaldehyde (0.0664 g, 0.4223 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **59e** (0.0964 g, 0.3417 mmol) as white solid in 49 % yield.

M. p.: 166-168 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3 (C), 154.3 (C), 152.5 (CH), 148.0 (C), 136.1 (C), 131.3 (CH), 130.0 (C), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (C), 127.0 (CH), 122.7 (CH), 107.6 (CH), 40.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 11.3 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{16}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 282.1237. Found $[M+H]^+$: 282.1248.

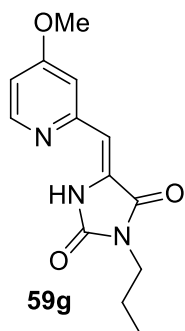
(Z)-3-propyl-5-(pyridine-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (59f)

Following the general procedure, starting with 2-pyridinecarboxaldehyde (0.0452 g, 0.4223 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (10 % EtOAc in Hexane) gave **59f** (0.059 g, 0.2542 mmol) as yellow oil in 72 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (bs, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.60–3.55 (m, 2H), 1.70 (h, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (C), 154.39 (C), 154.38 (C), 149.4 (CH), 137.0 (CH), 131.0 (C), 125.8 (CH), 122.4 (CH), 106.2 (CH), 40.3 (CH₂), 21.7 (CH₂), 11.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₂H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺: 232.1081. Found [M+H]⁺: 232.1080.

(Z)-5-((4-methoxypyridine-2-yl)methylene)-3-propylimidazolidine-2,4-dione (59g)

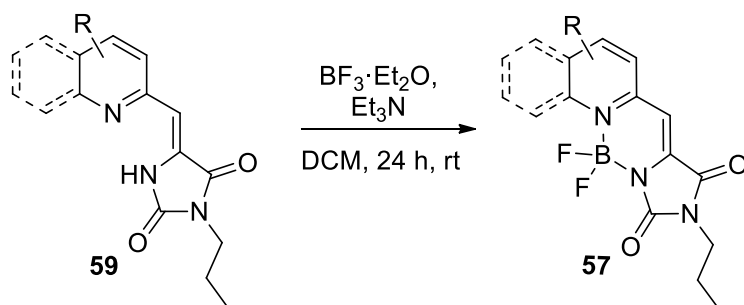
Following the general procedure, starting with 4-methoxypicolinaldehyde (0.0293 g, 0.2137 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) gave **59g** (0.0245 g, 0.0972 mmol) as yellow oil in 55 % yield.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (bs, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1 (C), 164.1 (C), 155.7 (C), 154.2 (C), 150.5 (CH), 131.2 (C), 111.6 (CH), 108.6 (CH), 106.4 (CH), 55.5 (CH₃), 40.4 (CH₂), 21.8 (CH₂), 11.5 (CH₃).

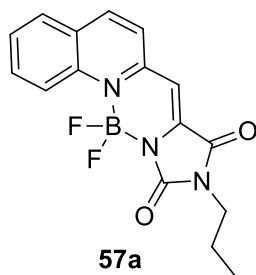
HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₃H₁₆N₃O₃ [M+H]⁺: 262.1186. Found [M+H]⁺: 262.1191.

4.3.2. General procedure for the synthesis of organoboron complex **57**



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar was added the corresponding compound **59** (1 equiv.). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, dry CH_2Cl_2 (0.05 M), dry Et_3N (5 equiv.) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred 24 h at room temperature. The reaction mixture was washed several times with water and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding **57**.

12,12-difluoro-8,10-dioxo-9-propyl-8,9,10,12-tetrahydroimidazo[1',5':3,4][1,3,2]diazaborinino[1,6-a]quinolin-13-ium-12-uide (**57a**)



Following the general procedure, starting with compound **59a** (0.0249 g, 0.0883 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **57a** (0.0273 g, 0.0830 mmol) as yellow solid in 94 % yield.

M. p.: 245-247 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (dt, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95–7.89 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.66–3.61 (m, 2H), 1.75 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

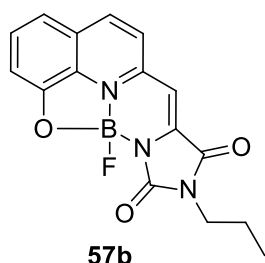
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.8 (C), 155.4 (C), 152.1 (C), 143.2 (CH), 141.1 (t, C), 139.6 (C), 133.7 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (C), 124.4 (t, CH), 123.0 (CH), 96.7 (CH), 40.9 (CH_2), 21.7 (CH_2), 11.4 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -118.46 (dd, J = 59.6, 29.9 Hz, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (t, J = 31.5 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1256. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1268.

9b-fluoro-7,9-dioxo-8-propyl-7,8,9b-tetrahydro-10-oxa-5a¹,8,9a-triaza-9b-boradicyclopenta[*b,de*]phenanthren-5a¹-ium-11-uide (57b)



Following the general procedure, starting with compound **59b** (0.0992 g, 0.3337 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **57b** (0.0353 g, 0.1089 mmol) as yellow solid in 33 % yield.

M. p.: 151-153 °C.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.52 (td, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 1.61 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

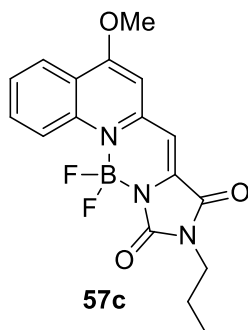
^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.8 (C), 155.4 (C), 153.3 (C), 146.9 (C), 142.0 (CH), 139.0 (C), 133.7 (C), 131.3 (CH), 125.6 (C), 122.8 (CH), 115.9 (CH), 110.9 (CH), 98.3 (CH), 40.1 (CH_2), 20.9 (CH_2), 11.0 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -123.86 (dd, J = 81.8, 36.1 Hz, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (d, J = 44.4 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BFN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.0963. Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.0951.

12,12-difluoro-5-methoxy-8,10-dioxo-9-propyl-8,9,10,12-tetrahydroimidazo[1',5':3,4][1,3,2]diazaborinino[1,6-*a*]quinolin-13-ium-12-uide (57c)



Following the general procedure, starting with compound **59c** (0.0563 g, 0.1808 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **57c** (0.0440 g, 0.1222 mmol) as yellow solid in 68 % yield.

M. p.: 248-250 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (dt, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.8, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

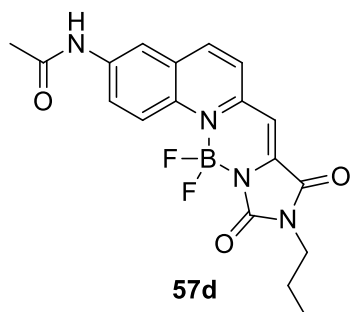
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.6 (C), 162.2 (C), 154.9 (C), 153.5 (C), 140.8 (C), 137.8 (C), 133.1 (CH), 127.4 (CH), 122.8 (t, C), 122.6 (CH), 120.4 (CH), 103.1 (CH), 97.5 (CH), 57.9 (CH₃), 40.0 (CH₂), 21.0 (CH₂), 11.1 (CH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.22 (dd, *J* = 61.6, 29.6 Hz, 2F).

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.56 (t, *J* = 30.0 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₇H₁₇BF₂N₃O₃ [M+H]⁺: 359.1362. Found [M+H]⁺: 359.1365.

3-acetamido-12,12-difluoro-8,10-dioxo-9-propyl-8,9,10,12-tetrahydroimidazo[1',5':3,4][1,3,2]diazaborinino[1,6-*a*]quinolin-13-ium-12-uide (57d)



Following the general procedure, starting with compound **59d** (0.0300 g, 0.0887 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (70 % EtOAc in Hexane) gave **57d** (0.0167 g, 0.0431 mmol) as yellow solid in 49 % yield.

M. p.: 124-126 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.66–8.61 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.61 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

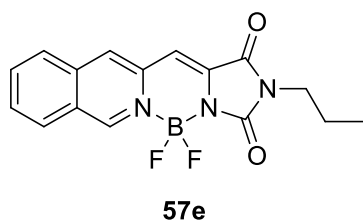
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.1 (C), 162.1 (C), 154.8 (C), 149.9 (C), 143.3 (CH), 138.4 (CH), 137.4 (C), 135.8 (C), 128.9 (CH), 125.9 (C), 123.9 (CH), 123.5 (C), 115.4 (CH), 97.3 (CH), 54.9 (CH₃), 24.2 (CH₂), 21.0 (CH₂), 11.2 (CH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -125.54 (m, 2F).

¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.79 (s, 1B).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₈H₁₇BF₂N₄NaO₃ [M+Na]⁺: 408.1290. Found [M+Na]⁺: 408.1294.

5,5-difluoro-1,3-dioxo-2-propyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1',5':3,4][1,3,2]diazaborinino[1,6-*b*]isoquinolin-6-ium-5-uide (57e)



Following the general procedure, starting with compound **59e** (0.0320 g, 0.1134 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) gave **57e** (0.0176 g, 0.0533 mmol) as white solid in 47 % yield.

M. p.: 278-280 °C (decomposition)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19–8.07 (m, 2H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.48 (ap t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (h, J = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

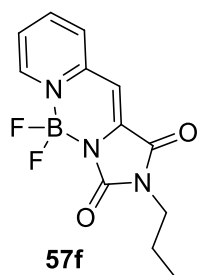
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 152.3 (C), 149.1 (C), 137.4 (C), 136.1 (CH), 131.2 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.9 (C), 126.8 (CH), 123.6 (CH), 121.9 (C), 107.1 (CH), 98.7 (CH), 29.0 (CH_2), 21.1 (CH_2), 11.2 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -134.91 (m, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.89 (s, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1256. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1263.

5,5-difluoro-1,3-dioxo-2-propyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,3,2]diazaborinin-6-ium-5-uide (57f)



Following the general procedure, starting with compound **59f** (0.025 g, 0.1081 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **57f** (0.0299 g, 0.1070 mmol) as yellow solid in 99 % yield.

M. p.: 227–229 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17–8.09 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.66–3.59 (m, 2H), 1.74 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

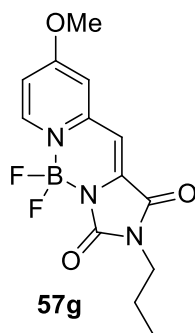
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.8 (C), 155.3 (C), 149.3 (C), 143.1 (CH), 142.5 (CH), 138.4 (C), 125.7 (CH), 123.2 (CH), 96.0 (CH), 40.8 (CH_2), 21.8 (CH_2), 11.4 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -135.30 (dd, J = 54.9, 25.0 Hz, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, J = 28.1 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{12}H_{13}BF_2N_3O_2$ $[M+H]^+$: 279.1100. Found $[M+H]^+$: 279.1097.

5,5-difluoro-9-methoxy-1,3-dioxo-2-propyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,3,2]diazaborinin-6-ium-5-uide (57g)



Following the general procedure, starting with compound **59g** (0.0245 g, 0.0938 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) gave **57g** (0.0201 g, 0.0648 mmol) as white solid in 69 % yield.

M. p.: 209-210 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

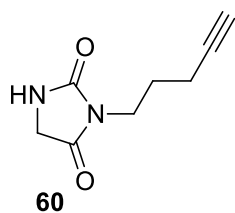
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188.5 (C), 169.6 (C), 163.1 (C), 151.1 (C), 144.6 (CH), 138.5 (C), 111.0 (CH), 108.8 (CH), 96.3 (CH), 57.0 (CH_3), 40.7 (CH_2), 21.7 (CH_2), 11.4 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.49 (dd, J = 54.8, 25.5 Hz, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, J = 28.2 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{13}H_{15}BF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$: 309.1205. Found $[M+H]^+$: 309.1214.

3-(pent-4-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione (60)



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added Hydantoin (0.50 g, 5 mmol) and K_2CO_3 (0.6911 g, 5 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, 5-chloro-1-pentyne (0.53 mL, 5 mmol) and dry DMF (5 mL) were added and the resulting mixture was stirred 15 h at 90 °C.

The reaction was quenched by addition of brine. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 ,

dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give **60** (0.5995 g, 3.5881 mmol) as a yellow solid in 72 % yield.

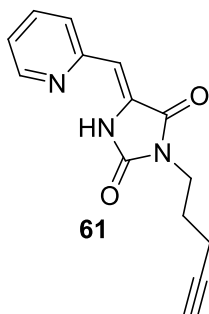
M. p.: 78-79 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22–2.16 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.80 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (C), 158.9 (C), 82.9 (C), 69.1 (CH), 46.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 16.2 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.0815. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.0810.

(Z)-3-(pent-4-yn-1-yl)-5-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (61)



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added compound **60** (0.0582 g, 0.35 mmol), 2-pyridinecarboxaldehyde (0.04 mL, 0.42 mmol) and Na_2HCO_3 aqueous saturated solution (3 mL). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum. Then, the resulting mixture was stirred 10 min at 140 °C in Microwave. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column

chromatography on silica gel (30 % EtOAc in Hexane) to give compound **61** (0.05291 g, 0.2066 mmol) as white solid in 59 % yield.

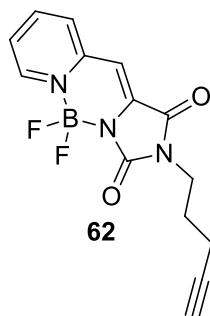
M. p.: 115-117 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (bs, 1H), 8.61–8.58 (m, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.19 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.73 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.93 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.1 (C), 154.3 (C), 154.2 (C), 149.5 (CH), 137.1 (CH), 130.9 (C), 125.9 (CH), 122.5 (CH), 106.4 (CH), 82.9 (C), 69.2 (CH), 37.9 (CH_2), 27.1 (CH_2), 16.3 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{14}H_{14}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 256.1081. Found $[M+H]^+$: 256.1086.

5,5-difluoro-1,3-dioxo-2-(pent-4-yn-1-yl)-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,3,2]diazaborinin-6-ium-5-uide (62)



To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar was added compound **61** (0.0255 g, 0.1 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, dry CH_2Cl_2 (2 mL), dry Et_3N (0.07 mL) and $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.13 mL) were added and the resulting mixture was stirred 24 h at room temperature. The reaction mixture was washed several times with water and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 % EtOAc in Hexane) to give compound **62** (0.0301 g, 0.0990) as yellow solid in 99 % yield.

M. p.: 152-154 °C.

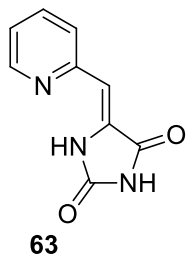
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16–8.11 (m, 1H), 7.64–7.57 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.99–1.91 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9 (C), 155.3 (C), 149.3 (C), 143.3 (CH), 142.7 (CH), 138.4 (C), 125.8 (CH), 123.4 (CH), 96.2 (CH), 82.8 (C), 69.3 (CH), 38.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 16.4 (CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ 129.39 (dd, J = 53.2, 23.7 Hz, 2F).

^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (t, J = 28.0 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $C_{14}H_{13}BF_2N_3O_2$ $[M+H]^+$: 303.1100. Found $[M+H]^+$: 303.1108.

(Z)-5-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (63)

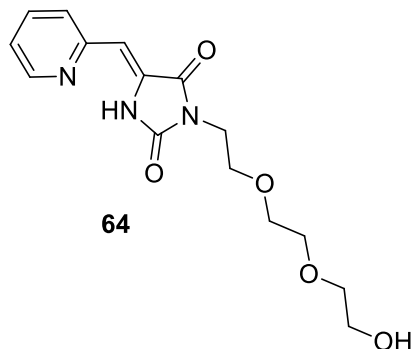
To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added Hydantoin (0.15 g, 1.5 mmol), 2-pyridinecarboxaldehyde (0.1928 g, 1.8 mmol) and Na₂HCO₃ aqueous saturated solution (10 mL). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum. Then, the resulting mixture was stirred 10 min at 140 °C in Microwave. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc in Hexane) to give compound **63** (0.0798 g, 0.42 mmol) as white solid in 28 % yield.

M. p.: 235-237 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 166.8 (C), 156.4 (C), 155.3 (C), 150.5 (CH), 138.0 (CH), 132.9 (C), 126.7 (CH), 123.4 (CH), 107.0 (CH).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₉H₈N₃O₂ [M+H]⁺: 190.0611. Found [M+H]⁺: 190.0618.

(Z)-3-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-5-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (64)

To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar were added 2-(2'-(2''-bromoethoxy)ethoxy)ethanol (0.1116 g, 0.5289 mmol), compound **63** (0.1 g, 0.5289 mmol) and K₂CO₃ (0.073 g, 0.5289 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, dry DMF (1.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred 15 h at 90 °C. The reaction was quenched by addition of brine and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue

was purified by flash column chromatography on silica gel (in EtOAc) to give compound **64** (0.15 g, 0.4654 mmol) as a yellow solid in 88 % yield.

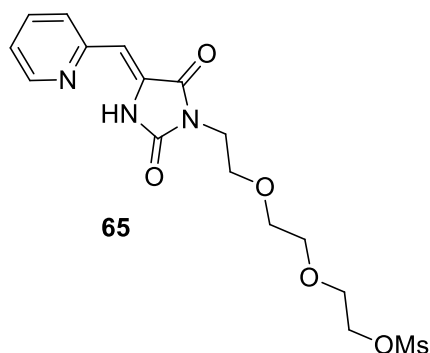
M. p.: 90-93 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (bs, 1H), 8.63–8.58 (m, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.88–3.82 (m, 2H), 3.79–3.55 (m, 10H), 2.16 (bs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C), 154.2 (C), 154.1 (C), 149.4 (CH), 137.0 (CH), 130.8 (C), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 106.6 (CH), 72.7 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.2 (CH₂), 67.7 (CH₂), 62.0 (CH₂), 38.1 (CH₂).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 322.1397. Found [M+H]⁺: 322.1403.

(Z)-2-(2-(2-(2,5-dioxo-4-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidin-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl methanesulfonate (65)



In a round bottom flask, compound **64** (0.3082 g, 0.9591 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1 mL) and triethylamine (0.16 mL, 1.1510 mmol) was added. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C and methanesulfonyl chloride (89 μL, 1.1510 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature until compound **64** was completely consumed, which was determined by TLC analysis. Then, the reaction was quenched by addition of brine,

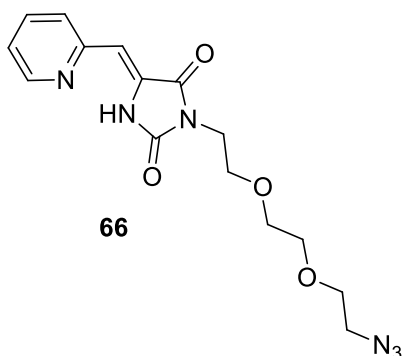
and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired methanesulfonate intermediate **65** (0.2647 g, 0.6616 mmol) as a yellow oil in 69 % yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (bs, 1H), 8.51–8.46 (m, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.27–4.22 (m, 2H), 3.75–3.69 (m, 2H), 3.66–3.60 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5 (C), 153.7 (C), 153.6 (C), 149.0 (CH), 136.7 (CH), 130.4 (C), 125.5 (CH), 122.2 (CH), 106.1 (CH), 70.3 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.2 (CH_2), 68.8 (CH_2), 67.3 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.4 (CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1173. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1176.

(Z)-3-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-5-(pyridin-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione (66)



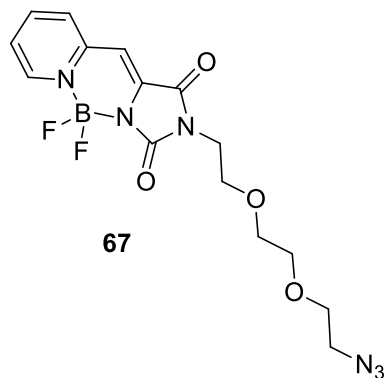
After that, the intermediate **65** (0.2647 g, 0.6616 mmol) was dissolved in dry DMF (5 mL). Then, sodium azide (0.1290 g, 1.9848 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred overnight at 50 °C. The reaction was quenched by addition of brine and the mixture was extracted with diethyl ether, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (80 % EtOAc in Hexane) to give compound **66** (0.209 g, 0.6021 mmol) as a yellow solid in 91 % yield.

M. p.: 61-63 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (bs, 1H), 8.52–8.47 (m, 1H), 7.62 (tt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.78–3.71 (m, 2H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.59–3.51 (m, 6H), 3.29–3.23 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (C), 154.0 (C), 153.8 (C), 149.1 (C), 136.8 (CH), 130.6 (CH), 125.5 (CH), 122.2 (CH), 106.1 (CH), 70.4 (CH_2), 70.0 (CH_2), 69.8 (CH_2), 67.4 (CH_2), 50.5 (CH_2), 37.7 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.1462. Found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.1470.

2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-5,5-difluoro-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydrimidazo[1,5-c]pyrido[2,1-f][1,3,2]diazaborinin-6-ium-5-uide (67)

To a Biotage microwave vial equipped with a stir bar was added compound **66** (0.06 g, 0.1727 mmol). The vial was sealed with a cap line with a disposable Teflon septum and purged with argon. Then, dry CH₂Cl₂ (3.5 mL), dry Et₃N (36 μL, 0.2591 mmol) and BF₃·Et₂O (64 μL, 0.5182 mmol) were added and the resulting mixture was stirred 24 h at room temperature. The reaction mixture was washed several times with water and the organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (70 % EtOAc in Hexane) to give compound **67** (0.0413 g, 0.1045 mmol) as yellow solid in 61 % yield.

M. p.: 101-103 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68–3.61 (m, 6H), 3.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (C), 156.4 (C), 149.4 (C), 143.3 (CH), 142.6 (CH), 138.5 (C), 125.8 (CH), 123.3 (CH), 96.2 (CH), 70.8 (CH₂), 70.4 (CH₂), 70.2 (CH₂), 67.6 (CH₂), 50.9 (CH₂), 38.5 (CH₂).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 129.53 (dd, *J* = 54.2, 26.1 Hz, 2F).

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, *J* = 28.0 Hz, 1B).

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculated for C₁₅H₁₈BF₂N₆O₄ [M+H]⁺: 395.1457. Found [M+H]⁺: 395.1448.