



ZIENTZIA  
ETA TEKNOLOGIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA

UPV/EHU

FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E  
INORGÁNICA

*Uso de la tensión de anillo en reacciones  
promovidas por halogenación electrófila*

MEMORIA PRESENTADA POR

Estefanía Capel López

2021



## Resumen

Las reacciones de halofuncionalización enantioselectiva constituyen una estrategia sintética altamente eficaz para la generación de al menos dos nuevos estereocentros gracias a la inducción quiral ejercida por un elemento estereodirigente apropiado. En este sentido, las investigaciones recogidas en la presente memoria se han centrado en el desarrollo de reacciones de halofuncionalización enantioselectivas promovidas por organocatalizadores quirales cuya estructura es derivada del BINOL.

Así, por un lado, se ha estudiado una reacción de halogenación/reacción semipinacólica de expansión de anillo enantioselectiva llevada a cabo sobre 1-alquencilclobutan-1-oles 3,3-disustituidos, transformación que ha dado acceso a una gran variedad de ciclopentanonas 2,2,4,4-tetrasustituidas enantiopuras. La reacción ha sido catalizada por una base de Lewis quiral, en concreto, por un fosfato quiral de magnesio derivado del BINOL que en las posiciones 3 y 3' posee el grupo trifenilsililo que es el responsable de generar impedimento estérico y con ello enantiocontrol. Se ha de mencionar que los cálculos computacionales llevados a cabo muestran que la etapa limitante de la transformación es la migración del enlace del ciclobutanol para generar la ciclopentanona.

Por otra parte, se ha demostrado que la reacción de halofuncionalización puede aplicarse a reacciones transanulares permitiendo la generación de policiclos funcionalizados derivados de productos bioactivos inhibidores de la encima topoisomerasa I. En concreto, mediante una reacción de haloaminación transanular en aminociclos de tamaño medio que poseen una olefina en configuración *Z* se ha conseguido sintetizar una amplia variedad de policiclos, cuyo esqueleto es empleado como intermedio para la síntesis total de la Rosettacina. Además, el empleo de otros ciclos de tamaño medio con configuración *E* del doble ha permitido acceder de forma directa a una gran variedad de estructuras teracíclicas.



## Laburpena

Halofuntzionalizazio enantioselektiboak estrategia sintetiko oso eraginkorrak dira, gutxienez bi estereozentro berri sortzeko balio dutelako, elementu estereodirigente egoki batek eragindako indukzio asimetrikoari esker. Memoria honetan jasotako ikerketek BINOLetik eratorritako egitura duten organokatalizatzaileek sustatutako halofuntzionalizazio-erreakzio enantioselektiboak garatu dira

Alde batetik, eraztunaren eraketa enantioselektiboa garatzeko halogenazio/berrantolaketa semipinakolinikoaren erreakzio bat aztertu da 3,3-diordezkatutako 1-alkenilziklobutan-1-olen gainean, eta transformazio horri esker ziklopentanona 2,2,4,4-tetraordezkatu ugari eskuratu dira era enantiopuruan. Erreakzioa Lewis base kiral batek katalizatu du, zehazki, BINOLetik eratorritako magnesiozko fosfato kiral batek. Aipatu behar da egindako kalkulu konputazionalak erakusten dutela eraldaketaren etapa mugatzailea ziklobutanolaren loturaren migrazioa dela ziklopentanona sortzeko.

Bestalde, frogatu da halofuntzionalizazio-erreakzioa aplikagarria izan daitekeela erreakzio transanularretan, eta poliziklo funtzionalizatuta sortzeko aukera ematen duela, gainaldeko topoisomerasa inhibitzen duten produktu bioaktiboetatik eratorriak. Zehazki, haloaminazio transanularreko erreakzio baten bidez, Z konfigurazioko olefina duten tamaina ertaineko aminozikloetan, lortu da Rosettacina izeneko produktu naturala sintetizatu da. Gainera, E konfigurazioa duten tamaina ertaineko beste zikloalkeno batzuk erabiltzeak egitura tetrazikliko ugari zuzenean eskuratzea ahalbidetu du.



## ÍNDICE

### Capítulo 1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN. Halofuncionalización de alquenos.....	5
1.1. Aspectos mecanísticos.....	5
1.2. Halofuncionalización enantioselectiva.....	14
2. ANTECEDENTES DE GRUPO.....	18
3. OBJETIVOS GENERALES.....	25

### Capítulo 2. Desimetrización enantioselectiva de ciclobutanoles

1. INTRODUCCION.....	31
1.1. Características Estructurales de los Ciclobutanoles.....	31
1.2. Reacciones de Expansión de Ciclobutanoles.....	33
1.2.1. Reacciones de expansión de 1-alquencilclobutan-1-oles enantioselectivas.....	40
1.2.1.1. Catálisis con catalizadores metálicos.....	41
1.2.1.2. Catálisis con organocatalizadores.....	48
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.....	62
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	65
3.1. Viabilidad de la reacción.....	65
3.2. Optimización de la reacción.....	68
3.3. Alcance y limitaciones.....	78
3.4. Aspectos mecanísticos.....	85
4. CONCLUSIONES.....	100

### Capítulo 3. Síntesis de isoquinolinonas mediante una reacción transanular

1. INTRODUCCIÓN.....	104
1.1. Reacciones de haloaminociclación enantioselectiva.....	104
1.1.1. Catálisis bifuncional.....	104
1.1.2. Catálisis de transferencia de fase.....	113
1.1.3. Catálisis con bases de Lewis.....	118

1.1.4. Catálisis con ácidos de Lewis.....	121
1.2. Reacciones de haloaminación transanulares.....	124
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.....	129
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	132
3.1. Viabilidad de la reacción.....	132
3.2. Optimización de la reacción.....	134
3.3. Alcance y limitaciones.....	141
3.4. Aspectos estructurales de la lactama (E)-22a.....	157
4. CONCLUSIONES.....	163

#### Capítulo 4. Experimental

1. GENERAL METHODS AND MATERIALS.....	168
2. ENANTIOSELECTIVE DESYMMETRIZATION OF CYCLOBUTANOLS.....	170
2.1. Synthesis and characterization of starting materials <b>1a<sub>trans</sub></b> - <b>1n<sub>trans</sub></b> .....	170
2.2. Synthesis and characterization of products <b>3a</b> - <b>3n</b> .....	187
2.3. Synthesis and characterization of products <b>4a<sub>trans</sub></b> and <b>3a<sub>cis</sub></b> .....	198
2.4. Synthesis and characterization of catalysts <b>M(6)<sub>n</sub></b> .....	200
2.5. X-Ray analysis of product <b>3f</b> .....	203
3. ISOQUINOLINONES SYNTHESIS THROUGH A TRANSANULAR REACTION.....	208
3.1. Synthesis and characterization of starting materials <b>7a</b> - <b>7f</b> .....	208
3.2. Synthesis and characterization of products <b>13a</b> - <b>13f</b> .....	227
3.3. Synthesis and characterization of products, <b>14a</b> - <b>14f</b> .....	231
3.4. Synthesis and characterization of derivatized products, <b>15a</b> - <b>15f</b> .....	235
3.5. Synthesis and characterization of starting materials, (E)- <b>22a</b> -(E)- <b>22h</b> .....	239
3.6. Synthesis and characterization of products, <b>23a</b> - <b>23h</b> .....	261
3.7. Synthesis and characterization of product (Z)- <b>22</b> .....	267
3.8. Synthesis and characterization of products <b>29</b> , (-)- <b>31</b> , <b>32</b> and <b>33</b> .....	271

#### Anexo

Abreviaturas, siglas y acrónimos.....	275
---------------------------------------	-----



La numeración de las referencias, figuras, esquemas y tablas se ha reiniciado al comienzo de cada capítulo.



**1**



# 1

## INTRODUCCIÓN

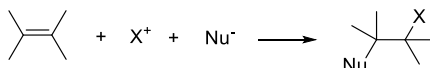
---

1.	INTRODUCCIÓN. Halofuncionalización de alquenos. ....	5
1.1.	Aspectos mecanísticos. ....	5
1.2.	Reacciones de halofuncionalización enantioselectivas. ....	14
2.	ANTECEDENTES DE GRUPO. ....	18
3.	OBJETIVOS GENERALES. ....	25



## 1. INTRODUCCIÓN. Halofuncionalización de alquenos.

La halofuncionalización electrófila de alquenos constituye una herramienta muy general para la difuncionalización de olefinas esto se refleja en la amplitud de ejemplos y revisiones que se encuentran en la bibliografía habiendo sido una estrategia empleada por los químicos desde principios del siglo XX.<sup>1</sup> Se trata de una aproximación que permite acceder a una gran variedad de moléculas de interés, ya sea por tratarse de intermedios halogenados fácilmente transformables en compuestos más complejos o bien por ser en sí mismas estructuras relevantes al formar parte del esqueleto de compuestos bioactivos.<sup>2</sup> Para que estas transformaciones tengan lugar se precisa de una fuente halogenante electrófila, así como de un nucleófilo (presente en la estructura o externa a ella) cuya reacción con el alqueno proporcione el correspondiente producto 1,2-difuncionalizado.



**Esquema 1.1.** Representación general de las reacciones de halofuncionalización electrófila de alquenos.

### 1.1. Aspectos mecanísticos.

Clásicamente, se ha considerado que la transformación tiene lugar por pasos, implicando una primera interacción del halógeno electrofílico con el sistema  $\pi$  de la olefina formando el ion halonio cíclico o haliranio.<sup>3</sup> La posterior adición nucleófila *anti* sobre el ciclo formado genera compuestos 1,2-*anti* de manera diastereoespecífica en la que la configuración *Z* o *E* del precursor olefínico condicionará la estereoquímica del producto final (Esquema 1.2).<sup>4</sup> En lo que a la regioselectividad se refiere, esta adición del nucleófilo suele suceder preferentemente sobre el carbono más sustituido del ion haliranio, tipo Markovnikov, debido a la estabilización de la densidad de carga positiva sobre el carbono más sustituido, tanto en reacciones intermoleculares como intramoleculares. No obstante,

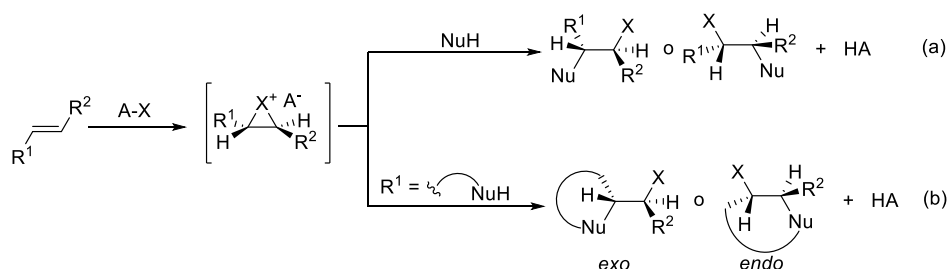
<sup>1</sup> Ejemplos seleccionados de reacciones intramoleculares de halofuncionalización: a) Poutsma, M. L.; Kartch, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6595-6604. b) Merritt, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 609-612. c) Rolston, J. H.; Yates, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1477-1483. d) Sisti, A. J.; Meyers, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4431-4435. e) Masuda, H.; Takase, K.; Nishio, M.; Hasegawa, A.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5550-5555. Ejemplos seleccionados de revisiones de halociclaciones intramoleculares: f) Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197. g) Paquette, L. A.; Crouse, G. D.; Sharma, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3972-3974. h) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408. i) Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681-13736.

<sup>2</sup> Landry, M. L.; Burns, N. Z. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1260-1271.

<sup>3</sup> IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

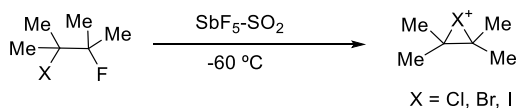
<sup>4</sup> Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938 – 10953.

en estas últimas adiciones también se debe de tener en cuenta las reglas de Baldwin que indicará la generación de ciclos tipo *endo* o *exo*, dependiendo del tipo de sustrato empleado.



**Esquema 1.2.** Mecanismo clásico de halofuncionalización de alquenos mediante formación de ion haliranio de forma intermolecular (a) e intramolecular (b)

El mecanismo clásico de halofuncionalización de alquenos mediante formación del ion haliranio ha sido ampliamente estudiado y corroborado mediante observaciones del intermedio propuesto. Así, en 1967 Olah y colaboradores observaron la formación de los iones haliranios por primera vez mediante RMN-<sup>1</sup>H al tratar diferentes dihaluros vecinales con pentafluoruro de antimonio en dióxido de azufre a baja temperatura sintetizando los correspondientes haliranios derivados de cloro, bromo y yodo (Esquema 1.3).<sup>5</sup>



**Esquema 1.3.** Primeras observaciones de iones haliranio.

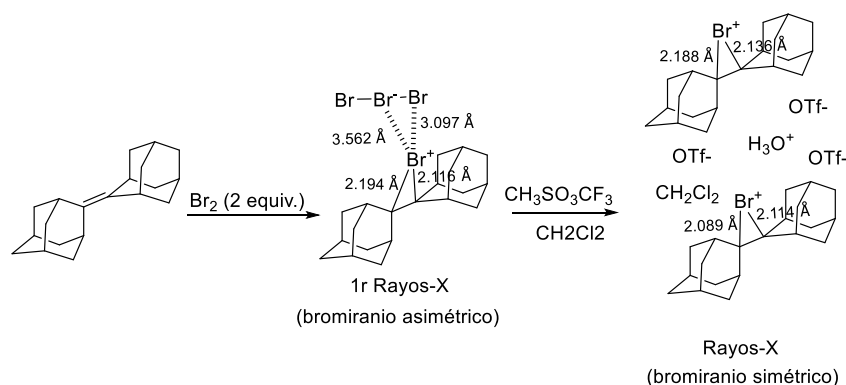
Un año después, Wynberg y colaboradores pudieron aislar el correspondiente bromiranio derivado del adamantilidenadamantano (Ad=Ad) y analizarlo mediante técnicas básicas como análisis elemental y espectrometría de masas. Al tratar la olefina con dos equivalentes de bromo se observó la formación de un sólido insoluble amarillo, que resultó ser suficientemente estable a temperatura ambiente, determinando que su masa molecular y su estructura era la correspondiente a  $[\text{Ad}_2\text{Br}]^+\text{Br}_3^-$ .<sup>6</sup> Posteriormente, en 1985, Brown y colaboradores obtuvieron mediante Rayos X la primera imagen del ion bromiranio correspondiente a la estructura previamente aislada,  $[\text{Ad}_2\text{Br}]^+\text{Br}_3^-$ , observando un anillo de tres miembros asimétrico con distancias de enlace C-Br de 2.116 Å y 2.194 Å y ángulos internos del anillo correspondientes con 40.6° para C-Br-C y 72.5° y 66.9° para Br-C-C debido

<sup>5</sup> a) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 947-953. b) Olah, G. A.; Bollinger, J. M.; Brinich, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2587-2594. c) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4744-4752.

<sup>6</sup> Strating, J.; Wieringa, J. H.; Wynberg H. *Chem. Comm.* **1969**, 907-908.



a la interacción con la molécula de  $\text{Br}_3^-$ .<sup>7</sup> Más tarde, en 1994, los mismos autores cristalizaron y analizaron por rayos X las estructuras correspondientes al ion bromiranio y yodiranio de adamantilidenadamantano, esta vez con el ion triflato como contraión, observando en ambos casos estructuras del ciclo de tres miembros simétricas. En el caso de la formación del bromiranio se pudieron observar dos tipos de iones bromiranio simétricos dentro de una misma celda de cristalización diferenciándose entre ellos por tener distancias de enlace C-Br ligeramente diferentes (Esquema 1.4).<sup>8</sup> Se determinaron así las primeras evidencias científicas de que el ion halonio cíclico era el intermedio en las halofuncionalizaciones tal y como postularon en 1937 Roberts y Kimball<sup>9</sup>.



**Esquema 1.4** Evidencias del ion bromiranio observadas por los grupos dirigidos por Wynberg y Brown.

Aunque se han detectado iones haliranio con átomos de halógeno distintos al bromo se ha de destacar que no todos ellos presentan la misma estabilidad química. Concretamente ésta está relacionada con el tamaño del átomo de halógeno, ya que cuanto mayor volumen tenga éste, mejor podrá soportar la carga positiva sobre el halógeno sin que recaiga sobre los átomos de carbono.<sup>2c</sup> En este sentido, el átomo de yodo es el que forma iones haliranio más estables seguido del átomo de bromo y el de cloro mientras que el átomo de flúor, tan pequeño y electronegativo no es capaz de formarlos.<sup>5</sup>

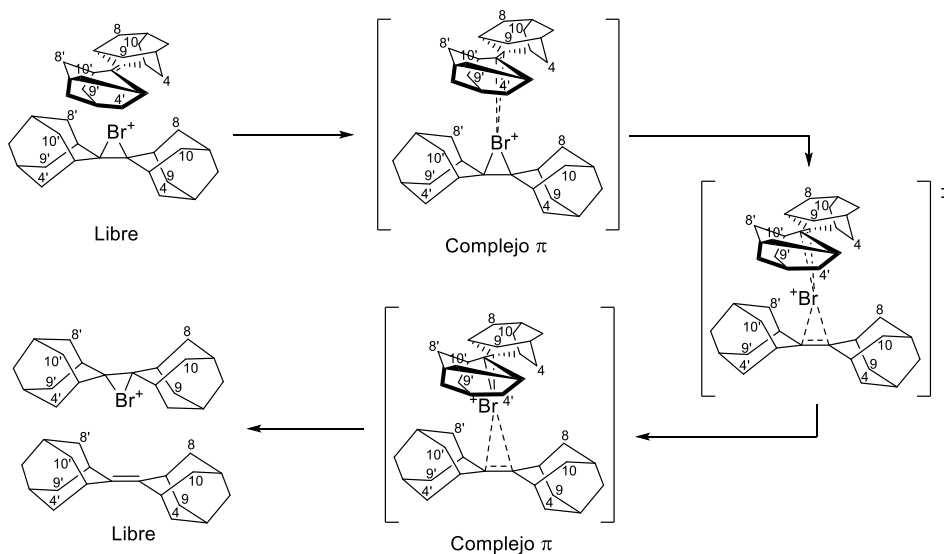
Por otro lado, Brown y colaboradores en un trabajo realizado en 1994 monitorizaron las correspondientes sales de bromiranio y yodiranio del adamantilidenadamantano por RMN-<sup>13</sup>C observando coalescencia de los átomos de carbono C<sub>8</sub>, C<sub>8'</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>10'</sub> y C<sub>4</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>9</sub>,

<sup>7</sup> Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4504-4508.

<sup>8</sup> Brown, R. S.; Nagorski, R. W.; Bennet, A. J.; McClung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2448-2456.

<sup>9</sup> Roberts, I.; Kimball, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947-948.

C 9' que se mostraban diferentes en la sal de bromonio, pero equivalentes en la olefina, permitiendo establecer que el ion halonio cíclico sufría inversión mediante intercambio entre olefinas por la formación de complejos tipo  $\pi$  (Esquema 1.5).<sup>8</sup>



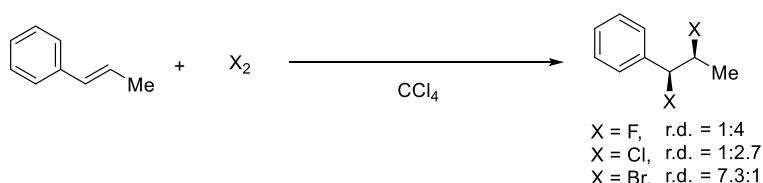
Esquema 1.5. Intercambio de bromirano entre olefinas.

Debido a la dependencia existente entre la estabilidad del ion halirano con el halógeno empleado, a finales del siglo XX diferentes autores llegaron a la conclusión de que la especie intermedia implicada en las reacciones de halofuncionalización estaba mejor descrita como un equilibrio entre los correspondientes  $\beta$ -halocarboaniones y el ion halirano cíclico, en caso de existir. Así, la naturaleza del halógeno y la estructura de la olefina implicada en cada caso determinará el desplazamiento de dicho equilibrio; si la carga positiva recae sobre el halógeno se formará el ion halirano, pero si recae sobre el carbono de la olefina principalmente debido a los sustituyentes de la misma se formará el  $\beta$ -halocarboanión tipo Markovnikov con posterior adición del nucleófilo.<sup>10</sup>

Para demostrar este hecho, Schneider y colaboradores llevaron a cabo la adición de bromo sobre (*E*)-prop-1-en-1-ilbenceno y compararon esta reacción con otras adiciones electrófilas encontradas en la literatura, observando que conforme iba aumentando el

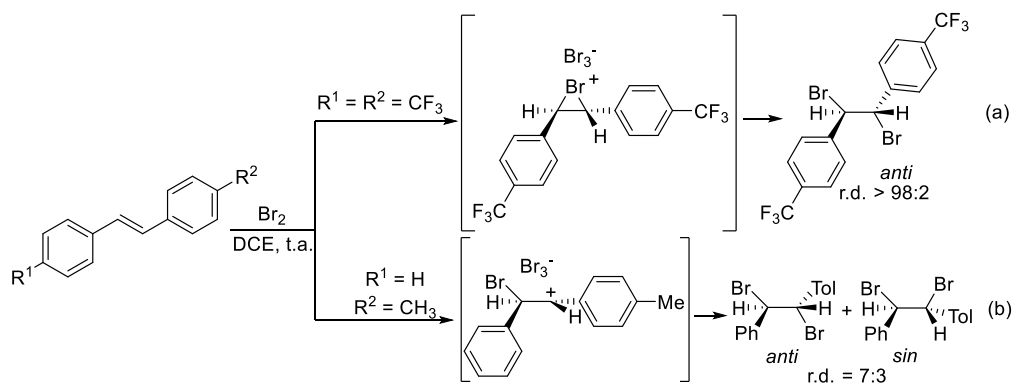
<sup>10</sup> Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Brown, R. S.; Slobolcak-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8012-8016.

tamaño del átomo de halógeno empleado la cantidad de producto derivado de la adición *cis* iba disminuyendo, tal y como se muestra en el Esquema 1.6.<sup>11</sup>



**Esquema 1.6.** Influencia del halógeno en el mecanismo de halofuncionalización.

Adicionalmente, Bellucci y colaboradores ilustraron el desplazamiento de este equilibrio en función de la naturaleza electrónica de la olefina empleada. En el Esquema 1.7 se observa que la diastereoselectividad de la reacción de bromofuncionalización de *trans*-estilbenos va unida al patrón de sustitución de los grupos aromáticos ya que al emplear grupos electrón atractores la carga positiva está mayormente repartida en el halógeno formando un intermedio cíclico que conlleva la adición *anti* del nucleófilo y por tanto a un proceso diastereoespecífico (Esquema 1.7, a). Sin embargo, al introducir grupos electrón dadores que pueden estabilizar la carga positiva sobre el carbono, se observa una mezcla de los productos correspondientes de la adición *anti* y *sin* del nucleófilo indicando que el intermedio de reacción es total o parcialmente carbocatiónico (Esquema 1.7, b).<sup>11</sup>

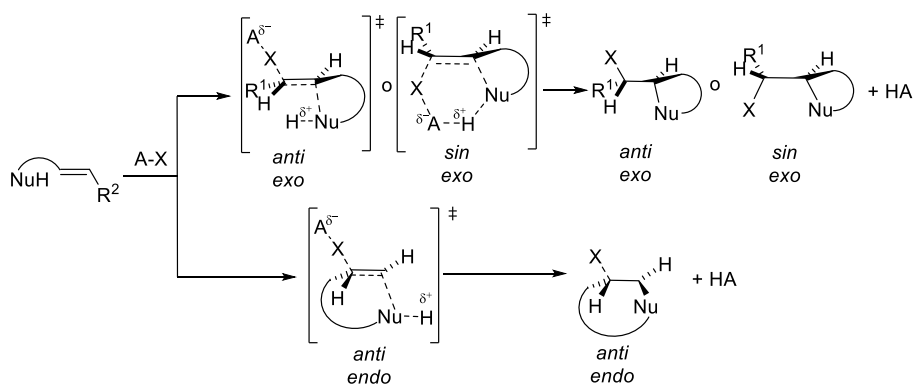


**Esquema 1.7.** Influencia del sustrato en el mecanismo de halofuncionalización.

Un tercer mecanismo compatible con los anteriores es aquel que propone la asistencia anquimérica de un nucleófilo durante el proceso de adición mediante un mecanismo concertado en el que la olefina, el nucleófilo y el ion halonio se preorganizan en

<sup>11</sup> Fahey, R. C.; Schneider, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4429-4434.

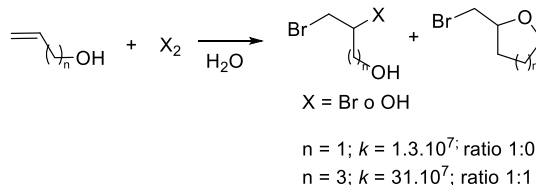
el estado de transición a través de un proceso trimolecular  $Ad_E3$  (Esquema 1.8). Esta teoría se fundamentó en el aumento de la energía del orbital HOMO de la olefina debido a la asociación con un nucleófilo provocando así un aumento de la nucleofilia del doble enlace. Como se observa en el Esquema 1.8, la reacción de halofuncionalización de alquenos de forma concertada transcurre en una única etapa dando lugar bien a productos de adición *anti* o *sin*. Esta diastereoselectividad dependerá de la preorganización del nucleófilo con la fuente halogenante en el estado de transición, observándose mayormente la adición tipo *anti* debido al incremento energético en el estado de transición que supone la adición *sin* a medida que el ion halenio aumenta el tamaño. Además, la adición sobre la olefina puede realizarse de forma *endo* o *exo* de acuerdo con las reglas de Baldwin.



**Esquema 1.8.** Mecanismo de halofuncionalización de alquenos de forma concertada.

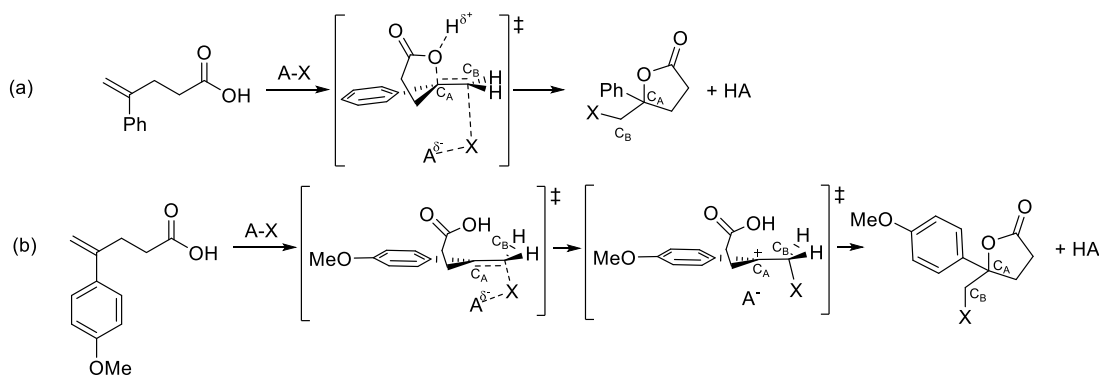
Williams y colaboradores en los años 70 ya proponían este mecanismo mediante la participación de hidroxilos vecinales en procesos de bromación y yodación de olefinas sustituidas con cadenas laterales que contenían este tipo de sustituyentes. En este estudio los autores observaron que cuando la cadena alquílica era corta únicamente se generaba el producto abierto, mientras que al alargar la cadena se obtenían mezcla de productos abierto y cíclico con un aumento considerable de la velocidad de la reacción conforme se iba alargando la cadena alquílica y el hidroxilo era capaz de asistir el proceso (Esquema 1.9).<sup>12</sup>

<sup>12</sup> a) Williams, D. L. H.; Bienvenüe-Goetz, E.; Dubois, J. E. *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 517-522. b) Bienvenüe-Goetz, E.; Dubois, J. E.; Pearson, D. W.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1275-1278.



**Esquema 1.9.** Relación entre sustrato, velocidad de reacción y producto formado en una reacción de halofuncionalización.

Casi cuatro décadas después, los grupos de investigación dirigidos por Borhan<sup>13</sup> y Denmark<sup>14</sup> estudiaron con más detalle este mecanismo. Así, Borhan y colaboradores tras estudiar la reacción de halolactonización mediante un estudio de efecto isotópico cinético (KIE) demostraron que en el estado de transición del mecanismo Ad<sub>E</sub>2 el nucleófilo se encuentra más cerca de la olefina que el ion halenio de forma que el carbono donde se adiciona el nucleófilo, C<sub>A</sub>, sufre mayor grado de rehibridación que el otro carbono olefínico, C<sub>B</sub> (Esquema 1.10, a). Así, al emplear una olefina con un sustituyente de carácter electrón dador por resonancia solo pudieron observar efecto cinético en el carbono donde se unía el halógeno, C<sub>B</sub>, transcurriendo la reacción por tanto en dos pasos y siendo la halogenación el paso determinante de la reacción (Esquema 1.10, b). No obstante, de nuevo pudieron comprobar la dependencia existente entre el mecanismo y el sustrato empleado. En este estudio los autores determinaron que la velocidad de reacción era dependiente de la naturaleza del nucleófilo interno, ya que al aumentar su nucleofilia, aumentaba la velocidad de reacción.

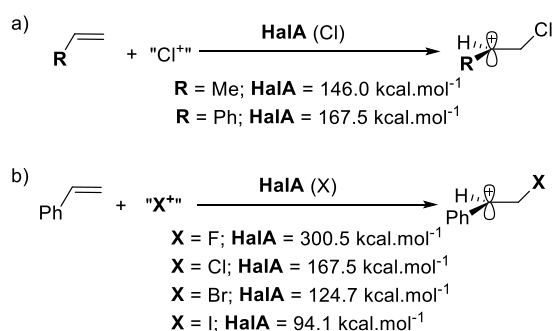


**Esquema 1.10.** Mecanismo Ad<sub>E</sub>2 vs formación de β-halocarbocatión

<sup>13</sup> Ashtekar, K. D.; Vetticatt, M.; Yousefi, R.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8114-8119.

<sup>14</sup> Denmark, S. E.; Ryabchuk, P.; Burk, M. T.; Gilbert, B. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10411-10423.

Para que el proceso de halofuncionalización de la olefina tenga lugar, independientemente del mecanismo que gobierne la reacción, debe ocurrir una transferencia del ion halenio desde la fuente halogenante a la olefina que corresponda y esta debe estar favorecida energéticamente. Jackson y colaboradores establecieron un método para cuantificar este proceso a través de la escala de afinidad de Halenio (HalA) que establece el cambio de energía que sufre una base de Lewis dada al unirse a un ion halenio.<sup>15</sup> La tendencia que los autores encontraron fue que la afinidad de una olefina por un halógeno aumentaba conforme aumentaba la estabilidad del ion haloalquilcarbenio formado (Esquema 1.11, a). Así, también determinaron que al aumentar el tamaño del halógeno, mayor afinidad tenía una olefina por éste (Esquema 1.11, b).



**Esquema 1.11** Afinidades de halógeno relativas a olefinas.

Por tanto, para que una halofuncionalización tenga lugar, la afinidad entre halenio y olefina debe ser mayor a la afinidad entre halenio y la fuente halogenante empleada. Las halofuncionalizaciones no siempre ocurren de forma espontánea y es por ello que el empleo de catalizadores es necesario para llevarlas a cabo. Estos catalizadores pueden ser ácidos o bases de Lewis, así como ácidos de Brønsted que aumentan la electrofilia del halógeno y catalizadores de transferencia de fase que facilitan la migración de la fuente halogenante desde una fase acuosa o sólida a la fase orgánica

En cuanto a las fuentes halogenantes empleadas en las reacciones de halofuncionalización, existen numerosos compuestos con diferentes estructuras y diversa naturaleza electrónica (Figura 1.1). En este aspecto, lo más habitual es recurrir al uso de reactivos en los que el propio entorno químico del átomo de halógeno da lugar a una densidad de carga positiva inherente al mismo, tal y como ocurre, por ejemplo, en las amidas, hidantoinas o sulfonamidas *N*-halogenadas (Figura 1.1, a). No obstante, en otras estructuras,

<sup>15</sup> Ashtekar, K. D.; Marzijarani, S. N.; Jagannathan, A.; Holmes, D.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13355–13362.

la separación de cargas es incluso mayor y los halógenos se encuentran en forma catiónica (Figura 1.1, b), destacando así los reactivos de tipo  $X(\text{amina})_2A$  o los compuestos iónicos derivados del DABCO. La densidad de carga positiva también puede, sin embargo, generarse *in situ* mediante la creación de un momento dipolar instantáneo inducido por el entorno que da lugar a cargas parciales sobre cada uno de los átomos de un enlace no polarizado, siendo este el caso de las moléculas diatómicas de  $I_2$ ,  $Br_2$  y  $Cl_2$  (Figura 1.1, c). Además, cabe mencionar que también se han empleado precursores de la correspondiente fuente halogenante que dan lugar a la formación *in situ* del agente electrofílico, mediante una transformación previa de los mismos en el propio medio de reacción.<sup>16</sup>

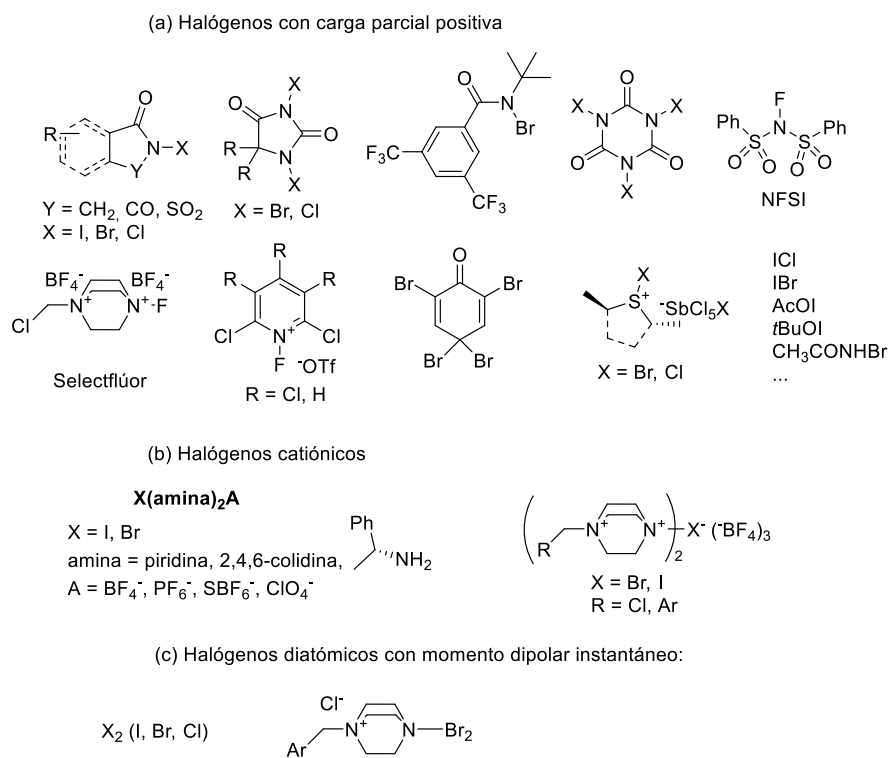


Figura 1.1. Selección de agentes halogenantes empleados en reacciones de halofuncionalización.

En resumen, la halofuncionalización de olefinas es un proceso dependiente tanto del sustrato empleado como de la fuente halogenante, ocurre mediante una adición tipo

<sup>16</sup> Véase por ejemplo la adición de un reactivo de yodo hipervalente para generar la fuente electrofílica de cloro al emplear cloruro de piridinio como precursor: Ngatimin, M.; Gartshore, C. J.; Kindler, J. P.; Naidu, S.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6008-6011.

Markovnikov y en algunos casos es necesario el empleo de catalizadores para llevarlos a cabo a través de tres posibles mecanismos: (a) el mecanismo clásico basado en la formación de un intermedio ion haliranio y posterior adición nucleófila *anti*, (b) la adición de un ion halenio sobre la olefina generando un intermedio  $\beta$ -halocarbenio al que posteriormente se adicionará el nucleófilo tanto de forma *sin* como *anti* y, por último, (c) un mecanismo concertado  $Ad_E3$  en que están involucrados la olefina, el nucleófilo y el ion halenio y la adición puede suceder tanto de forma *anti* como *sin*. Los tres mecanismos son compatibles y dependerán tanto del sustrato como del ion halenio empleado.

## 1.2. Reacciones de halofuncionalización enantioselectivas.

A la hora de acceder a productos de halofuncionalización enantioenriquecidos, la estrategia más habitual consiste en llevar a cabo transformaciones diastereoselectivas sobre precursores enantiopuros, en las cuales la inducción asimétrica interna ejercida por el propio sustrato es la responsable del control estereoquímico.<sup>17</sup> En este sentido, la configuración absoluta de los dos nuevos estereocentros formados vendrá determinada por los elementos quirales presentes en el mismo. No obstante, en las últimas décadas se han desarrollado diferentes metodologías catalíticas enantioselectivas de halofuncionalización, que permiten acceder a compuestos halofuncionalizados partiendo de sustratos aquirales.<sup>18</sup>

Para llevar a cabo una halofuncionalización enantioselectiva, el catalizador debe ser capaz de bloquear una de las caras del alqueno para que la halogenación transcurra únicamente por una de ellas. En el mecanismo que implica la formación de un  $\beta$ -halocarbenio como intermedio, éste se genera de forma enantiopura, lo mismo ocurre con el mecanismo concertado  $Ad_E3$  y  $Ad_E2$  en los que de forma concertada se produce la adición del halógeno y el nucleófilo de forma enantioselectiva. En el caso del mecanismo que implica la generación de un ion haliranio, este debe de formarse también únicamente por una de las caras de la olefina. En las reacciones que ocurren mediante este tipo de mecanismo se debe tener en cuenta el proceso de intercambio entre olefinas observado por Brown, (Esquema 1.5) ya que este proceso supone la inversión de la configuración del ion cíclico de tres miembros y con ello la racemización del proceso.

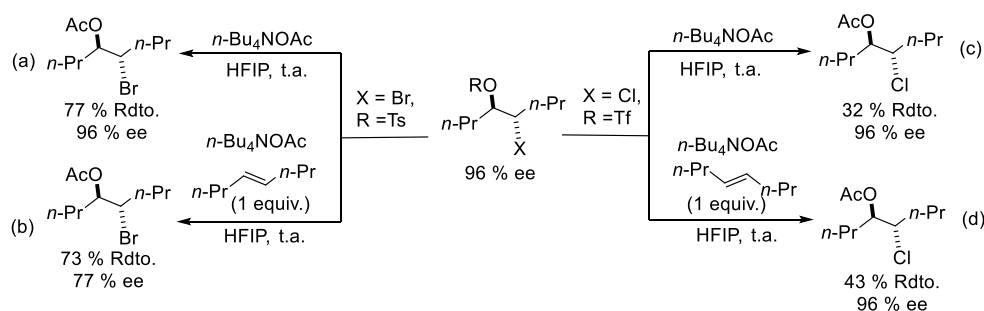
De hecho, la transferencia del ion haliranio enantiopuro entre olefinas fue estudiada en 2010 por Denmark y colaboradores que observaron que, mientras que existía retención

<sup>17</sup> a) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27-40. b) Rodríguez, J.; Dulcère, J.P. *Synthesis* **1993**, 1177-1205.

<sup>18</sup> a) Schörgenhumer, J.; Tiffner, M.; Waser, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1753-1769. b) Chen, J.; Zhou, L. *Synthesis*, **2014**, *46*, 0586-0595. c) Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333-2343. d) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938-10953.



completa de quiralidad en un producto bromofuncionalizado que fue sometido a solvólisis, ésta se degradaba al introducir en el medio una olefina de competencia (Esquema 1.12, a y b). También observaron que el correspondiente compuesto con cloro no sufría la degeneración del exceso enantiomérico (Esquema 1.12, c y d). Por ello establecieron que la formación de haliranos enantiopuros es posible siempre que la competencia entre el ataque nucleófilo y la transferencia de halonio entre olefinas esté controlada.<sup>19</sup>



**Esquema 1.12.** Reacción de solvólisis y competencia entre olefinas.

Por tanto, para que se pueda llevar a cabo una reacción de halofuncionalización enantioselectiva el catalizador debe diferenciar las caras de la olefina generando un intermedio halogenado enantiopuro, además debe ser capaz de inhibir el proceso de racemización del intermedio, así como promover la adición rápida del nucleófilo antes de que ocurra la transferencia de ion halirano entre olefinas.

En las últimas décadas se han desarrollado una gran variedad de reacciones de halofuncionalización enantioselectivas que engloban reacciones de halofuncionalización intramolecular empleando nucleófilos externos carbonados<sup>20</sup>, oxigenados<sup>21</sup>, nitrogenados<sup>22</sup> o realizando una dihalogenación<sup>23</sup> (Esquema 1.13, a). Además de reacciones de halofuncionalización intramolecular que se pueden agrupar en dos categorías, por un lado se situarían las halociclaciones mediante las cuales se halógena el alqueno y un nucleófilo, oxigenado, nitrogenado o carbonado, presente en la estructura se adiciona formando un ciclo (Esquema 1.13, b.1) o las reacciones de halogenación y reagrupamiento semipinacolínico

<sup>19</sup> Denmark, E. S.; Burk, M. T.; Hoover, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232–1233.

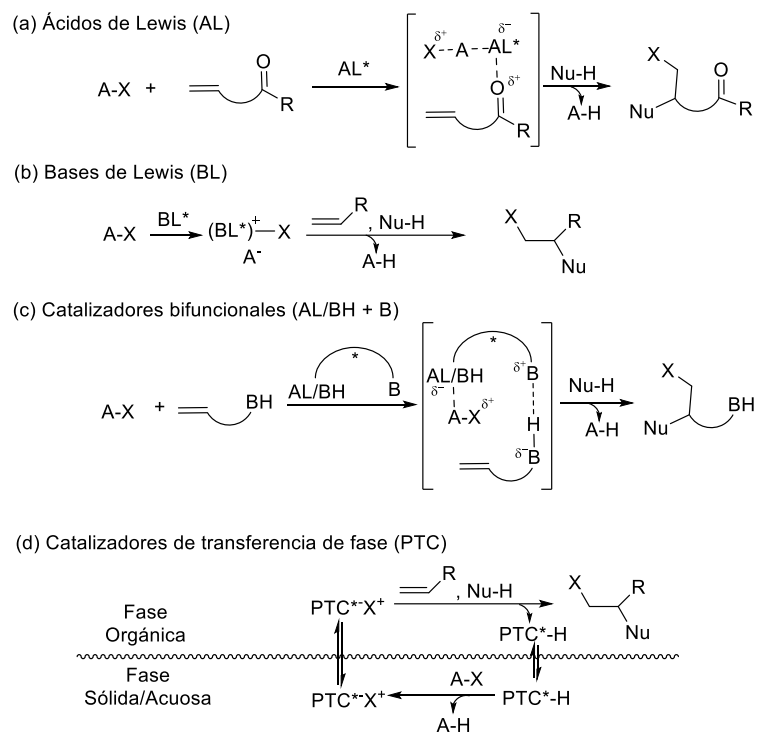
<sup>20</sup> a) Inoue, T.; Kitagawa, O.; Ochiai, O.; Shiro, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron, Lett.* **1995**, *36*, 9333–9336. b) Inoue, T.; Kitagawa, O.; Saito, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7384–7389. c) Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460–1463. d) Cao, Q.; Luo, J.; Zhao, X. *Angew. Chem. Eur. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1315–1319.

<sup>21</sup> Zheng, S.; Schienebeck, C. M.; Zhang, W.; Wang, H.Y.; Tang, W. *Asian. J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 366–376.

<sup>22</sup> a) Kawato, Y.; Hamashima, Y. *Synlett*, **2018**, *29*, 1257–1271. b) Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Synlett*, **2014**, *25*, 0163–0169.

<sup>23</sup> Bock, J.; Guria, S.; Wedek, V.; Hennecke, U. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4517–4530.





**Esquema 1.14.** Modos de activación más habituales en reacciones de halofuncionalización.

## 2. ANTECEDENTES DE GRUPO.

La línea de investigación de nuestro grupo de investigación se ha centrado en desarrollar nuevas transformaciones asimétricas y sus aplicaciones a la síntesis de nuevos esqueletos quirales y productos naturales. En un primer momento estas transformaciones asimétricas se desarrollaron empleando auxiliares quirales<sup>24</sup> para inducir enantiocontrol y desde la pasada década la contribución en el ámbito de la organocatálisis ha sido remarcable. La aminocatálisis ha sido una de las líneas de investigación más desarrolladas con un gran número de publicaciones en esta área.<sup>25</sup> Sin embargo, en los últimos años se han investigado otros modos de activación como el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos<sup>26</sup>, catálisis con fosfinas,<sup>27</sup> así como el empleo de catalizadores no covalentes<sup>28</sup> tanto bases de Lewis como catalizadores bifuncionales.

Durante los últimos años, el grupo de investigación se ha centrado en la aplicación de los distintos tipos de catálisis enantioselectiva nombrada anteriormente para desarrollar nuevas transformaciones asimétricas aprovechando la liberación de la tensión anular. En este sentido, por un lado, los carbo- y heterociclos de tres y cuatro miembros poseen tensión anular que puede ser empleada para llevar a cabo transformaciones como apertura de anillo dando lugar a intermedios funcionalizados capaces de experimentar reacciones químicas dando productos enantioenriquecidos (Esquema 1.15, a). Mientras que, los carbo- y heterociclos de tamaño medio y grande permiten llevar a cabo reacciones transanulares siempre que estén adecuadamente funcionalizados ya que poseen también tensión anular (Esquema 1.15, b).

---

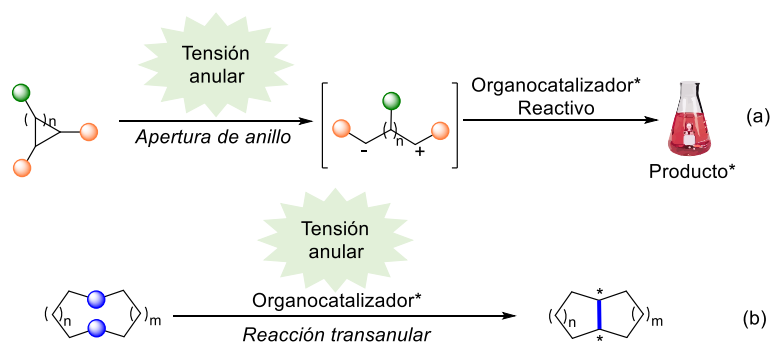
<sup>24</sup> a) Ocejo, M.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 460-470. b) Ocejo, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4404-4407. c) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763-7772.

<sup>25</sup> a) Prieto, L.; Talavera, G.; Uria, U.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2145-2148. b) Talavera, G.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104-4107. c) Uria, U.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 336-339. d) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168-5170. e) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2509-2511. f) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135-6138.

<sup>26</sup> Sánchez-Díez, E.; Fernández, M.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8384-8388.

<sup>27</sup> Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9495-9499.

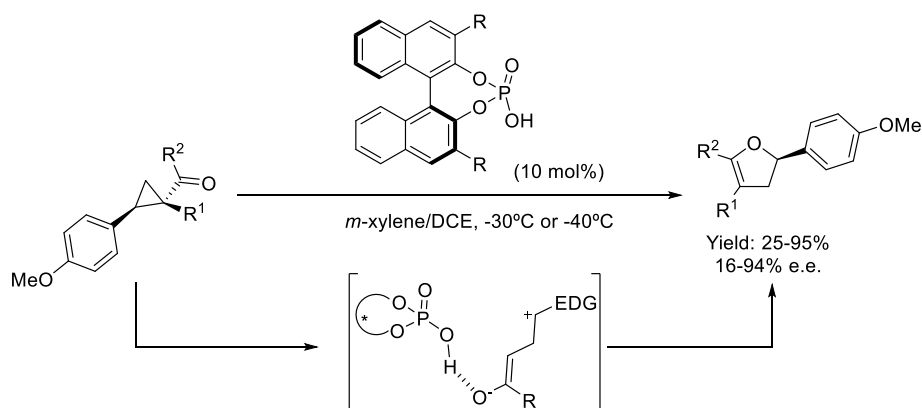
<sup>28</sup> a) Zabaleta, N.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8905-9808. b) Villar, L.; Uria, U.; Martínez, J. I.; Prieto, L.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535-10538. c) Martínez, J. I.; Villar, L.; Uria, U.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Vicario, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3627-3648.



**Esquema 1.15.** Uso de la tensión anular para promover transformaciones organocatalíticas.

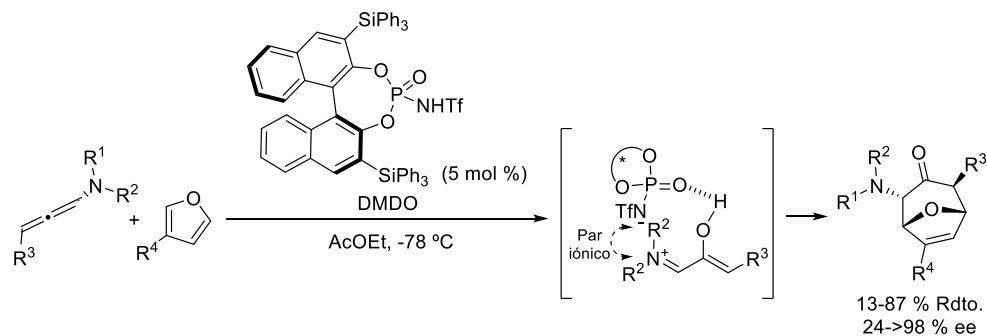
En lo que respecta al primer tipo de procesos, nuestro grupo de investigación ha desarrollado numerosas transformaciones enantioselectivas implicando ciclos de tamaño pequeño empleando tanto organocatalizadores covalentes como no covalentes con excelentes resultados. En este último caso, los ácidos de Brønsted quirales han resultado ser muy eficientes para llevar a cabo transformaciones con estos tipos de sustratos. Un ejemplo representativo es el realizado en 2018 en el cual el empleo de ciclopropanos con sustituyentes electrón dados y aceptores junto con un ácido fosfórico quiral dio lugar a un reagrupamiento tipo Cloke-Wilson proporcionando 2,3-dihidrofuranos enantioenriquecidos con rendimientos y enantioselectividades de bajas a excelentes (Esquema 1.16).<sup>29</sup> El ciclopropano mediante la acción del ácido fosfórico quiral derivado del BINOL sufría apertura del ciclo generando una cadena alquílica abierta que interaccionaba con el catalizador quiral mediante par iónico y posteriormente ciclaba para dar lugar a los 2,3-dihidrofuranos correspondientes.

<sup>29</sup> Ortega, A.; Manzano, R.; Uria, M; Carrillo, L.; Reyes, E.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8225-8229.



**Esquema 1.16.** Reagrupamiento de Cloke-Wilson mediante la apertura de un ciclopropano catalizada por ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL.

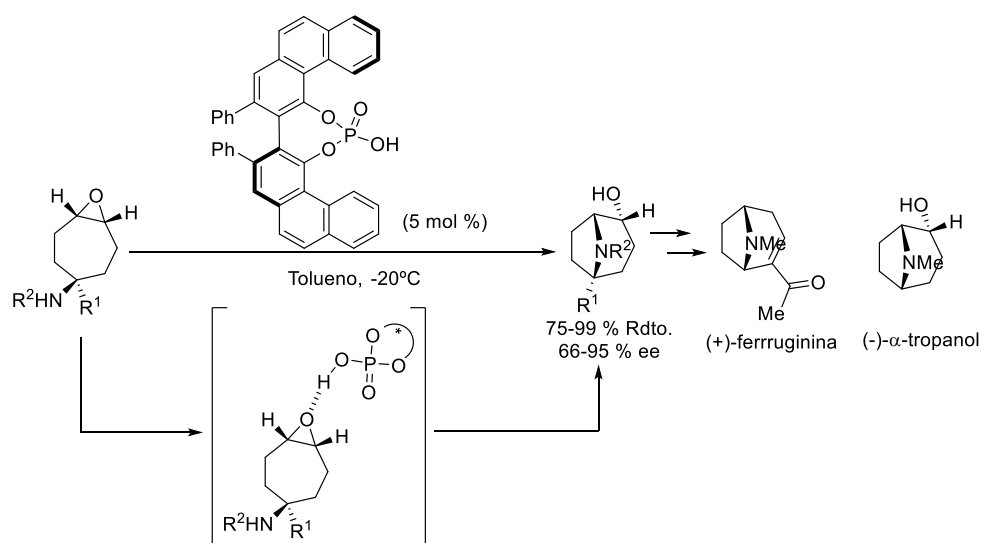
Este tipo de catálisis también se ha empleado para la síntesis de 8-oxabicyclo[3.2.1]octano de forma enantioselectiva mediante una reacción de cicloadición (4+3) entre furanos y cationes oxalílicos (Esquema 1.17).<sup>30</sup> El catión oxalílico es el intermedio de la reacción y se genera *in situ* mediante la epoxidación de alenamida y posterior apertura del anillo de oxirano generado por la acción de una sulfonil fosoramida quiral derivada del BINOL. El catión oxalílico queda unido al catalizador mediante la formación de pares iónicos y posteriormente reaccionará con el furano, mediante una cicloadición generando el oxabicyclo correspondiente.



**Esquema 1.17.** Cicloadición (4+3) mediante la apertura de oxiranos catalizada por sulfonil fosoramida quiral derivada del BINOL.

<sup>30</sup> Villar, L.; Uria, U.; Martínez, J.; Prieto, L.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535-10538.

En este ámbito, el empleo de epóxidos derivados de 1-aminociclohept-4-eno bajo catálisis con ácidos fosfóricos quirales dio lugar a una reacción pseudotransanular de apertura del anillo de oxirano implicando un proceso de desimetrización que dio lugar a 8-azabicyclo[3.2.1]octano con rendimientos y enantioselectividades de buenas a excelentes. Esta metodología se pudo aplicar para llevar a cabo la síntesis de (-)- $\alpha$ -tropanol y (+)-ferruginina (Esquema 2.18).<sup>31</sup>



**Esquema 1.18.** Reacción pseudotransanular catalizada por ácidos de Brønsted quirales.

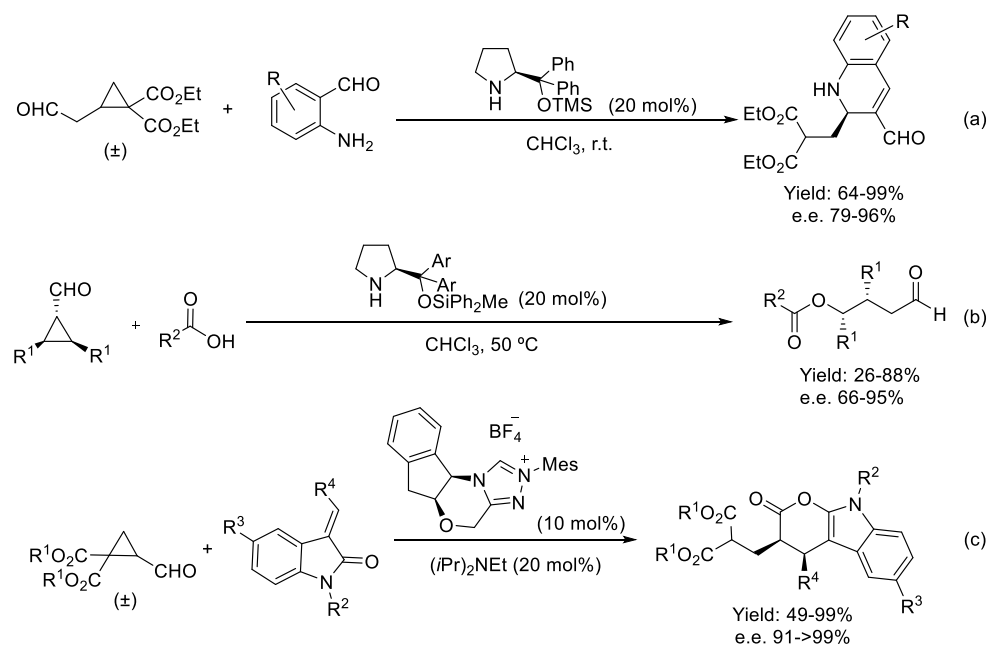
Por otra parte, los catalizadores quirales covalentes también han sido empleados para llevar a cabo transformaciones asimétricas en ciclos pequeños tensionados. Tal y como se observa en el Esquema 1.19, se han llevado a cabo tanto reacciones mediante aminocatálisis como una reacción en cascada aza-Michael/aldólica (Esquema 1.19, a)<sup>32</sup> y una apertura nucleofílica promovida por ácidos carboxílicos (Esquema 1.19, b),<sup>33</sup> así como también reacciones catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos como una cicloadición [4+2] asimétrica de ciclopropanos (Esquema 1.19, c),<sup>34</sup> permitiendo acceder a productos enantiopuros de interés.

<sup>31</sup> Rodríguez, S.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6780-6784.

<sup>32</sup> Sánchez-Díez, E.; Vesga, D. L.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1270-1273.

<sup>33</sup> Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8764-8767.

<sup>34</sup> Prieto, L.; Sánchez-Díez, E.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1678-1683.

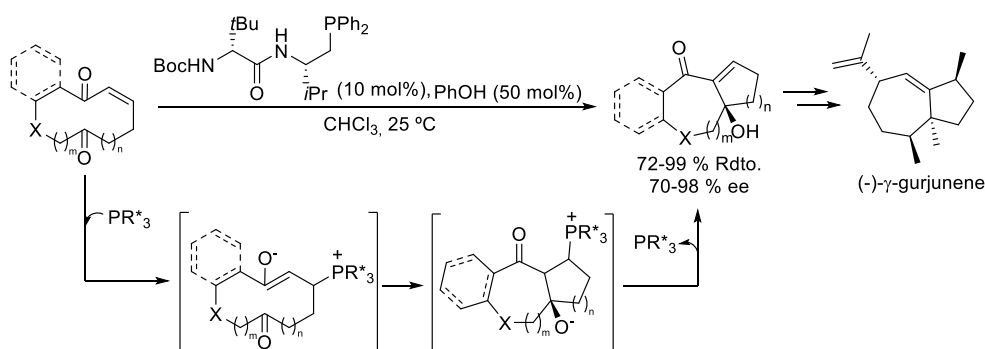


**Esquema 1.19.** (a) Apertura de anillo/aza-Michael/reacción aldólica asimétrica de ciclopropanos mediante aminocatálisis. (b) Apertura nucleofílica promovida por ácidos carboxílicos (c) Cicloadición [4+2] asimétrica de ciclopropanos mediante NHC.

Actualmente, nuestro grupo de investigación ha puesto el foco a ciclos tensionados de tamaño medio aprovechando la tensión inherente en éstos para llevar a cabo reacciones de funcionalización y contracción de anillo enantioselectivas. En este ámbito, en 2020, se publicó una reacción transanular tipo Morita-Baylis-Hillman catalizada por una fosfina quiral bifuncional que dio acceso a bicilos enantiopuros con rendimientos y excesos enantioméricos de buenos a excelentes (Esquema 1.20).<sup>35</sup> La reacción transcurre a través de la 1,4-adición de la fosfina quiral a la enona generando el enolato correspondiente y posterior reacción aldólica transanular enantioselectiva. Esta metodología permitió la síntesis del producto natural sesquiterpénico (-)- $\gamma$ -gurjunene.

<sup>35</sup> Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9495-9499.



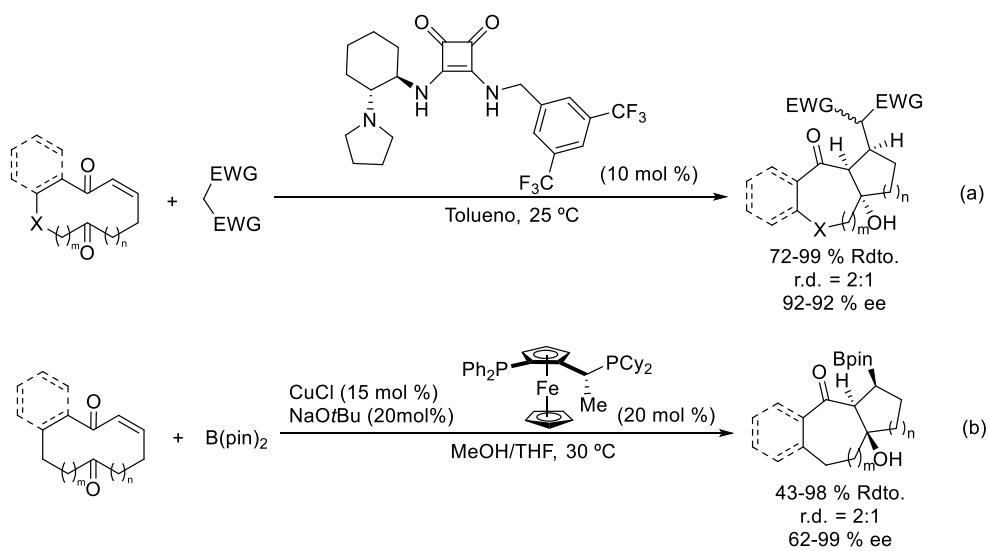


**Esquema 1.20.** Reacción transanular tipo Morita-Baylis-Hillman catalizada por una fosfina quiral bifuncional.

Este tipo de sustratos de tamaño medio se pudieron aplicar para llevar a cabo una reacción intermolecular con nucleófilos carbonados mediante catálisis bifuncional llevando a cabo una reacción en cascada tipo Michael/reacción transanular dando lugar a biciclo[5.4.0]undecanos sustituidos con rendimientos de buenos a excelentes, excelente enantiocontrol pero moderado diastereocontrol (Esquema 1.21, a);<sup>36</sup> así como para llevar a cabo una reacción borilativa transanular catalizada por Cu(I) en colaboración con el grupo de investigación de la Prof. Elena Fernández de la universidad Rovira i Virgili de Tarragona (Esquema 1.21, b).<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Mato, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Prieto, L.; Manzano, R.; Vicario, J. L. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 13149-13152.

<sup>37</sup> Sendra, J.; Manzano, R.; Reyes, .; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2100-2104.

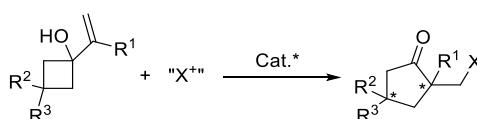


**Esquema 1.21.** (a) Reacción en cascada tipo Michael/reacción transanular catalizada por una escuaramida bifuncional. (b) Reacción borilativa transanular catalizada por Cu(I).

### 3. OBJETIVOS GENERALES.

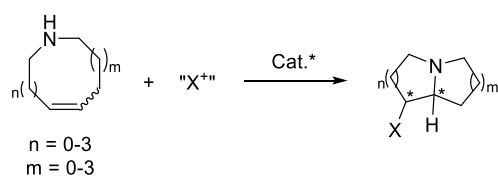
En línea con la actual actividad investigadora de nuestro grupo, este trabajo se ha orientado al estudio de nuevas metodologías sintéticas asimétricas dentro del campo de la organocatálisis. En concreto, teniendo en cuenta el elevado interés de las transformaciones que proporcionan estructuras complejas de manera directa y eficiente, y empleando la halofuncionalización como herramienta para desencadenar la reactividad deseada, la investigación se ha centrado en el estudio de reacciones de expansión de anillos pequeños y reacciones transanulares de anillos de tamaño medio.

Así pues, por un lado (**objetivo general 1**), se propone estudiar una reacción de halogenación y expansión de anillo de ciclobutanoles de forma enantioselectiva con objeto de acceder a ciclopentanonas con dos centros cuaternarios asimétricos (Esquema 1.22). Las estructuras obtenidas son interesantes desde el punto de vista sintético ya que cuentan con dos centros cuaternarios asimétricos difíciles de obtener por el impedimento que supone su inserción. Además, hasta el momento no existe una metodología sintética que permita la generación de ciclopentanonas con dos centros cuaternarios estereogénicos de forma enantioselectiva mediante un proceso de expansión estereocontrolada de ciclobutanoles.



**Esquema 1.22.** Reacción de halogenación y expansión de anillo de ciclobutanoles de forma enantioselectiva

Por otro lado (**objetivo general 2**), se propone llevar a cabo una reacción enantioselectiva de haloaminación transanular mediante el empleo de ácidos de Brønsted quirales con objeto de acceder a estructuras policíclicas (Esquema 1.23). Esta transformación resulta interesante ya que no se encuentra en la bibliografía ninguna reacción de haloaminación transanular enantioselectiva. Además, esta metodología permite obtener estructuras interesantes tanto desde el punto de vista biológico como sintético ya que se pueden obtener compuestos bioactivos, además de compuestos halogenados que pueden servir de intermedios sintéticos para llevar a cabo reacciones de acoplamiento.



**Esquema 1.23.** Reacción enantioselectiva de haloaminación transanular.

Asimismo, tal y como se ha comentado, se propone demostrar el potencial de las metodologías desarrolladas abordando la síntesis de diferentes compuestos bioactivos relacionados, empleando la reacción organocatalítica transanular como paso clave.

2



# 2

## DESIMETRIZACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE CICLOBUTANOS

---

1.	INTRODUCCIÓN .....	31
1.1.	Características Estructurales de los Ciclobutanos .....	31
1.2.	Reacciones de Expansión de Ciclobutanos .....	33
1.2.1.	Reacciones de expansión de 1-alquencilclobutan-1-oles enantioselectivas ..	40
1.2.1.1.	Catálisis con catalizadores metálicos. ....	41
1.2.1.2.	Catálisis con organocatalizadores. ....	48
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO. ....	62
3.	RESULTADO Y DISCUSIÓN.....	65
3.1.	Viabilidad de la reacción. ....	65
3.2.	Optimización de la reacción.....	68
3.3.	Alcance y limitaciones .....	78
3.4.	Aspectos mecanísticos .....	85
4.	CONCLUSIONES.....	100

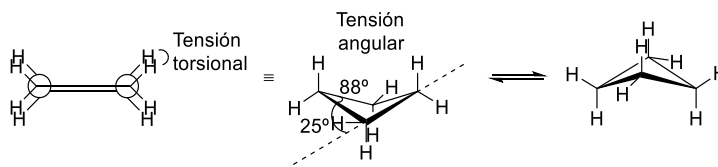




## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Características Estructurales de los Ciclobutanoles

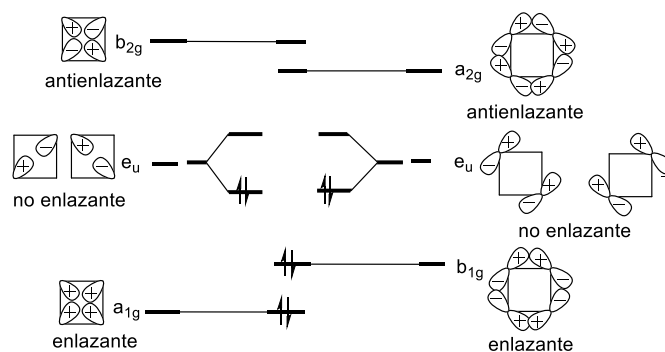
Los ciclobutanoles son cicloalcanos de pequeño tamaño ampliamente usados en química orgánica ya que poseen elevada tensión anular que puede ser utilizada como fuerza motora termodinámica para inducir reactividad bajo condiciones catalíticas. La tensión anular del ciclobutano es debida tanto a la tensión torsional al situar de forma eclipsada los CH<sub>2</sub> de la estructura y a la tensión angular, ya que posee unos ángulos de enlace C-C-C de 88°. Para reducir la tensión torsional el ciclobutano adopta una estructura de rombo torsionado (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1.** Proyección de Newman y conformación espacial plegada del ciclobutano.

Ambas tensiones están relacionadas con la estructura del ciclobutano debido al poco espacio que poseen los orbitales atómicos para situarse y generar orbitales moleculares con solapamiento eficiente. La estructura molecular del ciclobutano fue estudiada en profundidad por Walsh y Salem de forma independiente<sup>1</sup> y ambos llegaron al mismo diagrama de orbitales moleculares, constituido por dos niveles enlazantes de menor energía  $a_{1g}$  y  $b_{1g}$  formados por el solapamiento poco efectivo de orbitales atómicos de forma tanto interna como externa al ciclo; por dos orbitales moleculares degenerados  $e_u$  no enlazantes y por los orbitales  $a_{2g}$  y  $b_{2g}$  antienlazantes (Esquema 2.2). Debido a que los orbitales moleculares HOMO están constituidos por orbitales no enlazantes, el ciclobutano posee alta reactividad siendo susceptible a adiciones electrófilas.

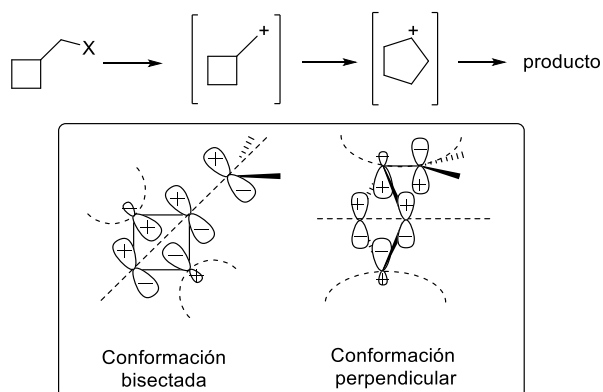
<sup>1</sup> a) Hoffmann, R.; Davidson, R. B; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *100*, 5699-5705. b) Gleiter, R.; Kobayashi, R. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1081-1083. c) Gleiter, R.; Bischof, P.; Volz, W. E.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8-12. d) Bischof, P.; Gleiter, R.; Haider, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1036-1042. e) Borden, W. T.; Gold, A.; Jørgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 491-497.



**Esquema 2.2.** Diagrama de orbitales moleculares del ciclobutano.

Una de las aplicaciones más recurrentes de estos cicloalcanos es la reacción de expansión de anillo de ciclobutano a ciclopentano, favorecida térmicamente ya que conlleva una liberación de aproximadamente  $25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . La generación de un carbocatión en la posición adyacente al ciclo es la estrategia más empleada para llevar a cabo estas transformaciones debido a la existencia de solapamiento orbitalico entre los orbitales HOMO del ciclobutano y el orbital  $p$  vacío del carbocatión en las conformaciones bisectada y perpendicular respectivamente como se observa en la Esquema 2.3.<sup>2</sup> Este efecto de hiperconjugación provoca que la migración de un carbono a otro de la molécula ocurra a través de un estado de transición suficientemente bajo en energía como para llevar a cabo estas transformaciones en condiciones suaves de reacción como se verá en ejemplos posteriores.

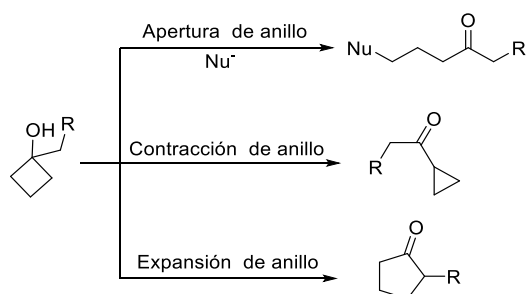
<sup>2</sup> a) Hoffmann, R.; Davidson, R. B; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *100*, 5699-5705. b) Gleiter, R.; Kobayashi, R. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1081-1083. c) Gleiter, R.; Bischof, P.; Volz, W. E.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8-12. d) Bischof, P.; Gleiter, R.; Haider, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1036-1042. e) Borden, W. T.; Gold, A.; Jørgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 491-497.



Esquema 2.3. Representación de los orbitales HOMO de ciclobutilcarbenio.

## 1.2. Reacciones de Expansión de Ciclobutanoles

Los ciclobutanoles son ampliamente usados en química orgánica debido a la versatilidad reactiva que proporcionan ya que pueden sufrir reacciones de apertura de anillo<sup>3</sup>, contracción de anillo<sup>4</sup> y reacciones de expansión de anillo<sup>5</sup> (Esquema 2.4). En todas ellas se aprovecha la liberación de la tensión anular como fuerza motora para que tenga lugar la reacción.



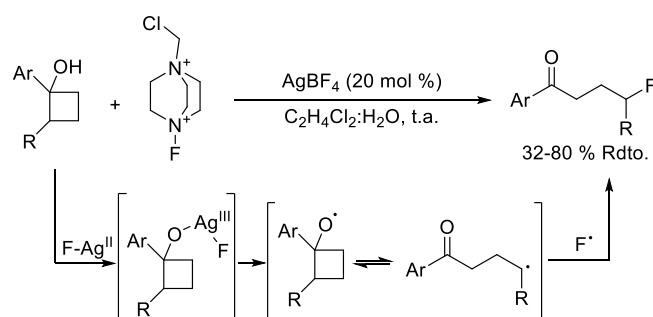
Esquema 2.4. Reactividad de los ciclobutanoles.

<sup>3</sup> a) Ren, R.; Zhu, C. *Synlett* **2016**, 27, A–F. b) Wu, X.; Zhu, C. *Chem. Rec.* **2018**, 18, 587–598

<sup>4</sup> Ejemplos seleccionados de contracción de anillo de ciclobutanol: a) Barnier, J. P.; Denis, J. M.; Salaun, J.; Conia, J. M. *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 103-104. b) Nishimura, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1455-1465. c) Takasu, K.; Nagamoto, Y.; Takemoto, N. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8427-8432. d) Sun, Y.; Huang, X.; Li, X.; Luo, F.; Zhang, L.; Chen, M.; Zheng, S.; Peng, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1082-1087.

<sup>5</sup> Natho, P.; Allen, L. A. T.; Parsons, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151695.

Un ejemplo representativo de apertura de anillo sería el ejemplo desarrollado por Zhu y colaboradores donde sintetizaron cetonas  $\gamma$ -fluoradas a partir de ciclobutanol tras un proceso de oxidación radicalaria catalizada por tetrafluoroborato de plata (Esquema 2.5).<sup>6</sup> El mecanismo de la reacción propuesto por los autores está soportado por experimentos de control e implica la formación de la sal fluorada de plata que forma un complejo con el ciclobutanol, la homólisis del cual da lugar al radical ciclobutoxilo. Este mediante tautomería radicalaria genera la especie alquílica sobre la cual se adicionará el flúor para dar lugar a la cetona  $\gamma$ -fluorada correspondiente.

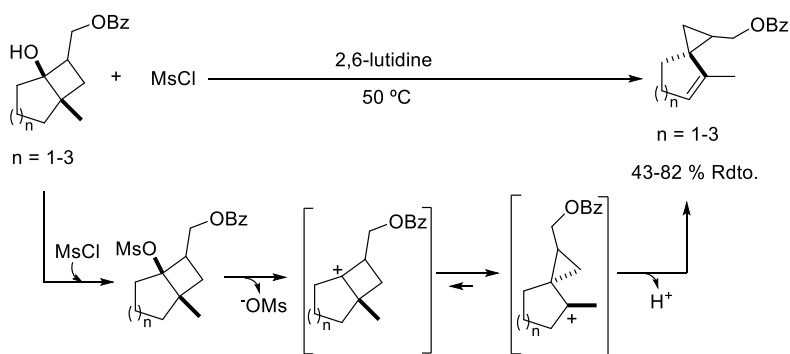


**Esquema 2.5.** Apertura de ciclobutanol de forma radicalaria.

Como se ha comentado anteriormente otra reactividad clásica de los ciclobutanol consiste en la contracción de anillo de los mismos. Como ejemplo representativo se puede destacar el trabajo realizado por Takemoto y colaboradores donde compuestos bicíclicos de tipo benzoato de (5-hidroxi-1-metilbicyclo[3.2.0]heptan-6-il)metilo fueron satisfactoriamente transformados en benzoato de (4-metilespiro[2.4]hept-4-en-1-il)metilo a través de intermedios carbocatiónicos (Esquema 2.6).<sup>7</sup>

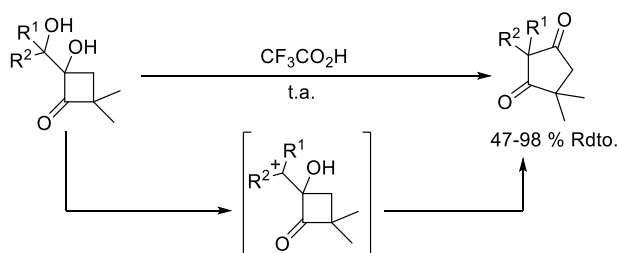
<sup>6</sup> Zhao, H.; Fan, X.; Yu, J.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3490–3493.

<sup>7</sup> Takasu, K.; Nagamoto, Y.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8427–8432.



**Esquema 2.6.** Contracción de anillo de ciclobutanoles.

La expansión de ciclobutanoles también es una reactividad clásica de los ciclobutanoles, un ejemplo representativo de ello es la reacción llevada a cabo por Burnell y colaboradores donde 2-alkil-2-hidroxil-4,4-dimetilciclobutan-1-onas se expanden de forma satisfactoria en medio ácido para dar lugar a 1,3-ciclopentadionas 2,2-disustituidas con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 2.7).<sup>8</sup>



**Esquema 2.7.** Expansión de anillo de ciclobutanoles.

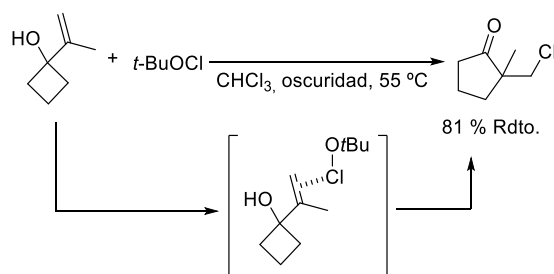
Este ejemplo pone en evidencia que las reacciones de expansión de anillo permiten la obtención de ciclopentanonas sustituidas que son de alto interés sintético.<sup>9</sup> La presente introducción se centra en este tipo de reacciones por su estrecha relación con el objetivo. Uno de los sustratos más empleados para llevar a cabo este tipo de transformaciones son los 1-alkenilciclobutan-1-oles ya que la generación de un carbocatión o un intermedio similar con deficiencia de carga en la posición adyacente al ciclobutanol promueve el reagrupamiento 1,2 del ciclobutano y con ello la expansión de anillo. Como se ha

<sup>8</sup> Crane, S. N.; Burnell, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5708-5710.

<sup>9</sup> Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Wang, S.-H.; Xi, C.-C.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Li, Y. T.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4456-4460.

mencionado anteriormente, el ciclobutano puede interactuar con un centro  $sp^2$  adyacente mediante solapamiento de orbitales que permite condiciones suaves de reagrupamiento. Además, el empleo de 1-alquencilclobutan-1-oles permiten llevar a cabo reacciones tándem de funcionalización del alqueno seguida de apertura de anillo.

En los años 70 se registra la primera expansión de 1-alquencilclobutan-1-oles llevada a cabo por Johnson y colaboradores en la cual se sometió al 1-isopropencilclobutan-1-ol a reaccionar con hipoclorito de *tert*-butilo, obteniendo la ciclopentanona correspondiente en un 81 % de rendimiento (Esquema 2.8).<sup>10</sup>



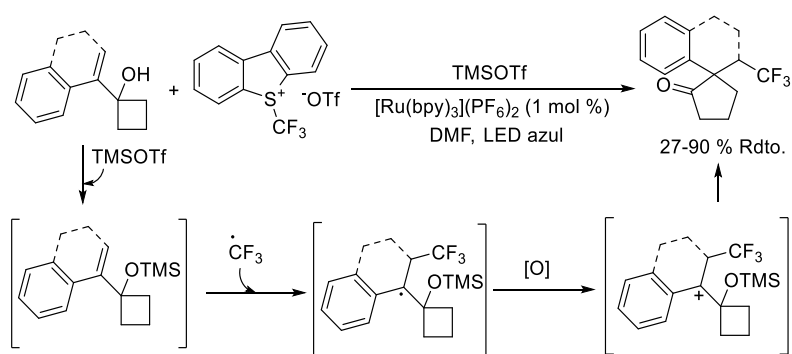
**Esquema 2.8.** Primer ejemplo de reacción de expansión de anillo de 1-alquencilclobutan-1-oles.

El reagrupamiento observado por Johnson abrió una nueva área de estudio que durante décadas permitió el desarrollo de diferentes metodologías acerca de la reactividad de los 1-alquencilclobutan-1-oles. Así, las reacciones de funcionalización y reagrupamiento pueden ser divididas en dos grandes categorías basadas en su mecanismo: radicalarias e iónicas. Mientras que las reacciones radicalarias se pueden clasificar en fotoquímica y electroquímicas, las reacciones iónicas lo hacen según la forma de generar densidad de carga positiva en el grupo alqueno.

Por una parte, las reacciones fotoquímicas y electroquímicas de expansión de anillo son iniciadas por un radical, que se adiciona a la cadena exocíclica del ciclobutano formando un radical terciario estabilizado. Tras oxidación se forma un carbocatión que induce la migración 1,2 del carbono junto con la formación simultánea de la cetona. Así en 2015 el grupo de Glorius publicó una reacción de expansión de anillo semipinacolínica fotoquímica radicalaria empleando trifluorometilo como agente electrófilo y  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$  como

<sup>10</sup> Johnson, C. R.; Herr, R. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *33*, 3153-3159.

fotosensibilizador (Esquema 2.9).<sup>11</sup> El mecanismo de la reacción propuesto por los autores y basado en datos experimentales se basa en la generación del radical electrofílico  $\text{CF}_3$  que se adiciona a la posición adyacente del ciclobutanol protegido *in situ* con el grupo trimetilsililo que tras oxidación sufre la expansión de anillo generando la ciclopentanona correspondiente.

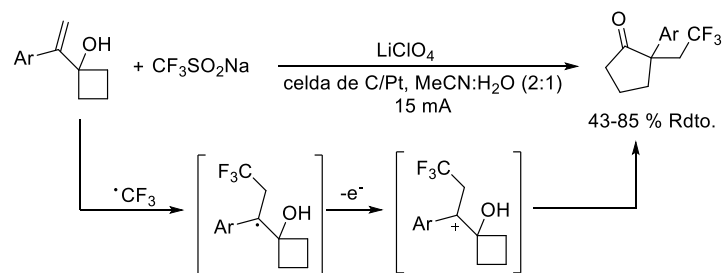


**Esquema 2.9.** Reacción fotoquímica de expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles.

En 2019, Zhang y colaboradores publicaron el primer ejemplo de expansión de ciclobutanoles a través de una reacción electroquímica radicalaria. En una celda de carbono/platino los ciclobutanoles fueron tratados con trifluorometanosulfonato de sodio en acetonitrilo y agua para obtener el producto de expansión de anillo con rendimientos moderados (Esquema 2.10).<sup>12</sup> El mecanismo propuesto por los autores basado en estudios mecanísticos consta de la generación del radical  $\text{CF}_3$  y adición al doble enlace generando un radical en la posición adyacente al ciclobutanol que tras un proceso de oxidación se producirá la expansión de anillo vía el correspondiente carbocatión dando lugar a las ciclopentanonas correspondientes.

<sup>11</sup> Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577-11580.

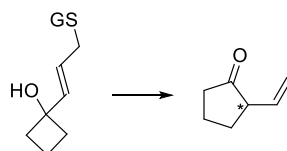
<sup>12</sup> Kang, J.-C.; Tu, Y.-Q.; Dong, J.-W.; Chen, C.; Zhou, J.; Ding, T.-M.; Zai, J.-T.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2536-2540.



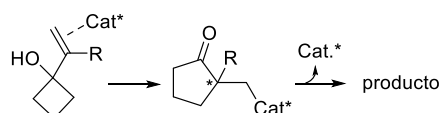
**Esquema 2.10.** Reacción electroquímica de expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles.

Por otra parte, las reacciones de expansión de anillo vía mecanismos iónicos se inician mediante la generación directa de una carga positiva en el grupo vinilo provocando la migración 1,2 de un átomo de carbono junto con la formación simultánea de una cetona mediante una reacción semipinacolínica. Esta categoría es la más amplia y se puede clasificar según la forma de generar densidad de carga positiva en el carbono adyacente al ciclobutan-1-ol que puede ser bien por expulsión de un buen grupo saliente en posición alílica, bien por interacción del alqueno con un catalizador de tipo ácido de Lewis carbofílico o bien por la adición al alqueno de electrófilos externos (Esquema 2.11).

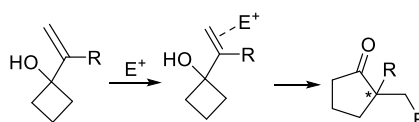
(a) Expulsión de un buen grupo saliente



(b) Interacción con un catalizador carbofílico



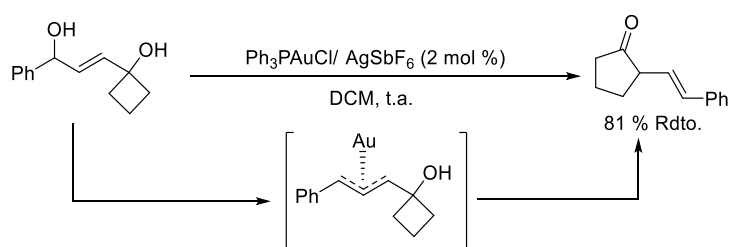
(c) Adición de un electrófilo externo



**Esquema 2.11.** Clasificación de la generación de densidad de carga positiva en 1-alquenilciclobutan-1-oles.

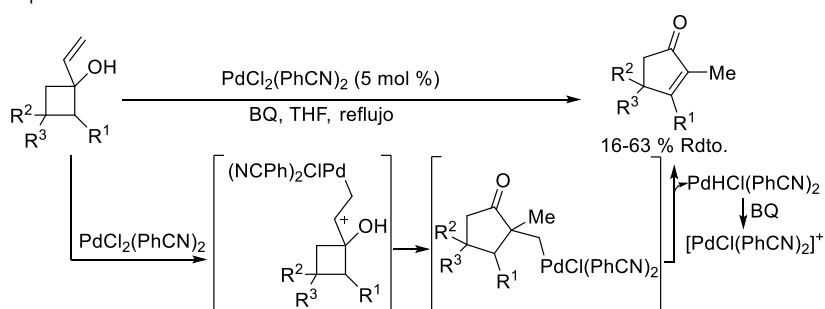


Un ejemplo representativo de expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles mediante la expulsión de un buen grupo saliente es aquel en el que Chen y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de (*E*)-2-estirilciclopentan-1-ona mediante catálisis con oro (I) a partir de (*E*)-1-(3-fenil-3-hidroxi-1-prop-1-en-1-il)ciclobutan-1-ol a través de la expulsión de agua en la posición alílica del alqueno (Esquema 2.12).<sup>13</sup>



**Esquema 2.12.** Expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles mediante expulsión de un grupo saliente.

La activación de 1-alquenilciclobutan-1-oles también se puede realizar mediante interacción del alqueno con un catalizador capaz de generar densidad de carga positiva en el carbono adyacente al ciclobutanol. Un ejemplo de ello es el desarrollado por Thiensathit y colaboradores mediante el cual se generaron 2-metilciclopent-2-en-1-onas a partir de 1-vinilciclobutan-1-oles empleando  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  como catalizador y benzoquinona, para regenerar el catalizador (Esquema 2.13).<sup>14</sup> El paladio realiza una adición oxidante sobre la olefina generando un carbocatión en posición adyacente al ciclobutano que promueve el reagrupamiento a ciclopentanona, la posterior eliminación reductora del paladio genera 2-metilciclopent-2-en-1-onas deseadas.



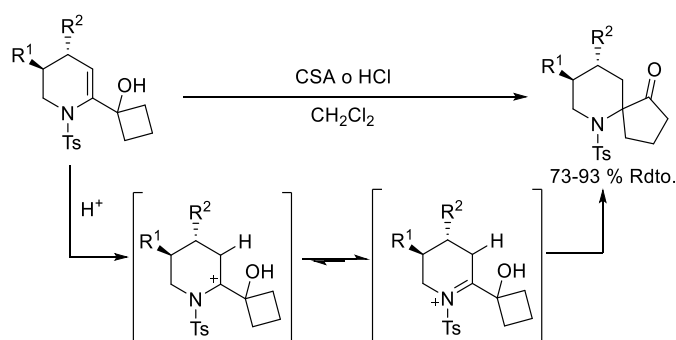
**Esquema 2.13.** Expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles mediante activación del alqueno con un

<sup>13</sup> Zhu, L.-L.; Li, X.-X.; Zhou, W.; Li, X.; Chen, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8814-8823.

<sup>14</sup> Clark, G. R.; Thiensathit, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2503-2506.

catalizador.

Tal y como se ha comentado previamente una forma de activación de la olefina comúnmente usada es mediante el empleo de un electrófilo externo funcionalizando el alqueno a la vez que se promueve la expansión de anillo. Un ejemplo es el desarrollado por Dake y colaboradores mediante el cual el tratamiento de enaminas con ácido canforsulfónico o ácido clorhídrico produce el ion azacarbenio intermedio que provoca la migración 1,2 para dar lugar a cetonas azaespirocíclicas (Esquema 2.14).<sup>15</sup>



**Esquema 2.14.** Expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles mediante activación del alqueno con un electrófilo externo.

Por tanto, los ciclobutanoles pueden sufrir reacciones de expansión de anillo comúnmente a ciclopentanonas mediante diferentes formas de activación empleando tantos ácidos, bases, como metales de transición.

### 1.2.1. Reacciones de expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles enantioselectivas

Las reacciones de expansión de anillo enantioselectivas permiten generalmente la obtención de ciclopentanonas sustituidas enantioméricamente puras y está demostrado que la construcción de dichos cicloalcanos de forma enantioselectiva es de gran importancia en química orgánica debido a la presencia de éstos en productos naturales y compuestos bioactivos. Además, comúnmente partiendo de 1-alquenilciclobutan-1-oles se genera un

<sup>15</sup> a) Fenster, M. D. B.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2109-2112. b) Dake, G. R.; Fenster, M. D. B.; Hurley, P. B.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5668-6575.

centro estereogénico cuaternario en dicho ciclo, un reto generalmente difícil en síntesis orgánica debido al alto impedimento estérico que existe para generarlos.<sup>16</sup>

Las metodologías existentes para provocar la expansión enantioselectiva de 1-alquenilciclobutan-1-oles se basan en el empleo de un catalizador quiral que interaccionará con el sustrato para generar una carga positiva o densidad de carga positiva en el carbono adyacente al anillo promoviendo la deseada expansión por una única cara del carbono electrofílico. Este tipo de transformaciones se llevaron a cabo empleando catalizadores metálicos, así como catalizadores orgánicos siguiendo los modos de activación del Esquema 2.10, no encontrando ningún ejemplo en la literatura que ocurra a través de un proceso radicalario.

#### 1.2.1.1. Catálisis con catalizadores metálicos.

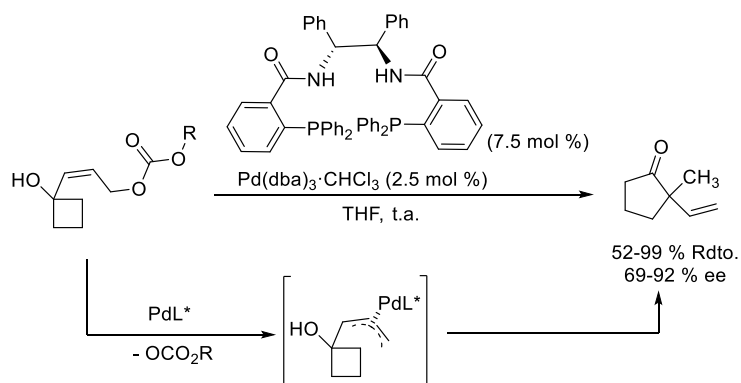
El empleo de catalizadores metálicos ha sido ampliamente explorado en las reacciones de expansión de 1-alquenilciclobutan-1-oles enantioselectivas. Para este objetivo se han empleado catalizadores de distinta naturaleza como paladio, cobre y rodio, siendo el del paladio el más común.

En este sentido, Trost y colaboradores emplearon paladio y una diamina quiral como ligando para desarrollar un reagrupamiento de Wagner-Meerwein mediante expulsión de un buen grupo saliente, dando lugar a las ciclopentanonas correspondientes con excelente rendimiento y enantiocontrol a través de la formación de un catión alílico coordinado al catalizador (Esquema 2.15).<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> a) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473-1482. b) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369-396.

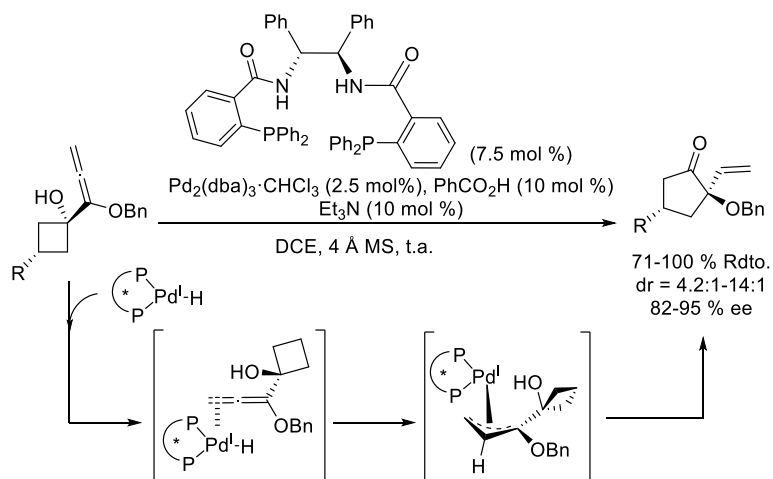
<sup>17</sup> Trost, B. M.; Yasukata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7162-7163.



**Esquema 2.15.** Reacción de expansión de anillo enantioselectiva catalizada por paladio.

El paladio también ha sido empleado para realizar reacciones de reagrupamiento enantioselectivo a través de la activación de la olefina. Un ejemplo de ello es el desarrollado por los grupos de Trost y Xie que extendieron la alquilación alílica asimétrica mediante el uso de paladio al reagrupamiento de 1-alenilciclobutan-1-oles para formar  $\alpha$ -alilciclopentan-1-onas quirales con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos empleando un precatalizador de paladio (0) junto con una fosfina quiral, ácido benzoico para la activación del catalizador y trietilamina (Esquema 2.16).<sup>18</sup> Esta estrategia de hidropaladación y expansión de anillo fue aplicada a la desimetrización de ciclobutanoles mayoritariamente *cis* con C3 terciario obteniendo relaciones diastereoméricas moderadas. El mecanismo de hidropaladación de alqueno y expansión de anillo transcurre a través de la formación de la especie de paladio(I) que se coordina al aleno y transfiere un hidruro formando el complejo  $\eta^1 \pi$ -alilpaladio que reagrupará de forma enantioselectiva por una de las dos caras del catión alilo formando 2-vinilciclopentan-1-onas.

<sup>18</sup> a) Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6044-6045. b) Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231-6242.



**Esquema 2.16.** Expansión de anillo enantioselectiva mediante hidropaladación de aleno.

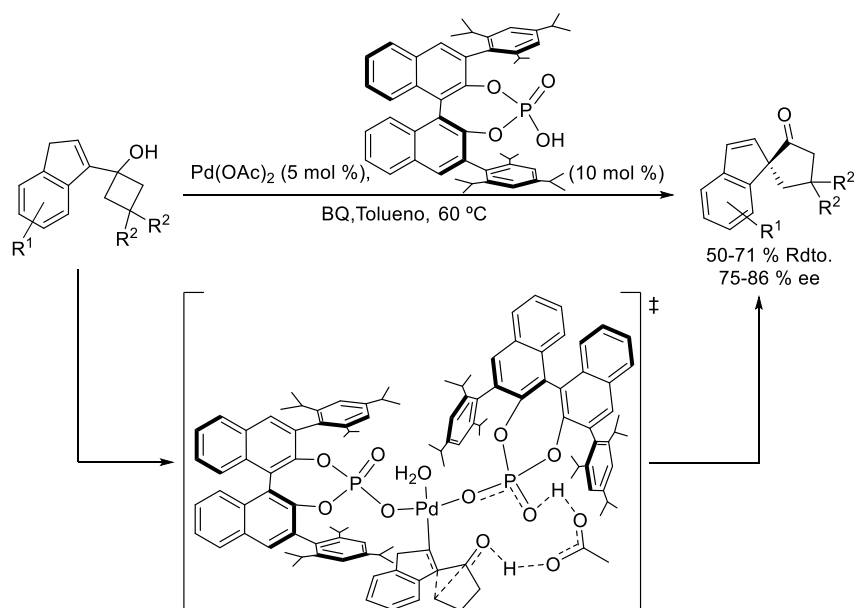
Otra metodología aplicada a la expansión de ciclobutanoles es mediante catálisis cooperativa de paladio (II) y un ácido de Brønsted quiral tal y como desarrollaron Trevor J. Rainey y colaboradores. Mediante este sistema catalítico el paladio activó el alqueno a través de adición oxidante promoviendo la reacción semipinacólica de expansión de anillo enantioselectiva seguido de eliminación reductora por la que sintetizaron una batería de derivados de indenos con un centro estereogénico espirocíclico quiral con moderados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 2.17).<sup>19</sup> En cuanto al mecanismo de la reacción Sunoj y colaboradores llevaron a cabo un estudio computacional concluyendo que el mecanismo cursaba a través de una reacción tipo Wacker con dos estados de transición. En el primero se produce la expansión de anillo de forma concertada, siendo éste la etapa determinante de la reacción y en el segundo se produce la eliminación reductora del paladio.<sup>20</sup> Del mismo modo, los cálculos computacionales proponían que la cara *Si* del indeno era la más favorable energéticamente para la adición nucleófila del metileno del ciclobutanol.<sup>21</sup> En la estructura del estado de transición los ácidos fosfóricos se sitúan en posición ortogonal minimizando la repulsión estérica y generando un bolsillo quiral donde se aloja el ciclobutanol coordinado al paladio. Además, los autores aplicaron esta metodología a la desimetrización de *cis*-ciclobutan-1-oles 3-sustituidos sintetizando

<sup>19</sup> Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3615-3618.

<sup>20</sup> Jindal, G.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15998-16008.

<sup>21</sup> Jindal, G.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2874-2877.

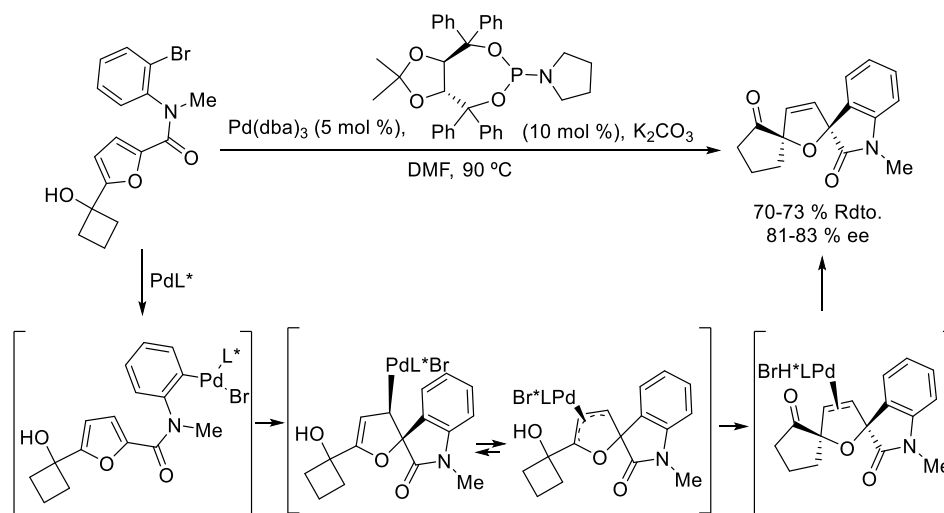
ciclopentanonas 2,2,4-trisustituídas con diastereoselectividad moderada y excelentes excesos enantioméricos.



**Esquema 2.17.** Expansión de anillo mediante catálisis cooperativa de paladio(II) y un ácido de Brønsted quiral.

Yin y colaboradores emplearon complejos de cobre para desarrollar una reacción en cascada de expansión de anillo y posterior desaromatización de furfuralciclobutanol para obtener bisespoxindoles que poseen dos centros estereogénicos cuaternarios con buenos rendimientos y enantioselectividad (Esquema 2.18)<sup>22</sup>. El mecanismo de la reacción propuesto por los autores se basa en la adición oxidante del paladio al areno y consiguiente reacción de Heck que formó el 2-oxindol dejando el paladio insertado en el furano y en equilibrio con el correspondiente catión alílico promoviendo la expansión.

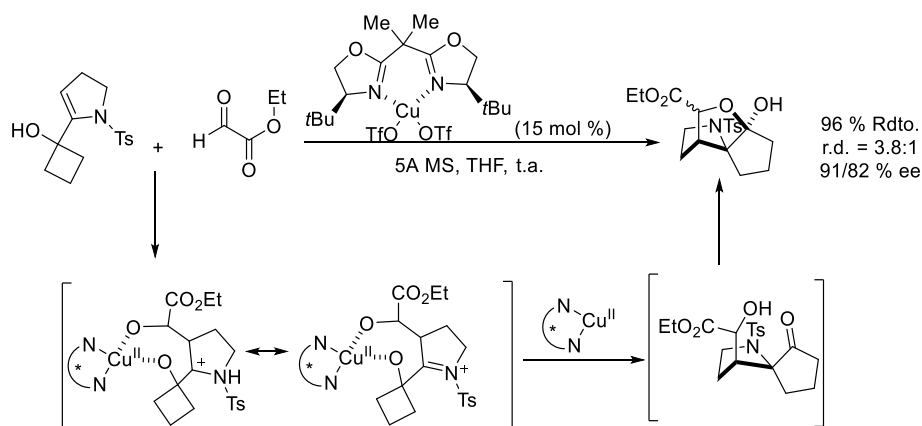
<sup>22</sup> Liu, J.; Peng, H.; Lu, L.; Xu, X.; Jiang, H.; Yin, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6440-6443.



**Esquema 2.18.** Reacción de expansión de anillo y desaromatización catalizada por paladio.

Como se ha comentado anteriormente el cobre también ha sido usado como catalizador para llevar a cabo reacciones de expansión de anillo. En este sentido Tu y colaboradores emplearon un complejo de cobre (II) y el ligando quiral (*S,S*)-*t*BuBOX para mediante la adición electrófila de glioxilato de etilo sobre 1-pirrolilciclobutan-1-oles, activar el alqueno y promover el reagrupamiento de forma enantioselectiva dando lugar al triciclo correspondiente como mezcla de diastereoisómeros con excelente rendimiento global y enantioselectividad (Esquema 2.19).<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Zhang, Q.-W.; Zhang, X.-B.; Li, B.-S.; Xiang, K.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1648-1650.

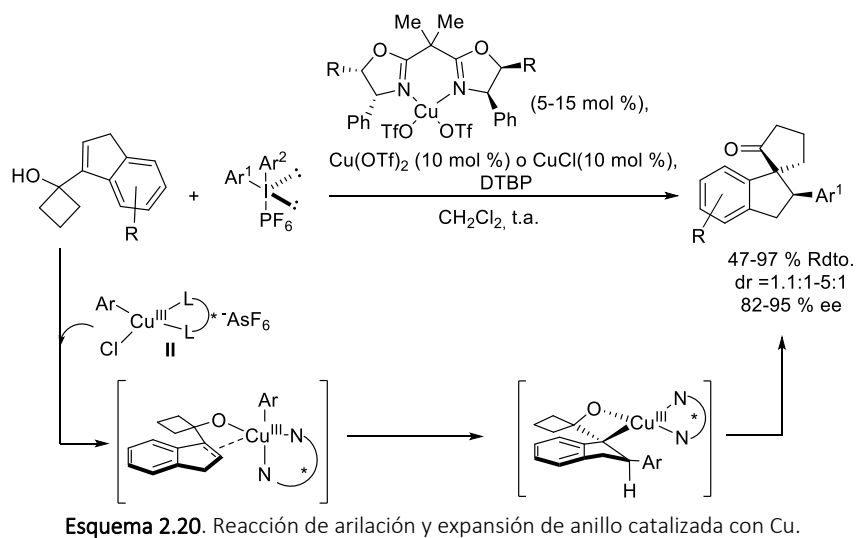


**Esquema 2.19.** Reacción de funcionalización de alqueno y expansión de anillo catalizada por Cu (II).

En 2017 los grupos de investigación dirigidos por Gaunt y Zhu desarrollaron simultáneamente una reacción semipinacolínica de 1-indenilciclobutan-1-oles iniciada por una reacción de arilación empleando sales de yodonio bajo catálisis de cobre, emplearon una bisoxazolidinona como ligando quiral y un precatalizador bien de cobre(I) o cobre(II) para generar ciclobutanonas espirocíclicas con moderada diastereoselectividad y excelente rendimiento y enantiocontrol (Esquema 2.20).<sup>24</sup> El mecanismo propuesto por ambos autores es el mismo independientemente del precatalizador de cobre empleado. En ambos casos, la especie de cobre empleada sufre la adición oxidante de la sal de arilyodonio generando la especie Ar-Cu(III), que se coordina simultáneamente al grupo hidroxilo y al doble enlace del 1-alquenilciclobutan-1-ol y tras arilcupración enantioselectiva y *sin*-diastereoselectiva se promueve la expansión del anillo proporcionando la ciclopentanona objetivo.

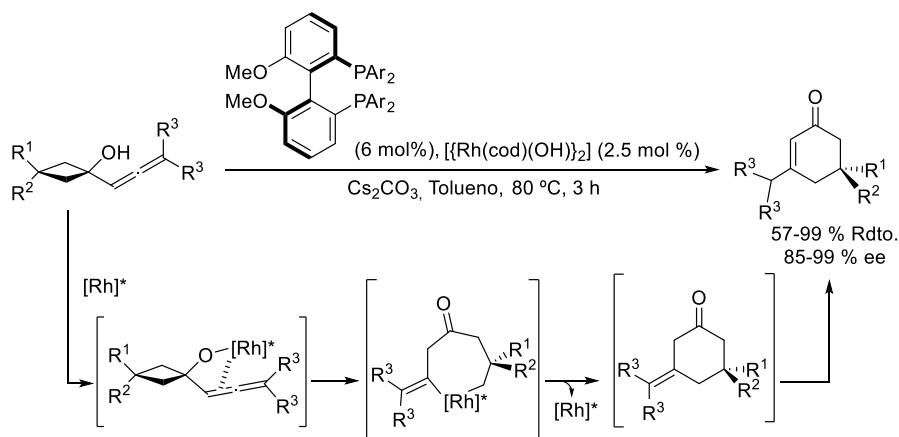
<sup>24</sup> a) Lukamto, D. H.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9160-9163. b) Wu, H.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13037-13041.





Finalmente cabe destacar el trabajo realizado por Cramer y colaboradores que emplearon un catalizador de rodio(I) junto con una fosfina quiral como ligando para llevar a cabo el reagrupamiento enantioselectivo de 1-alenilciclobutan-1-oles formando ciclohex-2-enonas 5,5-disustituidas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.21).<sup>25</sup> Cabe destacar que éste es el único ejemplo en este tipo de transformaciones asimétricas en el que no se genera un estereocentro en el punto de expansión de anillo sino que ocurre una desimetrización del carbono C3 del ciclobutano formando ciclohex-2-enonas enantioenriquecidas. Los autores propusieron un mecanismo de reacción a través de la coordinación del ciclobutanol a la especie catalíticamente activa de rodio(I) mediante inserción de éste en el enlace sigma C-C del ciclobutanol y formando así un metalociclo de siete miembros. Una posterior  $\beta$ -eliminación originó ciclohexenonas disustituidas quirales con un enlace exocíclico que posteriormente isomerizó para formar las ciclohex-2-enonas 5,5-disustituidas quirales con excelente exceso enantiomérico.

<sup>25</sup> Seiser, T.; Cramer, N.; *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 9294-9297.

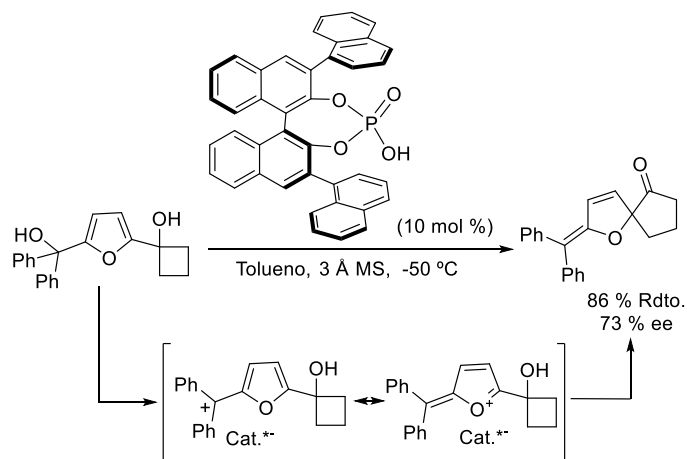


**Esquema 2.21.** Reacción de expansión de anillo y desimetrización catalizada por Rh.

### 1.2.1.2. Catálisis con organocatalizadores.

La organocatálisis ha sido ampliamente empleada para realizar expansiones de 1-alquenilciclobutan-1-oles de forma enantioselectiva bajo diferentes modos de activación. Una de las formas de activación es mediante la expulsión de un buen grupo saliente tal y como se ha comentado anteriormente. En esta línea, el grupo de Jiang y Yin emplearon derivados de 1-furilciclobutan-1-ol para desarrollar una reacción pinacolínica que proporcionó 2-(difenilmetileno)-1-oxaespino[4.4]non-3-en-6-ona bajo catálisis por ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL con un 73 % de exceso enantiomérico (Esquema 2.22).<sup>26</sup> En este caso la protonación del grupo hidroxilo promueve su salida en forma de agua formando el ion furanoxonio que reagrupa dando lugar a la ciclopentanona correspondiente.

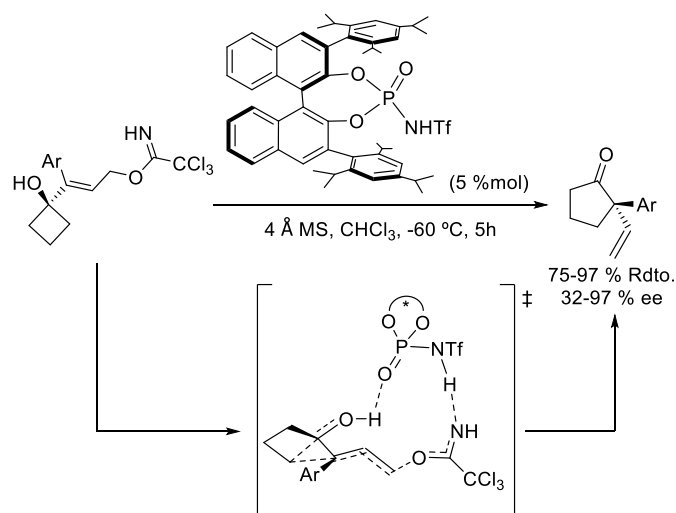
<sup>26</sup> Fei, C.; Liu, J.; Peng, H.; Jiang, D.; Yin, B. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 6939-6945.



**Esquema 2.22.** Reacción de expansión de anillo mediante eliminación de un buen grupo saliente catalizada por un ácido de Brønsted.

Adicionalmente, Terada y colaboradores emplearon una fosforamida quiral derivada del BINOL para activar el grupo tricloroacetimidato como buen grupo saliente y de forma concertada generar densidad de carga positiva en la posición adyacente al ciclobutanol y su posterior reagrupamiento, formando  $\alpha$ -vinil ciclopentanonas de forma enantioselectiva con buenos rendimientos (Esquema 2.23).<sup>27</sup> El proceso transcurre a través de un mecanismo  $S_N2$  dónde el grupo saliente se encuentra en posición *anti* al enlace C-C que migra. Así, una migración por la cara-*Re* del doble enlace determina la estereoquímica y diastereoselectividad del proceso.

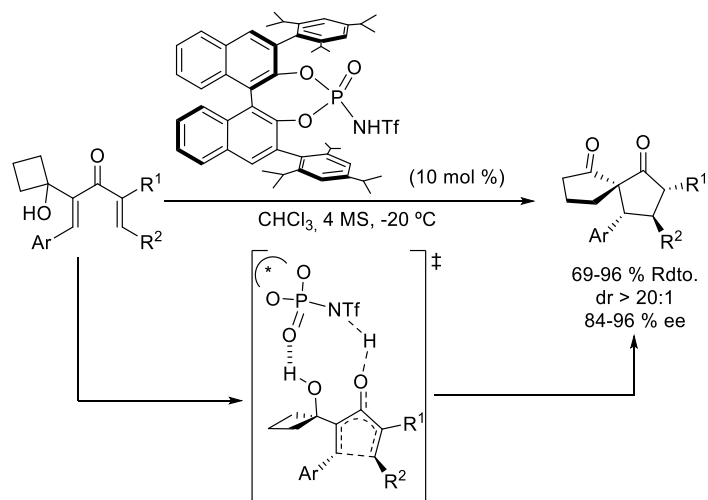
<sup>27</sup>Kayal, S.; Kikuchi, J.; Shimizu, M.; Terada, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6846-6850.



**Esquema 2.23** Reacción de expansión de anillo mediante eliminación de un buen grupo saliente catalizada por un ácido de Brønsted.

Por otra parte, cabe destacar que la activación de 1-alquenilciclobutan-1-oles se pudo llevar a cabo mediante la activación de sustratos donde el grupo alquenilo era pobre en electrones, como por ejemplo un sustrato carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. En este sentido, Tu y colaboradores promovieron la expansión de anillo mediante una electrociclación de Nazarov seguida de expansión catalizada por la fosforamida quiral derivada del TRIP, reagrupando 2-(1-hidroxiciclobutil)penta-1,4-dien-3-ona a espirociclopentanonas de forma enantioselectiva con buenos rendimientos, y excelente diastereo- y enantiocontrol (Esquema 2.24).<sup>28</sup> El mecanismo de la reacción viene dado por la formación del intermedio catión alílico tras el proceso de electrociclación de forma 4- $\pi$ -conrotatoria catalizada por la triflamida quiral que posteriormente proporcionó la ciclopentanona correspondiente tras el proceso de expansión.

<sup>28</sup> Yang, B.-M.; Cai, P.-J.; Tu, Y.-Q.; Yu, Z.-X.; Chen, Z.-M.; Wang, S.-H.; Wang, S.-H.; Zhang, F.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8344-8347.



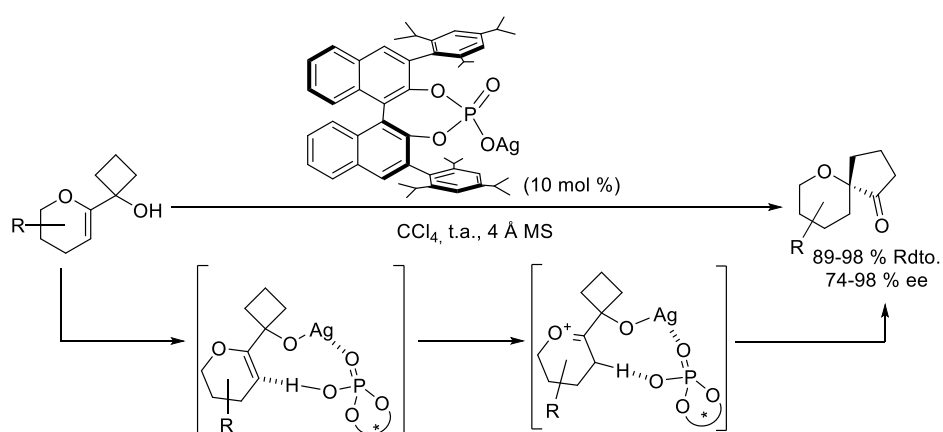
**Esquema 2.24.** Reacción de expansión de anillo mediante una electrociclación de Nazarov catalizada por una triflamida quiral.

Estos mismos autores han desarrollado el reagrupamiento semipinacolínico enantioselectivo de  $\alpha$ -hidroxicetonas vinílicas usando como catalizador una amina quiral primaria derivada de la cinchona para formar dicetonas espirocíclicas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.25).<sup>29</sup> La amina primaria quiral condensa con la enona formando el correspondiente ion iminio, generando una densidad de carga positiva en el carbono  $\beta$  capaz de promover la expansión de anillo que tiene lugar de forma estereoselectiva por la cara *Re* de la enona gracias a la presencia de la información quiral presente en el catalizador. El ácido *N*-Boc-L-fenilglicina además de facilitar la condensación entre la cetona y la amina primaria, genera un par iónico de contacto con el ion iminio favoreciendo esta transferencia de información quiral al nuevo estereocentro generado.

<sup>29</sup> Zhang, E.; Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Song, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14626-14627.



ciclobutanoles 2-oxoalílicos (Esquema 2.27).<sup>30</sup> Así, los enol éteres pudieron ser activados mediante el empleo del fosfato quiral de plata derivado del TRIP por protonación del doble enlace estabilizando la carga positiva por formación del ion oxocarbenio que promueve la migración 1,2 asimétrica deseada.

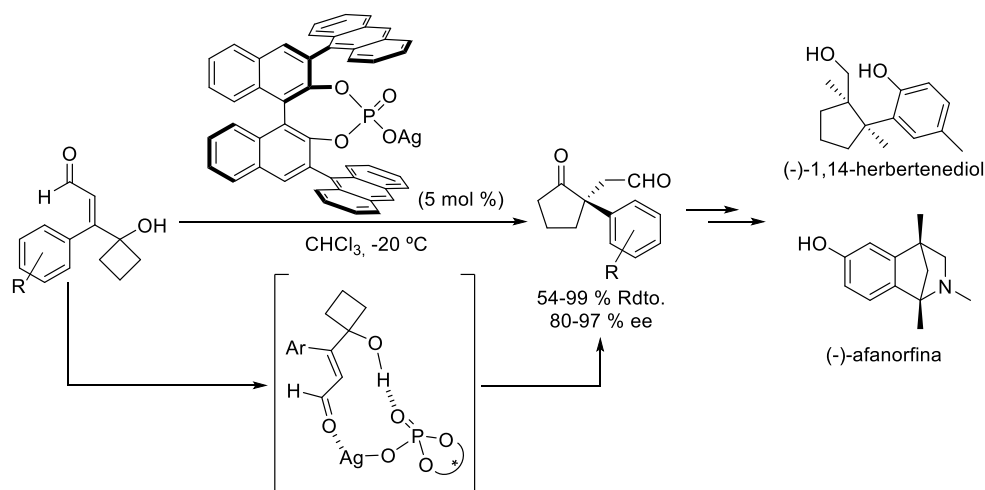


**Esquema 2.27.** Reacción de expansión de anillo mediante activación del doble enlace por protonación catalizada con ácidos de Brønsted.

Los mismos autores desarrollaron el reagrupamiento de ciclobutanoles mediante una combinación de las dos estrategias anteriormente nombradas. Así, la catálisis con un fosfato quiral de plata sirvió para activar (*E*)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-arylacrilaldehydos y promover el reagrupamiento que proporcionó las ciclopentanonas correspondientes con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.28).<sup>31</sup> Esta metodología les permitió a los autores desarrollar la primera síntesis asimétrica total de (-)-1,14-herbertenediol y la síntesis formal de (-)-afanorfin, compuestos con actividad biológica al ser antioxidantes de lípidos y antifúngicos.

<sup>30</sup> Zhang, Q.-W.; Fan, C.-A.; Zhang, H.-J.; Tu, Y. Q.; Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572–8574.

<sup>31</sup> Zhu, D.-Y.; Xu, M.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15502-15505.

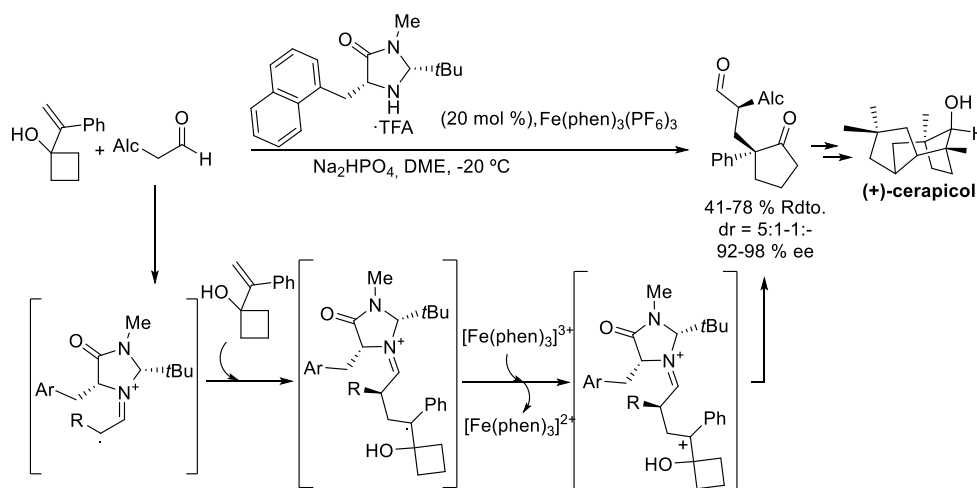


**Esquema 2.28.** Reacción de expansión de anillo mediante activación de acrilaldehído catalizada por un fosfato quiral de plata

La SOMO-aminocatálisis también ha demostrado ser una herramienta útil en el desarrollo de un reagrupamiento semipinacolínico enantioselectivo promovido por la adición intramolecular de electrófilos carbonados a 1-(1-fenilvinil)ciclobutan-1-oles, generando las ciclopentanonas funcionalizadas correspondientes con buenos rendimientos, de baja a excelente diastereoselectividad y en todos los casos excelente enantioselectividad (Esquema 2.29).<sup>32</sup> El electrófilo carbonado en este caso consiste en un radical/catión iminio generado *in situ* mediante órgano-SOMO catálisis empleando una imidazolidinona como catalizador y como oxidante  $\text{Fe}(\text{phen})_3(\text{PF}_6)_3$ , común en este tipo de procesos. Una vez formado, el radical se adiciona al doble enlace del ciclobutan-1-ol, que actúa de somófilo, generándose el primer estereocentro. Como consecuencia, se produce un catión radical en posición bencínica que es oxidado para formar el correspondiente carbocatión, que rápidamente promueve la expansión del anillo de ciclobutano. Esta metodología se pudo aplicar de manera exitosa a la síntesis asimétrica de (+)-cerapicol un metabolito fúngico con un esqueleto sesquiterpénico tricíclico.

<sup>32</sup> Yang, J.; Zhang, X.-M.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Li, Z.; Wang, X.-C.; Wang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *132*, 8471-8475.

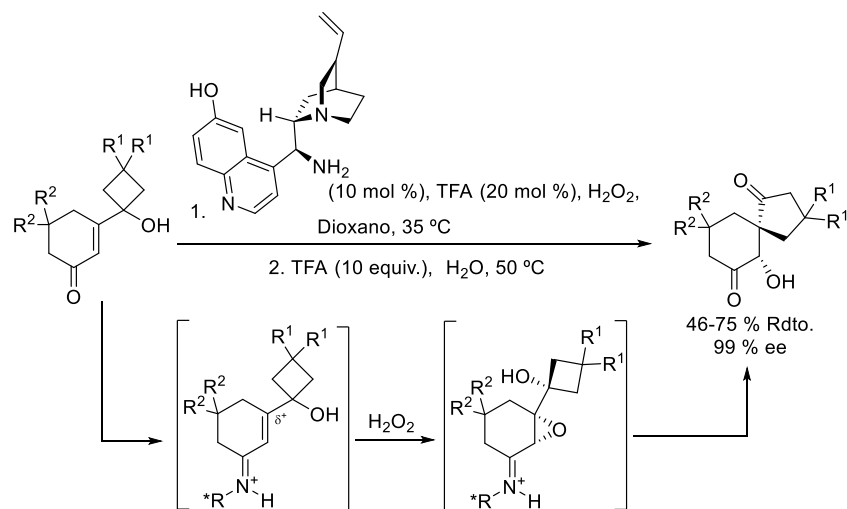




**Esquema 2.29.** Reacción de expansión de anillo mediante SOMO-catálisis.

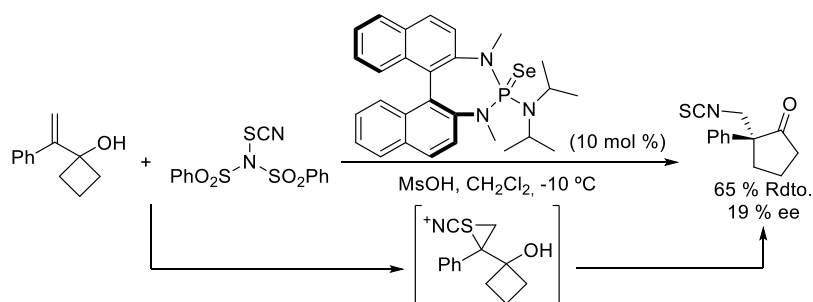
El empleo de electrófilos heteroatómicos también han sido explorados para promover la funcionalización y reagrupamiento de 1-alquencilclobutan-1-oles. En este sentido, se han empleado  $\alpha$ -hidroxicetonas vínicas para generar un epóxido de forma enantioselectiva por oxidación de una  $\beta$ -ciclobutilciclohexanona bajo catálisis por una amina primaria derivada de cinchona, cuya posterior apertura proporcionó espirocicloalcanedionas trioxigenadas con rendimientos moderados y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 2.30).<sup>33</sup> La epoxidación del alqueno tiene lugar con la formación del correspondiente ion iminio, que *in situ* sufre su apertura de anillo por acción del TFA promoviendo el reagrupamiento deseado. Esta metodología también fue empleada en la desimetrización de *cis* ciclobutanoles 3-sustituídos obteniendo no obstante los productos deseados con un bajo control diastereomérico.

<sup>33</sup> Li, B.-S.; Zhang, E.; Zhang, Q.-W.; Zhang, F. -M.; Tu, Y.-Q.; Cao, X.-P. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 2269-2272.



**Esquema 2.30.** Expansión de anillo mediante epoxidación asimétrica por aminocatálisis.

Zhang y colaboradores en 2019 emplearon el grupo tiocianato como electrófilo externo para llevar a cabo la funcionalización y reagrupamiento de 1-alquencilclobutan-1-oles de forma exitosa, al emplear un catalizador quiral de selenio derivado del BINAM. A pesar de que la reacción proporciona buenos rendimientos, la ciclopentanona deseada se aisló con bajo exceso enantiomérico (Esquema 2.31).<sup>34</sup>



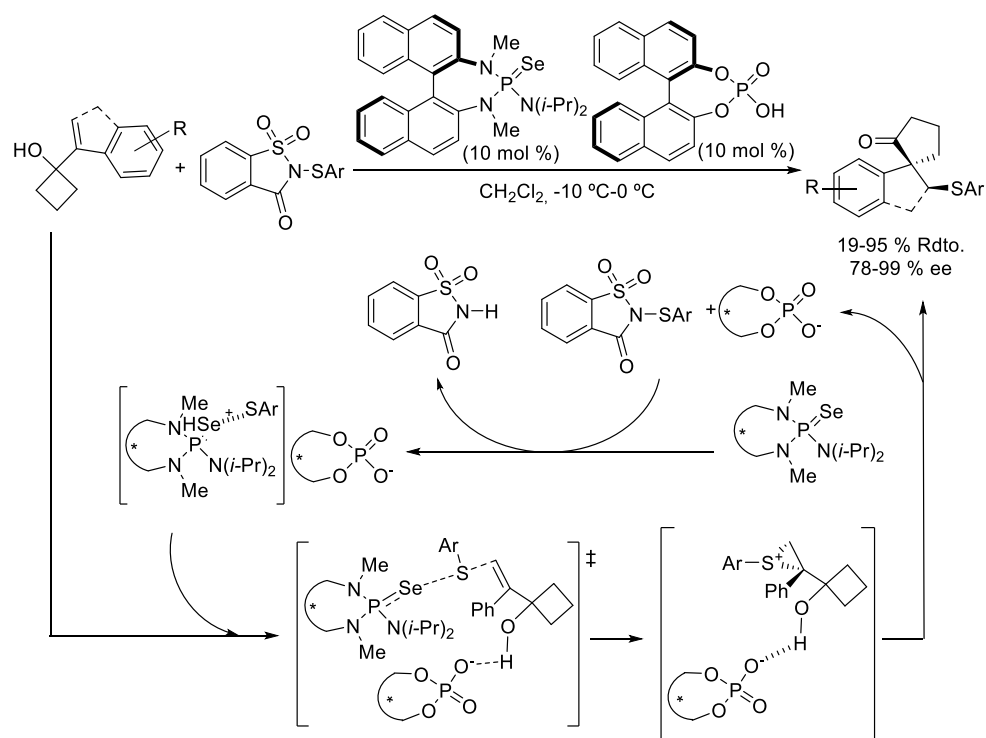
**Esquema 2.31.** Expansión de anillo mediante sulfenilación catalizada por un seleno-derivado de BINAM.

<sup>34</sup> Song, X.-F.; Ye, A.-H.; Xie, Y.-Y.; Dong, J.-W.; Zhang, Y.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9550-9554.

Ese mismo año, Chan y colaboradores emplearon el mismo catalizador derivado del BINAM pero adicionando un ácido fosfórico derivado del BINOL como cocatalizador para llevar a cabo una reacción de sulfenilación/reagrupamiento semipinacolínico de 1-alquenilciclobutan-1-oles, generando una serie de  $\beta$ -ariltiocetonas con rendimientos de moderados a excelentes y excelentes enantioselectividades (Esquema 2.32).<sup>35</sup> La metodología pudo ser aplicada a la síntesis de (-)-herbertene. Los autores llevaron a cabo estudios computacionales y experimentales para determinar que el mecanismo de la reacción consistía en la activación del arilsulfenilo mediante la formación de la especie catalíticamente activa que situaba el arilsulfenilo coordinado al selenio formando el complejo catalítico cargado positivamente con el fosfato derivado del BINOL como contraión. La especie activa se aproximó por la cara *Si* del alqueno generando el intermedio de tipo tiranio que posteriormente participa en el reagrupamiento semipinacolínico clave que da lugar a la ciclopentanona correspondiente.

---

<sup>35</sup> Xie, Y.-Y.; Chen, Z.-M.; Luo, H.-Y.; Shao, H.; Tu, Y.-Q.; Bao, X.; Cao, R.-F.; Zhang, S.-Y.; Tian, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12491-12496.



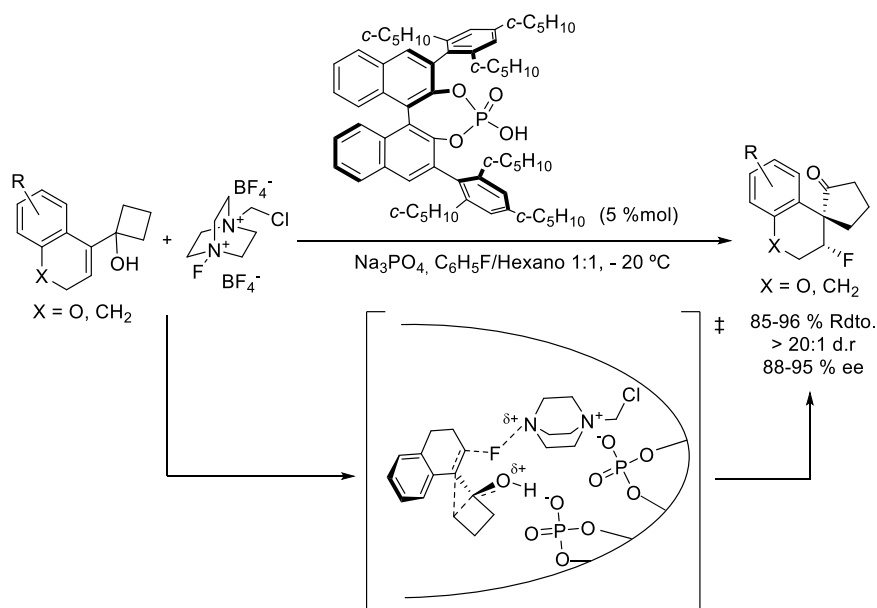
**Esquema 2.32.** Expansión de anillo mediante sulfenilación catalizada por un catalizador de selenio derivado del BINAM y ácido fosfórico quiral derivado de BINOL.

Los iones halenio han sido empleados ampliamente como electrófilos externos para halofuncionalizar y promover el reagrupamiento de 1-alquenilciclobutan-1-oles de forma enantioselectiva. Así, Alexakis y colaboradores llevaron a cabo la fluoración y expansión de anillo de forma enantioselectiva de 1-(2*H*-cromen-4-il)ciclobutan-1-oles para obtener β-fluorociclopentanonas espirocíclicas con excelentes resultados y excesos enantioméricos. Para ello emplearon un ácido fosfórico quiral derivado del BINOL como agente de transferencia de fase aniónica y Selectflúor como fuente halogenante (Esquema 2.33)<sup>36</sup>. El mecanismo de la reacción que propusieron los autores se basó en estudios mecanísticos experimentales<sup>37</sup> y consiste en la formación del complejo lipofílico entre dos unidades de

<sup>36</sup> Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9266-9270.

<sup>37</sup> Romanov-Michailidis, F.; Romanov-Michailidis, M.; Pupier, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5561-5583.

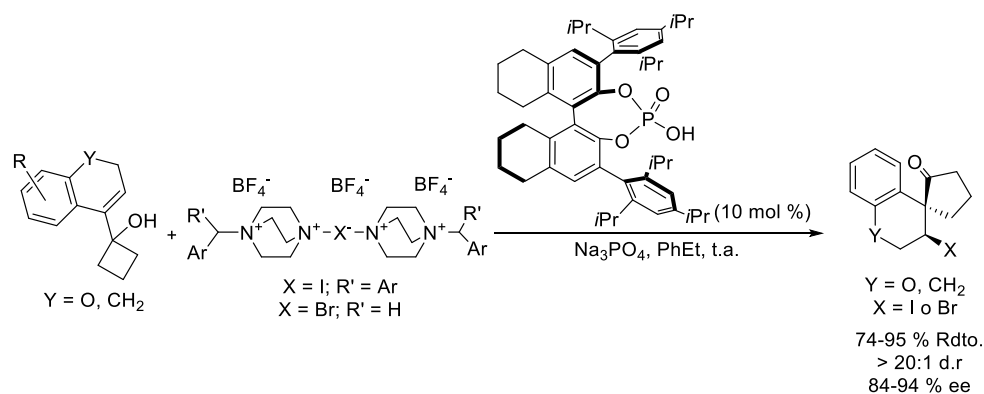
catalizador y el agente halogenante, siendo ésta la etapa determinante del proceso, seguido de la fluoración y reagrupamiento del 1-(2*H*-cromen-4-il)ciclobutan-1-oles mediante una cinética de segundo orden dependiente de ambos compuestos y a través de un estado de transición concertado pero asíncrono.



**Esquema 2.33.** Reacción de expansión de anillo mediante fluorofuncionalización catalizada por ácidos de Brønsted quirales.

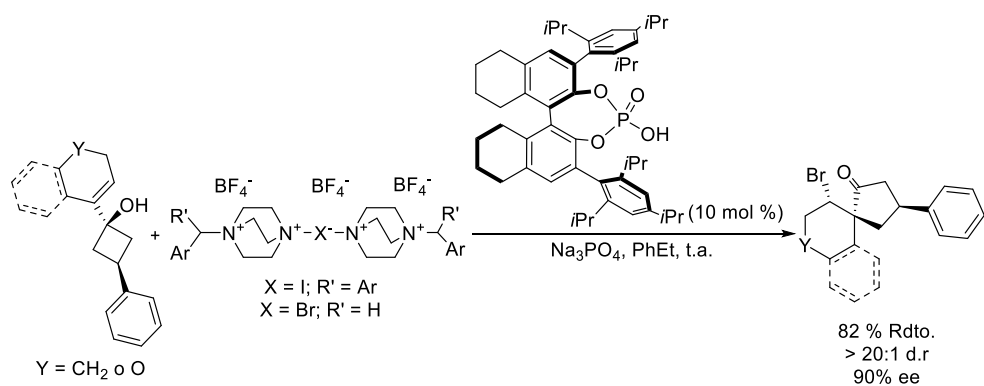
Los autores pudieron extender esta metodología a la bromación y yodación seguido de reagrupamiento de 1-(2*H*-cromen-4-il)ciclobutan-1-oles. Para ello tuvieron que modificar el agente halogenante, así como emplear un catalizador derivado del BINOL más apropiado para obtener  $\beta$ -yodo- y  $\beta$ -bromoespirociclopentanonas con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos (Esquema 2.34).<sup>38</sup> Mediante esta metodología se obtuvieron configuraciones absolutas de los productos finales iguales y en todo caso opuestas a las ciclopentanonas obtenidas mediante fluoroderivatización empleando el mismo enantiómero del catalizador, por lo que los autores propusieron un mecanismo diferente en cada caso.

<sup>38</sup> Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5890-5893.



**Esquema 2.34.** Reacción de expansión de anillo mediante bromo- y yodofuncionalización catalizada por ácidos de Brønsted quirales.

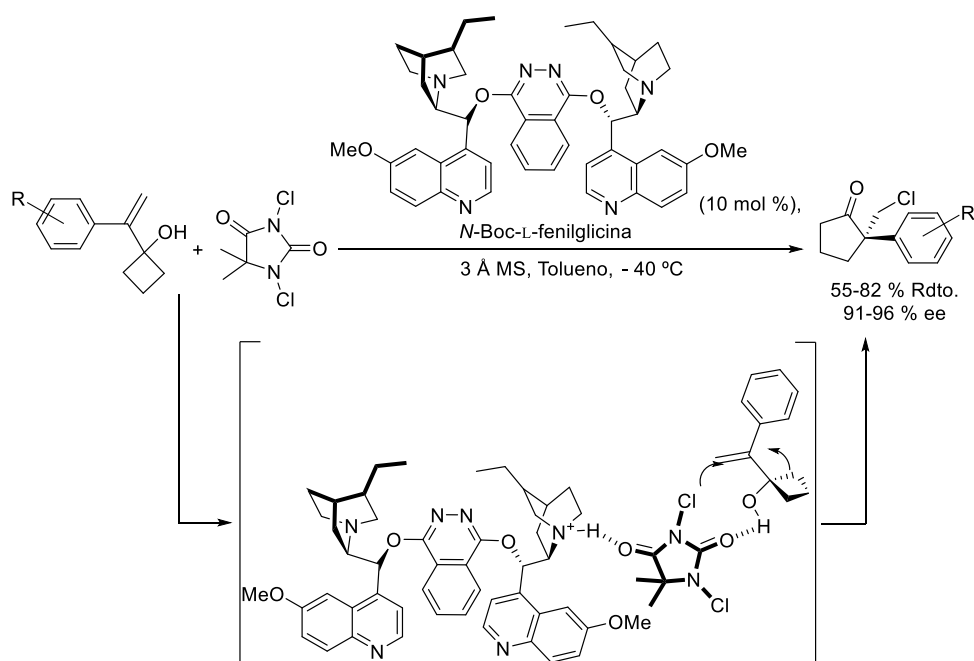
Cabe destacar que los autores aplicaron esta metodología para llevar a cabo la desimetrización de dos *cis* ciclobutanolos terciarios C3-sustituidos mediante fluoración y bromación para obtener espirociclopentanonas con alto grado de sustitución y excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 2.35).<sup>36</sup> Además, esta metodología también ha sido empleada para llevar a cabo resoluciones de sustratos racémicos.<sup>39</sup>



**Esquema 2.35.** Desimetrización de *cis* ciclobutanolos mediante fluoro- y bromofuncionalización catalizada por ácidos de Brønsted.

<sup>39</sup> Romanov-Michailidis, F.; Pupier, M.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 13461-13464.

Siguiendo en la línea de halofuncionalizaciones, You y Yin desarrollaron una cloración/expansión de anillo enantioselectiva para la construcción de ciclopentanonas con un centro cuaternario empleando 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina como fuente de cloro y (DHQD)<sub>2</sub>PHAL como catalizador en un 10 mol % (Esquema 2.36).<sup>40</sup> En este tipo de catálisis la fuente halogenante forma un complejo mediante enlaces de hidrógeno con el catalizador de quinidina<sup>41</sup> mientras que el sustrato se coordina a la fuente halogenante mediante enlaces de hidrógeno y se transfiere el cloro por una de las caras del alqueno.



**Esquema 2.36.** Reacción de expansión de anillo mediante clorofuncionalización catalizada por (DHQD)<sub>2</sub>PHAL.

<sup>40</sup> Yin, Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1810-1813.

<sup>41</sup> Para más detalles cerca del modo de acción de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL en clorofuncionalizaciones enantioselectivas véase: a) Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298-3300. b) Yousefi, R.; Whitehead, D. C.; Mueller, J. M.; Staples, R. J.; Borhan, B.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 608-611.

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.

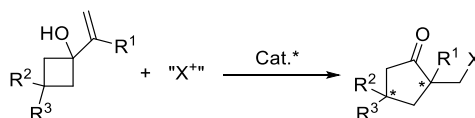
La revisión bibliográfica realizada en la introducción del presente capítulo pone de manifiesto la diversidad de procesos de expansión de anillo de ciclobutanol desarrollados hasta el momento, los cuales han abierto camino a la obtención de cicloalcanonas enantioenriquecidas partiendo de 1-alquenilciclobutan-1-oles sustituidos. Así, se ha observado que la expansión enantioselectiva de ciclobutanoles permite la generación de centros estereogénicos cuaternarios en cicloalcanos de pequeño tamaño generando dicho estereocentro mediante la expansión del ciclobutanol. Asimismo, se ha de destacar que se han estudiado escasos ejemplos donde se parte de un ciclobutanol proquiral, obteniendo así un segundo centro estereogénico en el proceso de expansión de anillo debido a una desimetrización del sustrato.<sup>18b, 19, 24a, 29, 33, 37</sup> En ese sentido, todos los ejemplos se centraron en la desimetrización de 1-alquenilciclobutan-1-oles 3-monosustituidos dando acceso a centros estereogénicos terciarios. No obstante, la generación simultánea de dos centros estereogénicos cuaternarios debido a la expansión de anillo no ha sido estudiada hasta el momento, a pesar de existir un único ejemplo donde partiendo de 1-alenilciclobutanoles 3,3-disustituidos se generan ciclohexenonas 5,5-disustituidas mediante un proceso de desimetrización con rodio.<sup>25</sup>

Por tanto, no existen ejemplos en la bibliografía relacionados con la generación de ciclopentanonas con dos centros cuaternarios estereogénicos de forma enantioselectiva mediante un proceso de expansión estereocontrolada de ciclobutanoles. Por ello, se decidió estudiar la posibilidad de emplear 1-alquenilciclobutan-1-oles 3,3-disustituidos como sustratos adecuados para realizar una expansión de anillo enantioselectiva que implique la desimetrización del centro cuaternario presente en el ciclobutanol, a la vez de generar un segundo centro cuaternario en el punto de expansión mediante una reacción semipinacolínica iniciada por la halogenación del doble enlace.

Estas consideraciones, unidas a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el campo de la organocatálisis, nos llevaron a definir como primer objetivo del presente trabajo de investigación, **el empleo de organocatalizadores quirales para llevar a cabo la reacción de halogenación y expansión de anillo de ciclobutanoles de forma enantioselectiva con objeto de acceder a ciclopentanonas con dos centros cuaternarios** (Esquema 2.37). Tal y como se muestra, el tratamiento de 1-alquenilciclobutan-1-ol 3,3-disustituido con un agente halogenante electrofílico en presencia de un organocatalizador quiral apropiado, permitiría halofuncionalizar el alqueno de forma enantioselectiva



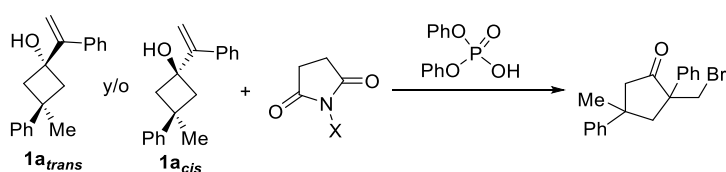
promoviendo la reacción semipinacolínica. De este modo, el organocatalizador deberá ser capaz de controlar tanto el proceso de halogenación como el de migración del enlace para poder generar los productos objetivo con un alto grado de diastereo- y enantiocontrol.



Esquema 2.37. Objetivo específico.

Para abordar el objetivo propuesto se trazó el siguiente plan de trabajo:

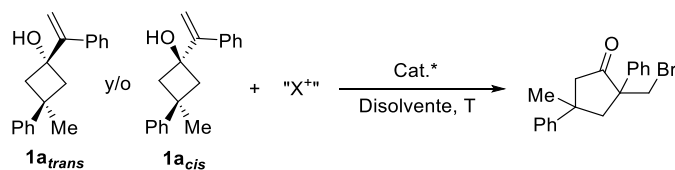
- *Viabilidad de la reacción:* Con el fin de demostrar la posibilidad de llevar a cabo la transformación objetivo se definirá la estructura del ciclobutanol de forma que permita tanto la expansión del anillo como la desimetrización de éste. Para ello se escogió inicialmente 1-(1-fenilvinil)-3-fenil-3-metil-ciclobutan-1-ol como sustrato modelo ya que sus características estructurales y electrónicas permitirán estudiar el proceso de forma diastereo- y enantioselectiva. Se evaluará la reactividad de ambos diastereoisómeros **1a<sub>cis</sub>** y **1a<sub>trans</sub>** de forma independiente. En este sentido, se estudiará el tratamiento de los ciclobutanolos **1a<sub>cis</sub>** y **1a<sub>trans</sub>** con derivados de succinimida como fuente halogenante por ser una de las fuentes halogenantes comúnmente empleadas en este tipo de procesos y empleando el ácido aquiral difenilfosfórico como catalizador que podría actuar como catalizador bifuncional. En este sentido, *a priori*, dicho catalizador podría promover la transformación bien mediante la activación de la fuente halogenante, o bien a través de la activación del ciclobutanol o mediante la activación de ambos (Esquema 2.38).



Esquema 2.38. Viabilidad de la reacción.

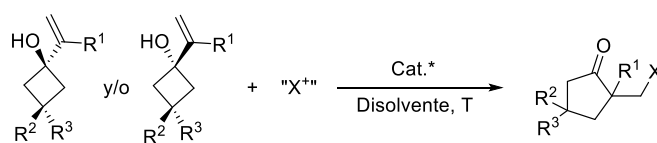
- *Optimización de condiciones:* una vez verificada la viabilidad de la transformación y habiendo definido la estereoquímica apropiada para el sustrato modelo, se estudiarán las condiciones de reacción para acceder al producto de interés con los mejores resultados en lo que a rendimiento, diastereo- y enantioselectividad se refiere. Con este fin, se evaluarán distintos organocatalizadores quirales además de la influencia de

otras variables experimentales tales como la fuente halogenante, el disolvente o la temperatura (Esquema 2.39).



Esquema 2.39. Optimización de la reacción.

- *Alcance y limitaciones:* una vez optimizadas las condiciones de reacción se estudiará la generalización de la metodología para lo que se ensayarán precursores estructuralmente diferentes posibilitando el estudio tanto de la influencia de la naturaleza electrónica como del grado de sustitución del ciclobutanol (Esquema 2.40).



Esquema 2.40. Alcance y limitaciones de la reacción.

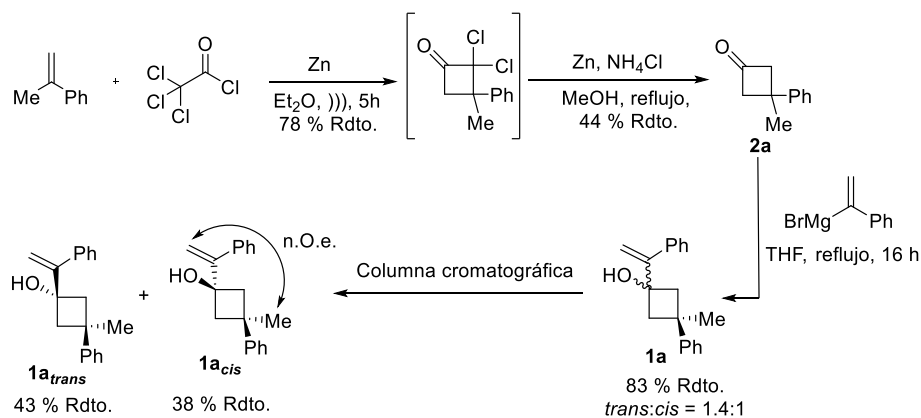
- *Estudios mecanísticos:* finalmente, con intención de comprender en profundidad la reacción objetivo se realizarán diferentes estudios mecanísticos tanto experimentales como computacionales en colaboración con el grupo de investigación del Profesor P. Merino de la Universidad de Zaragoza.

### 3. RESULTADO Y DISCUSIÓN

Una vez establecidos los objetivos y el plan de trabajo a desarrollar se presentarán y discutirán los resultados más relevantes obtenidos en la halogenación/reacción semipinacólica enantioselectiva de 1-alquencilclobutan-1-oles 3,3-disustituídos.

#### 3.1. Viabilidad de la reacción.

Antes de iniciar el estudio de viabilidad de la reacción fue necesario la síntesis de los dos diastereoisómeros del sustrato modelo propuesto, 3-fenil-3-metil-1-(1-fenilvinil)ciclobutan-1-ol **1a**. Su síntesis se realizó de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura. Inicialmente se sintetizó la ciclobutanona 3,3-disustituída, **2a**, mediante una reacción de dechloración de 2,2-dicloro-3-fenil-3-metilciclobutan-1-ona obtenida a partir de una cicloadición [2+2] entre dicloroacetena, generada *in situ* tras un proceso de dechloración de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo.<sup>42</sup> Posteriormente, la adición del bromuro de (1-fenilvinil)magnesio, preparado *in situ* desde  $\alpha$ -bromoestireno comercialmente disponible, dio lugar al ciclobutanol **1a** como mezcla de diastereoisómeros **1a<sub>cis</sub>** y **1a<sub>trans</sub>** con una relación 1.4:1 que se pudieron aislar de manera independiente mediante columna cromatográfica. La configuración relativa de éstos se determinó mediante resonancia magnética nuclear observando efecto n.O.e. entre los protones del alqueno y el grupo metilo de la posición 3 del ciclobutanol en el isómero *cis* (Esquema 2.41).

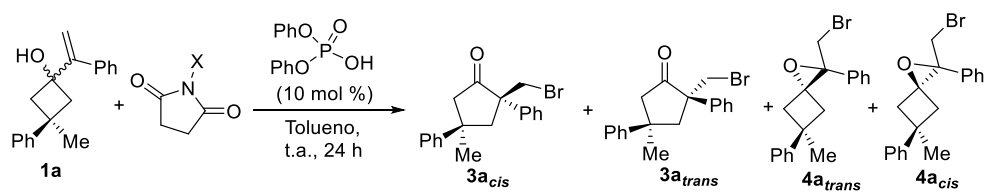


Esquema 2.41. Síntesis de los dos diastereoisómeros del ciclobutanol **1a**.

<sup>42</sup> F. Le Vaillant, M. Garreau, S. Nicolai, G. Gryn'ova, C. Corminboeuf, J. Waser, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5883-5889.

Una vez sintetizados los ciclobutanoles objetivo éstos se sometieron por separado a la reacción semipinacolínica iniciada por halogenación del alqueno. Para ello se decidió emplear condiciones habituales de reacción tales como *N*-cloro- y *N*-bromosuccinimida como fuentes halogenantes y 10 mol % de ácido difenilfosfórico como catalizador aquiral en tolueno como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 2.1).

**Tabla 2.1.** Evaluación de la reactividad del ciclobutanol **1a**.<sup>a</sup>



Entrada	NXS	1a	3a:4a <sup>b</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>
1	NCS	<i>trans</i>	-	-	<5
2	NBS	<i>trans</i>	3:1	1.2:1	57
3	NBS	<i>cis</i>	1:1.2	2:1	61

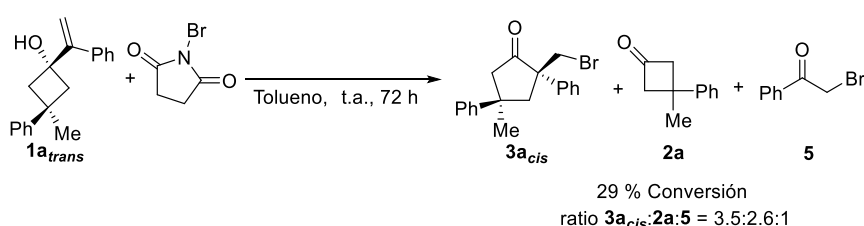
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol del agente halogenante en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>cis</sub>**, **3a<sub>trans</sub>**, **4a<sub>cis</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna.

Al emplear NCS como fuente halogenante (entrada 1), se observó que ésta no era capaz de desencadenar la reacción semipinacolínica. El empleo del ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y NBS proporcionó el producto objetivo con una relación *cis:trans* de 1.2:1 (entrada 2). No obstante, en el proceso también se generó el epóxido **4a<sub>trans</sub>** proveniente de la adición nucleófila del alcóxido sobre la olefina en el intermedio tipo halonio generado durante la bromación. Finalmente, se evaluó el *cis*, obteniendo también los mismos productos de reacción, pero con una ratio peor entre ciclopentanona y epóxido (entrada 3).

Así se observó que ambos diastereoisómeros del ciclobutanol **1a** poseían una reactividad parecida proporcionando rendimientos globales semejantes. Dado que el diastereoisómero **1a<sub>trans</sub>** proporcionaba mayor en proporción a la ciclopentanona deseada se decidió seguir el estudio con este diastereoisómero.

En este punto, y con el fin de tener una mayor información sobre el curso de la reacción para afrontar su versión enantioselectiva, se decidió evaluar la existencia de reacción de fondo llevando a cabo la misma en ausencia de catalizador. Para ello se llevó a cabo la reacción con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2

M) a temperatura ambiente (Esquema 2.42). Tras 72 h de reacción se obtuvo un 29 % de conversión del ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** calculado en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H utilizando el patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno. En la reacción, además de la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>**, se formaron dos subproductos anteriormente no generados. La ciclobutanona **2a** y α-bromoacetofenona (**5**) y no se observó la formación del epóxido **4a<sub>trans</sub>**. Quedó de manifiesto que el catalizador DPP era capaz de, por un lado, acelerar la reacción y por otro suprimir la generación de subproductos no deseados.



Esquema 2.42. Evaluación de la reacción de fondo.

Asimismo, y tras observar que en la reacción de fondo no se generaba epóxido alguno, se decidió analizar si éste pudiera ser un intermedio de reacción o bien un producto no deseado generado simultáneamente. Para ello se trató dicho epóxido con un 10 mol % de ácido difenilfosfórico en tolueno durante 72 horas (Esquema 2.43) observando que el sustrato se mantenía inalterado, confirmando por tanto que se trataba de un subproducto de la reacción.



Esquema 2.43. Evaluación del epóxido como intermedio de reacción

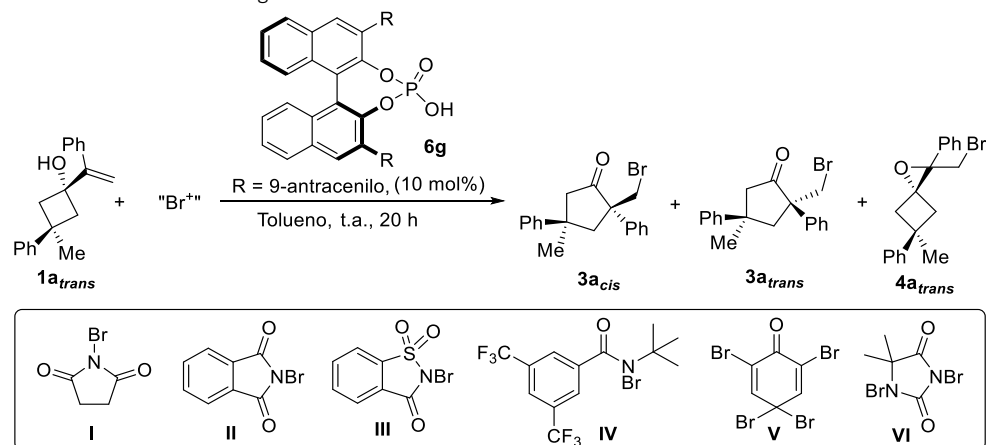
Por tanto, como fue esperable, pudimos concluir que el proceso catalítico de bromación transcurría de forma regioselectiva, no obstante, existía un problema de quimioselectividad entre el reagrupamiento del ciclobutanol y la adición nucleófila intramolecular del hidroxilo al ion halonio dando lugar bien a la cetona **3a** o bien al epóxido **4a<sub>trans</sub>** respectivamente.

### 3.2. Optimización de la reacción

Una vez comprobada la viabilidad de la reacción de bromación y expansión de anillo y escogido como sustrato modelo el ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** se procedió al estudio de la reacción enantioselectiva llevando a cabo la optimización de los distintos parámetros de reacción con el objetivo de conseguir el producto deseado con el mayor rendimiento, relación diastereomérica y exceso enantiomérico posible.

Primero se empezó evaluando la fuente halogenante, escogiendo distintas fuentes halogenantes de bromo electrófilas por ser NBS quién había dado resultados prometedores en el estudio de la viabilidad (Tabla 2.2). Así, se seleccionaron aquellas fuentes de bromo comercialmente disponibles y más empleadas en las reacciones enantioselectivas de bromación de alquenos como fueron las derivadas de succinimida e hidantoína, así como también una ciclohexadienona polibromada.

La reacción se llevó a cabo empleando un 10 mol % de un ácido fosfórico derivado del BINOL como catalizador quiral que poseía en la posición 3 y 3' el grupo 9-antraceno por ser un catalizador común en reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted. Se llevó a cabo la reacción en tolueno a temperatura ambiente y todas las reacciones se pararon transcurridas 20 horas.

Tabla 2.2. Evaluación de agentes bromantes.<sup>a</sup>

Entrada	"Br <sup>+</sup> "	Conversión (%)	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a:4a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> /3a <sub>trans</sub> /4a <sub>trans</sub> <sup>d</sup>
1	I	100	81	1.2:1	6:1	50/5/50
2	II	31	n.d.	1:1.5	1:-	50/-/50
3	III	66	61	6:1	2:1	33/40/25
4	IV	95	70	1.3:1	3:1	40/74/22
5	V	83	74	5:1	4:1	30/40/25
6	VI	78	49	1:1	1:-	22/-/30

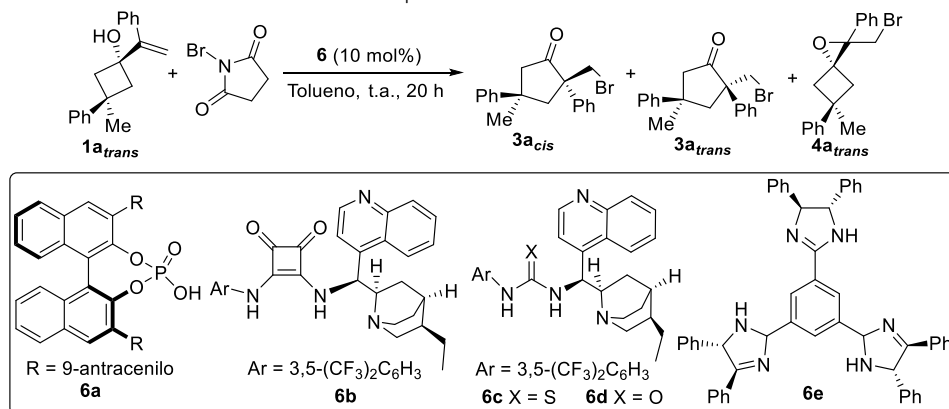
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de fuente bromante en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>trans</sub>**, **3a<sub>cis</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

En la Tabla 2.2 se puede observar que el empleo de *N*-bromosuccinimida **I** como fuente bromante proporcionó buen rendimiento global, 81 %, dando lugar a una mezcla de ciclopentanona **3a** y epóxido **4a<sub>trans</sub>** con una ratio de 1.2:1. La ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>** se obtuvo con buena relación diastereomérica y un prometedor exceso enantiomérico del 50 %. No obstante, agentes bromantes tales como *N*-bromoftalimida **II** y bromosacarina **III** resultaron ser menos reactivas obteniéndose en 20 horas de reacción conversiones de bajas a moderadas (entradas 2 y 3). Agentes bromantes con otros grupos funcionales, tales como *N*-bromo-*N*-(*tert*-butil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida **IV** y 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dien-1-ona **V** proporcionaron el producto deseado con bajo exceso enantiomérico, a pesar de que la reacción resultó prometedor. Finalmente, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína **VI**

proporcionaba resultados prometedores en cuanto a reactividad, diastereo- y enantioselectividad (entrada 6) pero estos no mejoraban los anteriormente obtenidos con NBS.

En consecuencia, de las distintas fuentes bromantes **I-VI** testadas se observó que el empleo de *N*-bromosuccinimida **I** proporcionó la mejor reactividad, aunque con baja quimioselectividad, por lo que se decidió emplear NBS como fuente bromante para continuar con la optimización de las condiciones de reacción. En este punto se decidió investigar la naturaleza del catalizador, para lo que se probaron distintos organocatalizadores bifuncionales, tales como tioureas, ureas y escuaramidas quirales, así como el empleo de un catalizador quiral con un eje C3 tal y como se muestra en la Tabla 2.3.



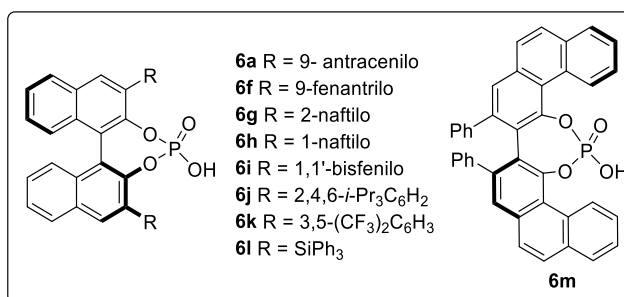
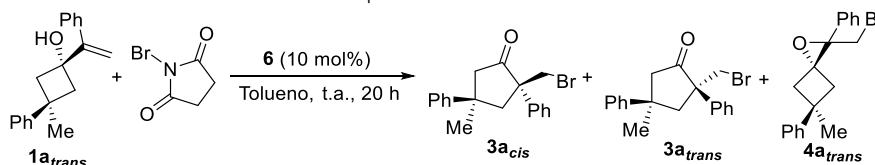
**Tabla 2.3.** Evaluación de ácidos fosfóricos quirales.<sup>a</sup>

Entrada	6	Conversión	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a:4a <sup>trans</sup> <sup>c</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> /3a <sub>trans</sub> /4a <sup>trans</sup> <sup>d</sup>
1	a	100	81	1.2:1	6:1	50/5/50
2	b	63	58	10:1	4:1	38/2/11
3	c	80	44	8:1	7:1	4/4/0
4	d	80	67	5:1	4:1	44/n.d./21
5	e	64	39	5:1	4:1	19/2/5

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente durante 20 h. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>trans</sub>**, **3a<sub>cis</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

A pesar de que en todos los casos se mejoró la quimioselectividad del proceso con respecto al uso del catalizador **6a** obteniendo ratios entre 5:1 y 10:1 a favor de la cetona objetivo (entradas 2-5 vs 1) en ningún caso se pudo igualar la reactividad o el control enantiomérico generado por el ácido fosfórico **6a**, por lo que se decidió continuar la optimización del promotor quiral basado en ácidos fosfóricos semejantes a **6a** (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Evaluación de ácidos fosfóricos quirales.<sup>a</sup>



Entrada	<b>6</b>	Conversión (%)	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a:4a <sub>trans</sub> <sup>b</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>b</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> /3a <sub>trans</sub> /4a <sub>trans</sub> <sup>d</sup>
1	a	100	81	1.2:1	6:1	50/4/50
2	f	90	80	2:1	5:1	20/19/11
3	g	90	77	2:1	5:1	13/17/24
4	h	80	69	1.2:1	5:1	14/14/5
5	i	79	51	2:1	5:1	3/17/13
6	j	68	53	4:1	5:1	37/10/29
7	k	100	83	5:1	4:1	38/61/18
8	l	28	25	6:1	7:1	16/18/15
9	m	78	79	2.5:1	4:1	3/13/9

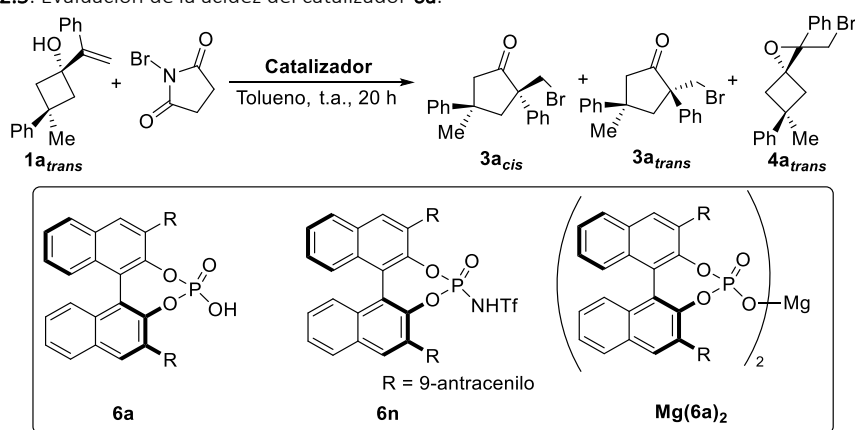
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>cis</sub>**, **3a<sub>trans</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Las reacciones llevadas a cabo con los ácidos fosfóricos quirales con sustitución aromática en 3 y 3', **6a**, **6f-6i**, transcurrieron con rendimientos globales de moderados a buenos a pesar de una baja quimioselectividad (entradas 1-5). La diastereoselectividad de los procesos se mantuvo moderada y se comprobó que los excesos enantioméricos de la ciclopentanona mayoritaria resultaban dependientes de los sustituyentes 3 y 3', manteniéndose el valor más prometedor con el catalizador **6a** original. El empleo de ácidos

fosfóricos con sustituyentes más voluminosos (**6j**) o aquellos que modificaron la naturaleza electrónica del catalizador (**6k-l**) o incluso un ácido fosfórico derivado del VAPOL (**6m**) en general mejoran la quimioselectividad, pero el exceso enantiomérico del producto deseado descendió de forma importante.

A la vista de estos resultados se decidió analizar la influencia del centro activo del catalizador, eligiendo el catalizador **6a** que mejores excesos enantioméricos había proporcionado y se modificó su acidez probando tanto la triflamida correspondiente **6n** como la sal de fosfato **Mg(6a)<sub>2</sub>** (Tabla 2.5).

Tabla 2.5. Evaluación de la acidez del catalizador **6a**.<sup>a</sup>



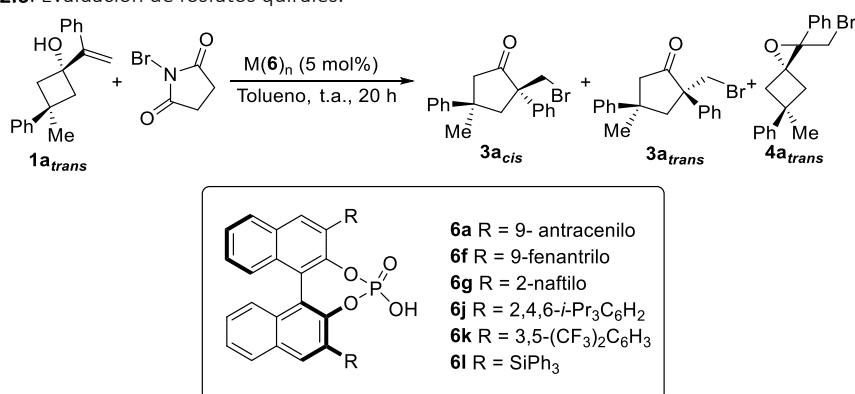
Entrada	Cat.	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a:4a <sup>trans</sup> <sup>c</sup>	3a <sup>cis</sup> :3a <sup>trans</sup> <sup>c</sup>	ee (%) 3a <sup>cis</sup> <sup>d</sup>
1	<b>6a</b>	81 (44)	1.2:1	6:1	50
2 <sup>e</sup>	<b>6n</b>	18 (11)	1.5:1	5:1	15
3 <sup>f</sup>	<b>Mg(6a)<sub>2</sub></b>	56 (45)	4:1	7:1	20

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos aislados **3a<sup>cis</sup>**, **3a<sup>trans</sup>** y **4a<sup>trans</sup>** tras purificación por cromatografía en columna. Los números entre paréntesis son los rendimientos de la ciclopentanona **3a** corregidos por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>e</sup> La reacción se llevó a cabo a -30 °C. <sup>f</sup> Empleo de 5 mol % de sal de fosfato quiral.

La triflamida **4n** proporcionó baja reactividad y no pudo mejorar ni la quimioselectividad ni la enantioselectividad obtenida previamente con el ácido fosfórico análogo (entrada 2 vs 1). En cuanto al empleo del fosfato quiral de magnesio, **Mg(4a)<sub>2</sub>**, se observó un aumento de la quimioselectividad y diastereoselectividad manteniendo el

rendimiento de la ciclopentanona deseada (45 % de rendimiento corregido de la ciclopentanona **3a**, entrada 3, vs 44 %, entrada 1) lo que nos animó a ensayar diferentes sales de magnesio modificando el fosfato quiral (Tabla 2.6).

**Tabla 2.6.** Evaluación de fosfatos quirales.<sup>a</sup>



Entrada	M(6) <sub>n</sub>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a:4a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> <sup>d</sup>
1	Mg(6a) <sub>2</sub>	56	4:1	7:1	20
2	Mg(6f) <sub>2</sub>	43	3:1	4:1	38
3	Mg(6g) <sub>2</sub>	81	9:1	3.5:1	3
4	Mg(6j) <sub>2</sub>	47	8:1	7:1	34
5	Mg(6k) <sub>2</sub>	73	12:1	5:1	13
6	Mg(6l) <sub>2</sub>	89	>20:1	16:1	87
7	Ca(6l) <sub>2</sub>	87	18.:1	7:1	60
8 <sup>e</sup>	Na(6l)	60	7:1	10:1	35
9 <sup>e</sup>	K(6l)	81	13:1	5.5:1	66

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>cis</sub>**, **3a<sub>trans</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>e</sup> Empleo de 10 mol % de sal de fosfato quiral.

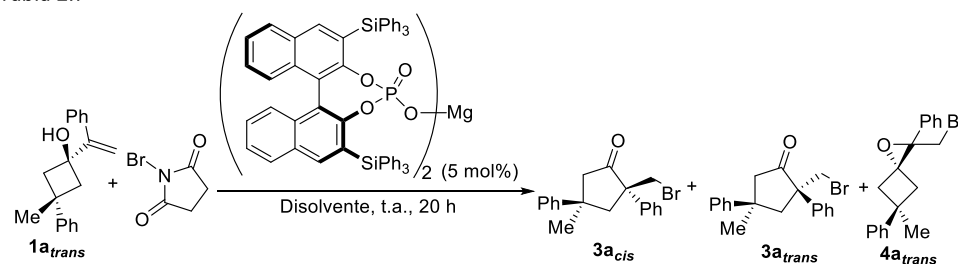
El empleo del catalizador **Mg(6f)<sub>2</sub>** proporcionó una reactividad parecida a la obtenida anteriormente mejorando ligeramente el exceso enantiomérico (entrada 2 vs 1). Sin embargo, los fosfatos quirales **Mg(6g)<sub>2</sub>** y **Mg(6j)<sub>2</sub>** mejoraron la reactividad considerablemente en detrimento de la diastereoselectividad y del exceso enantiomérico (entradas 3 y 4 vs 1). El catalizador **Mg(6k)<sub>2</sub>** dio lugar a resultados similares en cuanto a reactividad y enantioselectividad al catalizador **Mg(6f)<sub>2</sub>** (entrada 5 vs entrada 2). Se ha de destacar que el catalizador **Mg(6l)<sub>2</sub>** con sustituyente trifenilsililo proporcionó el producto

objetivo con total quimioselectividad y un prometedor diastereo- y enantiocontrol aislando **3a<sub>cis</sub>** con un 89 % de rendimiento y un 87 % de exceso enantiomérico (entrada 6).

Con este resultado tan prometedor en mente se decidió modificar el catión de la sal del catalizador manteniendo el fosfato quiral que poseía el sustituyente trifenilsililo en las posiciones 3 y 3' (entradas 7-9). no obstante, una vez ensayados los diferentes catalizadores se observó que ninguno fue capaz de mejorar el quimio-, diastereo- e incluido el enantiocontrol ejercido por el catalizador **Mg(6l)<sub>2</sub>**.

Así una vez elegido el fosfato quiral de magnesio **Mg(6l)<sub>2</sub>** para llevar a cabo la reacción semipinacolínica enantioselectiva iniciada por bromación del alqueno y con intención de mejorar tanto el rendimiento como la enantioselectividad del proceso, se analizó el efecto del disolvente tal y como se muestra en la Tabla 2.7.

**Tabla 2.7.** Evaluación del disolvente.<sup>a</sup>



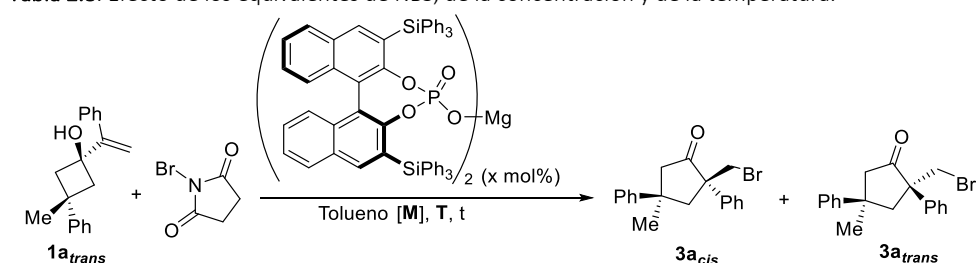
Entrada	Disolvente	Rdto. (%) <sup>c</sup>	3a:4a <sub>trans</sub> <sup>b</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>b</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> <sup>d</sup>
1	Tolueno	89	>20:1	16:1	87
2	DCM	84	3.7:1	10:1	0
3	AcOEt	73	2.7:1	7:1	32
4	THF	73	3.5:1	6:1	6
5	<i>o</i> -xileno	83	>20:1	14:1	79
6	<i>m</i> -xileno	84	>20:1	13:1	87
7	Mesitileno	81	>20:1	11:1	88

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>cis</sub>**, **3a<sub>trans</sub>** y **4a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

La reacción resultó ser muy sensible al disolvente utilizado. Así los disolventes polares como diclorometano, acetato de etilo y tetrahidrofurano dieron lugar a reacciones con buenos rendimientos, pero con baja quimioselectividad, obteniendo la cetona deseada con un moderado diastereocontrol y bajo exceso enantiomérico. Por ello, se decidió testar

diferentes disolventes aromáticos apolares semejantes a tolueno tales como *orto*- y *meta*-xileno y mesitileno (entrada 5-7). Esos disolventes proporcionaron la cetona deseada con buenos rendimientos, pero se observó que la relación diastereomérica y el exceso enantiomérico era ligeramente inferior al resultado obtenido previamente en tolueno. Por tanto, se decidió mantener tolueno como disolvente de la reacción y continuar con el proceso de optimización evaluando la concentración y la temperatura de la reacción, así como los equivalentes de *N*-bromosuccinimida (Tabla 2.8).

**Tabla 2.8.** Efecto de los equivalentes de NBS, de la concentración y de la temperatura.<sup>a</sup>



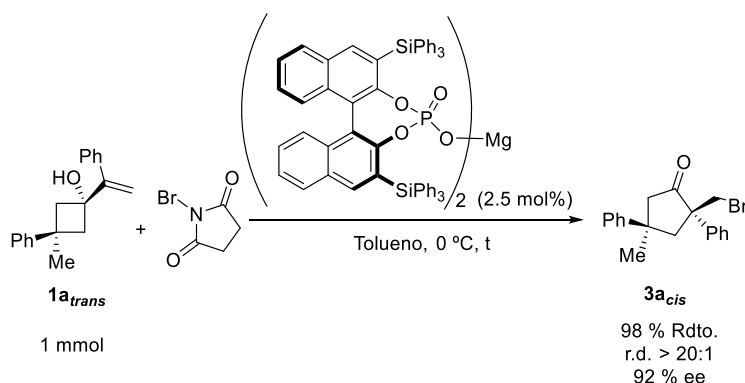
Entrada	Equiv. NBS	[M]	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) <sup>b</sup>	3a <sub>cis</sub> :3a <sub>trans</sub> <sup>c</sup>	ee (%) 3a <sub>cis</sub> <sup>d</sup>
1	1.1	0.2	t.a.	20	89	16:1	87
2	1.5	0.2	t.a.	20	90	13:1	87
3	2	0.2	t.a.	20	88	15:1	86
4	1	0.1	t.a.	20	88	13:1	87
5	1	0.5	t.a.	20	90	14:1	85
6	1	1.0	t.a.	20	89	15:1	85
7	1	0.2	50	8	88	9.5:1	87
8	1	0.2	0	20	90	>20:1	91
9	1	0.2	-20	48	89	>20:1	92
10 <sup>e</sup>	1	0.2	0	72	95	>20:1	92

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>**. En todos los casos la ratio cetona:epóxido fue >20:1. <sup>b</sup> Rendimientos de la mezcla de productos **3a<sub>cis</sub>** y **3a<sub>trans</sub>** aislados tras purificación por cromatografía en columna. <sup>c</sup> Ratio calculada en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>e</sup> Empleo de 2.5 mol % de catalizador.

De los resultados recogidos en la Tabla 2.8 se pudo concluir que los equivalentes de NBS y la concentración de la reacción no resultaron ser parámetros que influyeran en gran medida en el desarrollo de la reacción ya que en todos los casos se obtuvo la cetona **3a<sub>cis</sub>** con buenos rendimientos y relaciones diastereo- y enantioméricas (entradas 1-6). Por otra parte, el aumento de la temperatura de reacción a 50 °C (entrada 7) conllevó una aceleración de la

reacción a 8 h a costa de un descenso en la diastereoselectividad del proceso. Al bajar la temperatura hasta 0 °C no obstante se obtuvo la cetona **3a<sub>cis</sub>** de manera diastereoselectiva con un exceso enantiomérico excelente, pero disminuir aún más la misma (-20 °C) solo acarreó una ralentización de la reacción manteniendo los mismos resultados previamente obtenidos (entrada 9 vs 8). Así se decidió establecer como temperatura óptima 0 °C y se observó que al bajar la carga catalítica a 2.5 mol % podría obtenerse la ciclopentanona deseada con resultados excelentes (entrada 10) tras 72 horas de reacción.

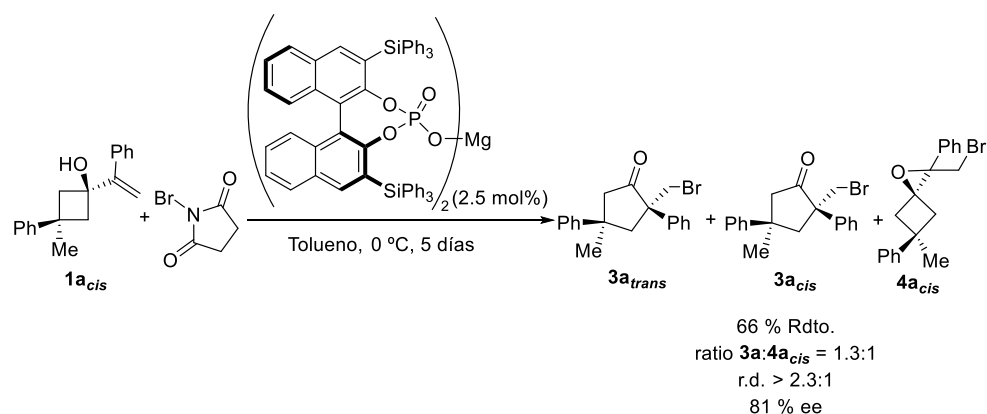
Por tanto, tras el proceso de optimización, se concluyó que la reacción de bromación/expansión de anillo de 3-fenil-3-metil-1-(1-fenilvinil)ciclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>** se pudo llevar a cabo de forma diastereo- y enantioselectiva obteniendo 2,4-difenil-2-(bromometil)-4-metil-ciclopentan-1-ona **3a<sub>cis</sub>** con un 95 % de rendimiento y 92 % de exceso enantiomérico al emplear 1 equivalente de NBS en tolueno a 0 °C y 2.5 mol % de fosfato quiral de magnesio **Mg(6)**<sub>2</sub> como catalizador de la reacción. Finalmente, se pudo comprobar que las condiciones optimizadas permitieron aumentar el escalado de la reacción obteniendo un 98 % de la ciclopentanona con 92 % de exceso enantiomérico cuando se empleó 1 mmol de ciclobutan-1-ol de partida (Esquema 2.44).



**Esquema 2.44.** Escalado a 1 mmol de la reacción de bromación/expansión de anillo enantioselectiva.

Una vez optimizados los parámetros de la reacción con el diastereoisómero *trans* del ciclobutanol se decidió ensayar la reacción con el diastereoisómero *cis* en las mismas condiciones de reacción (Esquema 2.45) para comprobar si su reactividad resultaba semejante y así poder llevar a cabo una síntesis diastereodivergente de la ciclopentanona objetivo. Sin embargo, el empleo del ciclobutan-1-ol *cis* proporcionó baja reactividad tras cinco días de reacción dando lugar a un proceso con baja quimio- y diastereoselectividad,

pero buena enantioselectividad proporcionando la cetona **3a<sub>trans</sub>** con un 81 % de exceso enantiomérico.



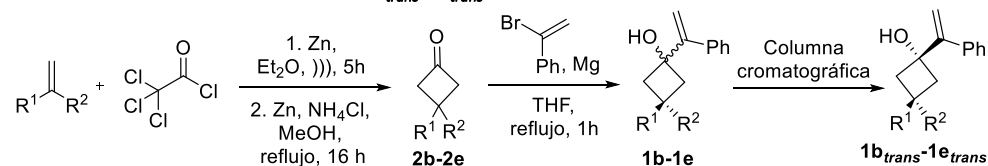
**Esquema 2.45.** Reacción de bromación/expansión de anillo enantioselectiva del ciclobutanol **1a<sub>cis</sub>**

### 3.3. Alcance y limitaciones

Una vez establecido el procedimiento experimental óptimo para llevar a cabo la desimetrización enantioselectiva de 1-alquencilclobutan-1-oles 3,3-disustituídos se procedió a estudiar la expansión de la metodología a la síntesis de una gran variedad de ciclopentanonas 2,2,4,4-tetrasustituídas.

El estudio del alcance de la reacción se empezó variando tanto la sustitución aromática como la alquílica de los sustituyentes en la posición 3 del ciclobutanol, para ello primero fue necesario la síntesis de los 1-alquencilclobutan-1-oles 3,3-disustituídos a estudiar empleando la misma ruta sintética propuesta anteriormente empleada en la síntesis del sustrato modelo **1a<sub>trans</sub>** (Tabla 2.9).

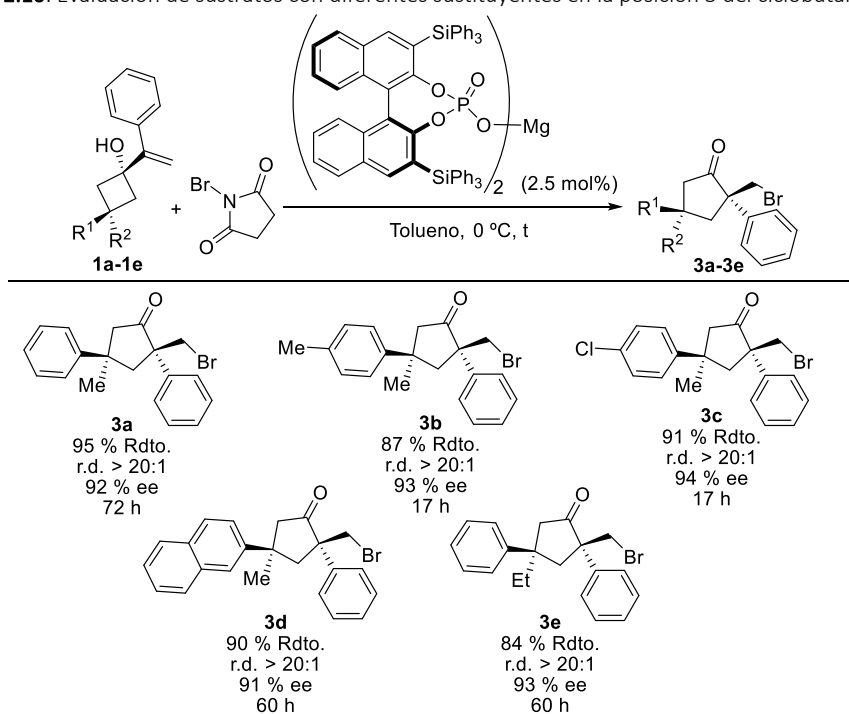


**Tabla 2.9.** Síntesis de ciclobutanoles **1b<sub>trans</sub>-1e<sub>trans</sub>**.

Entrada	2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdto. 2b-2e (%)	1	Rdto. 1b-1e (%)	r.d	Rdto. 1b <sub>trans</sub> -1e <sub>trans</sub> (%)
1	2b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	62	1b	82	1.1:1	39
2	2c	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	43	1c	35	1.1:1	10
3	2d	1-Naftilo	Me	45	1d	88	1.2:1	44
4	2e	Ph	Et	40	1e	91	1:1	46

Los ciclobutanoles *trans* se pudieron obtener con buenos rendimientos excepto en el caso del ciclobutanol **2c** (entrada 2). La síntesis de éstos permitió modificar la naturaleza electrónica del anillo aromático en la posición 3 introduciendo grupos tanto electrón dadores como aceptores (entradas 1-2) así como la inserción de un grupo  $\pi$ -extendido (entrada 3). Esta síntesis también permitió la modificación del sustituyente alquílico, introduciendo el grupo etilo de mayor volumen (entrada 4).

Una vez sintetizados, se estudiaron los diferentes ciclobutanoles **1b<sub>trans</sub>-1e<sub>trans</sub>** en la reacción de bromación y expansión de anillo asimétrica empleando las condiciones optimizadas, es decir empleando como fuente bromante *N*-bromosuccinimida en tolueno a 0 °C y 2.5 mol % del catalizador **Mg(6I)<sub>2</sub>** (Tabla 2.10).

**Tabla 2.10.** Evaluación de sustratos con diferentes sustituyentes en la posición 3 del ciclobutanol.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1b<sub>trans</sub>**-**1e<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a 0 °C empleando 2.5 mol% del catalizador **Mg(6)<sub>2</sub>**. La relación diastereomérica se calculó en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. Los rendimientos son del producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Cuando en la posición 3 del ciclobutanol se situaron grupos aromáticos de distinta riqueza electrónica (**1b<sub>trans</sub>** y **1c<sub>trans</sub>**) la reacción se aceleró independientemente de emplear grupos electrón atractores o dadores y tras 16 horas proporcionaron de forma diastereoselectiva las ciclopentanonas **3b** y **3c** con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos. De la misma forma, la introducción de un sistema π-extendido en la posición 3 del ciclobutanol (**1d<sub>trans</sub>**) o de un grupo alquílico más voluminoso (**1e<sub>trans</sub>**) no afectaba ni al rendimiento ni al diastereo- y enantiocontrol del proceso, obteniendo las ciclopentanonas **3d** y **3e** con resultados excelentes tras 60 horas de reacción.

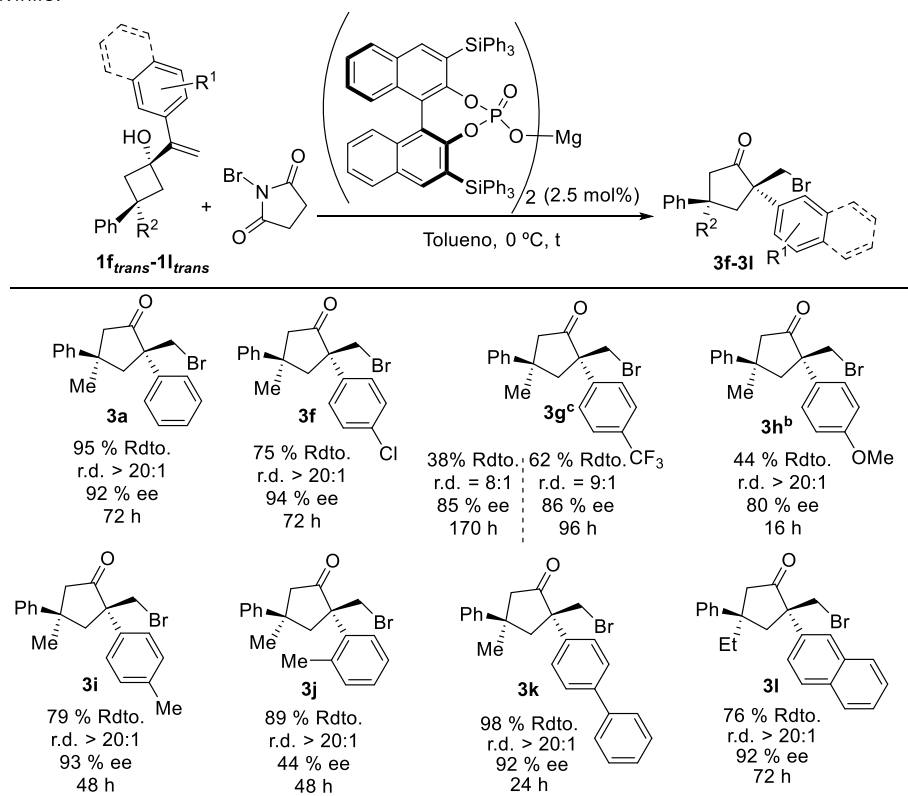
A continuación, se decidió estudiar el efecto del sustituyente del alqueno del ciclobutanol, modificando la naturaleza electrónica del anillo aromático incluso

introduciendo un sistema  $\pi$ -extendido. Estos ciclobutanoles se sintetizaron empleando la metodología anteriormente detallada.<sup>43</sup> Una vez aislados los ciclobutanoles con configuración *trans* se procedió a su estudio en la reacción asimétrica de bromación y expansión de anillo, Tabla 2.11.

---

<sup>43</sup> Para más información véase el capítulo experimental.

**Tabla 2.11.** Evaluación de sustratos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático del grupo 1-arylvinilo.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1f<sub>trans</sub>-1l<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a 0 °C empleando 2.5 mol% de catalizador **Mg(6)<sub>2</sub>**. La relación diastereomérica se calculó en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. Los rendimientos son del producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>b</sup> Se obtuvo un 47 % del epóxido correspondiente. <sup>c</sup> Resultado de la derecha correspondiente con el empleo de 5 mol % de **Mg(6)<sub>2</sub>**.

El estudio de la influencia del anillo aromático del alqueno en los resultados de la reacción comenzó probando arilos electrón atractores sustituyendo la posición *para* con un cloro (**1f<sub>trans</sub>**) y un CF<sub>3</sub> (**1g<sub>trans</sub>**). Así, se pudo comprobar que la presencia de grupos electrón atractores reducían la densidad electrónica del alqueno por lo que se desfavorece la bromación viéndose reflejado en tiempos de reacción más prolongados. Así al introducir un cloro se obtuvo diastereoselectivamente la ciclopentanona **3f** en 72 horas con excelente

exceso diastereo- y enantiomérico, no obstante, al introducir un grupo trifluorometilo la reacción se vio afectada en mayor medida obteniendo un 38 % de rendimiento con buen exceso enantiomérico tras una semana de reacción. Afortunadamente al aumentar la carga catalítica a 5 mol %, se pudo aislar la ciclopentanona **3g** con buena relación diastereomérica y exceso enantiomérico tras 96 horas de reacción.

La ciclopentanona **3f** resultó ser un sólido blanco que se pudo cristalizar y determinar su configuración absoluta por rayos X, Figura 2.1. Su configuración absoluta ( $2R,4R$ ). fue extrapolada al resto de compuestos estudiados en el alcance de la reacción.

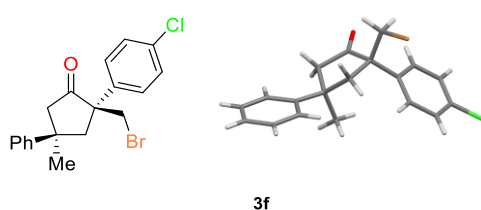
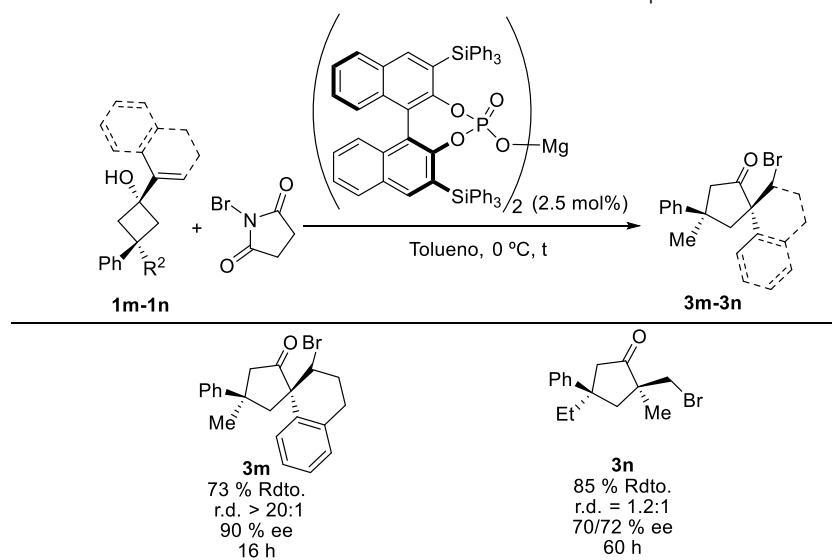


Figura 2.1. Estructura de rayos X de la ciclopentanona **3f**.

Por otro lado, la introducción de grupos electrón dadores en la posición *para* del anillo aromático aceleró la reacción optando a conversiones completas en menores tiempos de reacción. Se ha de destacar que la ciclopentanona **3h** se obtuvo en un moderado 44 % con buenos excesos enantioméricos debido a la preferencia de un 48 % del epóxido correspondiente. Sin embargo, la ciclopentanona **3i**, que situaba en la posición *para* un grupo metilo, se obtuvo de forma quimio- y diastereoselectiva con excelente exceso enantiomérico. Asimismo, se estudió la influencia del grupo electrón dador metilo en la posición *orto* del anillo aromático observando una disminución de la enantioselectividad del proceso obteniendo la ciclopentanona **3j** con un 44 % de exceso enantiomérico. La reacción resultó compatible con bisfenilo y anillos aromáticos  $\pi$  extendidos (**1k<sub>trans</sub>** y **1l<sub>trans</sub>**) obteniendo resultados excelentes en ambos casos.

Finalmente, se estudió la reacción con ciclobutanoles que poseían un alqueno no terminal **1m<sub>trans</sub>** y un alqueno con sustitución alquílica **1n<sub>trans</sub>** (Tabla 2.12).

**Tabla 2.12.** Evaluación de sustratos con diferente sustitución en la posición 1.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de ciclobutanol **1m<sub>trans</sub>-1n<sub>trans</sub>** y 0.11 mmol de NBS en tolueno (0.2 M) a 0 °C empleando 2.5 mol% de catalizador **Mg(6)2**. La relación diastereomérica se calculó en el crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H. Los rendimientos son del producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC en fase estacionaria quiral. La configuración absoluta fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **3f**.

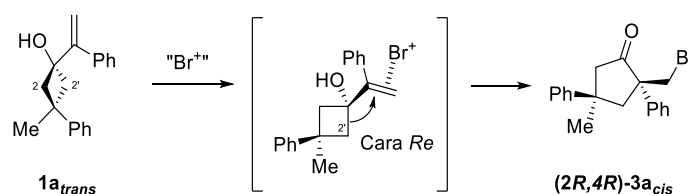
Cuando en la posición 1 del ciclobutanol se introdujo el grupo 3,4-dihidronaftalen-1-il se obtuvo la espirociclopentanona **3m** diastereoselectivamente en 16 h con un buen rendimiento y un exceso enantiomérico del 90 %. Por otra parte, si en lugar de emplear sustituyentes arilos en la olefina se introduce un metilo se obtiene la ciclopentanona **3n** en 60 horas como mezcla de diastereoisómeros 1.2:1 y con excesos enantioméricos moderados con lo que se podría concluir la necesidad de un sustituyente arilo para alcanzar excelentes diastereo- y enantioselectividades.

Así, se pudo concluir que la metodología optimizada resultaba eficaz con ciclobutan-1-oles que tanto en el alqueno como en la posición 3 de éste poseen anillos aromáticos de distinta naturaleza. Esta metodología también fue compatible con ciclobutan-1-oles con diferentes grupos alquílicos en la posición 3 del ciclobutanol y con alquenos no terminales.

### 3.4. Aspectos mecanísticos

Con intención de esclarecer el mecanismo de reacción se realizaron de diferentes pruebas experimentales mecanísticas así como cálculos computacionales en colaboración con el grupo de investigación del Profesor P. Merino de la Universidad de Zaragoza.

En la reacción de bromación semipinacólica de ciclobutanoles 3,3-disustituidos fue necesario controlar tanto la cara del alqueno a bromar como el enlace del ciclobutanol que migraba para formar la ciclopentanona correspondiente. Tras determinar la configuración absoluta del compuesto **3f** se pudo concluir que el catalizador quiral **Mg(6l)<sub>2</sub>** era capaz de controlar la bromofuncionalización del ciclobutanol de forma enantioselectiva por la cara *Re* de la olefina, así como controlar la migración del enlace 2' de forma diastereoselectiva (Esquema 2.46).



Esquema 2.46. Formación de la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>**.

Para comprender el modo de acción del catalizador en el mecanismo de la reacción resultaba necesario conocer la estructura activa del mismo y como éste interacciona con los sustratos de partida. Por ello se decidió cristalizar el catalizador y determinar su estructura mediante Rayos X, sin embargo, tras emplear distintas técnicas de cristalización con distintos disolventes se obtuvieron cristales, pero éstos no poseían ni la suficiente densidad ni calidad para ser medidos. Por tanto, se decidió investigar este aspecto computacionalmente.

Los cálculos predijeron que los fosfatos del catalizador se coordinaban linealmente al magnesio a través de enlaces largos debido al impedimento estérico provocado por el grupo SiPh<sub>3</sub>. A su vez los fenilos de este grupo formaban con el metal interacciones de naturaleza catión- $\pi$  formando un complejo tipo  $\eta^3$ -areno-Mg que coordinaba dos arilos del grupo SiPh<sub>3</sub> de un fosfato y un arilo grupo SiPh<sub>3</sub> del otro fosfato. Además, estos cálculos también predijeron que la estructura lineal estaba en equilibrio con la formación del par iónico que poseía las mismas interacciones catión- $\pi$  que se muestra en la Figura 2.2.

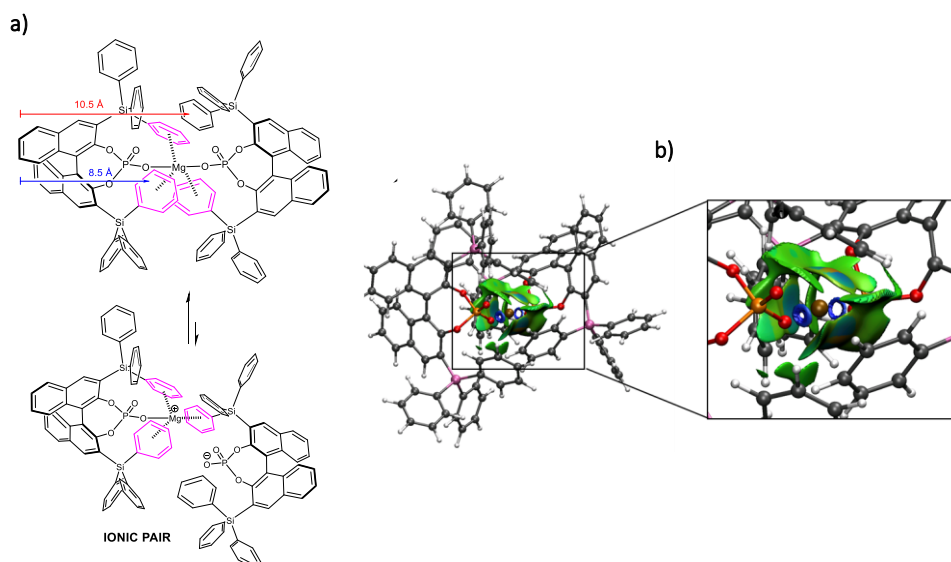
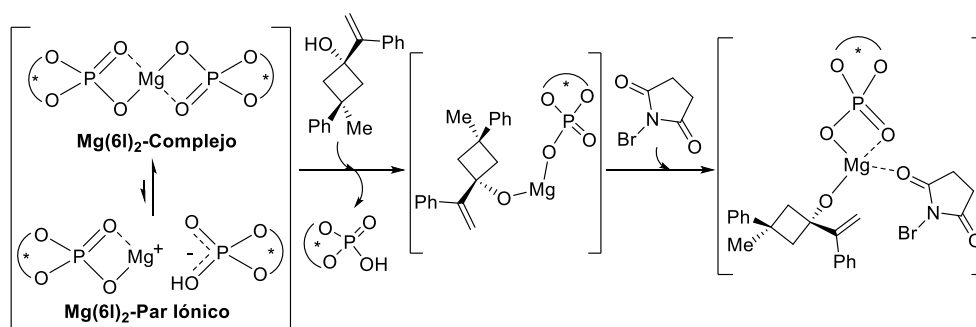


Figura 2.2. a) Estructura modelizada del catalizador **Mg(6I)<sub>2</sub>** b) Complejo  $\eta^3$ -areno-Mg.

Una vez se propuso la estructura del catalizador se estudió su interacción con los productos de partida (Esquema 2.47) concluyendo que el modo de activación del ciclobutanol se producía por coordinación del alcohol al magnesio mediante protonación de una unidad de fosfato y por su desplazamiento en forma de ácido fosfórico. Esto conllevaba que únicamente una unidad de fosfato quiral resultaba responsable de la catálisis. Al magnesio también se coordinaba la NBS a través del carbonilo produciéndose la halogenación del doble enlace en el bolsillo quiral.

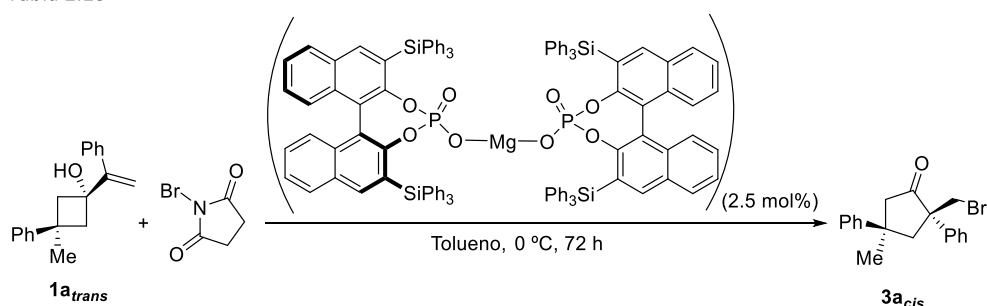


Esquema 2.47. Interacción del catalizador con el ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** y la NBS.



Con intención de contrastar esta información, decidimos llevar a cabo en el laboratorio un análisis de correlación entre el exceso enantiomérico del catalizador con respecto al exceso enantiomérico del producto de la reacción. Para ello, el ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>** modelo se sometió a la bromación/expansión de anillo empleando 2.5 mol % de complejos catalíticos **Mg(6)**<sub>2</sub> con distintos excesos enantioméricos, NBS en tolueno a 0 °C durante 72 horas (Tabla 2.13).

**Tabla 2.13.** Efecto lineal del catalizador.<sup>a</sup>



Entrada	r.e. <b>Mg(6)</b> <sub>2</sub>	<sup>31</sup> P-NMR signals ratio	ee <b>3a<sub>cis</sub></b> % <sup>[b]</sup>
1	50:50 (0)	53:47	6
2	60:40 (20)	58:42	30
3	70:30 (40)	54:46	46
4	80:20 (60)	68:32	56
5	90:10 (80)	76:24	72
6	100:0 (100)	-	92

<sup>a</sup> Las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.10 mmol de **1a<sub>trans</sub>**, 0.11 mmol de NBS y 2.5 mol % del catalizador **Mg(6)**<sub>2</sub> con diferentes excesos enantioméricos en tolueno (0.2 M) a 0 °C durante 72h. Los números entre paréntesis indican el exceso enantiomérico del catalizador **Mg(6)**<sub>2</sub>. <sup>b</sup> El producto final **3a<sub>trans</sub>** fue aislado por columna cromatográfica y los excesos enantioméricos fueron determinados por HPLC en fase estacionaria quiral.

La representación del exceso enantiomérico del producto frente al exceso enantiomérico del catalizador preparado (Figura 2.3) dio lugar a una gráfica en la cual hubo que destacar la tendencia lineal de la misma con una buena correlación lineal, evidenciando que en el paso determinante de la reacción únicamente participaba una unidad de fosfato. Esta observación apoyó el método de acción del catalizador propuesto en el Esquema 2.47.

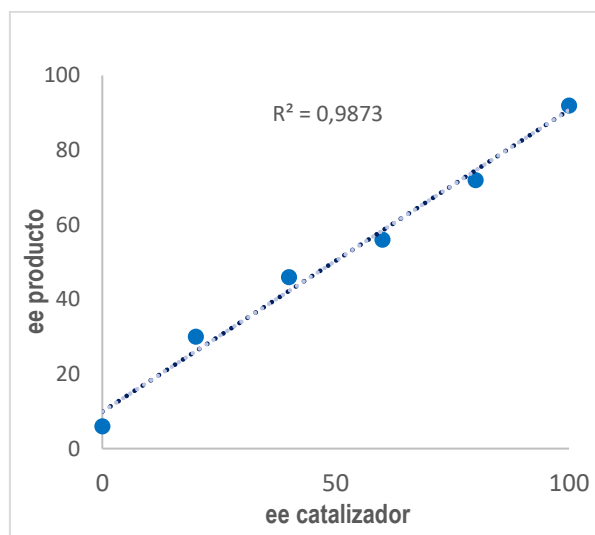


Figura 2.3 Representación ee  $\text{Mg(6I)}_2$  vs ee  $3a_{cis}$  de la reacción modelo.

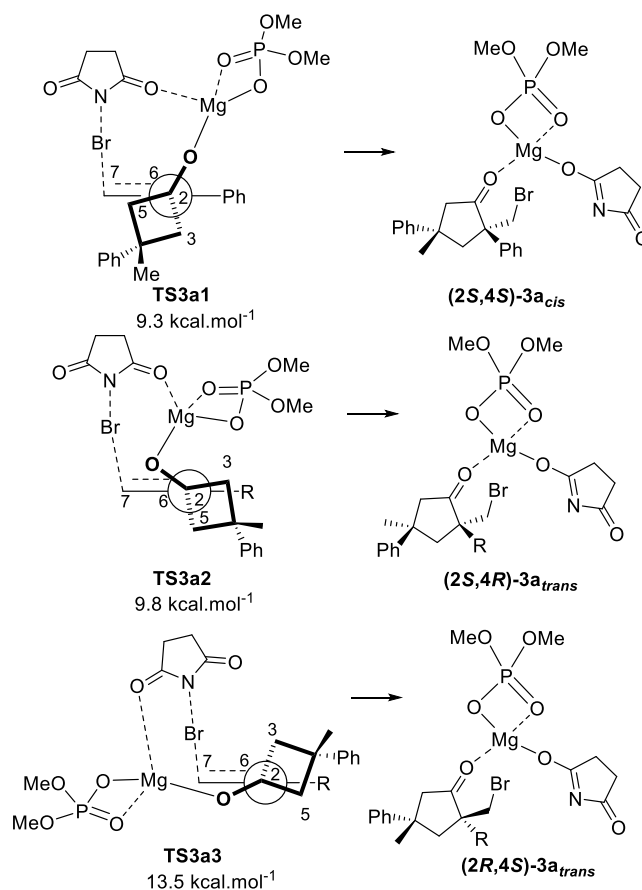
Los catalizadores tipo  $\text{Mg(6I)}_2$  se prepararon realizando mezclas de los catalizadores **6a** de distinta configuración enantiomérica en proporciones medidas.<sup>44</sup> Antes de evaluarlos se estudió el espectro RMN-<sup>31</sup>P de estas mezclas de enantiómeros para obtener información acerca de su comportamiento en disolución. En este sentido, en todos los casos se observó la presencia de dos picos en el RMN-<sup>31</sup>P que sugería la presencia de un equilibrio entre la formación de complejos diastereoméricos.

Así, una vez se conoció la estructura activa del catalizador se llevó a cabo la modelización de la reacción. Para ello primero se realizó un estudio de la superficie de energía potencial de la misma con el sustrato **1a<sub>trans</sub>** y con el catalizador aquiral  $(\text{MeO})_2\text{PO}_2\text{H}$ , que permitió agilizar los cálculos computacionales. El estudio encontró cuatro posibles caminos de reacción de mínima energía, donde uno de ellos daba lugar a la formación del epóxido **4a<sub>trans</sub>** y los otros tres a la ciclopentanona **3a**.

De los tres estados de transición encontrados para la obtención de la ciclopentanona **3a** (Esquema 2.48), la estructura correspondiente a **TS3a1** resultó ser la más estable  $9.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  dando lugar a la cetona **3a<sub>cis</sub>** coincidente con la obtenida

<sup>44</sup> Para más información véase capítulo experimental.

experimentalmente. Los estados de transición menos estables fueron los que dieron acceso a los dos diastereoisómeros **3a<sub>trans</sub>**. Se hubo que destacar que en el estado de transición más estable **TS3a1** se situaron de forma perpendicular al doble enlace, C6-C7, el enlace que se rompía del ciclobutanol, C2-C3, permitiendo el solapamiento del orbital  $\sigma$  lleno que migraba con el orbital vacío del doble enlace, así como también el enlace C7-Br. A su vez, el anillo aromático unido al doble enlace se orientó de forma planar pudiendo estabilizar la densidad de carga positiva generada en el carbono C6 del ciclobutanol. El **TS3a1** resultó ser un estado de transición tardío ya que un análisis de las frecuencias imaginarias de vibración muestra que el enlace del ciclobutanol C2-C3 que se rompe se encontraba más afectado que el enlace C-Br.



Esquema 2.48. Estados de transición que dan lugar a la ciclopentanona **3a**.

Asimismo, el perfil de energía potencial que dio lugar a la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>** mostró una única etapa cinética antes de alcanzar el máximo de energía a pesar de existir un ligero hombro indicando la posible presencia de dos etapas de reacción (Figura 2.4).

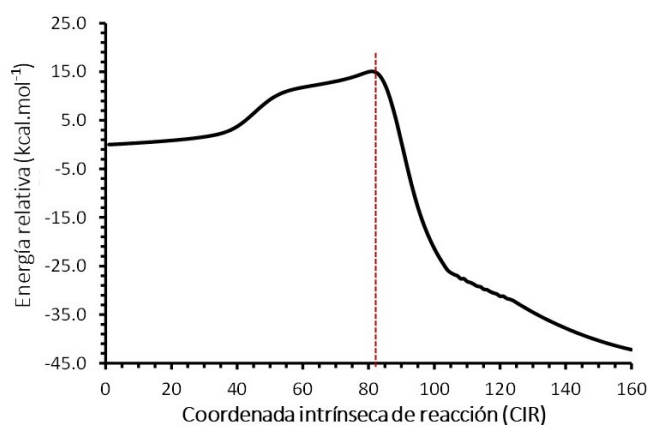
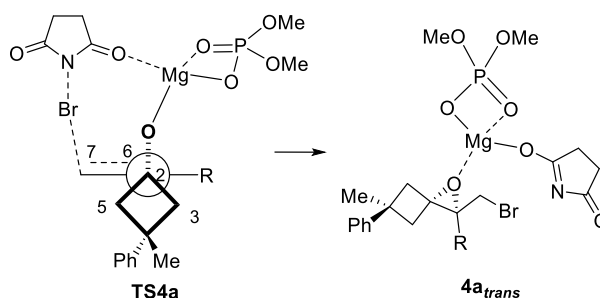


Figura 2.4. Perfil de energía potencial que da lugar a la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>**.

El estado de transición que dio lugar al epóxido **4a<sub>trans</sub>**, es el **TS4a** representado en el Esquema 2.49 con una energía de 9.9 kcal.mol<sup>-1</sup>. En este estado de transición el anillo aromático se sitúa de forma planar al doble enlace pudiendo estabilizar la densidad de carga positiva, a su vez, el bromo se situó de forma perpendicular al doble enlace, C6-C7, promoviendo que se desarrolle una carga positiva en el carbono C6 estabilizada por el anillo aromático. Asimismo, los cálculos indicaron que el **TS4a** es una estructura de transición temprana ya que mediante un análisis de las frecuencias de vibración imaginarias se observó que el enlace C7-Br era el más afectado mientras que el enlace C6-O apenas estaba implicado.



Esquema 2.49. Estados de transición que dan lugar al epóxido **4a**.

El perfil de energía potencial que dio lugar al epóxido **4a<sub>trans</sub>** mediante un estado de transición **TS4a** se muestra en la Figura 2.5 observándose una única etapa cinética con un máximo de energía correspondiente a **TS4a**.

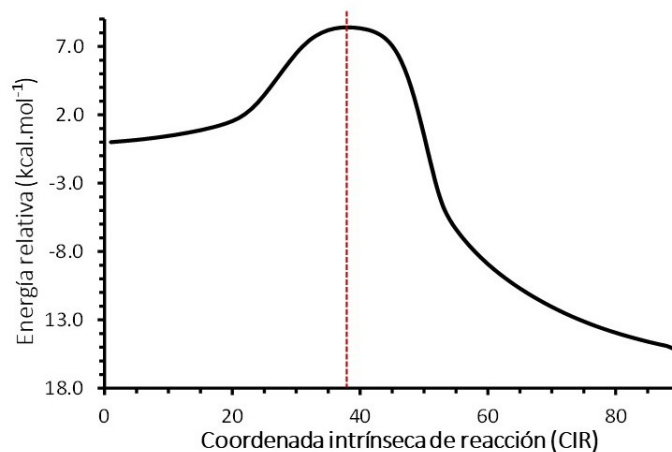


Figura 2.5. Perfil de energía potencial que da lugar al epóxido **4a<sub>trans</sub>**.

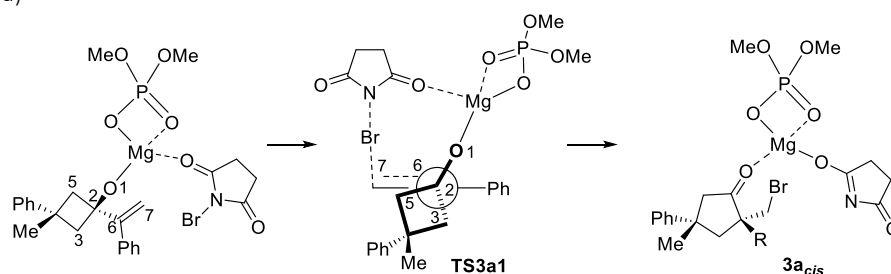
Por tanto, el estudio de superficie de energía potencial de la reacción determinó que los estados de transición de menor energía fueron aquellos que dieron acceso a los productos **3a<sub>cis</sub>**, **3a<sub>trans</sub>** y **4a<sub>trans</sub>**, en orden creciente en energía, con una diferencia energética entre ellos mínima explicando los problemas de quimio- y diastereoselectividad observados en el estudio de viabilidad de la reacción cuando se empleó el catalizador aquiral DPP.<sup>45</sup> Más adelante se mostrará la influencia del catalizador quiral en la reacción de bromación y expansión de anillo.

Debido a la observación de un pequeño valle antes del estado de transición en la obtención de la ciclopentanona, se decidió estudiar la coordenada intrínseca de reacción que dio lugar a la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>**. Ésta se estudió a través de la función de localización de electrones ELF, que permitió estudiar la formación y ruptura de enlaces, así como la variación de la densidad electrónica en átomos o enlaces con pares de electrones solitarios (Esquema 2.50). De este estudio se concluyó que la formación de la ciclopentanona **3a<sub>cis</sub>** pasa por un mecanismo concertado asíncrono en el que en un único paso cinético se producen dos etapas. Primero se produce la adición del bromo sobre el carbono C6 de la olefina generando

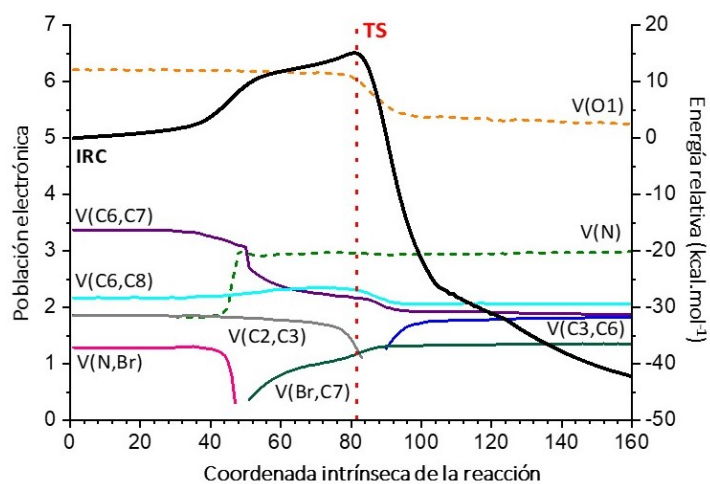
<sup>45</sup> Véase Tabla 2.1, entrada 2 del apartado 2.1 de este capítulo.

un carbocatión con un tiempo de vida media de 70 fs, obtenido mediante cálculos dinámicos directos cuasi-clásicos, que está estabilizado por el aporte de densidad energética del anillo aromático, aumentando la energía potencial del sistema y produciendo el hombro previo al estado de transición. Seguidamente, este carbocatión es atrapado por el carbono C3 del ciclobutanol formando el enlace C3-C6 acompañado de la resonancia del par de electrones del oxígeno que genera la cetona. La ruptura del enlace C2-C3 del ciclobutanol para permitir la migración del carbono C3 y la consecuente expansión del anillo corresponde al punto de máxima energía en la coordenada de reacción.

a)



b)



Esquema 2.50. a) Formación de la cetona  $3a_{cis}$ . b) Estudio ELF de la formación de la cetona  $3a_{cis}$ .

Una vez conocido en profundidad el mecanismo de la reacción y con el objetivo de establecer mayor conocimiento acerca de la formación del carbocatión formado en la

posición C6, se decidió estudiar también con métodos computacionales el transcurso de la reacción con diferentes ciclobutanoles modificando las propiedades electrónicas del anillo aromático unido al carbono C6. Se obtuvieron las superficies de energía potencial de la reacción con los ciclobutanoles **1g<sub>trans</sub>** y **1h<sub>trans</sub>** con sustituyentes metoxilo y trifluorometilo, respectivamente, en la posición *para* del anillo aromático situado en C6 que permitió compararla con aquella obtenida con el ciclobutanol modelo **1a<sub>trans</sub>**. Estos resultados se muestran de forma comparada en la Figura 2.6.

La modelización de la reacción con el ciclobutanol **1g<sub>trans</sub>**, que poseía el sustituyente metoxilo en la posición *para* del anillo aromático, proporcionó dos coordenadas de reacción de menor energía potencial correspondientes a la formación del epóxido **4g<sub>trans</sub>** y de la ciclobutanona **3g<sub>cis</sub>** con estados de transición de energías correspondientes a 4.8 kcal.mol<sup>-1</sup> y 5.3 kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente. En este caso la formación del epóxido **4g<sub>trans</sub>** estaba ligeramente favorecida con respecto a la formación de la ciclobutanona **3g<sub>cis</sub>**. Este resultado queda respaldado por los datos experimentales obtenidos, ya que la reacción proporcionó un 47 % del epóxido **2g<sub>cis</sub>** correspondiente y un 44 % de la cetona **3g<sub>cis</sub>**.<sup>46</sup> A su vez también se observó que los estados de transición con sustituyente metoxilo fueron más estables que los correspondientes al ciclobutanol modelo, experimentalmente se pudo contrastar debido a que la reacción con el ciclobutanol **1g<sub>trans</sub>** fue a conversión completa en tan solo 16 horas, mientras que con el ciclobutanol modelo **1a<sub>trans</sub>** necesitó 72 horas.

Cuando se estudió la superficie de energía potencial de la reacción con el ciclobutanol **1h<sub>trans</sub>** con el grupo CF<sub>3</sub> electrón atractor se observó que se producía el efecto contrario al observado con el metoxilo ya que el perfil energético de menor energía que daba lugar a la cetona **3h<sub>cis</sub>** era más inestable, 10.3 kcal.mol<sup>-1</sup>, que el correspondiente con el ciclobutanol modelo. Este resultado también guardó relación con el obtenido experimentalmente ya que la reacción necesitó de 96 horas para llegar a conversión completa a pesar de emplear el doble de catalizador que con el sustrato modelo.<sup>46</sup>

En la Figura 2.6 se muestran los perfiles energéticos de la reacción de bromación y expansión de anillo de los ciclobutanoles **1a<sub>trans</sub>**, **1g<sub>trans</sub>** y **1h<sub>trans</sub>** observándose la influencia de los sustituyentes en la posición C6 del ciclobutanol en la estabilidad del carbocatión formado de forma que al aumentar la riqueza electrónica del anillo aromático se obtuvieron perfiles energéticos de menor energía en los cuales el carbocatión poseía tiempos de vida media mayores.

---

<sup>46</sup> Véase Tabla 2.11 del apartado 3.3 de este capítulo.

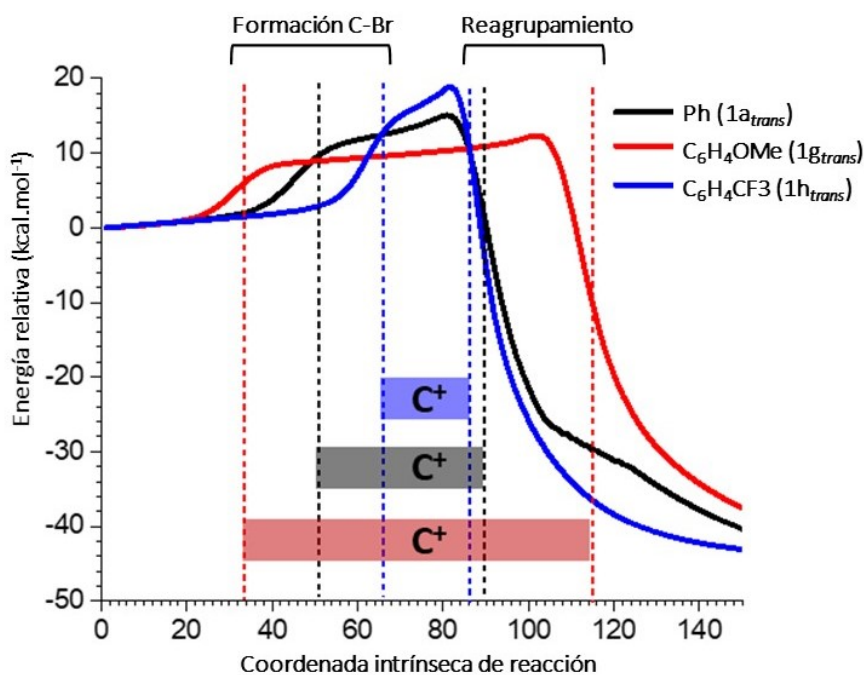


Figura 2.6. Perfiles de energía potencial que dan lugar a las cetonas **3a<sub>cis</sub>**, **3g<sub>cis</sub>** y **3h<sub>cis</sub>**.

De forma experimental se llevó a cabo un estudio de relación de energía libre con respecto al carácter electrónico de los sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático en C6. Este estudio permitió obtener información acerca de la estructura del complejo activo en el paso determinante de la reacción y así contrastar con las predicciones encontradas acerca de la influencia de la riqueza electrónica del alqueno en el transcurso de ésta. El análisis de los resultados se realizó aplicando la ecuación de Hammett (Ecuación 2.1) donde la ratio de las constantes de velocidad  $k_X/k_H$  fueron aproximadas a la ratio de la concentración de las ciclopentanonas  $[3f_{cis}-3i_{cis}]/[3a_{cis}]$  cuando se consumió el reactivo limitante NBS;  $\rho$  era la constante de sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos de los sustituyentes y  $\sigma_X$  fue la constante de Hammett para los distintos sustituyentes.<sup>47</sup>

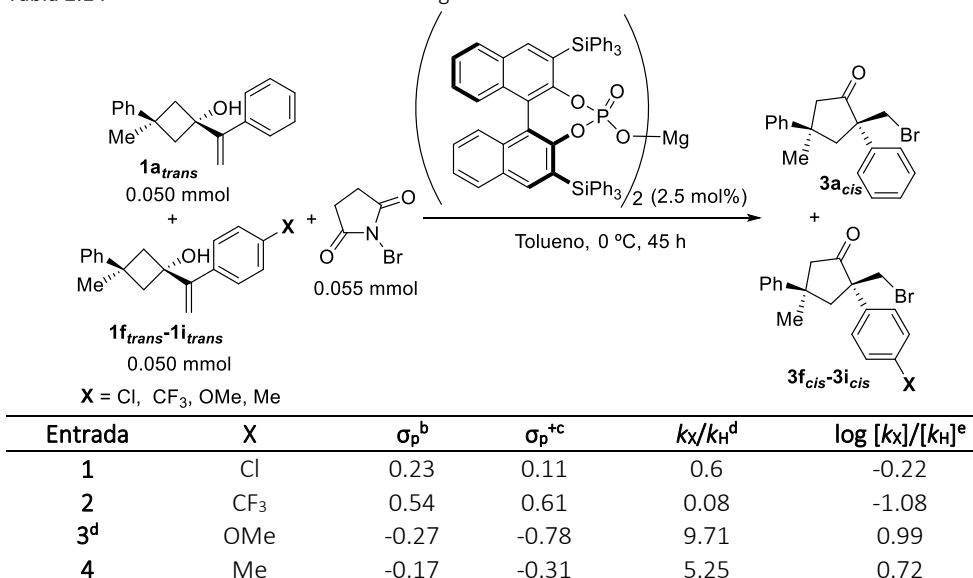
<sup>47</sup> Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103.



$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X$$

Ecuación 2.1. Ecuación de Hammett.

Para llevar a cabo el estudio se realizaron reacciones de competencia entre el ciclobutan-1-ol modelo **1a<sub>trans</sub>** y los ciclobutanoles *para*-sustituidos **1f<sub>trans</sub>-1i<sub>trans</sub>** empleando como reactivo limitante NBS y 2.5 mol % del catalizador quiral **Mg(6)**<sub>2</sub> en tolueno a 0 °C y dejando todas las reacciones 45 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 2.14.

Tabla 2.14. Estudio de relación lineal de energía libre mediante la ecuación de Hammett.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.050 mmol de ciclobutanol **1a<sub>trans</sub>**, 0.050 mmol de ciclobutanol **1f<sub>trans</sub>-1i<sub>trans</sub>**, 0.055 mmol de NBS y 2.5 mol % de **Mg(6)**<sub>2</sub> en tolueno (0.2 M) durante 45 horas. La reacción se paró añadiendo ac. std. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Constantes de Hammett para sustituyentes en posición *para* con efecto inductivo.<sup>47</sup> <sup>c</sup> Constantes de Hammett para sustituyentes en posición *para* con efecto resonante.<sup>47</sup> <sup>d</sup> La ratio de las constantes de velocidad  $k_X/k_H$  fueron aproximadas por la ratio de la concentración de las ciclopentanonas [**3f<sub>cis</sub>-3i<sub>cis</sub>**]/[**3a<sub>cis</sub>**]. Las concentraciones de las ciclopentanonas **3a<sub>cis</sub>-3i<sub>cis</sub>** fueron calculadas por NMR-<sup>1</sup>H respecto al patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno, añadido tras parar las reacciones. <sup>e</sup>  $k_X/k_H$  se calculó como  $\{[3h_{cis}] + [4h_{trans}]\} / [3a_{cis}]$ .

Los resultados de la Tabla 2.14 se representaron de acuerdo con la ecuación de Hammett desarrollada anteriormente. En ambos casos se observó una buena correlación lineal para los cuatro sustituyentes con constantes de sensibilidad de  $\rho = -2.52$  y  $\rho = -1.55$  respectivamente mostrando la importancia del efecto de inducción y resonancia en la reacción de bromación/expansión de anillo (Figura 2.7). La sensibilidad negativa fue

indicativa de la generación de una carga positiva en el paso determinante de la reacción. Por otra parte, los valores de sensibilidad no fueron excesivamente grandes yendo en concordancia con el mecanismo concertado pero asíncrono propuesto tras la modelización de la reacción.

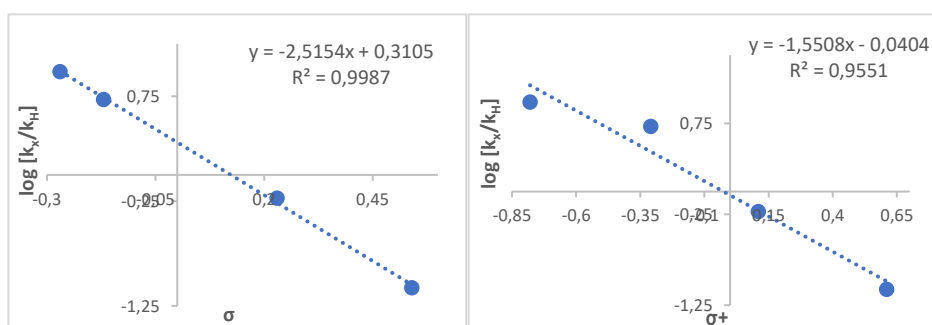


Figura 2.7. Representación de Hammett  $\log [k_x/k_H]$  vs  $\sigma$  (izquierda) y  $\sigma^+$  (derecha).

Posteriormente, con el objetivo de entender el papel del catalizador quiral **Mg(6l)<sub>2</sub>** en la reacción, se llevó a cabo un estudio de la superficie de energía potencial de la misma. De éste se encontraron 8 estructuras de transición siendo las más estables las que daban lugar a la ciclopentanona **(2R,4R)-3a<sub>cis</sub>** con 5.3 kcal.mol<sup>-1</sup> seguida de la formación del epóxido **(2R,3r,5R)-4a<sub>trans</sub>** con 2.3 kcal.mol<sup>-1</sup> más inestable, coincidiendo con los resultados obtenidos experimentalmente. El empleo del catalizador quiral proporcionó, en comparación con el aquiral, barreras energéticas menores, así como mayor diferencia energética entre la formación del producto mayoritario **(2R,4R)-3a<sub>cis</sub>** y la de los productos minoritarios encontrados en la reacción lo que se tradujo en una reacción más quimio-, diastereo- y enantioselectiva.

El estudio de las estructuras de transición encontradas en la reacción con el catalizador real situó los átomos de forma casi idéntica a aquellas estructuras observadas con el catalizador aquiral, (MeO)<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>H, sugiriendo que el papel del fosfato derivado del BINOL era simplemente estérico. En la Figura 2.8 se muestra la estructura del estado de transición que dio lugar a la ciclopentanona **(2R,4R)-3a<sub>cis</sub>** con el catalizador **Mg(6l)<sub>2</sub>** y el estudio de interacciones no covalentes, NCI, realizado muestra las interacciones tipo Mg-π entre el metal y los fenilos pertenecientes al grupo trifenilsililo del catalizador.

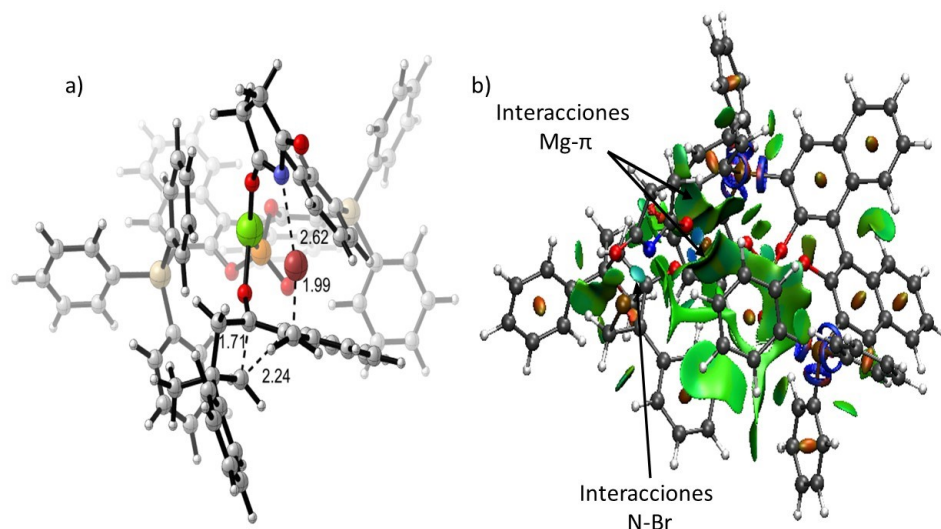
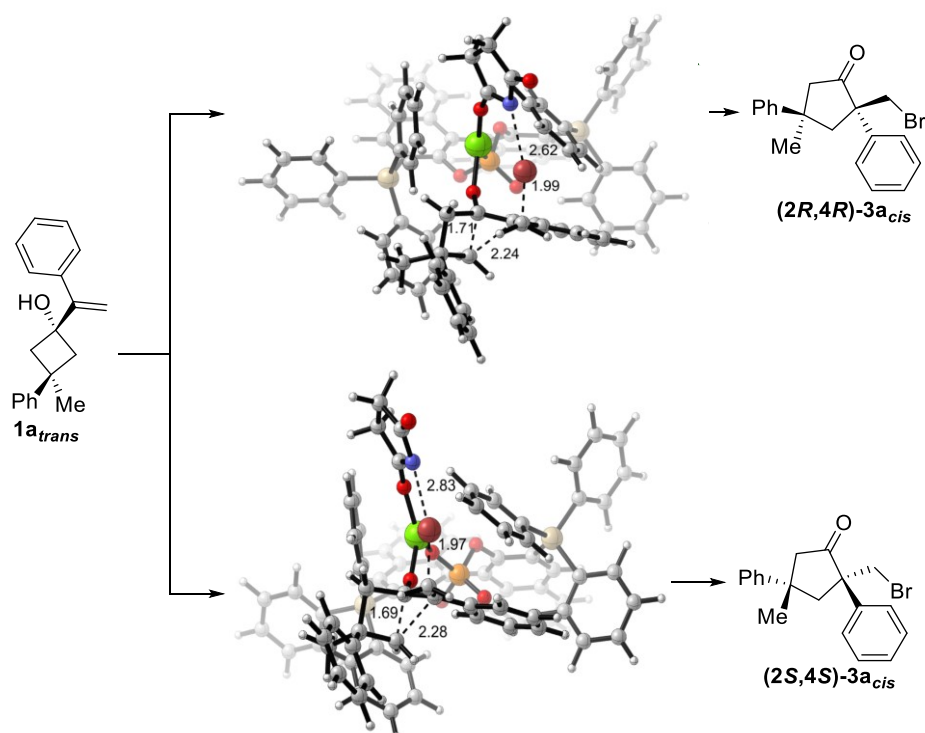


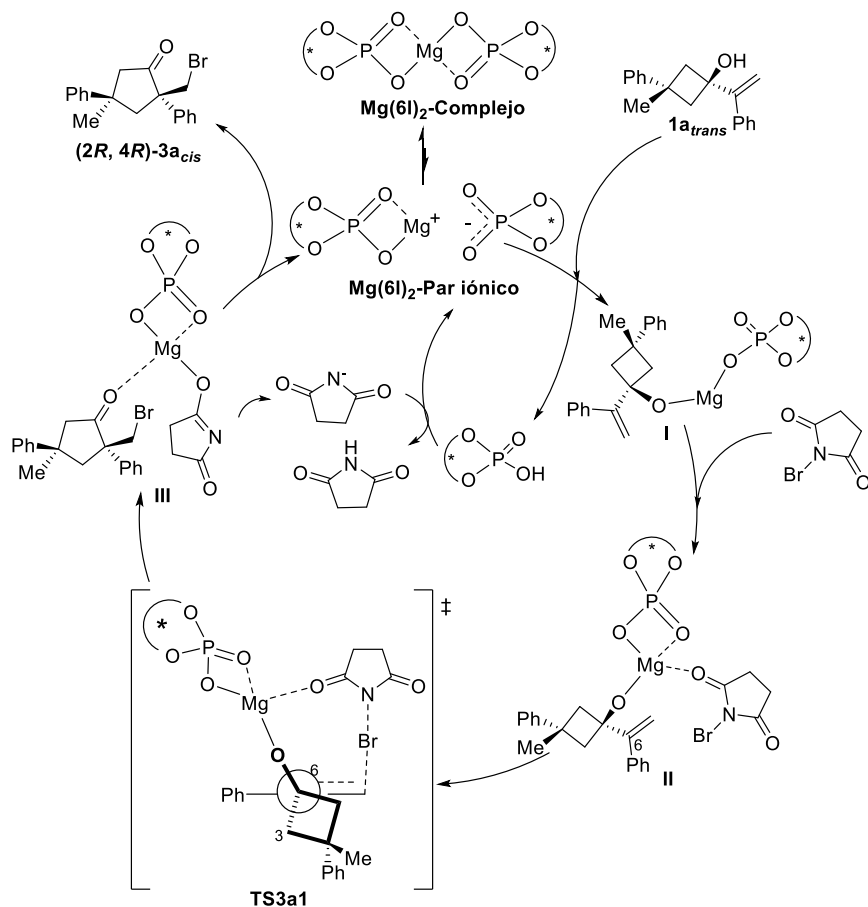
Figura 2.8. a) Estado de transición que dio acceso a  $(2R,4R)$ - $3a_{cis}$  con el catalizador  $Mg(6l)_2$ .  
b) Análisis NCI del estado de transición.

En el Esquema 2.51 se puede comparar los dos estados de transición que dan lugar a la ciclopentanona  $(2R,4R)$ - $3a_{cis}$  y a su enantiómero  $(2S,4S)$ - $3a_{cis}$ . En ellas se observan que los fenilos pertenecientes al grupo trifenilsililo del catalizador se situaron cercanos al metal formando interacciones  $Mg-\pi$ . Para que éstas fueran efectivas, el magnesio debía situarse de forma perpendicular al plano del anillo aromático, como ocurrió en el estado de transición  $R$  donde se observa la colocación del metal entre dos grupos fenilos de forma perpendicular a estos. En el caso de aquel que da lugar al enantiómero  $S$ , el magnesio no fue capaz de interactuar con uno de los fenilos de forma efectiva ya que éste se dispuso inclinado y más adelantado que el magnesio de forma que lo impedía. Estas interacciones dejaron patente la importancia del catalizador en la estabilización del estado de transición.



**Esquema 2.51** Representación de los estados de transición que dan lugar a las ciclopentanonas **(2R,4R)-3a<sub>cis</sub>** y **(2S,4S)-3a<sub>cis</sub>**.

El ciclo catalítico detallado del proceso de bromación y expansión de anillo enantioselectivo queda reflejado en el Esquema 2.52. En este se propuso que el complejo catalítico como se ha comentado anteriormente se muestra en equilibrio con su forma de par iónico y el ciclobutanol se coordina al magnesio formando el complejo I y desplazando así una unidad de ácido fosfórico. Posteriormente la NBS se coordina al magnesio formando el complejo II dando lugar al estado de transición de menor energía **TS3a1** por el cual ocurre la transferencia de bromo por la cara *Re* del alqueno generando así un carbocatión en C6, que queda estabilizado por la densidad de carga aportada por el anillo aromático. Sobre el carbocatión generado en C6 se adiciona el carbono C2 del ciclobutanol que migra generando la ciclopentanona deseada **(2R,4R)-3a<sub>cis</sub>** de forma diastereo- y enantioselectiva que queda coordinada al catalizador formando el complejo III. Asimismo, se propone que la regeneración del fosfato se obtuvo por protonación del succinimato liberado en la reacción.



Esquema 2.52. Ciclo catalítico de la reacción enantioselectiva de bromación y expansión de anillo.

#### 4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados reflejados a lo largo de este capítulo, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

- Se ha llevado a cabo una reacción semipinacólica enantio- y diastereoselectiva de bromación y expansión de anillo de 1-(1-arylvinil)ciclobutan-1-oles 3,3-disustituidos que dan lugar a ciclopentanonas 2,2,4,4-tetrasustituidas con excelentes resultados implicando un proceso de desimetrización que instala de forma simultánea dos estereocentros cuaternarios.
- La metodología desarrollada se ha podido aplicar a una gran variedad de sustratos obteniendo resultados excelentes permitiendo insertar grupos aromáticos de distinta naturaleza en el producto final.
- La metodología desarrollada es aplicable a ciclobutanoles de partida 3,3-disustituidos en disposición relativa *cis* dando lugar a la ciclopentanona correspondiente en una reacción diastereo- y enantioselectiva.
- Se ha llevado a cabo la síntesis de un nuevo catalizador que aporta propiedades coordinantes a través del magnesio y estéricas a través del fosfato derivado del BINOL con sustitución de trifenilsililo en las posiciones 3 y 3' que hace posible llevar a cabo la reacción de forma altamente enantioselectiva. Además, se ha establecido su estructura y su modo de acción tanto de forma experimental como computacional.
- El estudio de la reacción a puesto de manifiesto un nuevo mecanismo para las reacciones de bromación y expansión de anillo sin precedentes por el cual se lleva a cabo la reacción mediante un proceso concertado pero asíncrono. Este nuevo mecanismo ha sido estudiado de forma computacional apoyándose en pruebas mecanísticas experimentales.

**3**





# 3

## SÍNTESIS DE ISOQUINOLINONAS MEDIANTE UNA REACCIÓN TRANSANULAR

---

1.	INTRODUCCIÓN.....	104
1.1	Reacciones de haloaminociclación enantioselectiva.....	104
1.1.1	Catálisis bifuncional.....	104
1.1.2	Catálisis de transferencia de fase.....	113
1.1.3	Catálisis con bases de Lewis.....	118
1.1.4	Catálisis con ácidos de Lewis.....	121
1.2	Reacciones de haloaminación transanulares.....	124
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.....	129
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	132
3.1	Viabilidad de la reacción.....	132
3.2	Optimización de la reacción.....	134
3.3	Alcance y limitaciones.....	141
3.4	Aspectos estructurales de la lactama ( <i>E</i> )-22a.....	157
4.	CONCLUSIONES.....	163

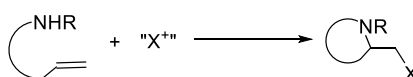




## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1 Reacciones de haloaminociclación enantioselectiva.

Las reacciones de haloaminociclación de olefinas son transformaciones orgánicas que permiten la generación de enlaces carbono-halógeno y carbono-nitrógeno generando heterociclos de nitrógeno halo-sustituídos de gran interés estructural debido a su presencia en productos con interés farmacéutico y productos naturales (Esquema 3.1).<sup>1</sup> Debido a ello, desde aproximadamente 2011 se han desarrollado diferentes estrategias basadas en la catálisis enantioselectiva de haloaminociclaciones empleando una gran variedad de aminolefinas y fuentes halogenantes. Así mediante el empleo de ácidos o bases de Lewis, catálisis bifuncional y de transferencia de fase se han descrito metodologías para sintetizar pirrolidinas<sup>2</sup>, piperidinas<sup>3</sup>, indolinas<sup>4</sup>, ureas<sup>5</sup>, carbamatos<sup>6</sup>, sulfamidas y pirazolininas<sup>7</sup> enantiopuras de gran importancia sintética.



Esquema 3.1. Reacción de haloaminociclación.

Para poner de manifiesto la importancia de estas transformaciones en la síntesis de productos de gran interés, a continuación, se describirán las reacciones de haloaminociclación enantioselectivas presentes en la literatura distribuidas según el tipo de catálisis empleada.

#### 1.1.1 Catálisis bifuncional

La catálisis bifuncional ha sido una herramienta sintética ampliamente usada en la síntesis de pirrolidinas y piperidinas enantiopuras mediante haloaminación intramolecular.

<sup>1</sup> a) Cheng, X. C.; Wang, Q.; Fang, H.; Xu, W. F. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 374–385. b) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693–3712.

<sup>2</sup> a) Borthwick, A. D. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 427-452. b) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

<sup>3</sup> a) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X. F.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553. b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446.

<sup>4</sup> a) Yang, X. W.; Qin, X. J.; Zhao, Y. L.; Lunga, P. K.; Li, X. N.; Jiang, S. Z.; Cheng, G. G.; Liu, Y. P.; Luo, X. D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4593-4596. b) Cai, X. H.; Tan, Q. G.; Liu, Y. P.; Feng, T.; Du, Z. Z.; Li, W. Q.; Luo, X. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 577-580. c) Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Komiyama, K.; Kam, T. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783-1789. d) Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101-114.

<sup>5</sup> a) De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755-1792. b) Marquet, A. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1249-1252.

<sup>6</sup> Jordan, R. A.; Schulze, T. L. *J. Med. Entomol.*, **2019**, *57*, 807-814.

<sup>7</sup> a) Rahman, M. A.; Siddiqui, A. A. *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.* **2010**, *2*, 165-175. b) Kumar, S.; Bawa, S.; Drabu, S.; Kumar, R.; Gupta, H. *Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discovery* **2009**, *4*, 154-163.

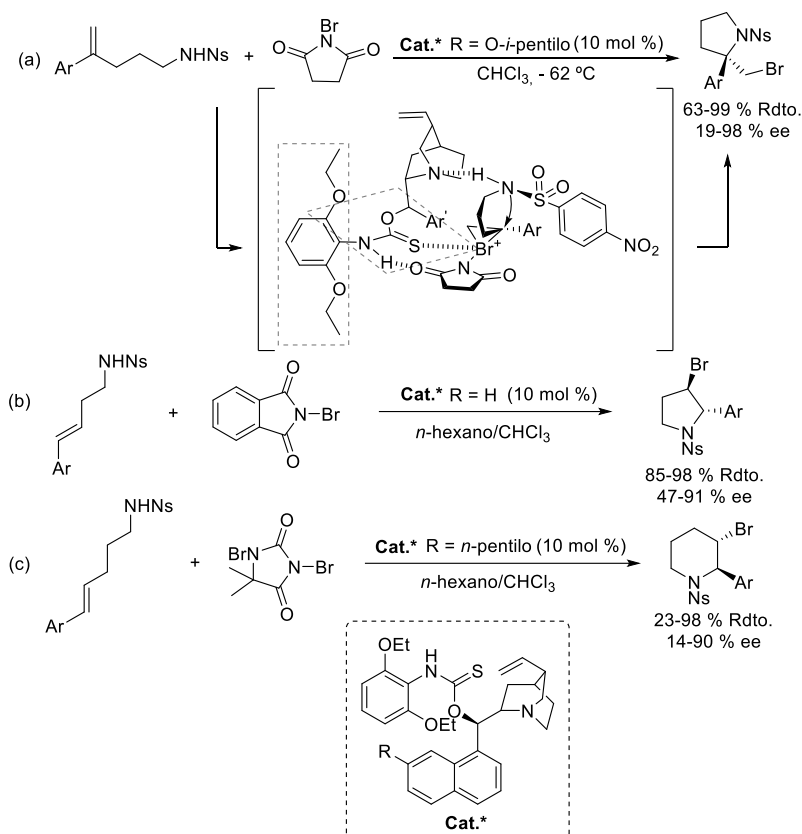
Yeung y colaboradores fueron los pioneros en aplicar esta catálisis en haloaminociclación enantioselectiva empleando distintas sulfonamidas insaturadas como precursores, *N*-bromosuccinimida como fuente halogenante y catalizadores quirales de aminoriocarbamato derivados de quinuclidina para obtener pirrolidinas quirales disustituidas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.2). En el desarrollo de esta metodología se observó que la regioselectividad de la reacción se pudo controlar variando la sustitución de la olefina. Así, observaron que el empleo de nosilaminas con un alqueno terminal dio lugar a una 5-*exo*-aminociclación (Esquema 3.2, a)<sup>8</sup> mientras que el empleo de nosilaminas insaturadas *trans* de diferente tamaño proporciona 2-aril-3-bromo pirrolidinas (Esquema 3.2, b)<sup>9</sup> y 2-aril-3-bromo piperidinas (Esquema 3.2, c)<sup>10</sup> con buenos rendimientos y excesos enantioméricos a través de un proceso de 5/6-*endo* bromoaminociclación.

---

<sup>8</sup> Zhou, L.; Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9164–9167.

<sup>9</sup> Chen, J.; Zhou, L.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3808–3813.

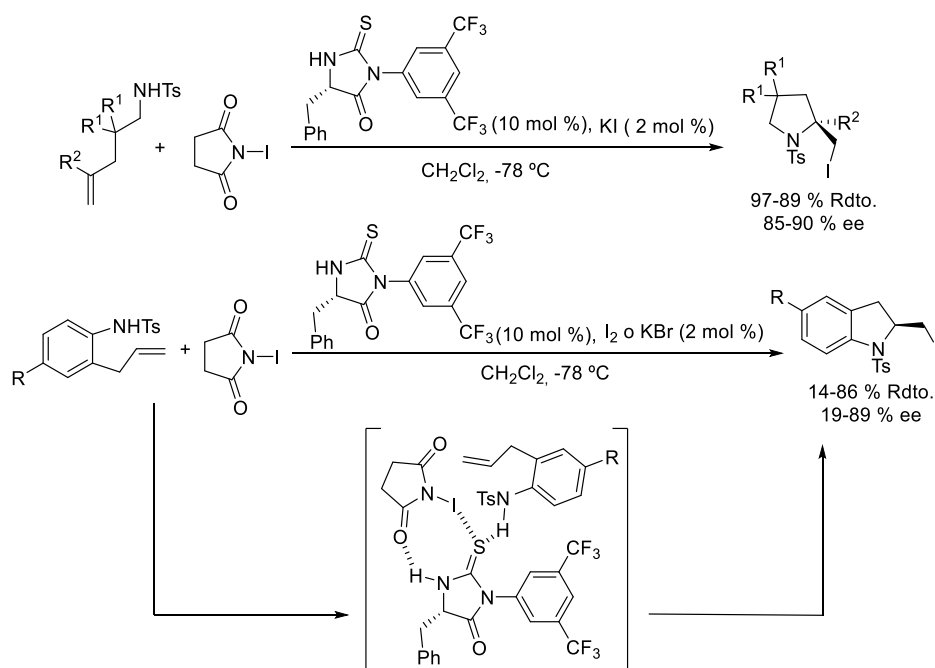
<sup>10</sup> Zou, L.; Tay, D. W.; Chen, J.; Leung, G. Y. C.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4412–4414.



**Esquema 3.2.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por tiocarbamatos para la síntesis de pirrolidinas y piperidinas.

El mecanismo de la reacción propuesto por los autores se basó en la formación de un complejo entre el catalizador y los productos de partida formando por un lado un enlace de hidrógeno entre la amina de la sulfonamida y el átomo de nitrógeno de la quinclidina y por otro, una interacción no covalente entre el átomo de azufre del tiocarbamato y el de bromo de la NBS. A través de este complejo se produjo la bromación del alqueno y la adición nucleófila de la amina por la posición más sustituida (ataque Markovnikov) debido a la mayor estabilización de la densidad de carga positiva. El anillo aromático 2,6-disustituido del catalizador proporciona el impedimento estérico necesario para bloquear una de las caras del alqueno, mientras que el grupo tiocarbamato quedaba de forma planar coordinándose a la NBS. Los autores extrapolaron este mecanismo a la ciclación tipo *endo* para la síntesis de 2-aryl-3-bromo-pirrolidinas y piperidinas.

With y colaboradores también emplearon la catálisis bifuncional para la síntesis de pirrolidinas y piperidinas quirales, así como de indolinas a través de un proceso de yodoaminociclación enantioselectivo. Para ello, los autores desarrollaron un catalizador basado en tiohidantoinas bifuncionales el cual proporcionó los productos deseados con buenos rendimientos y excesos enantioméricos empleando tosilamidas insaturadas y *N*-yodosuccinimida como productos de partida (Esquema 3.3).<sup>11</sup> En el proceso de optimización de la reacción los autores observaron que el empleo de sales de potasio (KI o KBr) resultaban necesarias para alcanzar la reactividad como la regioselectividad deseada. En este caso, el mecanismo de la reacción estaba basado en la coordinación simultánea de la tosilamida y la fuente halogenante al catalizador mediante el punto básico y ácido de éste, favoreciendo la halogenación enantioselectiva y la posterior aminociclación.

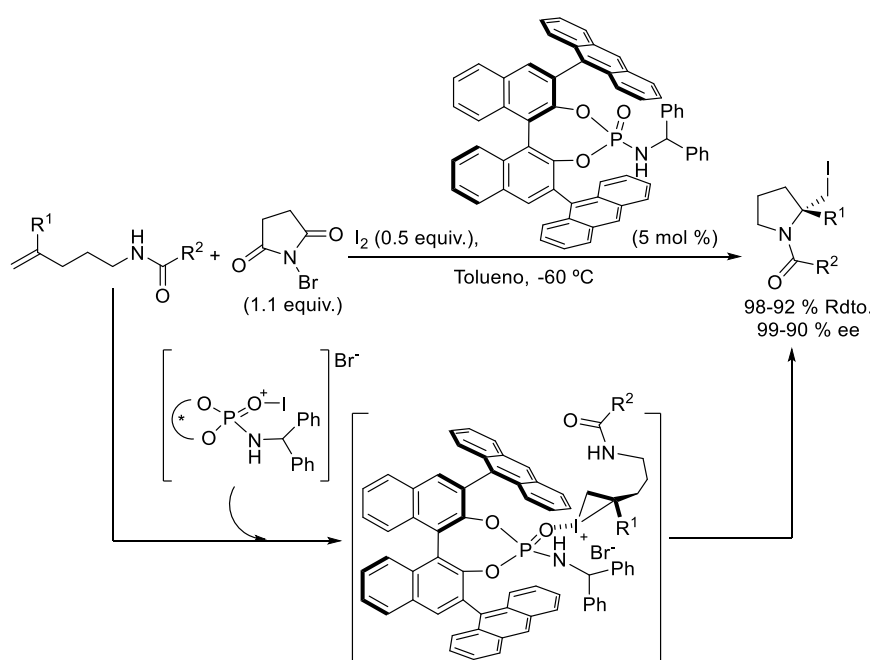


**Esquema 3.3.** Yodoaminociclación enantioselectiva catalizada por tiohidantoinas para la síntesis de pirrolidinas e indolinas.

Ishihara y colaboradores también desarrollaron la síntesis de pirrolidinas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos a partir de yodoaminociclación enantioselectiva de enamidas empleando como catalizador un aminofosfato quiral derivado

<sup>11</sup> Mizar, P.; Burrelli, A.; Günther, E.; Söftje, M.; Farooq, U.; Wirth, T.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13113-13116.

del BINOL (Esquema 3.4).<sup>12</sup> El mecanismo propuesto por los autores,<sup>13</sup> basado en pruebas experimentales, se basaba en la formación de un complejo entre el catalizador y el ion yodiranio que mostraba preferencia a reaccionar con la enamida por su cara *Si* dando lugar a la yodación del alqueno y a la adición nucleófila del nitrógeno por el carbono más sustituido. Los autores observaron que, bajo las condiciones óptimas de reacción, la NIS no era capaz de producir la yodación, sino que resultaba necesario el empleo de NBS y yodo para generar la especie activa.



**Esquema 3.4.** Yodoaminociclación enantioselectiva catalizada por un amidofosfato derivado del BINOL para la síntesis de pirrolidinas.

Shi y colaboradores contribuyeron al desarrollo de la síntesis de pirrolidinas a través de esta aproximación mediante el empleo del ácido fosfórico quiral TRIP derivado del BINOL, desarrollando una bromoaminociclación enantioselectiva de  $\gamma$ -amino alquenos con NBS (Esquema 3.5).<sup>14</sup> Así, obtuvieron pirrolidinas 2-sustituidas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos y el mecanismo propuesto por los autores se basó en la coordinación

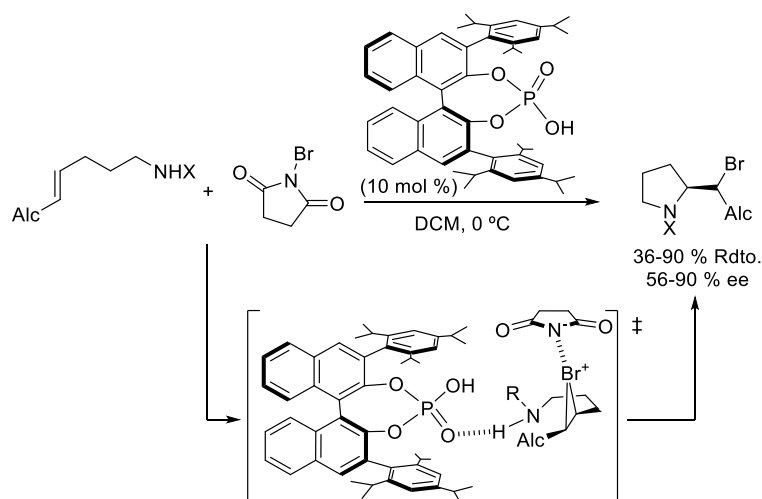
<sup>12</sup> Lu, Y.; Nakatsuji, H.; Okumura, Y.; Yao, L.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6039-6043.

<sup>13</sup> Nakatsuji, H.; Sawamura, Y.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7094-7097.

<sup>14</sup> Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350-6353.



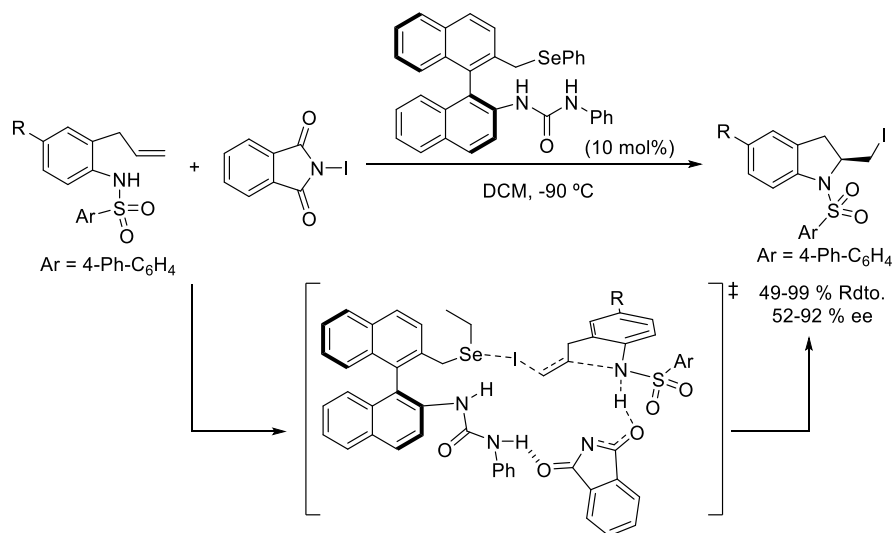
de la fuente halogenante al punto ácido del catalizador y del  $\gamma$ -amino alqueno al punto básico del mismo dándose lugar la bromación/aminociclación enantioselectiva.



**Esquema 3.5.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un ácido fosfórico derivado del BINOL para la síntesis de pirrolidinas.

Así mismo en la bibliografía también se encuentran ejemplos donde la catálisis bifuncional ha sido empleada para el desarrollo de sistemas que proporcionan indolinas enantiopuras. Shirakawa y colaboradores desarrollaron un catalizador bifuncional derivado del BINOL, que contenía como ácido de Brønsted una urea y como base de Lewis un selenoeter, capaz de llevar a cabo una haloaminociclación enantioselectiva dando lugar a 2-bromo y 2-yodometil indolinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.6).<sup>15</sup> Los autores proponían la formación de un enlace covalente entre el átomo de selenio del catalizador y el halenio, así como la coordinación por enlaces de hidrógeno entre el catalizador y el ion ftalimido. Finalmente, a este complejo catalítico se coordinaba la sulfonamida haciendo posible la haloaminociclación enantioselectiva.

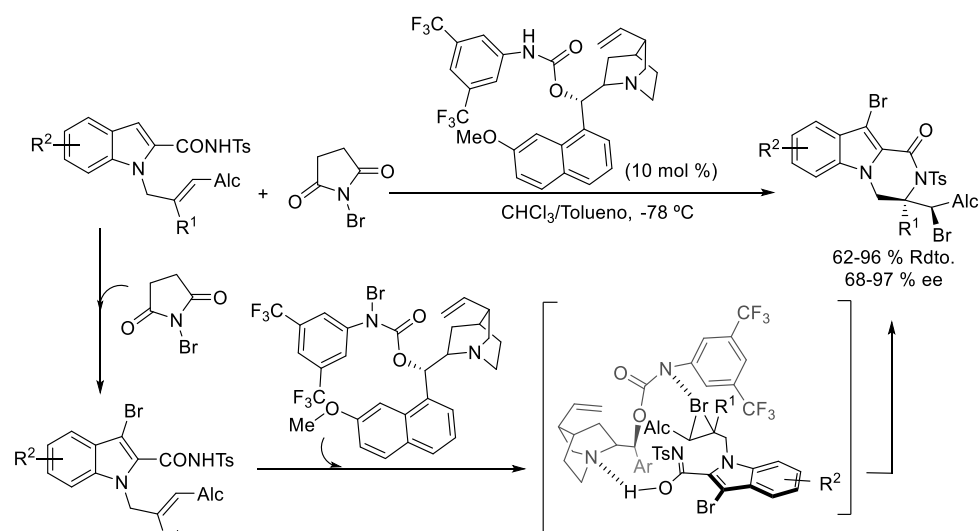
<sup>15</sup> Okuno, K.; Nakamura, T.; Shirakawa, S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 655-659.



**Esquema 3.6.** Bromo- y yodoaminociclación enantioselectiva catalizada por un catalizador mixto de selenio y urea para la síntesis de indolinas.

Yeung y colaboradores desarrollaron la síntesis de lactamas indólicas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos mediante una bromoaminación de indoles C2-carbamoyl y *N*-alil sustituidos empleando un catalizador derivado de quinidina que contenía la función carbamato (Esquema 3.7).<sup>16</sup> Para que la reacción fuese exitosa fue necesario el empleo de dos equivalentes de fuente halogenante (NBS) ya que al ser el carbono C3 del indol el punto más nucleófilo del sustrato, en primer lugar se llevó a cabo su bromación. Con respecto al mecanismo de la reacción, los autores propusieron mediante evidencias observadas por RMN-<sup>1</sup>H un intercambio de bromo entre la NBS y el catalizador formando la especie bromante activa. Una posterior coordinación del indol a ésta mediante enlaces de hidrógeno produjo la transferencia del bromo a la olefina por la cara *Si*, formando el bromonio correspondiente y tras la posterior adición nucleófila *anti* del nitrógeno al carbono más sustituido se obtuvo a la lactama indólica deseada.

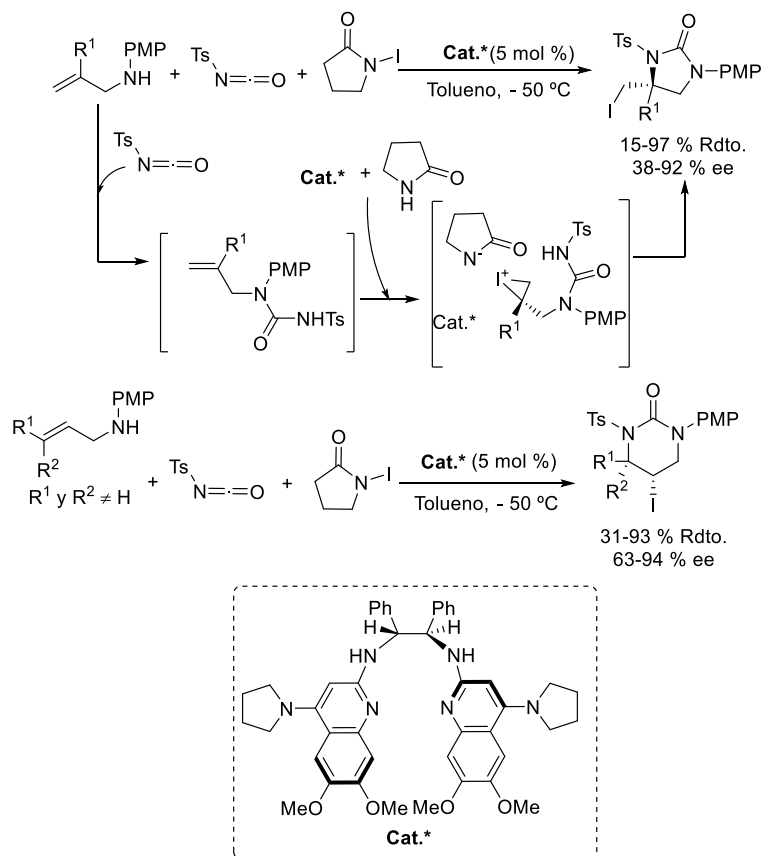
<sup>16</sup> Cheng, Y. A.; Zongrong, W.; Yu, W.; Yeung, Y.-Y. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12270-12274.



**Esquema 3.7.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un carbamato quiral para obtener lactamas indólicas.

La catálisis bifuncional para llevar a cabo haloaminociclaciones enantioselectivas se ha aplicado también a la síntesis de ureas cíclicas. En concreto, Johnston y colaboradores emplearon una bis(amidina)  $C_2$ -simétrica como catalizador bifuncional para la formación de ureas cíclicas quirales con rendimientos y enantioselectividades de bajas a excelentes empleando ureas generadas *in situ* como sustrato de partida (Esquema 3.8).<sup>17</sup> El patrón de sustitución del alqueno determinó la regioselectividad de la reacción produciéndose la adición sobre el carbono más sustituido en todos los casos independientemente de la longitud de la cadena que une el alqueno y el átomo de nitrógeno nucleófilo de la urea. La reacción ocurrió mediante la adición nucleófila de la alilamina al isocianato formando la urea alílica correspondiente sobre la que se produjo la yodoaminociclación enantioselectiva por el carbono más sustituido a través de un estado de transición concertado dando lugar bien a la urea cíclica quiral 6-*endo* o bien la urea 5-*exo*.

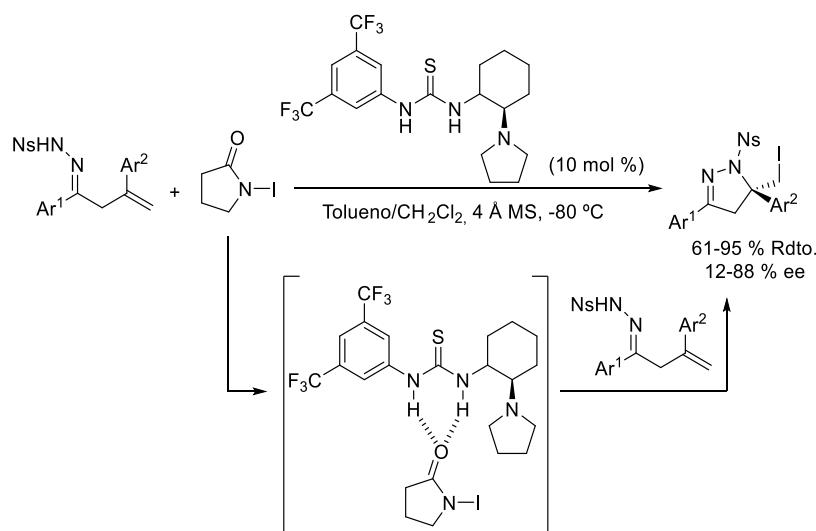
<sup>17</sup> Struble, T. J.; Lankswert, H. M.; Pink, M.; Johnston, J. N. *ACS. Catal.* **2018**, *8*, 11926-11931.



**Esquema 3.8.** Yodoaminociclación enantioselectiva catalizada por bis(amidina) C<sub>2</sub>-simétrica para la síntesis de ureas cíclicas.

En un contexto similar, Mukherjee y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de pirazolinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos mediante yodoaminociclación de *N*-tosilhidracinas  $\gamma,\delta$ -insaturadas catalizada por tioureas quirales (Esquema 3.8).<sup>18</sup> En este caso el catalizador se coordinaría a la fuente halogenante activando la misma para realizar la yodoaminociclación enantioselectiva en un entorno quiral propicio.

<sup>18</sup> Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3368-3371.



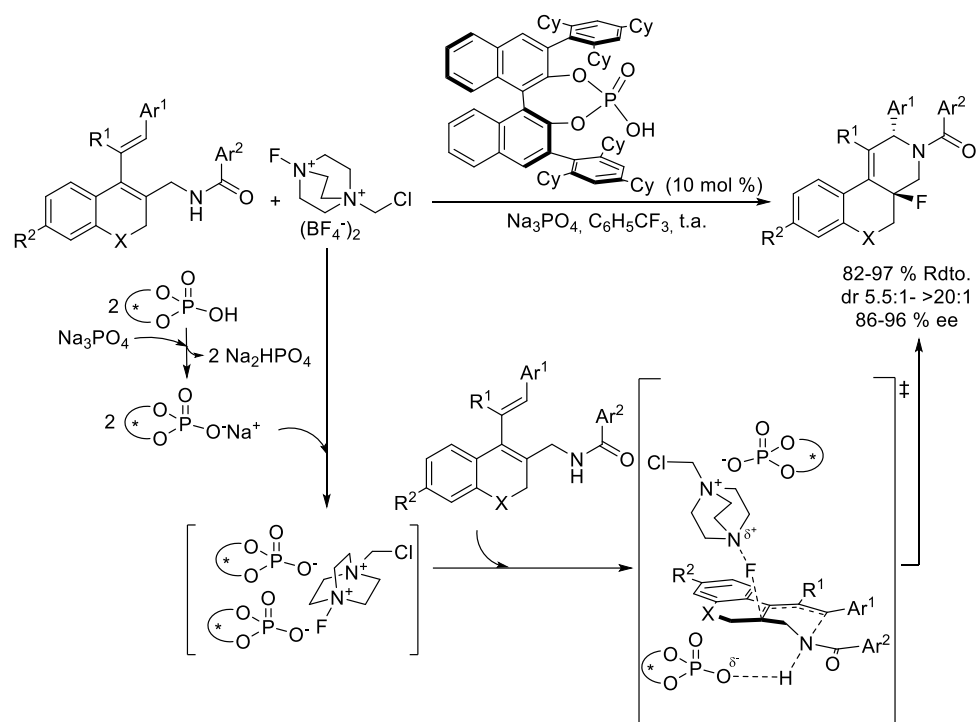
**Esquema 3.9.** Yodoaminación enantioselectiva catalizada por tiureas para la síntesis de pirazolinas.

### 1.1.2 Catálisis de transferencia de fase

La catálisis de transferencia de fase ha permitido el acceso a pirrolidinas, indolinas e isoquinolinonas de forma enantioselectiva mediante haloaminociclación enantioselectiva de sustratos con la estructura apropiada. Así, Toste y colaboradores la aplicaron a la síntesis de benz[*f*]isoquinolinonas obteniendo buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos aunque moderada diastereoselectividad, a través de un proceso de fluoroaminociclación de dienos conjugados, empleando como precatalizador un ácido fosfórico derivado del BINOL (Esquema 3.10).<sup>19</sup> El mecanismo propuesto por los autores está basado en el mecanismo desarrollado por Toste en 2011 para este tipo de sistemas de transferencia de fase aniónica y consiste en la solubilización de la sal de flúor al formar el par iónico quiral, que produjo la fluoración enantioselectiva del sustrato y la consecuente aminociclación a través de un estado de transición concertado.<sup>20</sup>

<sup>19</sup> Shunatona, H. P.; Früh, N.; Wang, Y.-M.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7724-7727.

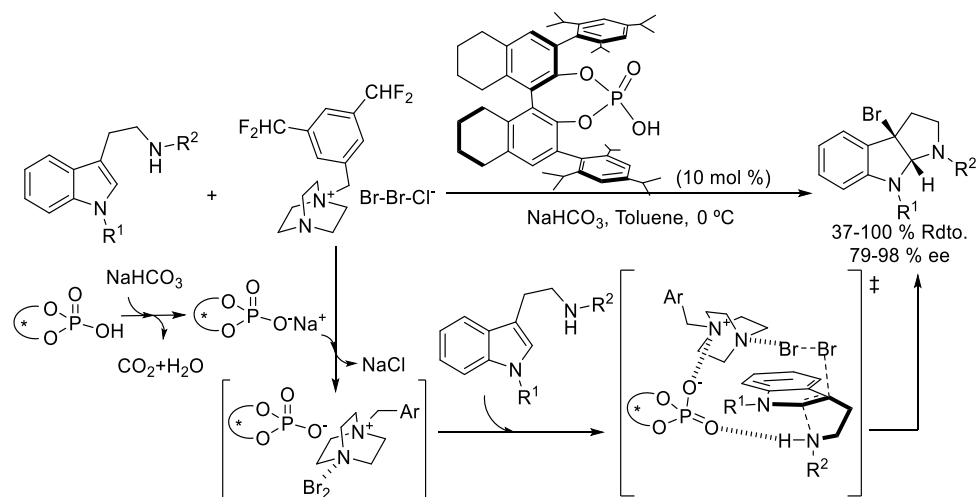
<sup>20</sup> Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681-1684.



**Esquema 3.10.** Fluoroaminociclación enantioselectiva catalizada por un fosfato quiral derivado del BINOL para obtener benzoisoquinolinas.

La catálisis de transferencia de fase aniónica con ácidos fosfóricos derivados del BINOL también ha sido empleada para la síntesis de indolinas quirales. Así, Ma y colaboradores desarrollaron una bromoaminociclación enantioselectiva de triptamidas llevada a cabo por catálisis con el precatalizador ácido de Brønsted H8-TRIP para obtener hexahidropirrol[2,3-*b*]indoles bromados con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 3.11).<sup>21</sup> El mecanismo de la reacción consistía en la transferencia de la fuente halogenante a la fase acuosa formando un complejo con el fosfato quiral de sodio y posterior bromoaminociclación de la triptamida. Asimismo, se ha de destacar que los autores mostraron la aplicabilidad de esta síntesis mediante la transformación del producto al alcaloide natural (-)-chimonantina.

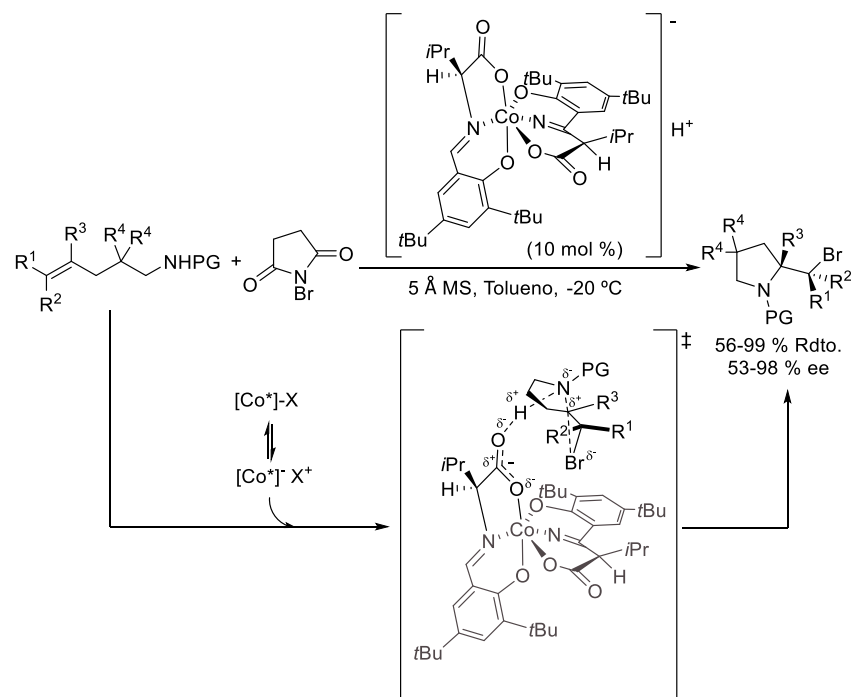
<sup>21</sup> Xie, W.; Jiang, G.; Liu, H.; Hu, J.; Pan, X.; Zhang, H.; Wan, X.; Lai Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924-12927.



**Esquema 3.11.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un fosfato quiral derivado del BINOL para obtener indolinas.

Por otra parte, catalizadores basados en cobalto(III) han sido empleados como complejos de transferencia de fase aniónica para la síntesis de pirrolidinas 2-sustituidas y de 3-haloindolinas quirales. Así, Liu-Zhu Gong y colaboradores desarrollaron la síntesis de pirrolidinas 2-sustituidas con buenos rendimientos y alta enantioselectividad mediante bromoaminociclación enantioselectiva de  $\gamma$ -amino alquenos con NBS (Esquema 3.12).<sup>22</sup> En estos complejos, el cobalto(III) jugaba un papel de soporte de la estructura catalítica, siendo los ácidos de Brønsted coordinados al metal los que participaban en la reacción. Basándose en datos experimentales, los autores propusieron que este complejo de Co(III) quiral aniónico era soluble en disolventes apolares y actuaba como agente de transferencia de fase sólido-líquido intercambiando el protón por el bromo que estaba en equilibrio con su par iónico quiral. El catalizador fue capaz de transferir el halógeno de forma estereocontrolada por una de las caras del alqueno a la vez que se produjo la adición nucleófila *anti* de la amina sobre el carbono más sustituido de forma concertada dando lugar a la pirrolidina correspondiente.

<sup>22</sup> Jiang, H.-J.; Liu, K.; Yu, J.; Zhang, L.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2017**, *56*, 11931-11935.

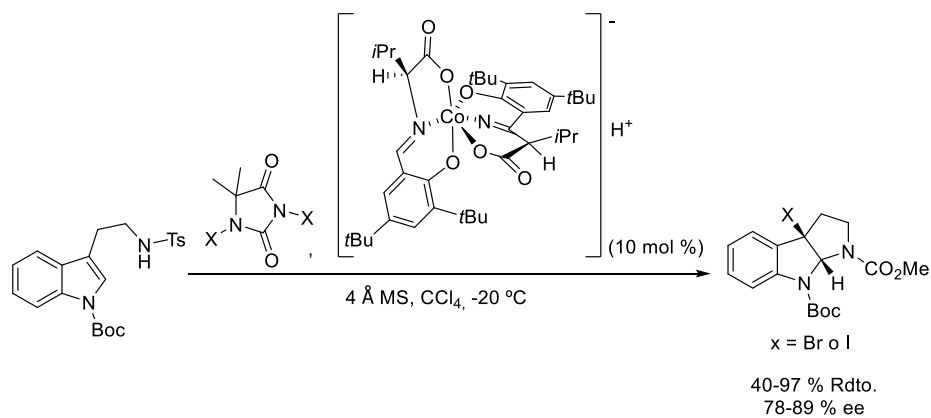


**Esquema 3.12.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por complejos de cobre(III) para obtener pirrolidinas.

En esta misma línea, Yu y colaboradores emplearon este mismo catalizador como agente de transferencia de fase para la síntesis de indolinas. Los autores realizaron una haloaminociclación enantioselectiva con fuentes halogenantes derivadas de hidantoina empleando triptaminas como sustratos dando lugar a 3-haloindolinas fusionadas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.13).<sup>23</sup> La reacción fue compatible con el empleo de fuentes tanto bromantes como yodantes.

<sup>23</sup> Sun, T.-T.; Liu, K.; Zhang, S.-X.; Wang, C.-R.; Yao, C.-Z.; Yu, J. *Synlett* **2021**, 32, 701–707.

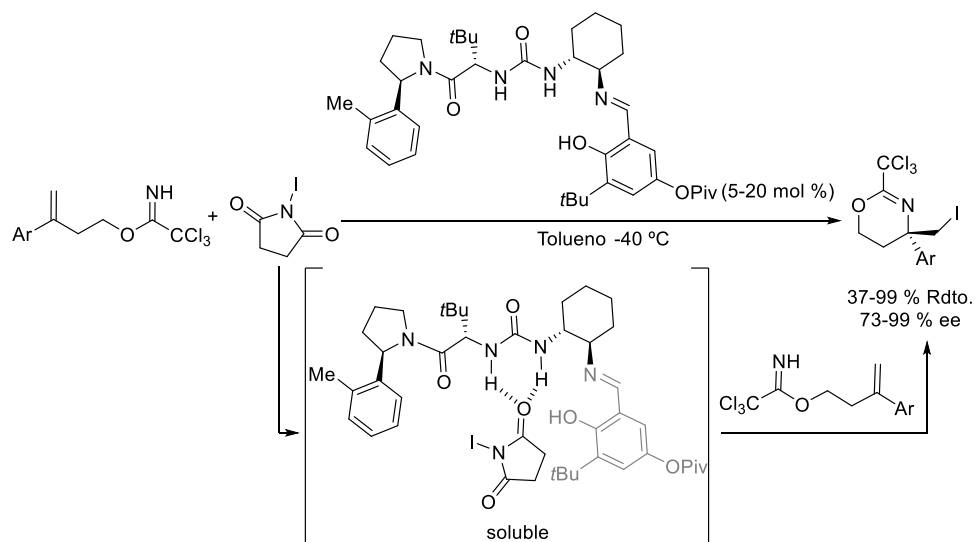




**Esquema 3.13.** Yodo- y bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un complejo de Co(III) para la síntesis de indolinas.

Jacobsen y colaboradores desarrollaron una yodoaminociclación de alquénil tricloroacetimidatos para obtener dihidroxazinas quirales con buenos rendimientos y excesos enantioméricos mediante catálisis bifuncional con ureas quirales que a su vez actuaba como catalizador de transferencia de fase (Esquema 3.14).<sup>24</sup> El mecanismo de la reacción que propusieron los autores estaba basado en datos experimentales y consistía en la solubilización del agente yodante por formación de un complejo con el catalizador que actuaba de agente de transferencia neutro y posterior yodoaminociclación del grupo tricloroacetimidato con la unidad de alqueno del sustrato.

<sup>24</sup> Brindle, C. S.; Yeung, C. S.; Jacobsen, E. N.; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2100-2104.

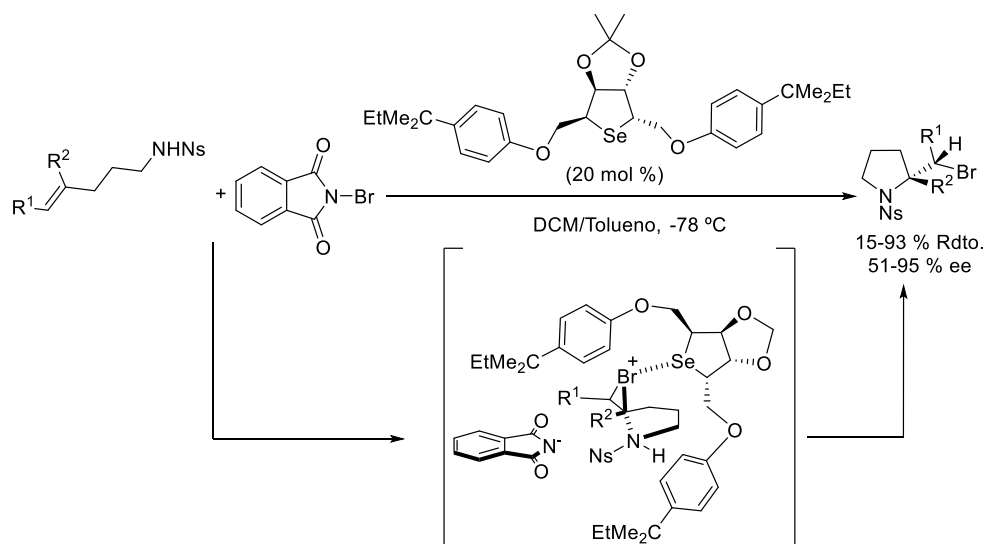


Esquema 3.14. Yodoaminociclación enantioselectiva catalizada por ureas.

### 1.1.3 Catálisis con bases de Lewis

Las bases de Lewis quirales se han aplicado a la síntesis de bromopirrolidinas e indolinas. Así, mediante un catalizador quiral  $C_2$ -simétrico basado en un selenoeter quiral Yeung y colaboradores desarrollaron una bromoaminociclación enantioselectiva de olefinas trisustituidas para la obtención de pirrolidinas 2,3-disustituidas con excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 3.15).<sup>25</sup> Los autores propusieron que el átomo de selenio se coordinaba a la especie bromante activándola y quedando el bromonio coordinado al selenio que reaccionaba con la olefina por su cara *Re* y generando el bromiranio correspondiente. Finalmente, la adición nucleófila de la amina por la posición más sustituida de este intermedio dio lugar a la pirrolidina deseada.

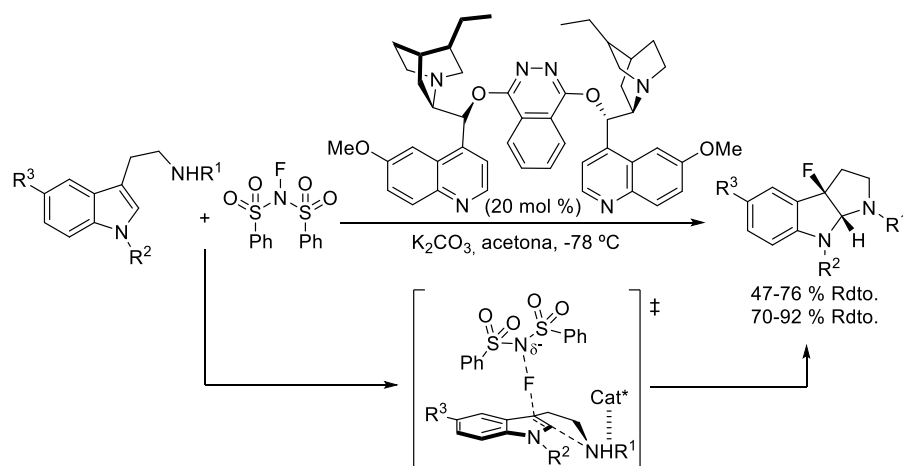
<sup>25</sup> Chen, F.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1232-1235.



**Esquema 3.15.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un catalizador quiral C2-simétrico de selenio para la síntesis de pirrolidinas.

La síntesis de indolinas quirales también se llevó a cabo mediante catálisis con bases de Lewis, así Gouverneur y colaboradores emplearon un indol sustituido en la posición C3 con una cadena alquílica nitrogenada, NFSI como fuente fluorante y el catalizador (DHQ)<sub>2</sub>PHAL para obtener fluoroindolinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.16).<sup>26</sup> Desde el punto de vista mecanístico, los autores proponían la formación de enlaces de hidrógeno del sustrato con el catalizador a través del hidrógeno de la amina y posterior transferencia del flúor de forma enantioselectiva al carbono C3 cuaternizándolo y simultáneamente teniendo lugar el ataque del nitrógeno nucleófilo sobre la posición C2 en un proceso global de desaromatización y generación de la indolina.

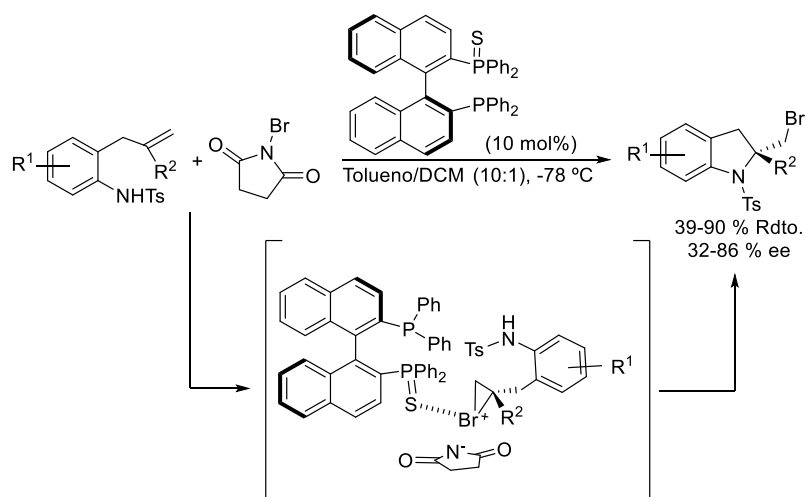
<sup>26</sup> Lozano, O.; Blessley, G.; Martínez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105-8109.



**Esquema 3.16.** Fluoroaminociclación enantioselectiva catalizada por  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  para la síntesis de indolinas.

La síntesis de indolinas empleando un monosulfito derivado de BINAP como catalizador como base de Lewis quiral por Deng y colaboradores también ha sido abordada llevando a cabo una bromoaminociclación enantioselectiva de 2-alilanilinas (Esquema 3.17).<sup>27</sup> La bromoaminociclación se produce mediante coordinación tanto de la fuente bromante como del sustrato al punto básico del catalizador dando lugar al producto deseado.

<sup>27</sup> Yu, S.-N.; Li, Y.-L.; Deng, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2499-2508.



**Esquema 3.17.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada con BINAP monosulfito para la síntesis de indolinas.

#### 1.1.4 Catálisis con ácidos de Lewis

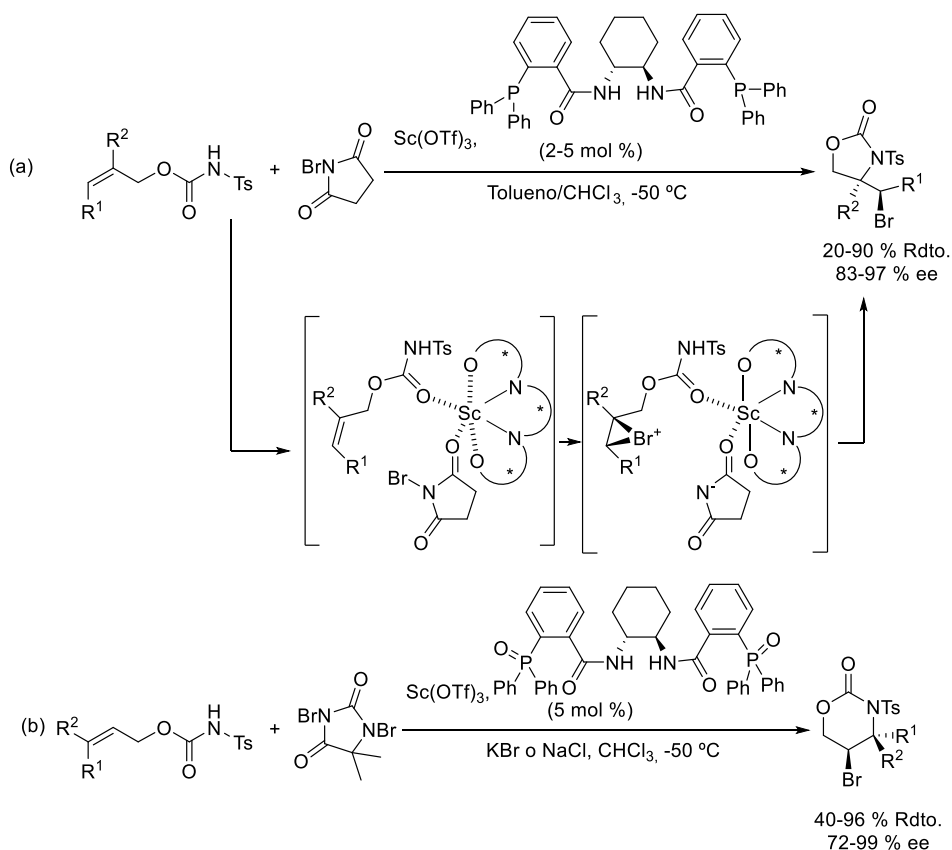
La catálisis mediante el empleo de ácidos de Lewis coordinados a ligandos orgánicos quirales se ha empleado para acceder a carbamatos y sulfamatos quirales mediante la reacción en estudio, esta aproximación supone la activación del reactivo halogenante por parte del ácido de Lewis, que pertenece unido al intermedio tipo ion haliranio formando un par iónico y permitiendo la transferencia de información quiral.

Por una parte, Shi y colaboradores desarrollaron la síntesis de una gran familia de carbamatos quirales cíclicos mediante un proceso de bromoaminociclación enantioselectivo catalizado por complejos de escandio(III) y empleando ligandos quirales de tipo fosfina. Así, los autores sintetizaron tanto carbamatos cíclicos de cinco miembros mediante ciclación 5-*exo* (Esquema 3.18, a)<sup>28</sup> como carbamatos cíclicos de seis miembros mediante ciclación 6-*endo* (Esquema 3.18, b),<sup>29</sup> ambas síntesis se desarrollaron empleando como sustratos carbamatos insaturados lineales. El empleo de ligandos de fosfina y de su óxido, así como el

<sup>28</sup> Huang, H.; Pan, H.; Cai, Y.; Liu, M.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3566-3570.

<sup>29</sup> a) Tan, X.; Pan, H.; Tian, H.; Shi, Y. *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 656-659. b) Pan, H.; Huang, H.; Liu, W.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 896-899. c) Huang, D.; Liu, X.; Li, L.; Cai, Y.; Liu, W.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8101-8104.

patrón de sustitución del alqueno definieron la regioquímica de la reacción regida por una adición tipo Markovnikov.

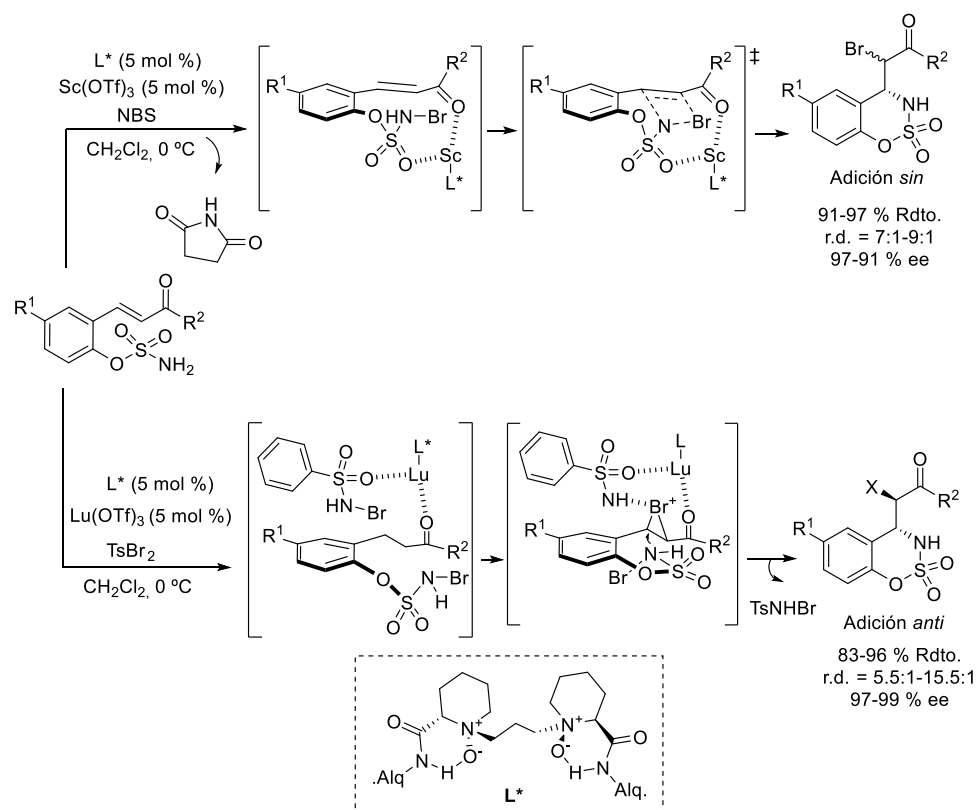


**Esquema 3.18.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por Sc(III) coordinado a ligandos quirales de fosfina para la síntesis de carbamatos cíclicos.

Por otra parte, Feng y colaboradores desarrollaron la síntesis asimétrica de sulfamatos cíclicos con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos mediante haloaminociclación enantioselectiva empleando escandio o lutecio coordinados a ligandos nitrogenados quirales (Esquema 3.19).<sup>30</sup> La combinación del ligando quiral junto a la fuente halogenante determinó la diastereoselectividad de la reacción pudiendo llevar a cabo una síntesis diastereodivergente. Los autores evidenciaron una transferencia de halógeno desde la fuente halogenante a la sulfamida del sustrato con la consiguiente bromación de éste. Así,

<sup>30</sup> Cai, Y.; Zhou, P.; Liu, X.; Zhao, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6386-6389.

en el caso de la adición *sin*, la NBS transfería el átomo de bromo al grupo sulfamida del sustrato, que coordinado al catalizador quiral provocó la adición *sin* del bromo y del nitrógeno de la sulfamida a la olefina de manera concertada. En el caso de la adición *anti*, tanto el sustrato bromado como la fuente halogenante monobromada tenían la misma capacidad de transferir el átomo de bromo a la olefina y ésta sucede de forma intermolecular, dando el producto de adición *anti* a través de un intermedio tipo bromiranio.



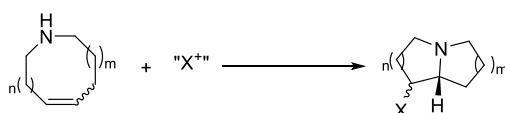
**Esquema 3.19.** Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por Sc(III) y Lu(III) coordinados a ligandos quirales

Tal y como se ha reflejado a lo largo de esta introducción, las reacciones de haloaminociclación enantioselectivas constituyen una herramienta muy eficaz para la construcción de heterociclos nitrogenados, compuestos versátiles desde el punto de vista sintético ya que permiten la síntesis de esqueletos como pirrolidinas, piperidinas o indolinas entre otros que permiten el acceso a productos naturales forma sencilla. Las

transformaciones de haloaminociclación enantioselectivas se dan en condiciones suaves de reacción empleando un gran abanico de catalizadores que proporcionan altos rendimientos y excesos enantioméricos a través de un proceso de adición tipo Markovnikov por lo que resultan muy útiles para hacer predicciones generales acerca de la regioselectividad.

## 1.2 Reacciones de haloaminación transanulares

Las reacciones de haloaminación transanular son aquellas en las que se emplean ciclos de tamaño medio, de ocho a once miembros, que poseen en su estructura un átomo de nitrógeno nucleófilo y una olefina situados de tal forma que la halogenación de ésta promueve la contracción del ciclo mediante una adición nucleófila *anti* del átomo de nitrógeno generando compuestos policíclicos de mayor complejidad estructural (Esquema 3.20).



Esquema 3.20. Haloaminación transanular.

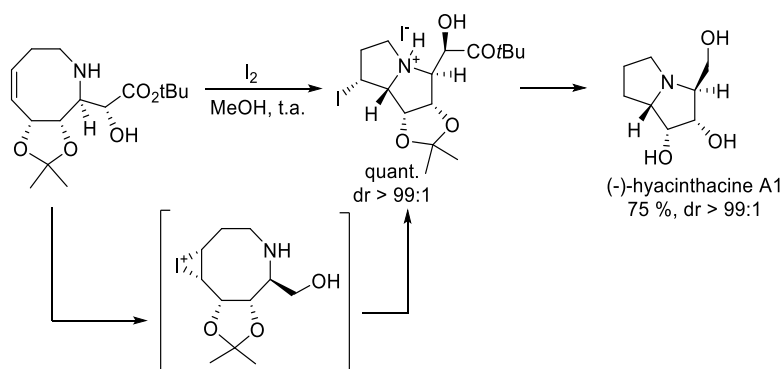
Los factores energéticos que hacen posible que la reacción se lleve a cabo son, por una parte, la liberación de la tensión anular que los ciclos poseen, así como la relativa proximidad de los centros reactivos, lo que supone una ventaja entrópica a la hora de llevar a cabo la reacción. En estos tipos de ciclos existe una elevada tensión anular debido a las repulsiones que existen entre los átomos del mismo ciclo al no poder alojarlos espacialmente a una distancia que evite las repulsiones entre sí. Así, los ciclos de tamaño medio más tensionados son los de nueve y diez miembros con una tensión anular de 12.6 y 12.4 kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente referenciado a la tensión anular del ciclohexano, mientras que los ciclos de ocho son los de menor tensión anular con 9.7 kcal.mol<sup>-1</sup> seguido de los de 11 eslabones con 11.3 kcal.mol<sup>-1</sup>.

En las reacciones de haloaminación transanulares la rigidez conformacional del ciclo insaturado determinará tanto la regioselectividad como la diastereoselectividad de la reacción ya que las características estéricas de la molécula se transfieren al producto final. El sustrato de partida establecerá las conformaciones preferentes a fin de minimizar las distintas interacciones estéricas. Así, a medida que se funcionaliza el ciclo por la presencia de sustituyentes, la inserción de olefinas *E* o de anillos aromáticos, o bien por la disposición de los pares de electrones libres del nitrógeno, que tienden a disponerse lo más alejado posible de los orbitales de la olefina con el fin de minimizar las repulsiones electrónicas, se va aumentando la rigidez de éste.



No se ha encontrado en la bibliografía ninguna reacción de haloaminociclación transanular enantioselectiva, sino que todas ocurren mediante control por sustrato dando lugar a intermedios sintéticos policíclicos quirales de gran interés empleados en la síntesis de productos naturales tales como son las pirrolidinas, indolicidinas, quinolicidinas. Es por ello que esta revisión que se presenta está centrada generalmente en la síntesis total de productos bioactivos.<sup>31</sup>

Stephen G. Davies y colaboradores desarrollaron una reacción de yodoaminación transanular diastereoespecífica empleando hexahidroazoninas enantiopuras con yodo molecular (Esquema 3.21).<sup>32</sup> El mecanismo de la reacción propuesto por los autores se basaba en la formación del intermedio tipo yodiranio y la posterior adición nucleófila *anti* de la amina sobre éste, generando un biciclo enantiopuro que se pudo emplear para la síntesis de los productos naturales (-)-hyacinthacina A1 y (-)-hyacinthacina A2



Esquema 3.21. Reacción de yodoaminación transanular diastereoespecífica.

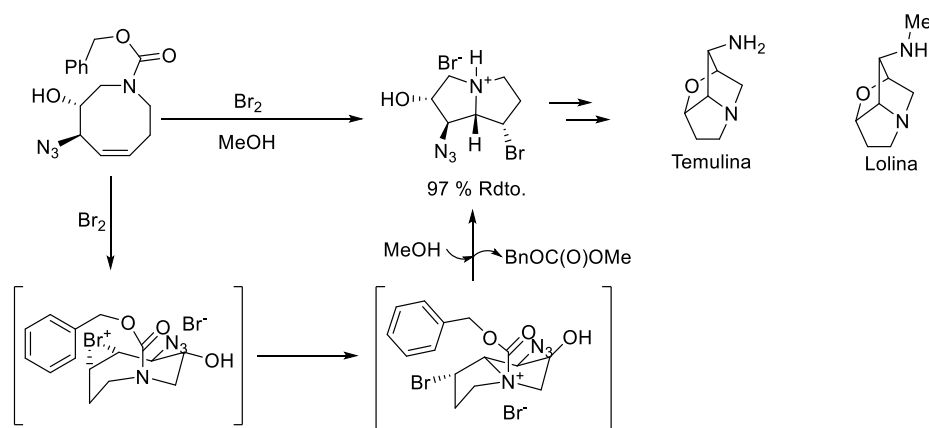
Trauner y colaboradores llevaron a cabo una reacción diastereoespecífica de bromoaminación transanular partiendo de ciclos de ocho eslabones enantiopuros y empleando bromo molecular como agente bromante. La influencia de los centros estereogénicos cercanos a la olefina provocó la generación diastereoselectiva del bromiranio que mediante una adición nucleófila *anti* del nitrógeno se generó el biciclo deseado tras la escisión del grupo benciloxycarbonilo situado en el nitrógeno (Esquema 3.22).<sup>33</sup> Esta

<sup>31</sup> Rizzo, A.; Harutyunyan, S. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 6570-6578.

<sup>32</sup> a) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3187-3202. b) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4278-4281. c) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1594-1597.

<sup>33</sup> Cakmak, M.; Mayer, P.; Trauner, D. *Nature Chem.* **2011**, *3*, 543-545.

estrategia permitió llevar a cabo la primera síntesis asimétrica de temulina<sup>34</sup> y lolina<sup>35</sup> a partir del intermedio bicíclico obtenido.



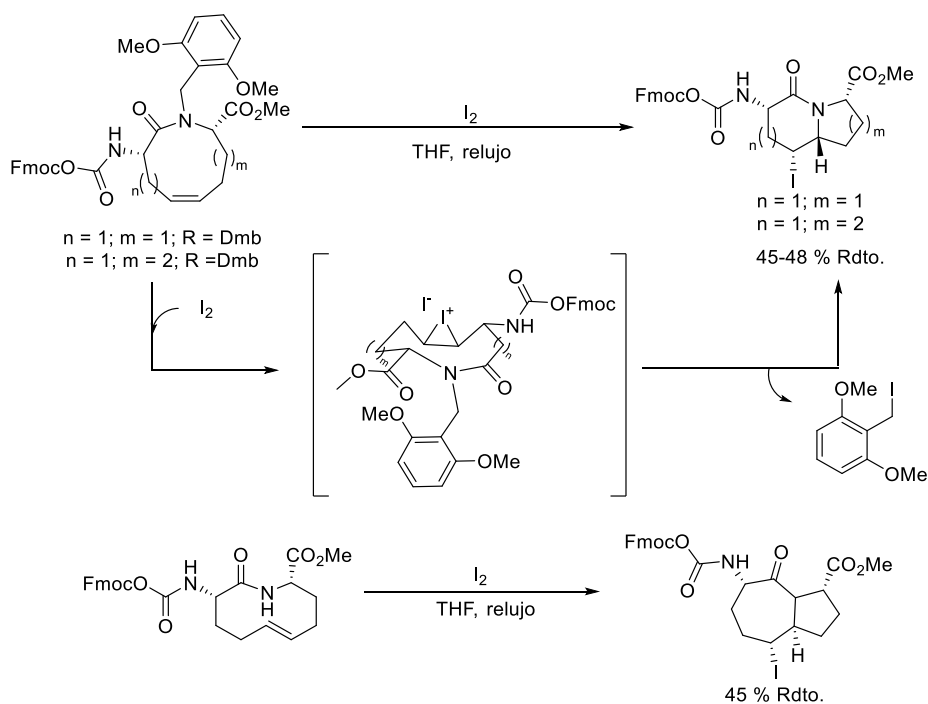
Esquema 3.22. Bromoaminación transanular diastereoespecífica.

Lubell y colaboradores emplearon una serie de lactamas enantiopuras de 8, 9 y 10 miembros con dos centros estereogénicos para llevar a cabo una yodoaminación transanular diastereoespecífica con yodo molecular, obteniendo yodolactamas bicíclicas (Esquema 3.23).<sup>36</sup> La reacción de yodoaminación transanular con lactamas de ocho miembros fue de forma regio- y diastereoespecífica, sin embargo, con las lactamas de nueve y 10 miembros con configuración *Z* fue necesario la funcionalización del nitrógeno con el sustituyente 2,6-dimetoxibencilo para que aportase la rigidez suficiente a la estructura y llevar a cabo la reacción transanular con completa diastereoespecificidad. Por otro lado, cuando la configuración de la olefina era *E*, la estructura poseía la rigidez necesaria para que la reacción fuese completamente diastereoespecífica.

<sup>34</sup> a) Hofmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1892**, *30*, 203-230. b) Dannhardt, G.; Steindl, L. *Planta Med.* **1985**, *51*, 212-214.

<sup>35</sup> Robbins, J. D.; Sweeny, J. G.; Wilkinson, S. R.; Burdick, D. J. *Agric. Food Chem.* **1972**, *20*, 1040-1043.

<sup>36</sup> a) Atmuri, N. D. P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1340-1351. b) Atmuri, N. D. P.; Reilley, D. J.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5066-5069. c) Boukanoun, M. K.; Hou, X.; Nikolajev, L.; Ratni, S.; Olson, D.; Claing, A.; Laporte, S. A.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7750-7761. d) Atmuri, N. D. P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4904-4918. e) Godina, T. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5846-5849. f) Surprenent, S.; Lubell, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2851-2854.



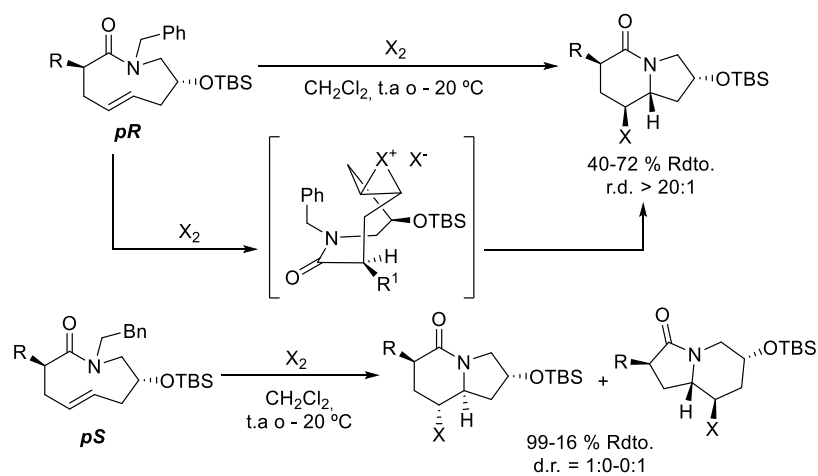
**Esquema 3.23.** Yodoaminación transanular de lactamas de 8, 9 y 10 miembros.

A medida que se aumenta la rigidez conformacional en aminociclos de tamaño superior a nueve eslabones se va incrementando la barrera energética de rotación de la olefina y con ello la posibilidad de generar enantiómeros conformacionales estables a temperaturas de trabajo resultando que el compuesto cíclico de partida presente quiralidad planar. Así, la estereoespecificidad del proceso transanular también está relacionada con la rigidez conformacional ya que la elección de un enantiómero conformacional con respecto al otro determinará la estereoquímica de la reacción ya que en el proceso transanular se transmite la información quiral planar a la puntual. Para que esta transferencia ocurra de manera satisfactoria la velocidad de la reacción transanular debe ser mayor a la velocidad de inversión de los enantiómeros.

Un ejemplo representativo es el desarrollado por Nubbemeyer y colaboradores que realizaron la primera reacción transanular enantioespecífica de yodoaminociclación transanular para generar indolicidinonas quirales a partir de 3,8-*trans*-azoninas enantiopuras (Esquema 3.24).<sup>37</sup> En la reacción transanular se emplearon dos azoninas de nueve eslabones

<sup>37</sup> Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710-1720.

quirales y epímeras entre sí diferenciadas por la conformación del ciclo adoptada. La azonina termodinámica rígida, *pR*, dio lugar a un único producto mientras que la azonina quiral cinética, *pS*, dio lugar a una mezcla de dos productos cuya proporción variaba dependiendo del volumen del sustituyente introducido. En la reacción de haloaminociclación transanular se observó una completa transferencia de quiralidad planar a quiralidad puntual en el empleo de ambos epímeros



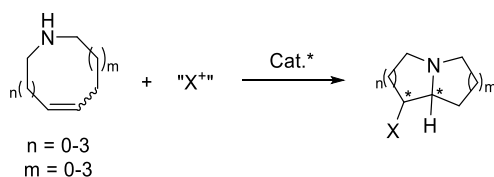
**Esquema 3.24.** Reacción de haloaminación transanular enantioespecífica.

Por tanto, se puede concluir que las reacciones de haloaminación transanular son transformaciones que permiten realizar síntesis diastereo- y enantioespecíficas que dan acceso a biclos enantiopuros de manera suave que permiten la obtención de compuestos naturales de forma sencilla.

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

La revisión bibliográfica realizada en el presente capítulo pone de manifiesto la diversidad de procesos de haloaminación tanto intramolecular como transanular desarrollados hasta el momento, los cuales han abierto camino a la síntesis de heterociclos nitrogenados con alto grado de sustitución que permiten acceder a productos naturales y bioactivos. Así, se ha demostrado la capacidad de diferentes catalizadores y ligandos quirales para lograr el enantiocontrol deseado mediante diferentes tipos de activación de aminoalquenos y fuentes electrófilas de halógenos. También se ha podido observar la aplicabilidad de las haloaminaciones en reacciones transanulares a productos de interés. Sin embargo, no se encuentra en la bibliografía ninguna reacción de haloaminación transanular enantioselectiva.

Estas consideraciones, unidas a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el campo de la organocatálisis, nos llevaron a definir, como segundo objetivo del presente trabajo de investigación, **el empleo de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores en la reacción enantioselectiva de haloaminación transanular con objeto de acceder a pirrolicidinas, indolicidinas o quinolicidinas de forma enantioselectiva** (Esquema 3.25). Tal y como se muestra, el tratamiento de un azacicloalqueno de tamaño medio con una fuente halogenante electrófila en presencia de un ácido de Brønsted quiral apropiado, permitiría halofuncionalizar el alqueno de forma enantioselectiva promoviendo la adición nucleófila de la amina y la consiguiente generación de biciclos nitrogenados quirales funcionalizados con un grupo haluro.



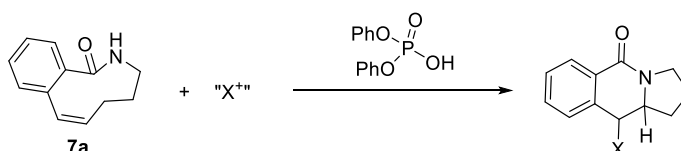
Esquema 3.25. Objetivo específico.

Para abordar el objetivo deseado se trazó el siguiente plan de trabajo:

- *Viabilidad de la reacción:* Con el fin de demostrar la posibilidad de llevar a cabo la transformación objetivo, se escogerá un ciclo de tamaño medio modelo, cuyas características estructurales y electrónicas favorezcan el transcurso de la reacción, (Esquema 2.26). Se espera que la reacción transanular resulte termodinámicamente

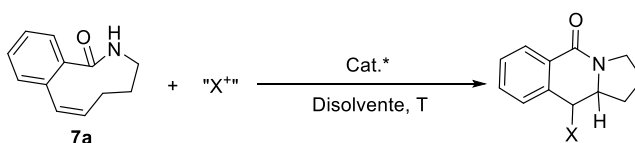
favorable ya que el ciclo de tamaño medio elegido daría lugar a la formación de biciclos de cinco a seis eslabones eliminando la tensión anular que poseen los ciclos de 8 a 10 eslabones.

La viabilidad de la reacción se estudiará mediante el tratamiento de la lactama **7a** de nueve eslabones con el grupo amida conjugado a un anillo aromático que permitirá la modificación de las propiedades electrónicas del ciclo a la vez que le proporcionará rigidez, y un alqueno con configuración *Z* situado de tal forma que mediante la reacción transanular sea posible la generación de triciclos (6,6,5) o bien (6,5,6). Esta lactama **7a** se tratará con un agente halogenante electrófilo en presencia de un ácido de Brønsted aquiral, como el ácido difenil fosfórico. Es este sentido, dicho catalizador podría promover la transformación mediante la activación de la fuente halogenante o bien a través de la activación del sustrato o bien de ambos, actuando de forma bifuncional (Esquema 3.26).



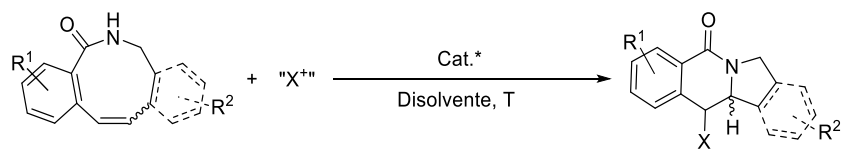
Esquema 3.26. Viabilidad de la reacción.

- *Optimización de condiciones:* Una vez verificada la viabilidad de la transformación, se estudiará la versión enantioselectiva de la misma y para ello será necesario la evaluación de diferentes fuentes halogenantes, ácidos de Brønsted quirales, disolventes y temperaturas para elegir los que mejores resultados proporcionen en cuanto a rendimiento, diastereo-, regio- y enantioselectividad se refiere (Esquema 3.27).



Esquema 3.27. Optimización de las condiciones de reacción.

- *Alcance y limitaciones:* Finalmente, con el objetivo de evaluar la generalización de la metodología se ensayarán precursores estructuralmente diferentes. En este sentido se estudiará la influencia de la riqueza electrónica del anillo aromático, la configuración del alqueno, así como la inserción de otro anillo aromático (Esquema 3.28).



**Esquema 3.28.** Alcance y limitaciones de la reacción.

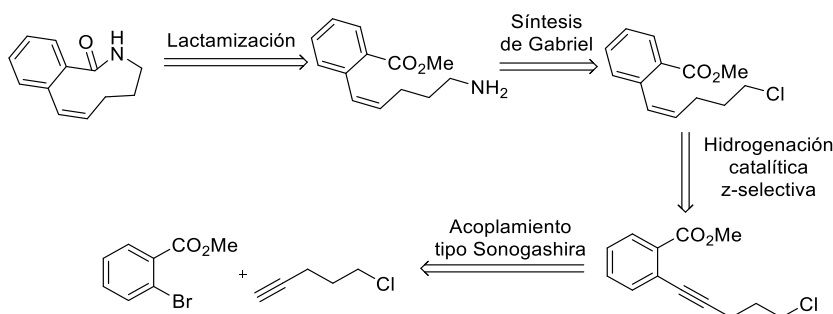
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez establecidos los objetivos y el plan de trabajo a desarrollar se presentarán y discutirán los resultados más relevantes obtenidos en el estudio de la síntesis de isoquinolinonas policíclicas.

#### 3.1 Viabilidad de la reacción

Antes de empezar con el estudio de la reacción organocatalítica fue necesario desarrollar una estrategia sintética para acceder a la lactama modelo propuesta **7a**. Dada la complejidad estructural de las lactamas insaturadas requeridas para llevar a cabo la reacción transanular organocatalítica asimétrica, se diseñó una secuencia sintética en varias etapas, siendo la etapa clave la reacción de lactamización que dio lugar a la formación del anillo de nueve miembros.

Así, el esquema retrosintético que se planteó constaba del cierre de anillo mediante una reacción de amidación entre un éster unido al anillo aromático y una amina primaria presente en una cadena alquílica, con una olefina en configuración *Z*, instalada en la posición 2 del mismo. La amina primaria se obtendría mediante la síntesis de Gabriel partiendo del cloroderivado correspondiente. La olefina en configuración *Z* se conseguiría tras una reducción *Z*-selectiva del alquino correspondiente que se instalaría en la posición 2 del anillo aromático mediante un acoplamiento tipo Sonogashira empleando sustratos comercialmente disponibles (Esquema 3.29)

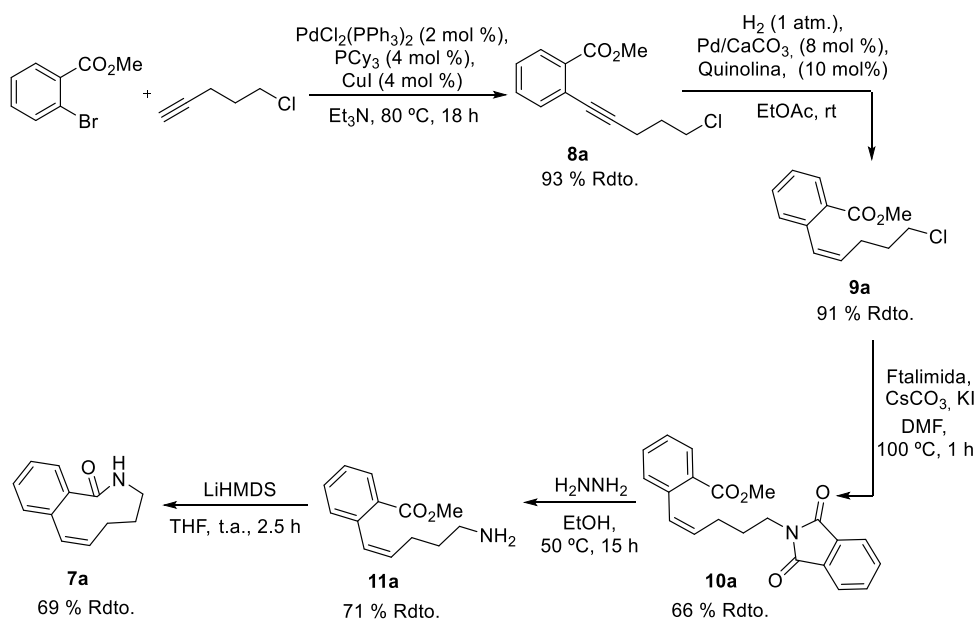


Esquema 29. Esquema retrosintético propuesto.

Según el plan retrosintético propuesto, se llevó a cabo en primer lugar la reacción de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre 2-bromobenzoato de metilo y 5-cloropent-1-ino empleando un catalizador de paladio(II),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , triciclohexilfosfina y yoduro de cobre en trietilamina a reflujo siguiendo condiciones empleadas previamente en la



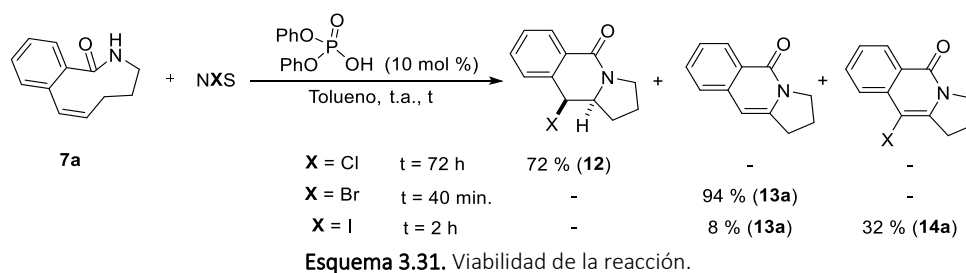
bibliografía,<sup>38</sup> obteniéndose el alquínilbenzoato de metilo deseado **8a** con un 93 % de rendimiento. Este producto se sometió a semihidrogenación bajo una atmósfera de hidrógeno, paladio sobre carbonato cálcico y cantidades catalíticas de quinolina obteniéndose un 91 % de (*Z*)-alquénilbenzoato **9a**. Posteriormente se realizó la síntesis de Gabriel en condiciones estándar que proporcionó la amina primaria **11a** con un 47 % de rendimiento global en dos pasos. Una vez obtenido el aminoéster **11a**, se llevó a cabo la reacción de lactamización para generar el ciclo de tamaño medio de nueve miembros deseado **7a**. Se decidió llevar a cabo la lactamización mediante el empleo de bases con el objetivo de activar a la amina primaria haciéndola más nucleófila por formación del amiduro. Después de probar diferentes bases sin éxito como KH, NaH, LiH, MeONa, MeOK o NaHMDS, se observó que con el empleo de 2 equivalentes de bis(trimetilsilil)amiduro de litio, LHMDS, se obtenía un 15 % de rendimiento de la lactama de nueve miembros y tras una optimización se pudo aumentar el mismo hasta un 69 % al diluir la reacción hasta 0.005 M y adicionando otro equivalente extra de base (Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Síntesis de la lactama **7a**.

<sup>38</sup> Kawaguchi, S.; Nakamura, K.; Yamaguchi, K.; Sato, Y.; Gonda, Y.; Nishioka, M.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5343-5346.

Con la lactama **7a** preparada nos dispusimos a evaluar la viabilidad de la reacción catalítica, para ello la lactama **7a** se trató de forma independiente con un equivalente de NCS, NBS y NIS, empleando un 10 mol % del catalizador aquiral ácido difenil fosfórico (DPP) en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente como se muestra en el Esquema 3.31.



**Esquema 3.31.** Viabilidad de la reacción.

En el Esquema 3.31 se observa la obtención de tres productos diferentes **12**, **13a** y **14a** obtenidos con distintas fuentes halogenantes electrófilas. El compuesto **12** es el producto resultante de la cloroaminación transanular y se obtuvo en un 72 % de rendimiento al tratar la lactama **7a** con NCS. No obstante, cuando la lactama **7a** se trató con NBS se obtuvo un 94 % de rendimiento del compuesto **13a**, resultante de la bromoaminación transanular seguido de eliminación *in situ* de bromuro de hidrógeno. Al emplear NIS como fuente halogenante se obtuvo como producto mayoritario el **14a** con un 32 % de rendimiento y como minoritario el producto de eliminación **13a** con un 8 % de rendimiento. Cabe destacar que independientemente de la fuente halogenada empleada se obtuvo un único regioisómero en la reacción transanular proveniente de una ciclación 6-*endo* promovida por halogenación de la olefina y posterior adición nucleófila de la amida de forma transanular.

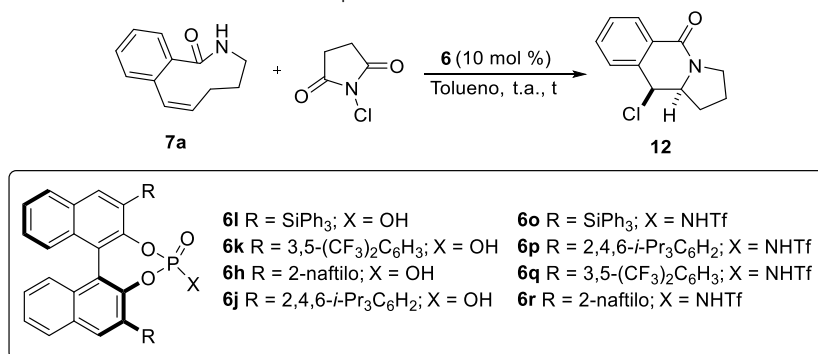
A la vista de los resultados, se pudo concluir que la reacción de haloaminación transanular fue viable en lactamas de nueve miembros empleando como fuente halogenante NCS, NBS y NIS, obteniéndose tres tipos de producto en función del halógeno empleado. Además, el empleo de NCS hizo posible acceder a productos con centros estereogénicos que conllevó la posibilidad de realizar el estudio de la correspondiente versión enantioselectiva.

### 3.2 Optimización de la reacción

Una vez demostrada la posibilidad de promover la cloroaminación transanular de la lactama **7a** se procedió a la optimización de los distintos parámetros para conseguir el producto objetivo de manera enantioselectiva.

Así se empezó ensayando distintos ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL con un 10 mol % en la reacción de cloroaminación transanular empleando la lactama **7a** y NCS como fuente halogenante en tolueno a temperatura ambiente (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Evaluación de ácidos fosfóricos quirales.<sup>a</sup>



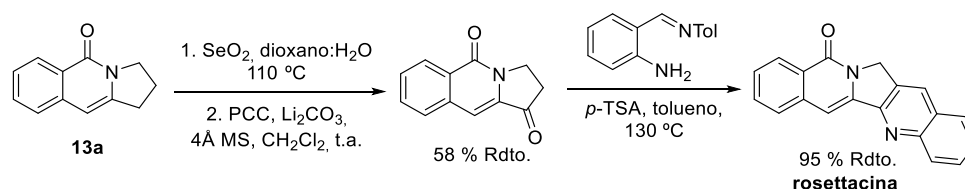
Entrada	6	Disolvente	t (h)	Rdto. 12a (%) <sup>b</sup>	ee 12a (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	l	Tolueno	144	<5	-
2 <sup>d</sup>	k	Tolueno	144	<5	-
3 <sup>c</sup>	h	Tolueno	144	<5	-
4	j	Tolueno	72	12	10
5	j	THF	15	56	2
6	j	CH <sub>2</sub> Cl	15	30	0
7	o	Tolueno	48	74	4
8	p	Tolueno	144	75	3
9	q	Tolueno	48	74	2
10	r	Tolueno	48	75	4

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a** y 0.10 mmol de NCS en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento del producto **12** tras purificación por columna cromatografía. <sup>c</sup> Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup> La conversión por RMN-<sup>1</sup>H era mínima tras el tiempo indicado y no se purificó.

En la Tabla 3.1 se observa que los ácidos fosfóricos (entradas 1-4) no fueron capaces de catalizar la reacción de forma eficiente ya que necesitaron tiempos de reacción elevados para proporcionar la lactama **12** con bajos rendimientos y excesos enantioméricos. Se probaron los disolventes tetrahidrofurano (entrada 5) y cloroformo (entrada 6) con el ácido fosfórico TRIP para ver cuál era la influencia del disolvente en la reacción, observándose que ambos aceleraban la reacción obteniendo un 56 y un 30 % de lactama **12** respectivamente a expensas del exceso enantiomérico. En cuanto a las triflamidas quirales derivadas del BINOL

(entradas 7-10) proporcionaron buenos rendimientos superiores a los ácidos fosfóricos quirales, sin embargo, no fueron capaces de enantiocontrolar la reacción.

A la vista de la dificultad de obtener un buen equilibrio entre reactividad y enantiocontrol para la reacción enantioselectiva de cloroaminación transanular se decidió establecer nuevos objetivos al presente trabajo de investigación. El primero se centraba en la optimización de la reacción transanular que daba lugar al producto **13a**. Este nuevo objetivo surge como una nueva estrategia en la síntesis de esqueletos de isoquinolinonas<sup>39</sup> presentes en productos naturales<sup>40</sup> tales como septicina, antofina, tylophorina, camptothecina, rosettacina o 22-hidroxiacuminatina. Además, comentar que se encuentra descrita la síntesis total de rosettacina, un inhibidor de la encima ADN topoisomerasa I con gran actividad biológica, donde un intermedio sintético en su síntesis es **13a** lo que aumenta su interés (Esquema 3.32).<sup>41</sup>



Esquema 3.32. Síntesis total de rosettacina a partir de **13a**.

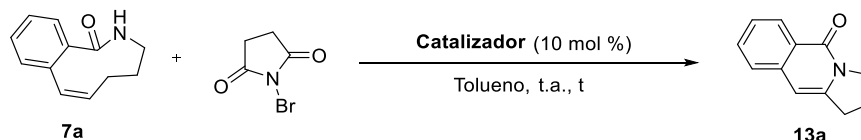
Como segundo objetivo se propuso la optimización de las condiciones de reacción para obtener el producto **14a** debido al interés sintético que este posee ya que permitiría funcionalizar el producto obtenido mediante reacciones de acoplamiento.

Una vez establecidos los nuevos objetivos, se procedió a la optimización de los distintos parámetros de la reacción transanular para obtener el compuesto **13a** con el mayor rendimiento posible. Así, primero se comenzó evaluando distintos ácidos de Brønsted como catalizadores en la reacción de bromoaminación transanular/eliminación (Tabla 3.2).

<sup>39</sup> a) Lerchen, A.; Knecht, T.; Koy, M.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12149-12152. b) Xu, X.; Liu, Y.; Park, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 372-9376. c) Shiraiwa, M.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2275-2280.

<sup>40</sup> a) Pin, F.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1975-1978. b) Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6270-6272. c) Xiao, X.; Antony, S.; Pommier, Y.; Cushman, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1408-1412. d) Babjak, M.; Kanazawa, A.; Anderson, R. J.; Greene, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 407-409. e) Fox, B. M.; Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Staker, B. L.; Stewart, L.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3275-3282.

<sup>41</sup> Lerchen, A.; Knecht, T.; Koy, M.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12149-12152.

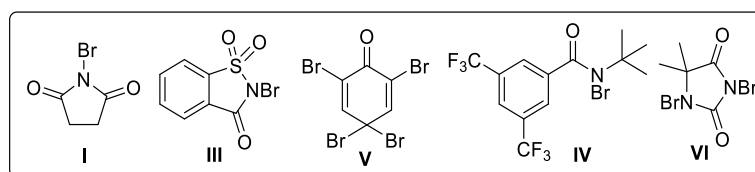
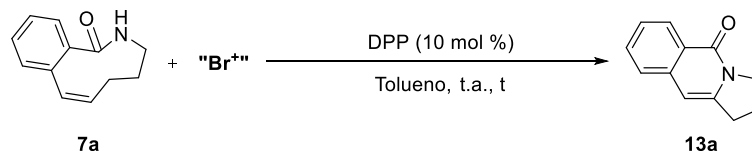
**Tabla 3.2.** Evaluación de ácidos de Brønsted.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	t (min.)	Rdto. <b>13a</b> (%) <sup>b</sup>
<b>1</b> <sup>c</sup>	DPP	40	94 (92)
<b>2</b>	-	50	78
<b>3</b>	Tf <sub>2</sub> NH	5	80
<b>4</b>	(PhO) <sub>2</sub> PONHTf	25	60
<b>5</b>	(±)-CSA	20	67
<b>6</b>	CF <sub>3</sub> COOH	25	67

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a** y 0.10 mmol de NBS en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento calculado del producto **13a** mediante RMN-<sup>1</sup>H, adicionando como patrón interno el estándar 1,3,5-trimetoxibenceno. <sup>c</sup> El número entre paréntesis muestra el rendimiento aislado tras columna cromatográfica.

En la Tabla 3.2 se puede observar que la reacción ocurre sin la presencia de un catalizador, aunque de forma más lenta proporcionando buenos rendimientos (entrada 2). Se observó que la presencia de cualquiera de los diferentes ácidos de Brønsted evaluados en la reacción provocaban una aceleración de la misma en comparación a la reacción de fondo, pero ninguno de ellos superaba el rendimiento de **13a** proporcionado por el ácido difenilfosfórico (entradas 3-6 vs entrada 1).

A continuación, se evaluó la influencia de la fuente halogenante en la reacción (Tabla 3.3). El estudio de fuentes bromantes se realizó seleccionando aquellas comercialmente disponibles y/o más empleadas en las reacciones de bromación de alquenos.

**Tabla 3.3.** Evaluación de fuentes de bromo.<sup>a</sup>

Entrada	"Br <sup>+</sup> "	t (min.)	Rdto. 13a (%) <sup>b</sup>
1	I	40	94
2	III	60	55
3	V	50	88
4	IV	15	52
5	VI	10	76

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a** y 0.10 mmol de NBS en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento calculado del producto **13a** mediante RMN-<sup>1</sup>H, adicionando como patrón interno el estándar 1,3,5-trimetoxibenceno.

En la Tabla 3.3 se puede observar que el empleo de *N*-bromosacarina **III** y la 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dien-1-ona **V** como fuentes bromantes ralentizan la reacción (entrada 2-3 vs entrada 1), sin embargo, el empleo de 3,5-bis(trifluorometil)benzamida **IV** y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina **VI** la aceleran, aunque proporcionando rendimientos inferiores al proporcionado por la *N*-bromosuccinimida **I** (entradas 4-5 vs entrada 1). Por lo que se decidió seguir con el empleo de *N*-bromosuccinimida como agente bromante.

A continuación, se pasó a evaluar el efecto del disolvente en la reacción escogiendo distintos disolventes polares de distinta naturaleza (Tabla 3.4).

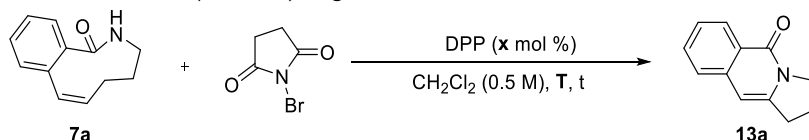
**Tabla 3.4.** Evaluación de disolventes.<sup>a</sup>

Entrada	Disolvente	t (min.)	Rdto. 13a (%) <sup>b</sup>
1	Tolueno	40	94
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	40	96
3	CHCl <sub>3</sub>	40	83
4	THF	90	36
5	MeCN	90	85
6	MeOH	90	83

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a** y 0.10 mmol de NBS en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento calculado del producto **13a** mediante RMN-<sup>1</sup>H, adicionando como patrón interno el estándar 1,3,5-trimetoxibenceno. <sup>c</sup> La reacción llevada a cabo en diclorometano como disolvente y en ausencia de catalizador dio lugar a un 39 % de rendimiento calculado por RMN-<sup>1</sup>H de producto **13a**, utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón estándar, en 5 horas cuando la conversión fue del 59 %.

De la Tabla 3.4 se pudo concluir que los disolventes clorados proporcionaron buenos rendimientos del producto deseado **13a** en el mismo tiempo de reacción que el obtenido anteriormente (entradas 2-3 vs entrada 1), destacando el empleo de diclorometano que dio lugar a un 96 % de rendimiento calculado (entrada 2). Los disolventes polares apróticos y próticos evaluados ralentizaron la reacción hasta 90 minutos con rendimientos inferiores a los obtenidos anteriormente (entradas 4-6 vs entradas 1-2). Así, se decidió escoger diclorometano como disolvente de reacción.

Posteriormente se pasó a evaluar la influencia de la temperatura y de la carga catalítica en la reacción de bromoaminación transanular/eliminación Tabla 3.5.

**Tabla 3.5.** Evaluación de temperatura y carga catalítica.<sup>a</sup>

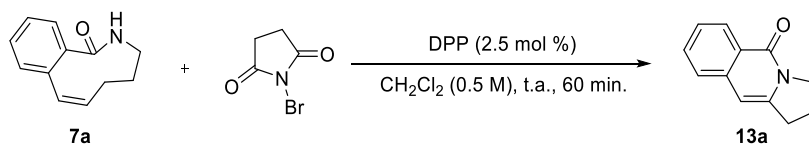
Entrada	T	DPP (x mol %)	t (min.)	Rdto. <b>13a</b> (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	t.a.	10	40	96
<b>2</b>	50 °C	10	5	54
<b>3</b>	0 °C	10	16 h	52
<b>4</b>	t.a.	5	60	94
<b>5<sup>c</sup></b>	t.a.	2.5	60	98 (97)
<b>6</b>	t.a.	1	90	83

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a** y 0.10 mmol de NBS en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimiento calculado del producto **13a** mediante RMN-<sup>1</sup>H, adicionando como patrón interno el estándar 1,3,5-trimetoxibenceno. <sup>c</sup> El número entre paréntesis indica el rendimiento del producto **13a** tras purificación por columna cromatográfica.

Primero se procedió a evaluar la temperatura de la reacción (entrada 1-3) observando que esta tenía un efecto importante en el transcurso de la misma. Así un incremento de la temperatura proporcionó conversión completa en 10 minutos, aunque disminuyendo el rendimiento de **13a** drásticamente, mientras la disminución de ésta a 0 °C ralentizó la reacción a 16 horas, proporcionando **13a** también con bajos rendimientos. Por tanto, se decidió seguir llevando a cabo la reacción de bromoaminación transanular/eliminación a temperatura ambiente y analizar la posibilidad de disminuir la carga catalítica. Se observó que al emplear 5 mol % (entrada 4) y 2.5 mol % (entrada 5) la reacción se ralentizaba a 60 minutos, pero los rendimientos seguían siendo excelentes. Cuando se bajó aún más la carga catalítica (1 mol %) (entrada 6) el tiempo de la reacción y el rendimiento empeoraron. Tras comprobar que el producto **13a** se pudo aislar por columna cromatográfica con un excelente rendimiento del 97 %, se eligió una carga catalítica de 2.5 mol % de ácido difenilfosfórico.

Así tras la optimización de la reacción de bromoaminación transanular seguido de eliminación de la lactama **7a** se pudo concluir que las condiciones óptimas para llevarla a cabo eran mediante el empleo de NBS en diclorometano a temperatura ambiente y catalizada con un 2.5 mol % de ácido difenilfosfórico en 60 minutos (Esquema 3.33).

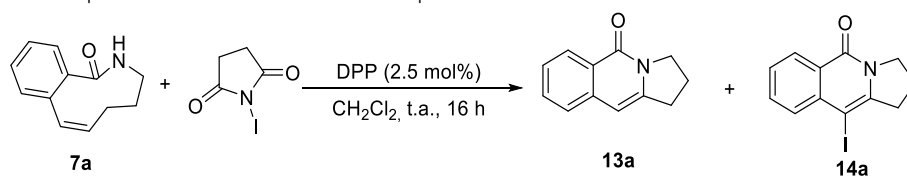




**Esquema 3.33.** Condiciones óptimas de la reacción de bromoaminación transanular/eliminación de la lactama **7a**.

Una vez alcanzado el primer objetivo de optimización de la isoquinolinona **13a** y por tanto de la síntesis formal de la Rosettacina, se procedió a la optimización de la reacción conducente al producto **14a** también de alto interés sintético. Para ello, la lactama **7a** modelo se sometió a las condiciones de reacción óptimas con un exceso de NIS como se muestra en la Tabla 3.6.

**Tabla 3.6.** Optimización de la síntesis de la isoquinolina **14a**.<sup>a</sup>



Entrada	Equivalentes NIS	Rdto. 13a %	Rdto. 14a %
1	2	15	75
2	3	-	86

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.1 mmol de lactama **7a** en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente. Rendimiento de los productos **13a** y **14a** aislados tras columna cromatográfica.

En la Tabla 3.6 se observa que al aplicar las condiciones óptimas de reacción sobre la lactama **7a** con el doble de equivalentes de NIS proporcionó un 75 % de producto **14a** deseado y un 15 % del producto **13a**. Cuando se incrementaron a 3 los equivalentes de NIS se obtuvo el producto deseado **14a** con un 86 % de rendimiento.

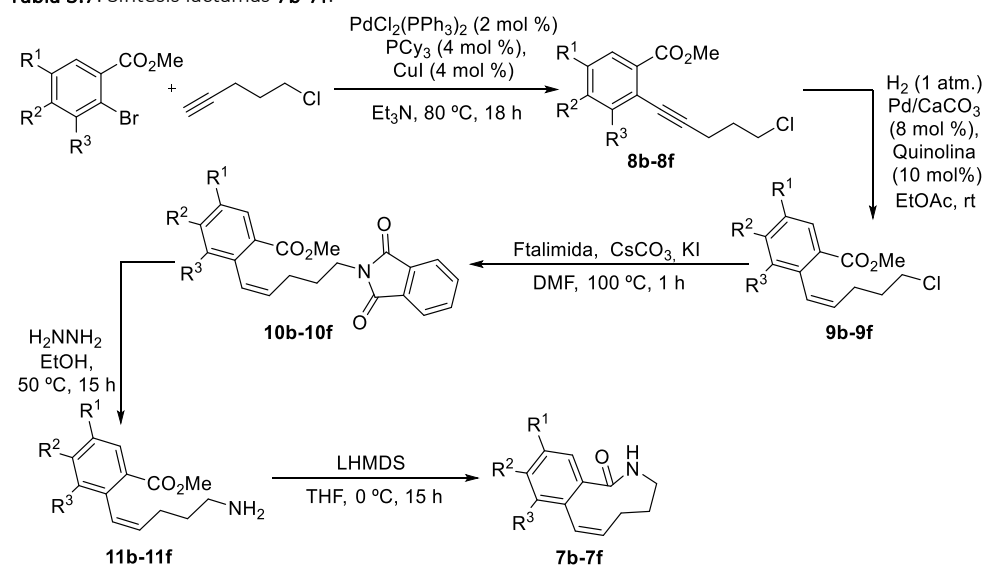
### 3.3 Alcance y limitaciones

Una vez establecidos los procedimientos experimentales óptimos para llevar a cabo el proceso de bromo- y yodoaminación transanular/eliminación se procedió a estudiar la extensión de la metodología a la síntesis de diferentes isoquinolinonas.

Para ello se sintetizaron una familia de lactamas derivadas de la lactama **1a** con sustitución en diferentes posiciones del anillo aromático tanto de grupos electrón dadores

como aceptores para emplearlas como sustratos de partida en la reacción transanular desarrollada. La síntesis de estas lactamas se realizó siguiendo la misma ruta sintética que la optimizada para la amida modelo **7a** (Tabla 3.7).

**Tabla 3.7.** Síntesis lactamas **7b-7f**.

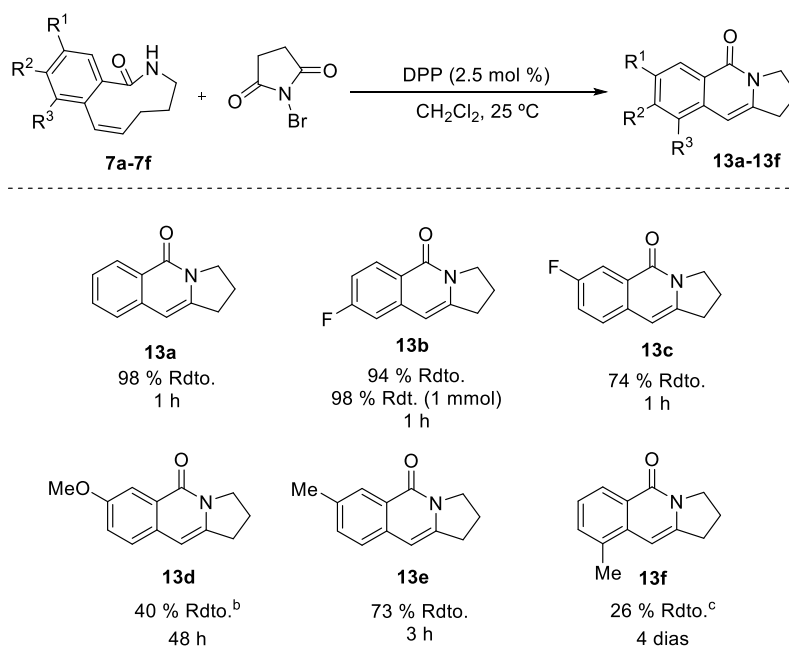


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Compuesto	Rdto (%)				
					8	9	10	11	7
1	H	F	H	<b>b</b>	97	94	91	76	73
2	F	H	H	<b>c</b>	94	81	79	67	44
3	Me	H	H	<b>d</b>	94	92	92	60	67
4	H	H	Me	<b>e</b>	76	99	77	48	86
5	MeO	H	H	<b>f</b>	91	55	94	71	43

En la Tabla 3.7 se observa que tanto la reacción de acoplamiento de Sonogashira que proporcionó los compuestos **8b-8f**, la hidrogenación catalítica que dio lugar a los productos **9b-9f** y el primer paso de la síntesis de Gabriel para dar los productos **10b-10f** transcurrieron con rendimientos de buenos a excelentes. La formación de las aminas primarias **11b-11f** y la lactamización que proporcionó las lactamas de nueve miembros objetivo **7b-7f** transcurrieron con rendimientos de moderados a buenos dependiendo de los sustratos. De todos modos, a todos los casos se pudo conseguir la batería de lactamas propuesta.

Una vez sintetizadas las lactamas objetivo **7b-7f**, éstas se evaluaron en la reacción organocatalítica de haloaminación transanular/eliminación bajo las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 3.8).

**Tabla 3.8.** Evaluación de las lactamas **7b-7f**.<sup>a</sup>



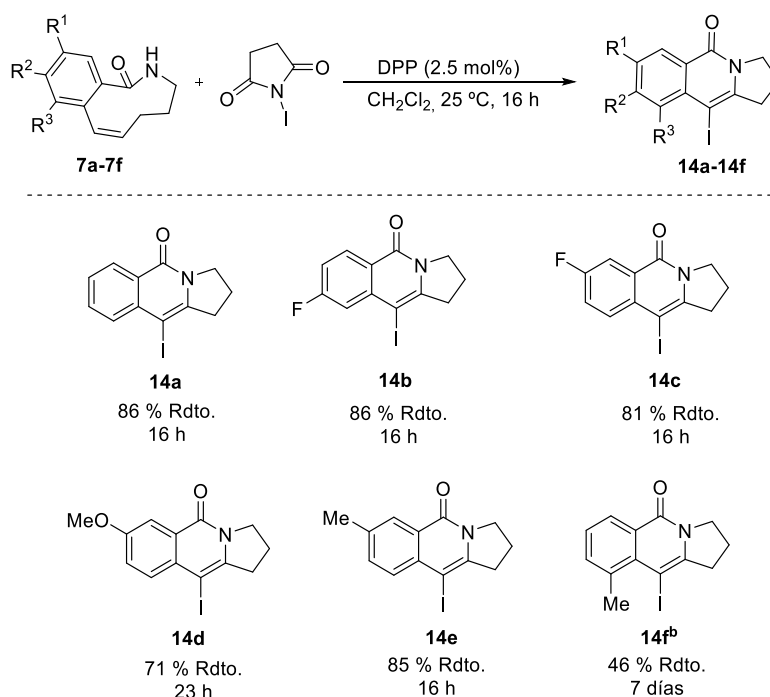
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a-7f** y 0.10 mmol de NBS en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente. Rendimiento de los productos **13a-13f** aislados tras cromatografía por columna. <sup>b</sup> Se empleó 1.5 equivalentes de NBS. Tras 21 h de reacción se adicionó 2.2 equivalentes de DBU y se dejó 26 h adicionales. <sup>c</sup> Tras 2 horas de reacción se adicionó 2.2 equivalentes de DBU y se dejó 4 días.

En la Tabla 3.8 se observa como todas lactamas **7a-7f** dieron lugar a las isoquinolinonas **13a-13f** correspondientes. En particular, la presencia de un átomo de flúor como grupo electrón atractor en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no afectó a la reactividad de las lactamas **7b** y **7c**. La isoquinolinona **13b** se pudo obtener con excelente rendimiento y permitió el escalado de la reacción a 1 mmol con rendimiento del 98 %. La inserción de grupos electrón dadores en el anillo aromático ralentizó la reacción. En el caso de la lactama **7d** con un grupo dador por resonancia en R<sup>1</sup> fue necesaria la adición de DBU para favorecer el proceso de eliminación de bromuro de hidrógeno obteniendo la isoquinolinona **13d** con bajos rendimientos. Cuando el grupo metilo, dador por inducción, se situó en la posición R<sup>1</sup> del anillo aromático la

reacción transcurrió más lenta con buen rendimiento, pero al situar el metilo en posición R<sup>3</sup> la reacción se ralentizó obteniendo un rendimiento bajo de la isoquinolinona **13f** probablemente debido al impedimento estérico que provoca situar un grupo cerca de la olefina.

Posteriormente se estudió el alcance de la reacción de yodoaminación/eliminación evaluando las lactamas, **7b-7f** (Tabla 3.9). Los resultados mostrados en la Tabla 3.9 muestran que la reacción funcionó bien independientemente de la naturaleza y la posición del grupo presente en el anillo aromático (**14a-14e**), excepto en el caso de la obtención de la isoquinolinona **14f** con un grupo metilo en posición R<sup>3</sup> ya que la reacción no alcanzaba conversión completa obteniendo bajos rendimientos.

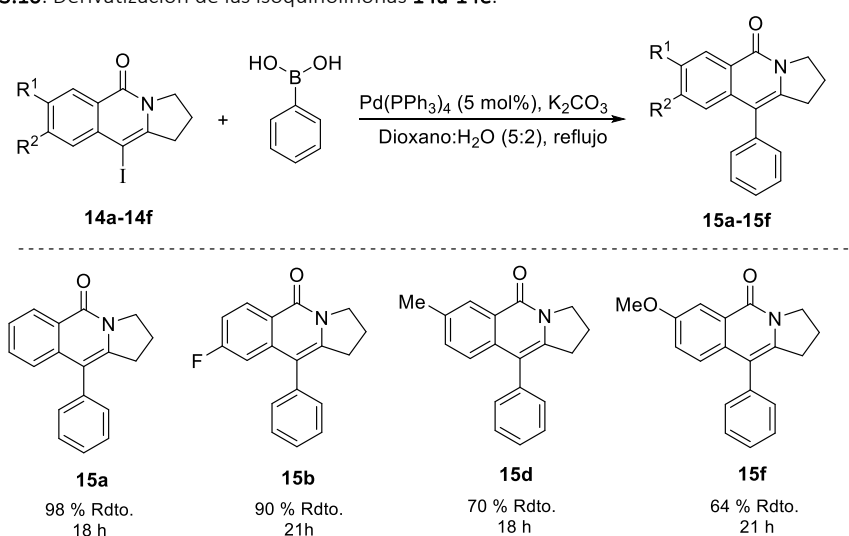
**Tabla 3.9.** Evaluación de las lactamas **7a-7f**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama **7a-7f** y 0.30 mmol de NIS en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente. Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. <sup>b</sup> 98 % de rendimiento basado en el producto de partida recuperado.

Para demostrar la aplicabilidad sintética de las lactamas **14a-14f** se decidió someterlas a un acoplamiento tipo Suzuki. Para ello, se emplearon condiciones habituales, que suponen el uso de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como catalizador y carbonato de potasio como base trabajando en dioxano y agua a reflujo como se muestra en la Tabla 3.10. La reacción de derivatización de las yodoisoquinolinonas dio lugar a los productos **15a-15b** y **15d** y **15f** con rendimientos de buenos a excelentes.

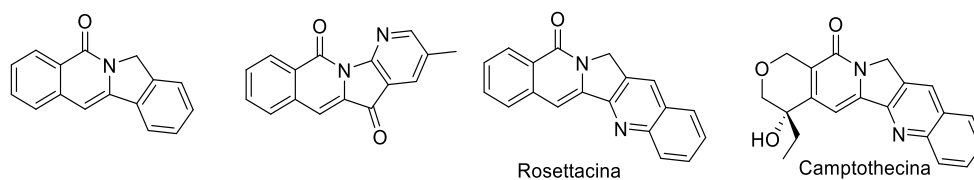
Tabla 3.10. Derivatización de las isoquinolinonas **14a-14e**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo empleando 0.10 mmol de yodoisoquinolinona **14a-14f**, 0.13 mmol de ácido fenilborónico, 0.5 mmol de carbonato potásico y 0.005 mmol de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en dioxano:H<sub>2</sub>O, 7:3 (0.1 M). Rendimientos tras purificación por columna cromatográfica.

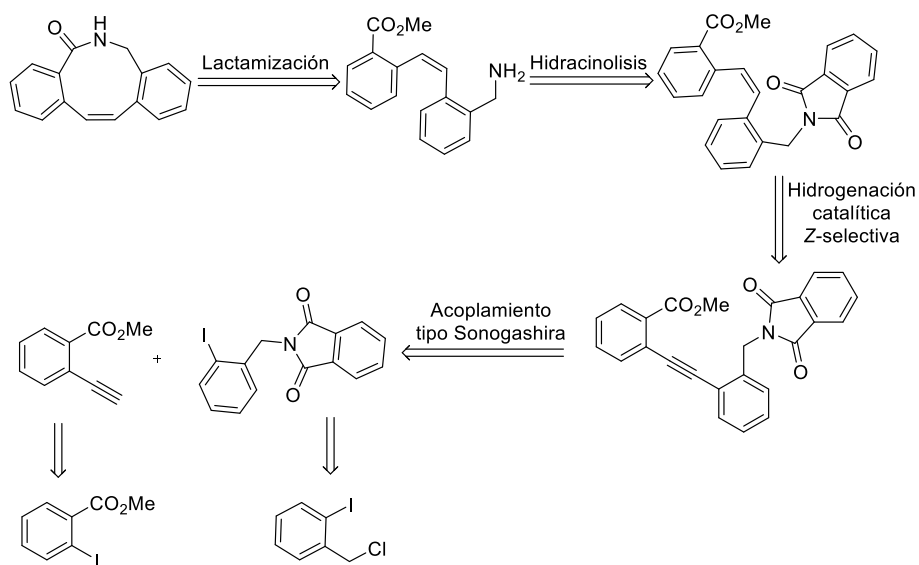
Una búsqueda bibliográfica mostró que las isoquinolinonas con dos anillos aromáticos como las que se muestra en la Figura 3.1 eran compuestos con actividad inhibidora de la ADN topoisomerasa I<sup>42</sup> por lo que se decidió investigar si nuestra metodología sería compatible.

<sup>42</sup> Khadka, D. B.; Cho, W.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 724-734.



**Figura 3.1.** Compuestos inhibidores de la encima ADN Topoisomerasa I.

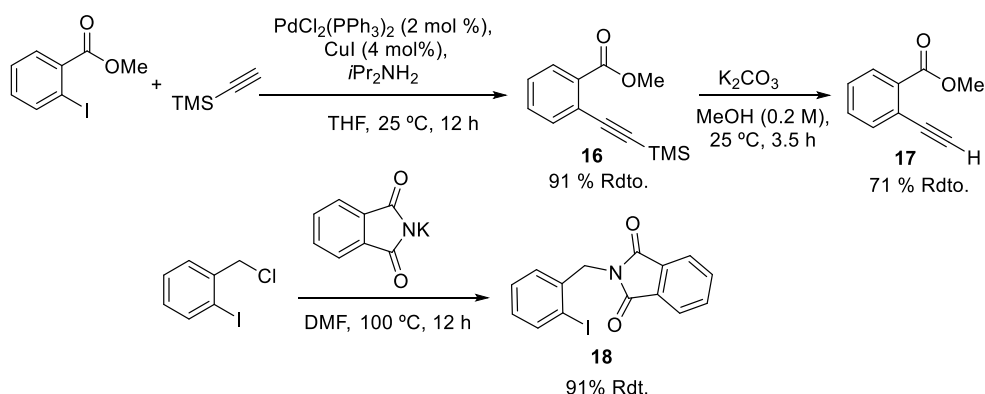
Para ello, se decidió llevar a cabo una ruta sintética semejante a la realizada anteriormente y cuya retrosíntesis tal y como se muestra en el Esquema 3.34 se basaría en la obtención de las lactamas insaturadas objetivo teniendo como paso clave la lactamización del aminoéster correspondiente con configuración *Z*, obtenido mediante tratamiento de la ftalimida precursora con hidracina. Esta ftalimida a su vez se obtendría mediante hidrogenación *Z*-selectiva del alquino instalado con un acoplamiento de Sonogashira entre un yodoalquínilbenzoato de metilo y una yodobencilftalimida, ambos obtenidos a partir de sustratos comercialmente disponibles en un paso de reacción.



**Esquema 3.34.** Esquema retrosintético propuesto.

Por tanto, una vez propuesto el esquema retrosintético se procedió a la síntesis de los precursores necesarios **17** y **18** a partir de compuestos comerciales (Esquema 3.35). El 2-alquínilbenzoato de metilo **17** se sintetizó mediante un acoplamiento tipo Sonogashira entre trimetilsililacetileno y 2-yodobenzoato de metilo empleando las condiciones descritas en la

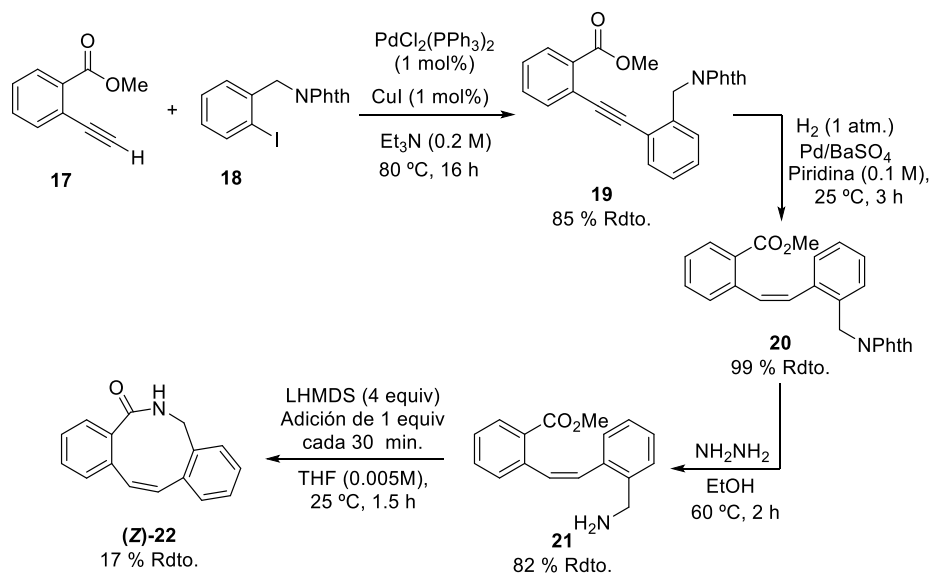
literatura para obtener 2-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo **16** con un 91 % de rendimiento.<sup>43</sup> El posterior tratamiento de éste con carbonato de potasio dio lugar a 2-etnilbenzoato de metilo deseado **17** con un 71 %, resultando un producto inestable que había que manejar con cuidado y emplearlo rápidamente en el siguiente paso de reacción. Por otra parte, la 2-(2-yodobencil)isoindolina-1,3-diona **18** se sintetizó mediante una sustitución nucleófila desde el 1-(clorometil)-2-yodobenceno comercial con ftalimida de potasio obteniendo un 91 % de compuesto **18**.



Esquema 3.35. Síntesis de los precursores **17** y **18**.

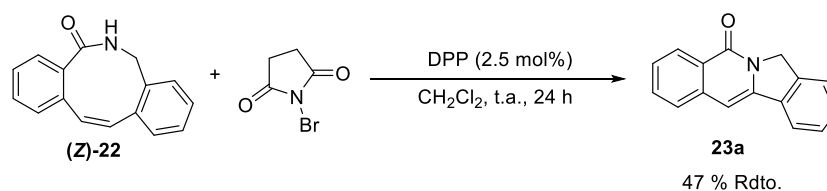
Una vez obtenidos los precursores **17** y **18** éstos se sometieron a una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira para obtener el aducto **19** con un 85 % de rendimiento tras 16 horas. Éste se sometió a hidrogenación (*Z*)-selectica con paladio sobre sulfato de bario bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto **20** con excelente rendimiento que tras tratamiento con hidracina se obtuvo la amina primaria **21** con un 82 % de rendimiento. Por último, esta amina primaria se trató con LHMDS para llevar a cabo la reacción de lactamización que dio lugar a la lactama deseada (*Z*)-**22** con un bajo rendimiento de 17 %. Este último paso no resultó eficaz para la síntesis de la lactama deseada debido al bajo rendimiento por lo que sí sería necesario un proceso de optimización en caso de que la reacción catalítica fuese exitosa (Esquema 3.36).

<sup>43</sup> Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6255-6258.



Esquema 3.36. Síntesis lactama (Z)-22.

Una vez sintetizada la lactama (Z)-22 deseada se sometió a las condiciones de reacción optimizadas tratándola con un equivalente de *N*-bromosuccinimida y 2.5 mol % de ácido difenilfosfórico en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente, Esquema 3.37. Tras 24 horas de reacción se consiguió un 47 % de isoquinolinona tetracíclica deseada **23a** con un crudo de reacción en el que se podía observar la descomposición del producto de partida junto con el producto deseado. Por tanto, se pudo conseguir el inhibidor de la ADN Topoisomerasa I mediante la bromoaminación transanular/eliminación desarrollada por lo que queda demostrado la viabilidad de este proceso para su síntesis, no obstante, ésta necesitaría ser mejorada.

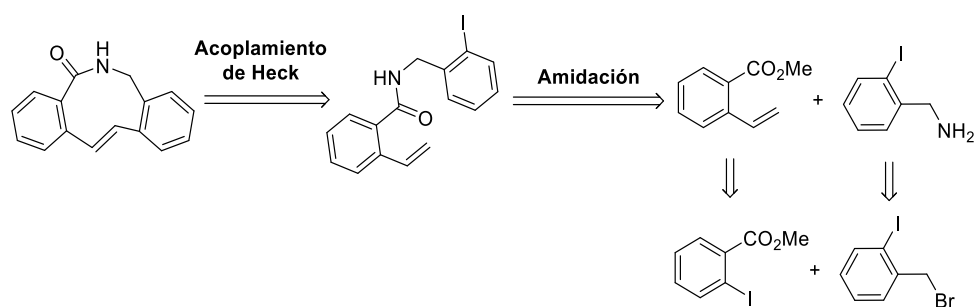


Esquema 3.37. Reacción de bromoaminación transanular/eliminación de la lactama (Z)-22.

Después de realizar distintas pruebas de lactamización sin éxito se decidió sintetizar la lactama con configuración *E* siguiendo una ruta sintética distinta que nos permitió comprobar la sensibilidad de la reacción de bromoaminación transanular/eliminación a la

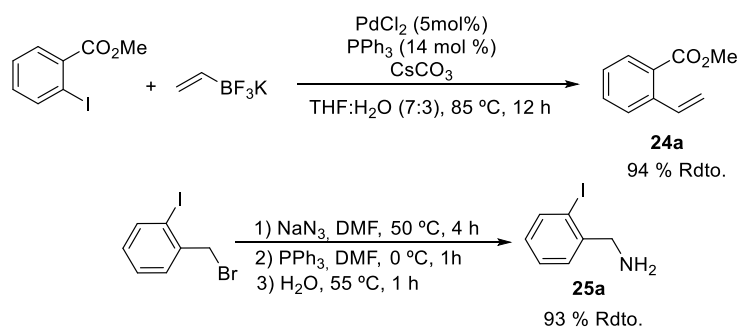


configuración del alqueno empleado. El esquema retrosintético planteado para la síntesis de la lactama con configuración *E* se muestra en el Esquema 3.38 y tendría como paso clave la reacción de cierre de anillo mediante una reacción de acoplamiento de Heck intramolecular que daría lugar a la formación del anillo de nueve miembros a través de la amida precursora sintetizada por amidación entre 2-yodobencilamina y 2-alquenilbenzoato de metilo.



Esquema 3.38. Esquema retrosintético lactama (*E*)-22.

Una vez planteada la retrosíntesis, se procedió a sintetizar de los intermedios necesarios (Esquema 3.39). El 2-alquenilbenzoato de metilo **24a** se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento tipo Suzuki empleando viniltrifluoroborato de potasio para obtener el producto de acoplamiento con excelente rendimiento según el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>44</sup> Por otro lado, la amina bencílica **25a** se obtuvo con excelente rendimiento a través de la sustitución del bromobencilo con azida y posterior reducción de Staudinger mediante el procedimiento descrito en la literatura.<sup>45</sup>

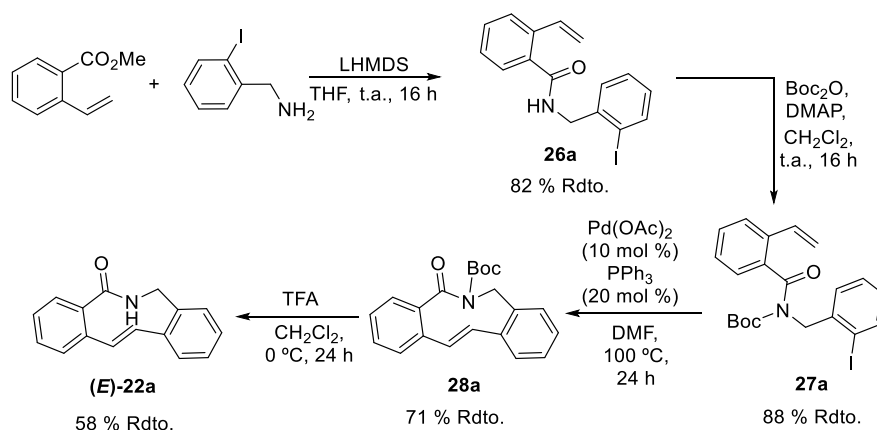


Esquema 3.39. Síntesis de los precursores **24a** y **25a**.

<sup>44</sup> Möckel, R.; Babaglu, E.; Hilt, G. *Chemistry*, **2018**, *24*, 15781-15785.

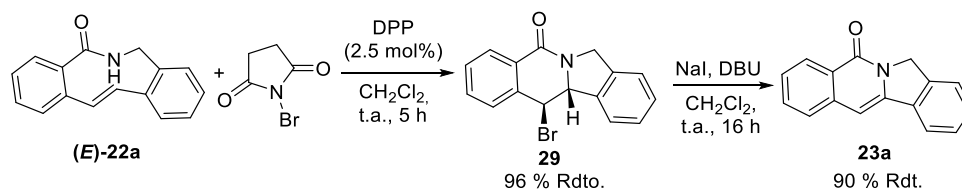
<sup>45</sup> Ren, W.; Yamane, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8410-8415.

Una vez sintetizados los precursores se procedió a la amidación entre el benzoato de metilo **24a** y la amina bencílica **25a** y empleando como base LHMDS a temperatura ambiente obteniendo la amida **26a** con muy buen rendimiento. Fue necesario proteger la amida obtenida con el grupo *tert*-butilcarbonato mediante un procedimiento estándar para evitar reacciones secundarias, como la animación de Buchwald, antes de llevar a cabo la reacción de Heck. Una vez obtenida la amida protegida **27a** con un 88 % de rendimiento se sometió a condiciones estándar de acoplamiento tipo Heck para dar lugar a la lactama deseada **28a** de nueve eslabones donde el alqueno se encontraba en disposición *trans*. Por último, mediante condiciones controladas de desprotección con ácido trifluoroacético se consiguió un 58 % de la lactama (**E**)-**22**, recuperando un 26 % de producto de partida. Diferentes pruebas de optimización se llevaron a cabo en este último paso de síntesis tales como el aumento de la temperatura, la adición de más equivalentes de ácido o el empleo de microondas o bases para realizar la desprotección, pero ninguna consiguió aumentar el rendimiento previamente mencionado (Esquema 3.40).



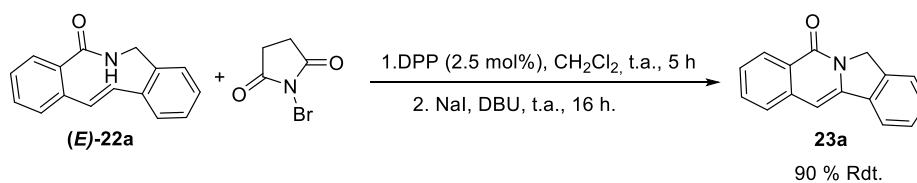
Esquema 3.40. Síntesis de la lactama (**E**)-**22**.

Una vez sintetizada la lactama (**E**)-**22a** se pudo probar su reactividad en la reacción transanular de bromoaminación transanular/eliminación empleando las condiciones establecidas anteriormente (Esquema 3.41). Se obtuvo la bromoisoquinolinona **29** con un 96 % de rendimiento tras 5 horas de reacción. El producto **29** resultó ser estable en las condiciones de reacción sin observar producto de eliminación siendo necesario la inversión del centro C-Br mediante una reacción de Finkelstein para que la reacción de eliminación tuviese lugar. Para ello, se trató la isoquinolinona **29** con 1.2 equivalentes de yoduro de sodio y 1.2 equivalentes de DBU en diclorometano a temperatura ambiente para obtener el producto objetivo **23a** en un 90 % de rendimiento tras 16 horas de reacción.



Esquema 3.41. Evaluación del sustrato (E)-22a.

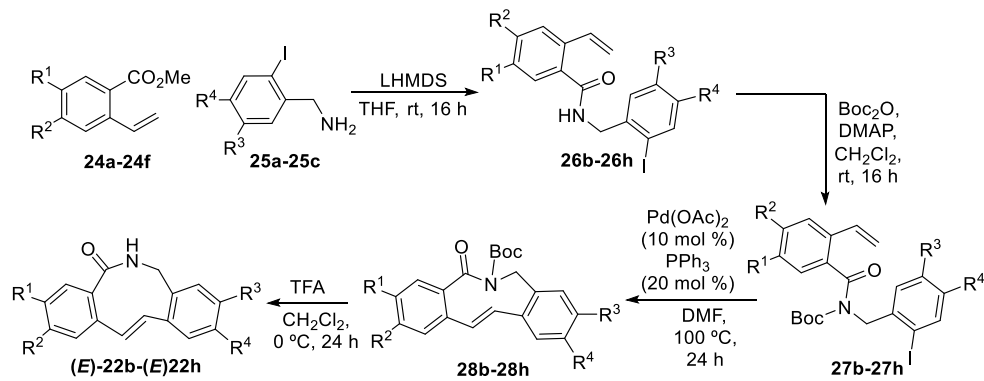
En este punto se decidió realizar ambas reacciones de forma secuencial sin purificar el intermedio **29** de forma que una vez la primera reacción acabó se adicionó yoduro de sodio y DBU y se dejó reaccionando durante 16 horas obteniendo el producto deseado **23a** con un 90 % de rendimiento obteniendo así el inhibidor de la ADN Topoisomerasa I con excelentes resultados (Esquema 3.42).

Esquema 3.42. Síntesis del sustrato **23a** de forma secuencial.

Visto el excelente resultado obtenido en la reacción de bromoaminación transanular/eliminación empleando la lactama (E)-22a, así como la viabilidad para obtener dicha lactama, se decidió sintetizar diferentes derivados del mismo introduciendo en ambos anillos aromáticos sustituyentes de distinta naturaleza ya que *a priori* podrían tener interés biológico.

Para ello, se procedió a la síntesis de una batería de lactamas (E)-22b-(E)-22h siguiendo la misma ruta sintética empleada para la síntesis de la lactama tal y como se muestra en la Tabla 3.11.<sup>46</sup>

<sup>46</sup> Para obtener información acerca de la síntesis de los precursores **24b-24f** y **25b-25c** véase capítulo Experimental.

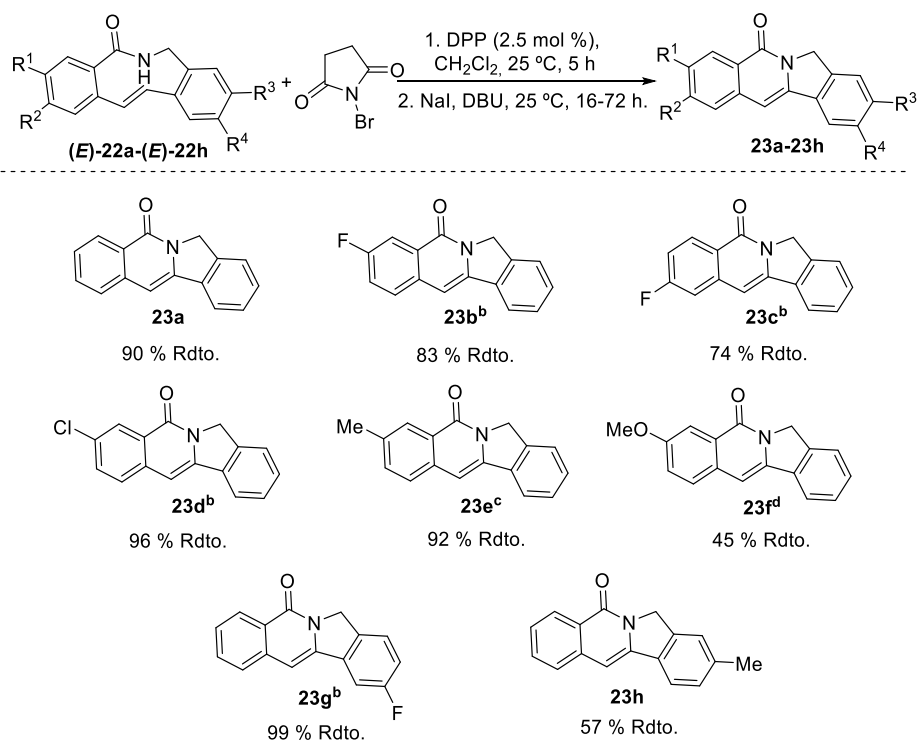
Tabla 3.11. Síntesis lactamas (*E*)-22b-(*E*)-22h.

Entrada	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdto (%)			
						26	27	28	22
1	b	F	H	H	H	71	93	26 <sup>a</sup>	40
2	c	H	F	H	H	73	88	16 <sup>a</sup>	35
3	d	Cl	H	H	H	66	91	23 <sup>a</sup>	45
4	e	Me	H	H	H	75	89	68	81
5	f	OMe	H	H	H	45	75	59	69 <sup>b</sup>
6	g	H	H	H	F	62	85	45	40
7	h	H	H	Me	H	80	94	91	54

<sup>a</sup> Reacción de Heck llevada a cabo con un 30 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub> y un 60 mol % de PPh<sub>3</sub>. <sup>b</sup> La reacción se llevó a cabo mediante un procedimiento distinta que consistía en la adsorción de la lactama **28i** en sílica y posterior tratamiento de ésta durante 20 minutos con microondas, véase capítulo Experimental para más información.

La síntesis de las lactamas (*E*)-22b-(*E*)-22h transcurrió con rendimientos que van de buenos a excelentes a excepción de la reacción de acoplamiento tipo Heck. Ésta no funcionaba de forma adecuada para aquellas amidas que en posiciones R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> presentaban átomos de flúor o cloro como en el caso de la formación de las amidas **28b**, **28c** y **28d**, en estos casos fue necesario el aumento de la carga catalítica para promover la reacción probablemente debido a la disminución de la riqueza electrónica en el alqueno dificultando la etapa de carbopaladación del paladio sobre éste. A pesar de esto, se pudo obtener una batería de lactamas (*E*)-22b-(*E*)-22h con grupos tanto electrón dadores como electrón atractores en ambos anillos del compuesto.

Una vez sintetizadas las lactamas deseadas se procedió a estudiar la reacción de bromoaminación transanular/reacción de Finkelstein/eliminación aplicando las condiciones óptimas encontradas anteriormente, Tabla 3.12.

Tabla 3.12. Evaluación de los sustratos (E)-22b-(E)-22h.<sup>a</sup>

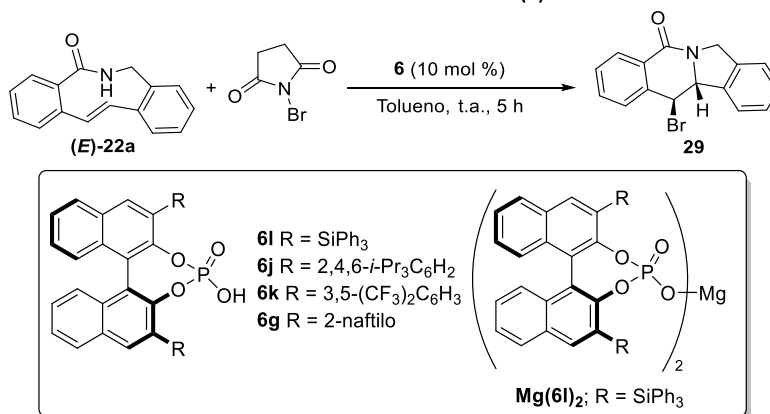
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.10 mmol de lactama (E)-22a-(E)-22h y 0.10 mmol de NBS en diclorometano (0.5 M) a temperatura ambiente durante 5 horas y posterior adición de 0.12 mmol de NaI y 0.12 mmol de DBU sobre la mezcla de reacción. Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. <sup>b</sup> La reacción de Finkelstein /eliminación duró 48 horas. <sup>c</sup> La reacción de Finkelstein /eliminación duró 72 horas. <sup>d</sup> No fue necesario llevar a cabo la reacción de Finkelstein.

Como se observa en la Tabla 3.12 todas las lactamas (E)-22b-(E)-22h de nueve miembros pudieron transformarse en las isoquinolinonas correspondientes 23b-23h tras la reacción de bromoaminación transanular/Finkelstein/eliminación con rendimientos de buenos a excelentes. La reacción funcionó de forma excelente introduciendo en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> grupos electrón dadores, lactamas 23b-23d, así como grupos electrón aceptores, isoquinolinona 23e excepto cuando el sustituyente era el grupo metoxilo, 23f, dador por resonancia, que proporcionó la isoquinolinona correspondiente con moderados rendimientos, en este caso no fue necesario la inversión del centro C-Br para que ocurriese la eliminación. La inserción en la posición R<sup>4</sup> de un grupo electrón atractor no afectó al transcurso de la reacción obteniéndose la isoquinolinona 23g con excelentes rendimientos,

pero al introducir en la posición R<sup>3</sup> el grupo metilo la reacción se vio afectada proporcionando rendimientos moderados de la isoquinolinona **23h**. Por tanto, se ha llevado a cabo la síntesis de tres baterías de isoquinolinonas, **13a-13f**, **14a-14f** y **23a-23h** con rendimientos de buenos a excelentes de forma sencilla mediante una reacción transanular iniciada por la halogenación del alqueno, posterior adición nucleófila de la amida sobre el haliranio generado y posterior eliminación de haluro de hidrógeno *in situ* obteniéndose de forma regioselectiva isoquinolinonas policíclicas.

Teniendo en cuenta que la reacción de bromoaminación transanular con la lactama **(E)-22a** proporcionó el bromoderivado **29** estable en condiciones de reacción con dos centros estereogénicos, se decidió retomar el objetivo inicial del presente proyecto de investigación que consistía en llevar a cabo una reacción de haloaminación transanular enantioselectiva. Par ello se sometió la lactama **(E)-22a** a diferentes ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL obteniendo en todos los casos la bromoisoquinolinona **29** de forma racémica indicando que ninguno de los catalizadores era capaz de promover la síntesis enantioenriquecida del producto deseado (Tabla 3.13).

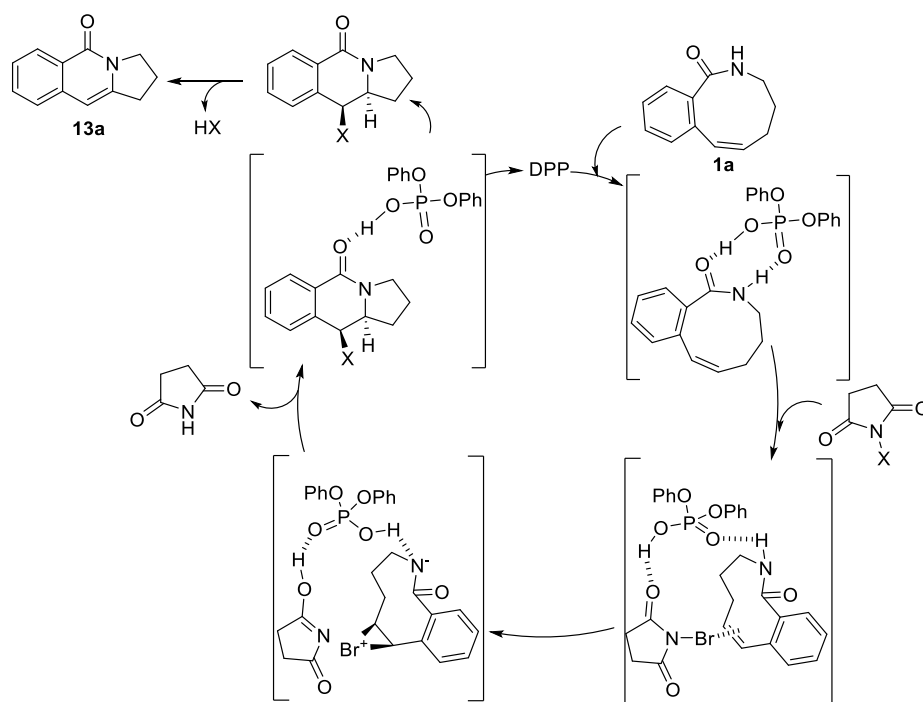
**Tabla 3.13.** Reacción transanular enantioselectiva de la lactama **(E)-22a**.<sup>a</sup>



Entrada	6	Rdto. 29	% ee 29
1	l	98	Rac.
2	j	96	Rac.
3	k	76	Rac.
4	g	92	Rac.
5	Mg(6l) <sub>2</sub>	89	Rac.

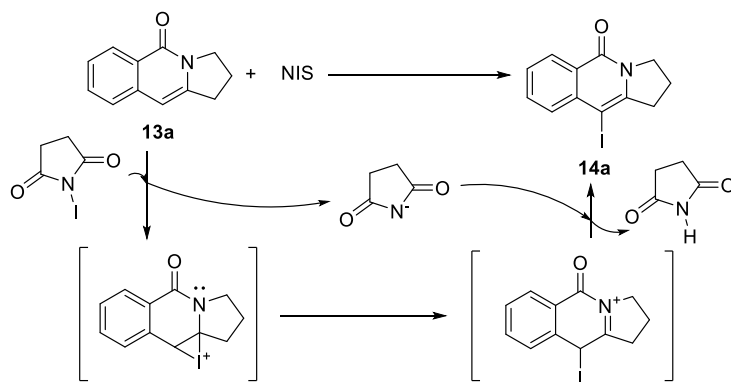
<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo con 0.1 mmol de lactama **(E)-22a** y 0.1 mmol de NBS en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. Rendimiento del producto **29** tras purificación por columna cromatografía en columna. Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Las propuestas mecanísticas planteadas en la obtención de los compuestos **12**, **13a** y **14a** tienen como primera etapa la halogenación de la olefina de la lactama **7a** formando el ion haliranio en configuración *sin* sobre el que se produjo la adición nucleófila del nitrógeno de la lactama por la cara opuesta mediante una reacción transanular 6-*endo*-trig que dio lugar al compuesto halogenado disponiendo el halógeno y el hidrógeno contiguo en disposición *anti*. En los casos en los que se empleó un halógeno voluminoso como bromo o yodo, la haloisoquinolinona sufrió tras la reacción transanular la eliminación de haluro de hidrógeno dando lugar al compuesto **13a** (Esquema 3.43). Tal y como se pudo comprobar al emplear una lactama de configuración *E* el proceso de eliminación no tuvo lugar, sugiriendo que este podría ocurrir a través de un mecanismo tipo E<sub>2</sub>.



Esquema 3.43. Propuesta de mecanismo.

El compuesto **14a** se formaría tras yodación de la olefina del producto **13a** seguido de desprotonación (Esquema 3.44). Así se ha propuesto un mecanismo de catálisis bifuncional por el cual el catalizador es capaz de coordinarse tanto a la *N*-halosuccinimida como a la lactama mediante enlaces de hidrógeno.



**Esquema 3.44.** Propuesta de mecanismo para la síntesis de **14a**.



### 3.4 Aspectos estructurales de la lactama (*E*)-22a.

Un estudio detallado de RMN- $^1\text{H}$  del producto (*E*)-22a dejó patente que los protones geminales del grupo metileno no eran magnéticamente equivalentes, lo cual era indicativo de la rigidez conformacional del mismo. En este sentido, se observó una clara diferencia entre las señales correspondientes a los protones en posición pseudoaxial y pseudoecuatorial del carbono metilénico Figura 3.2, lo cual es una característica común en otras lactamas rígidas de nueve miembros.

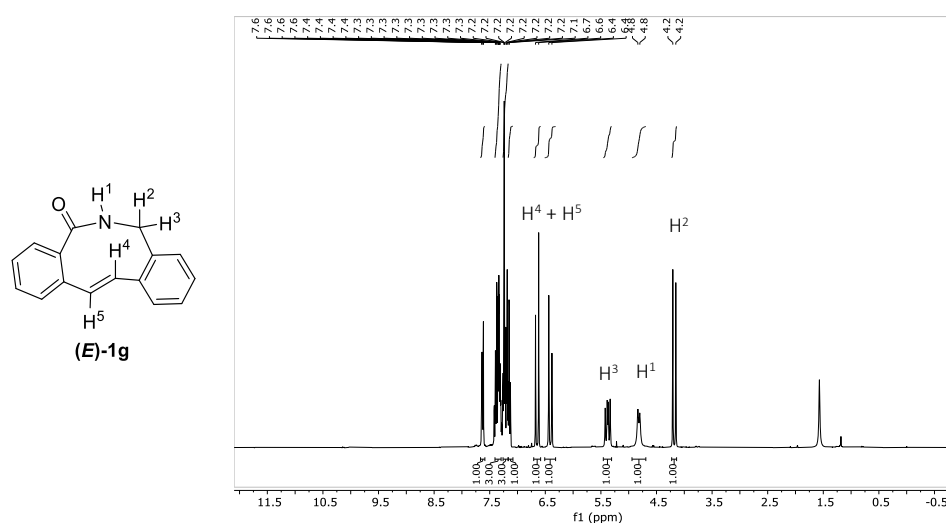


Figura 3.2.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) lactama (*E*)-22a.

La observación del espectro de RMN- $^1\text{H}$  nos indicó que existía cierta restricción conformacional debida a la rigidez conferida tanto por la presencia de dos anillos aromáticos como por la presencia del doble enlace en configuración *trans* tal y como se ha comentado en la introducción.

Para determinar de manera experimental el valor energético de dicha interconversión se llevó a cabo un estudio de coalescencia del compuesto en DMSO y así poder calcular experimentalmente la barrera energética entre ambos conformeros a temperatura ambiente (Figura 3.3). Según iba aumentando la temperatura no se observó modificación en las señales diastereotópicas del compuesto, sin embargo, a 130 °C se pudo observar la aparición de un subproducto, que provenía de la reacción transanular térmica, y

a 180 °C éste se muestra como producto mayoritario, por tanto, antes de llegar a coalescencia el producto reacciona.<sup>47</sup>

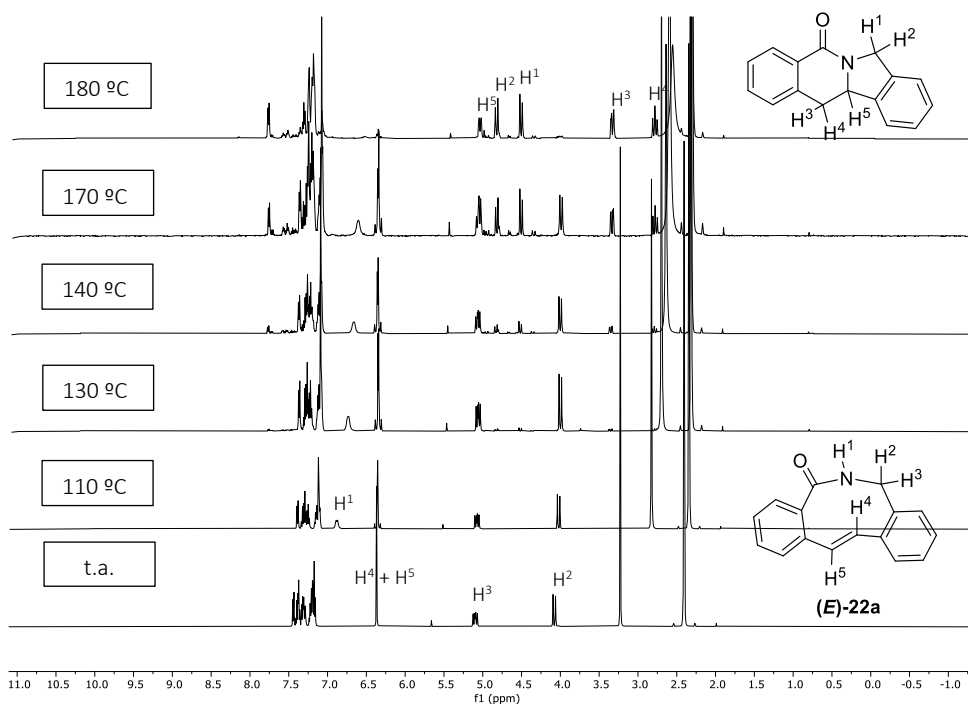


Figura 3.3. Estudio de coalescencia de la lactama (**E**)-22a en DMSO.

Esto parecía indicar que la energía de interconversión era alta por lo que se decidió intentar separar los enantiómeros mediante HPLC. En la Figura 3.4 se observa la separación de ambos mediante HPLC empleando la columna con fase estacionaria quiral AS-H y empleando como eluyentes *n*-hexano:*i*-propanol 1:1.

<sup>47</sup> La barrera energética de interconversión calculada a 170 °C (443 K), dónde aún es posible observar el producto (**E**)-22a, era de superior a 20 kcal.mol<sup>-1</sup>. Este valor se calculó considerando los protones geminales del metileno adyacente al nitrógeno, empleando la ecuación  $\Delta G_c^\ddagger = 4.58 T_c (10.32 + (\log T_c/k_c))$ , donde la constante de velocidad ( $k_c$ ) a dicha temperatura viene dada por la ecuación:  $kc = 2.22 \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2}$ , siendo  $\Delta\nu$  la separación entre ambas señales en ausencia de intercambio (530.5 Hz), y  $J_{AB}$  la constante de acoplamiento entre los protones (16.1 Hz).

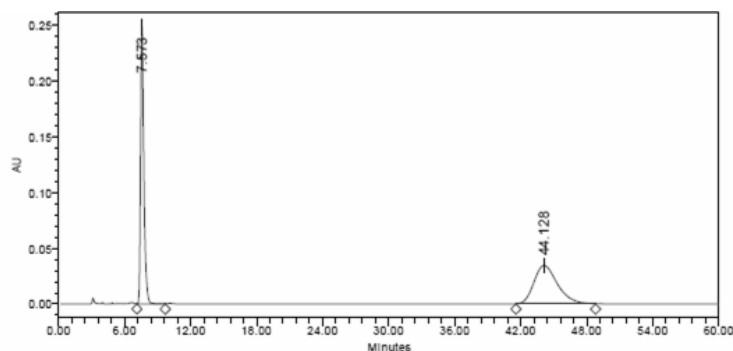


Figura 3.4. Separación de enantiómeros mediante HPLC de lactama (*E*)-22a.

En este punto, consideramos necesario estudiar el tiempo de vida media de los enantiómeros. Para llevar a cabo el estudio se aisló un enantiómero en cantidades inferiores a un miligramo, haciendo uso del HPLC analítico y aprovechando el gran incremento entre los tiempos de retención de cada enantiómero, que permitió el seguimiento de la variación del exceso enantiomérico de la lactama en disolución *n*-hexano:*i*-propanol con el tiempo mediante HPLC realizando inyecciones periódicas cada hora. De este estudio se pudo obtener el gráfico mostrado en la Figura 3.5. que relaciona el exceso enantiomérico de la lactama con el tiempo, observándose tres tendencias, la primera es un descenso rápido del exceso enantiomérico en 1 hora a 79 % de exceso enantiomérico, luego la tendencia se suaviza hasta las 17 horas se produce una caída del exceso enantiomérico al 41 % de ee y por último se observa una tendencia descendente suave. En la gráfica obtenida se puede observar que el tiempo de vida media de la lactama es de 15 horas coincidiendo con el 50 % de exceso enantiomérico.

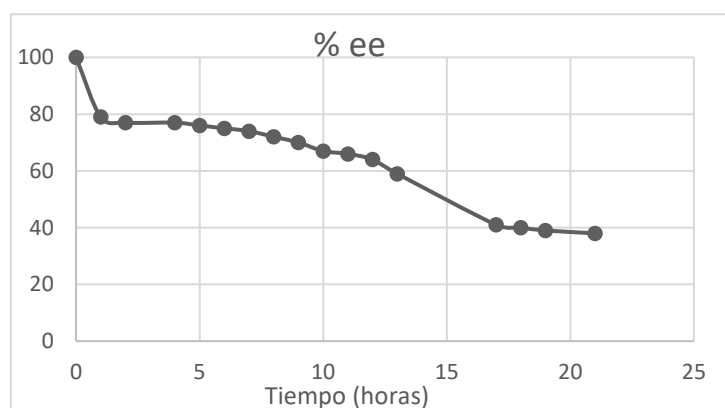
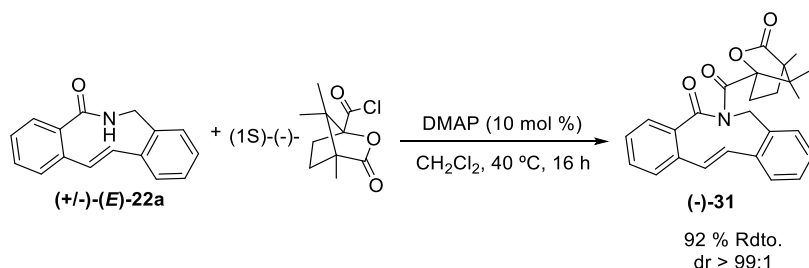


Figura 3.5. Estudio de estabilidad conformacional de la lactama (*E*)-22a.

La observación de los enantiómeros conformacionales nos planteó la posibilidad de llevar a cabo una reacción estereoespecífica por la cual la quiralidad planar de la lactama podría transferirse a quiralidad puntual mediante una reacción transanular. Así, una vez completado el estudio de estructura y estabilidad de la lactama procedimos a buscar diferentes metodologías para aislar uno de los enantiómeros de la lactama y someterlo a la reacción de bromación transanular enantioespecífica sabiendo que la reacción objetivo debería realizarse rápidamente teniendo en cuenta el tiempo de vida media de **(E)-22a**. En este sentido y a falta de HPLC preparativo se decidió llevar a cabo una resolución generando diastereoisómeros que permitieran su separación mediante técnicas básicas y así posteriormente obtener de forma sencilla el enantiómero deseado. Para ello, se derivatizó el nitrógeno de la amida con un agente de resolución quiral voluminoso funcionalizando la amida con cloruro (1S)-(-)-canfánico comercialmente disponible a 40 °C con un 10 mol % de DMAP,<sup>48</sup> Esquema 3.45. De esta derivatización se obtuvo un único diastereoisómero que nos llevó a suponer que el grupo de resolución quiral provocó una disminución en la barrera energética de interconversión que permitió generar el diastereoisómero térmicamente más estable.

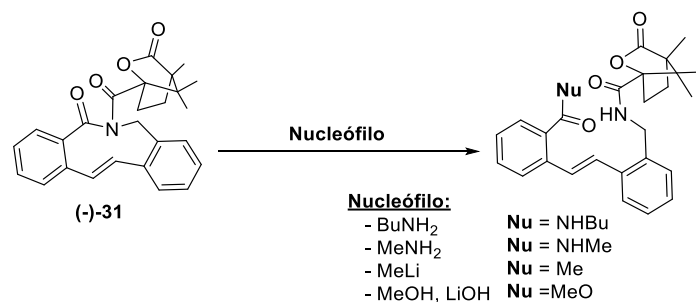


Esquema 3.45. Síntesis de la lactama **(-)-31**.

Finalmente la eliminación del grupo (1S)-(-)-canfánico nos daría acceso al enantiómero puro **(E)-22a** y poder llevar a cabo la reacción de bromoaminación transanular. La escisión del grupo quiral se realizó basándonos en procedimientos establecidos en la bibliografía.<sup>48,49</sup> Por tanto se emplearon distintas bases nucleófilas como se observa en el Esquema 3.46. Sin embargo, en su lugar se obtuvieron los productos resultantes de la adición de los diferentes nucleófilos sobre el carbonilo de la lactama, liberando de esta forma la tensión anular del ciclo.

<sup>48</sup> Olszewska, T.; Gdaniec, M.; Potoński T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1248-1255.

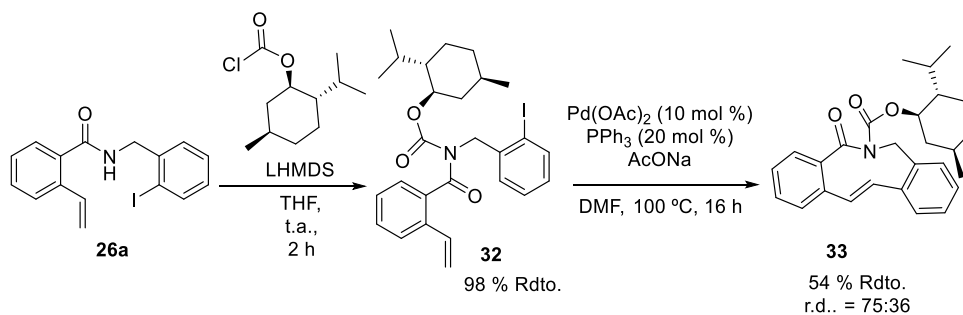
<sup>49</sup> a) Magnus, N. A.; Confalone, P. N.; Storace, L.; Patel, M.; Wood, C. C.; Davis, W. P.; Parsons, R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 754-761. b) Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Moore, J. R.; Pierce, M. E. *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 4373-4384.



Esquema 3.46. Desprotección de la lactama (-)-31.

En vista de los problemas obtenidos, se decidió emplear un agente de resolución que se uniese a la lactama mediante la formación de un carbamato ya que, basándonos en las síntesis desarrolladas de las lactamas de nueve miembros previamente descritas, este grupo podría eliminarse en condiciones suaves. En este sentido se eligió como grupo de resolución el (1*S*)-(+)-mentilo.

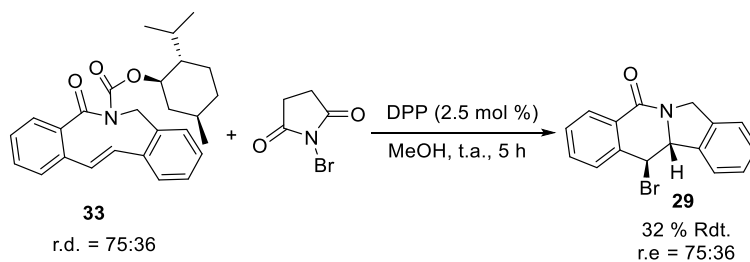
Para que la síntesis de la lactama funcionalizada con el carbamato quiral objetivo fuese exitosa se tuvo que llevar a cabo la reacción intramolecular de acoplamiento de Heck empleando la amida precursora ya funcionalizada con el auxiliar quiral (1*S*)-(+)-mentilo, **32**. La síntesis de esta amida **32** se realizó de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura a partir de la lactama **26a** y empleando como base LHMDS para obtener el producto deseado con un 98 % de rendimiento. La posterior reacción intramolecular de Heck con las condiciones previamente establecidas dio lugar al producto deseado **33** con un 54 % de rendimiento y una ratio de diastereoisómeros de 3:1, Esquema 3.47.

Esquema 3.47. Síntesis de la lactama **33**.

El auxiliar quiral no fue capaz de invertir un confórmero en otro de manera completa generándose dos diastereoisómeros que difieren en la configuración, *pS* y *pR* de la lactama.

Tras diferentes intentos de separar los diastereoisómeros generados sin ningún resultado, se decidió llevar a cabo la reacción de bromoaminación transanular empleando directamente la mezcla de diastereoisómeros de la lactama **33**. Así ésta se sometió a las condiciones de reacción catalíticas optimizadas empleando NBS como agente halogenante y 2.5 mol % del ácido difenilfosfórico, pero empleando MeOH como disolvente para favorecer la escisión del grupo quiral en el transcurso de la reacción (Esquema 3.48).

En el Esquema 3.48 se muestra la obtención del compuesto deseado **29** en un 32 % de rendimiento y una completa transferencia de quiralidad planar a quiralidad puntual. Cabe destacar que se realizaron diferentes pruebas para mejorar el rendimiento sin obtener un mejor resultado y que el empleo de metanol es imprescindible para la obtención del producto final indicando que probablemente esté ayudando a la hidrólisis del grupo quiral.



**Esquema 3.48.** Reacción transanular con **33**.

Se puede concluir que ha quedado demostrado la transferencia de quiralidad planar a quiralidad puntual en la reacción de bromoaminación transanular, quedando pendiente la búsqueda del grupo quiral adecuado.

#### 4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados reflejados a lo largo de este capítulo, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

- Se han llevado a cabo reacciones de haloaminación transanular regioselectivas de lactamas de nueve miembros insaturadas para dar lugar a tres baterías de isoquinolinonas con importancia sintética en productos de interés farmacológico.
- Se ha comprobado que las lactamas de nueve miembros con la olefina en configuración *E* poseen quiralidad planar y son capaces de transmitir la quiralidad planar a quiralidad puntual a través de una reacción de halofuncionalización transanular enantioespecífica.
- A pesar de no haber alcanzado los objetivos iniciales de llevar a cabo una reacción transanular enantioselectiva en nuestro grupo de investigación se está actualmente trabajando en ello con resultados prometedores.





4



# 4

## EXPERIMENTAL

---

1.	GENERAL METHODS AND MATERIALS .....	168
2.	ENANTIOSELECTIVE DESYMMETRIZATION OF CYCLOBUTANOLS. ....	170
2.1.	Synthesis and characterization of starting materials 1a <sub>trans</sub> -1n <sub>trans</sub> .....	170
2.2.	Synthesis and characterization of products 3a-3n. ....	187
2.3.	Synthesis and characterization of products 4a <sub>trans</sub> and 3a <sub>cis</sub> .....	199
2.4.	Synthesis and characterization of catalysts M(6) <sub>n</sub> .....	201
2.5.	X-Ray analysis of product 3f.....	204
3.	ISOQUINOLINONES SYNTHESIS THROUGH A TRANSANULAR REACTION .....	209
3.1.	Synthesis and characterization of starting materials 7a-7f.....	209
3.2.	Synthesis and characterization of products 13a-13f.....	230
3.3.	Synthesis and characterization of products, 14a-14f.....	234
3.4.	Synthesis and characterization of derivatized products, 15a-15f. ....	238
3.5.	Synthesis and characterization of starting materials, (E)-22a-(E)-22h .....	241
3.6.	Synthesis and characterization of products, 23a-23h.....	263
3.7.	Synthesis and characterization of product (Z)-22.....	269
3.8.	Synthesis and characterization of products 29, (-)-31, 32 and 33.....	273



## 1. GENERAL METHODS AND MATERIALS

**NMR:** Monodimensional and/or bidimensional nuclear magnetic resonance proton and carbon spectra ( $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR) were acquired at 25 °C on a Bruker AC-300 spectrometer (300 MHz for  $^1\text{H}$  and 75.5 MHz for  $^{13}\text{C}$ ) and a Bruker AC-500 spectrometer (500 MHz for  $^1\text{H}$  and 125.7 MHz for  $^{13}\text{C}$ ) at the indicated temperature. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm relative to residual solvent signals ( $\text{CHCl}_3$ , 7.26 ppm for  $^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3$ , 77.16 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR) and coupling constants ( $J$ ) in hertz (Hz). The following abbreviations are used to indicate the multiplicity in NMR spectra: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; app, apparent; m, multiplet; bs, broad signal.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were acquired on a broad band decoupled mode using DEPT experiments (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer) for assigning different types of carbon environment. Selective n.O.e., NOESY, COSY, HSQC and HMBC experiments were acquired to confirm precise molecular configuration and to assist in deconvoluting complex multiplet signals.<sup>1</sup>

**IR:** Infrared spectra (IR) were measured in a Jasco FT/IR 4100 (ATR), in the interval between 4000 and 400  $\text{cm}^{-1}$  with a 4  $\text{cm}^{-1}$  resolution. Only characteristic bands are given in each case.

**MS:** Mass spectra (MS) were recorded on an Agilent 7890A gas chromatograph coupled to an Agilent 5975C quadrupole mass spectrometer under electronic impact ionization (EI) at 70 eV. The obtained data is presented in mass units (m/z) and the values found in brackets belong to the relative intensities comparing to the base peak (100%).

**HRMS:** High-resolution mass spectra were recorded on an Acquity UPLC coupled to a QTOF mass spectrometer (SYNAPT G2 HDMS) using electrospray ionization (ESI+).

**HPLC:** The enantiomeric excess (ee) of the products was determined by High Performance Liquid Chromatography on a chiral stationary phase in a Waters 2695 chromatograph coupled to a Waters 2998 photodiode array detector. Daicel *Chiralpak* AS-H and *Chiralcel* OD-3 and IA columns (0.46 × 25 cm) were used; specific conditions are indicated for each case.

**M.p.:** Melting points were measured in a Buchi B-540 apparatus in open capillary tubes and are uncorrected.

---

<sup>1</sup> Kinss, M.; Sanders, J. K. M. *J. Mag. Res.* **1984**, *56*, 518-520.

**Optical rotations**  $[\alpha]_D^{20}$  were measured at 20 °C on a Jasco P-2000 polarimeter with a sodium lamp at 589 nm and a path of length of 1 dm. Solvent and concentration are specified in each case.

**X-ray:** Data collections were performed using an Agilent Supernova diffractometer equipped with an Atlas CCD area detector, and a CuK $\alpha$  micro-focus source with multilayer optics ( $\lambda = 1.54184\text{\AA}$ , 250 $\mu\text{m}$  FWHM beam size). The sample was kept at 150 K with an Oxford Cryosystems Cryostream 700 cooler. The quality of the crystals was checked under a polarizing microscope, and a suitable crystal or fragment was mounted on a Mitegen Micromount<sup>TM</sup> using Paratone N inert oil and transferred to the diffractometer.

**Miscellaneous:** Analytical grade solvents and commercially available reagents were used without further purification. Anhydrous solvents were purified and dried with activated molecular sieves prior to use.<sup>2</sup> For reactions carried out under inert conditions, the argon was previously dried through a column of P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and a column of KOH and CaCl<sub>2</sub>. All the glassware was dried for 12 hours prior to use in an oven at 140 °C and allowed to cool under a dehumidified atmosphere.<sup>3</sup> Reactions at reduced temperatures were carried out using a Thermo Haake EK90 refrigerator. Reactions were monitored using analytical thin layer chromatography (TLC), in pre-coated silica-backed plates (Merck Kiesegel 60 F254). These were visualized by ultraviolet irradiation, p-anisaldehyde, phosphomolybdic acid or potassium permanganate dips.<sup>4</sup> For flash chromatography Silicycle 40-63, 230-400 mesh silica gel was used.<sup>5</sup> For the removal of the solvents under reduced pressure Büchi R-2 series rotatory evaporators were used.

---

<sup>2</sup> (a) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 7<sup>th</sup> ed.; Elsevier: Oxford, 2012. (b) Williams, D. B. G.; Lawton, M. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.

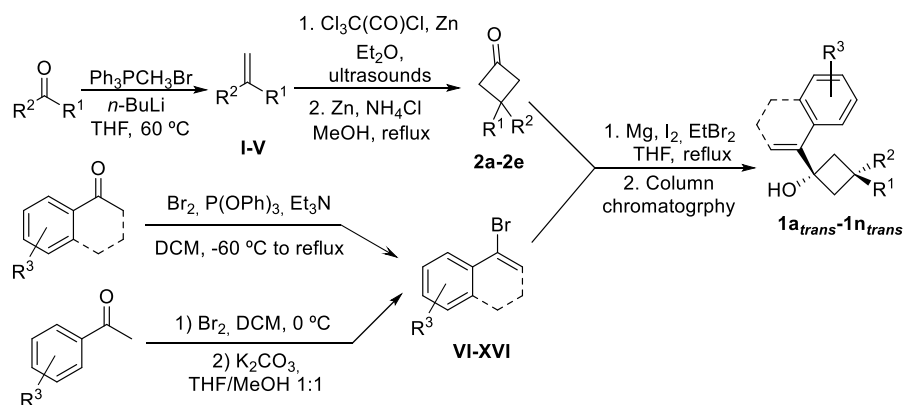
<sup>3</sup> Kramer, G. W.; Levy, A. B.; Midland, M. M. *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons, New York, 1975.

<sup>4</sup> Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer Verlag: Berlin, 1969.

<sup>5</sup> Still, W. C.; Kahn, H.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

## 2. ENANTIOSELECTIVE DESYMMETRIZATION OF CYCLOBUTANOLS.

### 2.1. Synthesis and characterization of starting materials $1a_{trans}$ - $1n_{trans}$ .



Scheme 4.1. General overview of the synthesis of starting materials  $1a$ - $1n$ .

#### 2.1.1. Synthesis of $\alpha$ -vinylarenes I-V

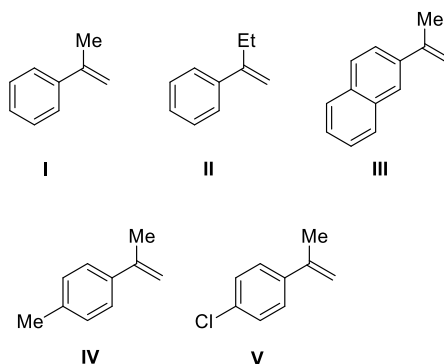
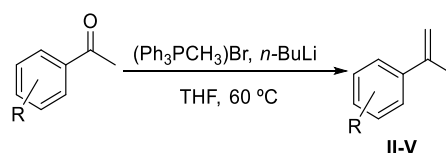


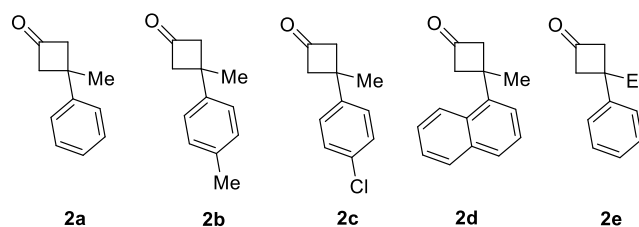
Figure 4.1.  $\alpha$ -vinylarenes employed for the synthesis of cyclobutanones I-V.

Compound I was purchased from commercial sources and used without further purification. II-V<sup>6</sup> are reported compounds and were prepared by Wittig olefination of the corresponding ketones following the procedures described in the literature<sup>7</sup>.



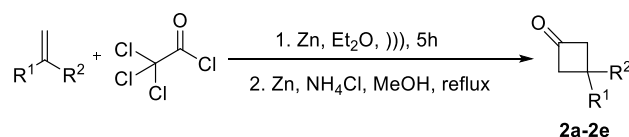
**Scheme 4.2.** Synthesis of  $\alpha$ -vinylarenes from carbonyl compounds II-V.

### 2.1.2. Synthesis of 3,3-disubstitutedcyclobutanones 2a-2e.



**Figure 4.2.** 3,3-disubstitutedcyclobutanones employed for the synthesis of cyclobutanols 2a-2e.

2a<sup>8</sup> and 2b-2c<sup>9</sup> are reported compounds. Compounds 2a-2e were prepared following the general procedure A<sup>10</sup> previously described.



**Scheme 4.3.** General procedure A for the synthesis of cyclobutanones 2a-2e.

<sup>6</sup> Huang, J.; Hu, G.; An, S.; Chen, D.; Li, M.; Li, P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9758–9769.

<sup>7</sup> Zhang, L.; Dolbier, W. R.; Sheeller, B.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6362–6366.

<sup>8</sup> Petersen, K. S.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4352–4357.

<sup>9</sup> Matsuda, T.; Yuihara, I. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 7393–7396.

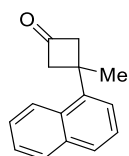
<sup>10</sup> Le Vaillant, F.; Garreau, M.; Nicolai, S.; Gryn'ova, G.; Corminboeuf, C.; Waser, J. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5883–5889.



General procedure A for the synthesis of cyclobutanones.

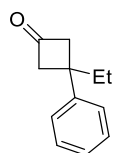
In a two necked flask provided with a condenser with dry Et<sub>2</sub>O (250 mL) and Zn (4 equiv., 7.8 g, 120 mmol) under Ar atmosphere,  $\alpha$ -methylstyrene (3.90 mL, 30 mmol) was added followed by the dropwise addition of trichloroacetyl chloride (2 equiv., 6.80 mL, 60 mmol) under sonication. The mixture was kept under sonication for 5 h until a brown solution was obtained. Then, the solids were filtrated off through a plug of Celita® and washed with Et<sub>2</sub>O (100 mL). The filtrate was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> (4 x 50 mL) and brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude was passed through a short pad of silica gel with PE:EtOAc 9:1 to obtain 2,2-dichloro-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-one (6.051g, 26.5 mmol) pure enough for the next reaction.

MeOH (70 mL) was added into a flask containing the crude of the previous reaction followed by the addition of ammonium chloride (2.5 equiv., 3.4 g, 63 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and Zn (5 equiv., 8.2 g, 126 mmol) was added portion wise under stirring. The flask was provided with a condenser and let stirring at 70 °C overnight. The solids were filtered off trough a plug of Celite®. The filtrate was concentrated under vacuum and diluted with Et<sub>2</sub>O (20 mL) and aq. 1M HCl (20 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The crude was purified with PE:EtOAc 9:1 to obtain 3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-one (2.6 g, 16.25 mmol) as a colorless oil.



*3-methyl-3-(naphthalen-1-yl)cyclobutan-1-one 2d*

Following the general procedure A, **2d** was obtained as a white solid (1.0 g; 4.76 mmol; 45 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from 2-(prop-1-en-2-yl)naphthalene **III** (1.8 g, 10.57 mmol), trichloroacetyl chloride (2.4 mL, 21.14 mmol), Zn (2.8 g; 42.3 mmol) in Et<sub>2</sub>O (42.0 mL). R<sub>f</sub> = 0.52 (PE:EtOAc = 9:1). **M.p.** = 42–43 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92–7.80 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.57–7.41 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.67–3.53 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 3.29–3.13 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.5 (C=O), 145.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 59.3 (2xCH<sub>2</sub>), 34.1 (CCH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 1781.9. **MS** (EI) *m/z* (%): 210.2 (M<sup>+</sup>, 98), 168.2 (100), 153.1 (99), 128.1 (62).



### 3-ethyl-3-phenylcyclobutan-1-one **2e**

Following the general procedure A, **2e** was obtained as an oil (650 mg; 3.73 mmol; 40 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from  $\alpha$ -ethylstyrene **II** (1.2 g, 9.14 mmol), trichloroacetyl chloride (2.0 mL, 18.3 mmol), Zn (2.4 g; 36.6 mmol) in Et<sub>2</sub>O (15.0 mL). R<sub>f</sub> = 0.48 (PE:EtOAc = 9:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41–7.34 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.31–7.21 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.46–3.35 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 3.19–3.08 (m, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.88 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.6 (CO), 145.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.3 (2x C<sub>Arom</sub>-H), 126.8 (2x C<sub>Arom</sub>-C), 126.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 57.2 (2x CH<sub>2</sub>), 38.4 (CCH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR (ATR): 1716.34 (C=O). MS (EI) *m/z* (%): 173.1 (M<sup>+</sup>, 1), 132.1 (71), 117.1 (100).

### 2.1.3. Synthesis of 1-bromovinylarenes VI–XIV.

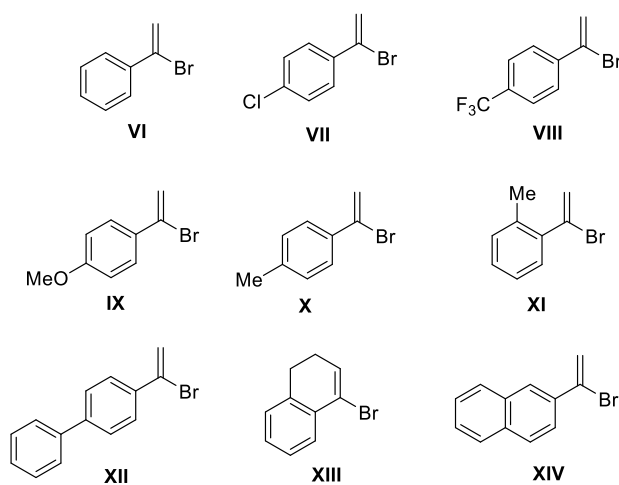
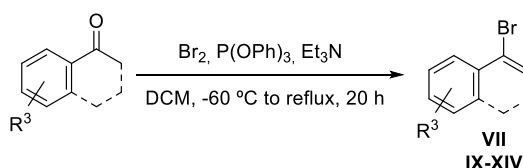


Figure 4.3. 1-Bromovinylarenes employed for the formation of organomagnesium compounds VI–XIV.

**VI** was obtained from commercial sources and used without previous purification. Compounds **IX-X**<sup>11</sup>, **XIII**<sup>12</sup> and **XI**<sup>13</sup> are reported compounds.

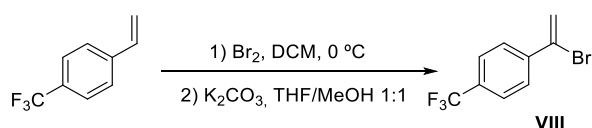
**VII** and **IX-XIV** were prepared following the general procedure B<sup>14</sup> and **XII** following the general procedure C<sup>15</sup> described in the literature.



**Scheme 4.4.** General procedure B for the synthesis of 1-bromovinylarenes **VII-XIV**.

General procedure B for the synthesis of 1-bromovinylarenes.

To an oven dry two necked flask provided with a stir bar and a condenser, bromine (1.25 equiv., 0.64 mL, 12.5 mmol) was added to a stirring solution of triphenylphosphite (1.1 equiv., 3 mL, 11 mmol) in anhydrous dichloromethane (33 mL) at -60 °C under Ar atmosphere. A pail orange solution was formed. Anhydrous triethylamine (1.35 equiv., 1.90 mL, 13.5 mmol) and 1-(p-tolyl)ethan-1-one (10 mmol) were also added. The resulting reaction mixture was stirred 18 h while warming to rt and then was refluxed for 2h. The reaction was cooled to rt, the solvent was removed under vacuum and the crude was purified by silica gel column chromatography with PE:EtOAc 95:5 to obtain 1-(1-bromovinyl)-4-methylbenzene as a pale yellow oil (928 mg, 4.71 mmol, 47 %).



**Scheme 4.5.** General procedure C for the synthesis of 1-bromovinylarene **VIII**.

<sup>11</sup> Alazet, S.; Preindl, J.; Simonet-Davin, R.; Nicolai, S.; Nanchen, A.; Meyer, T.; Waser, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12334-12356.

<sup>12</sup> Napolitano, E.; Fiaschi, R.; Mastrorilli, E. *Synthesis*, **1986**, *2*, 122-125.

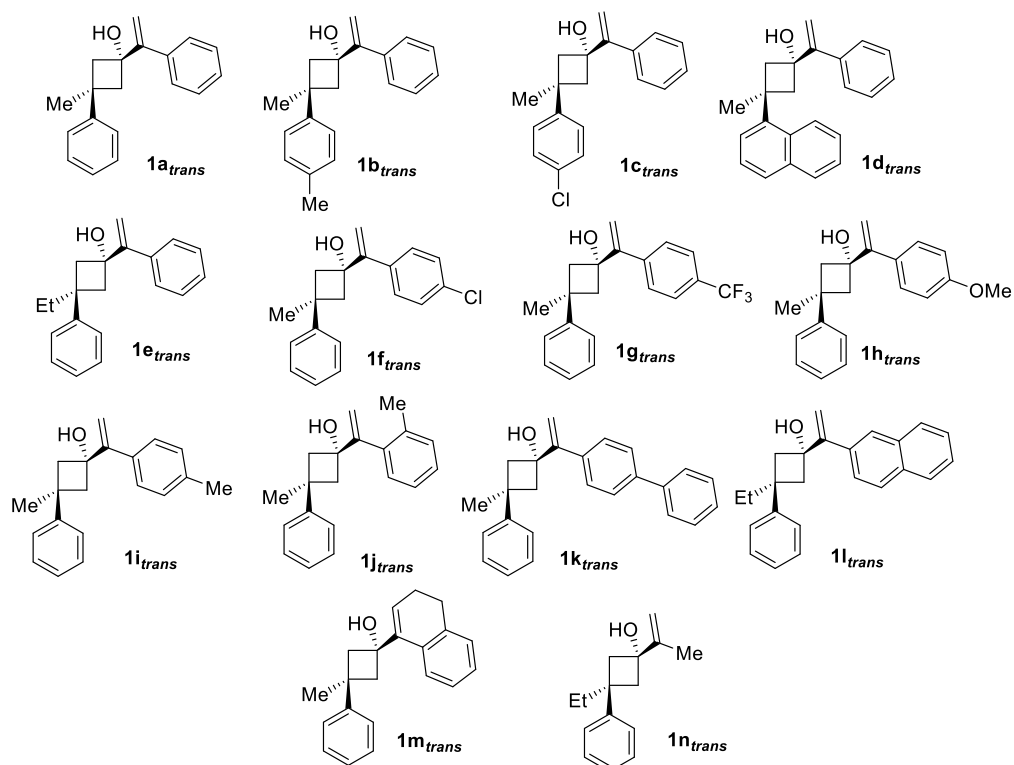
<sup>13</sup> Liu, Y.; Steve Tse, Y.-L.; Kwong, F. Y.; Yeung, Y.-Y. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4435-4440.

<sup>14</sup> Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216-2219.

<sup>15</sup> Chernykh, A. V.; Radchenko, D. S.; Chernykh, A. V.; Kondratov, I. S.; Tolmachova, N. A.; Datsenko, O. P.; Kurkunov, M. A.; Zozulya, S. X.; Kheylik, Y. P.; Bartels, K.; Daniliuc, C. G.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *29*, 6466-6471.

General procedure C for the synthesis of 1-bromovinylarenes.

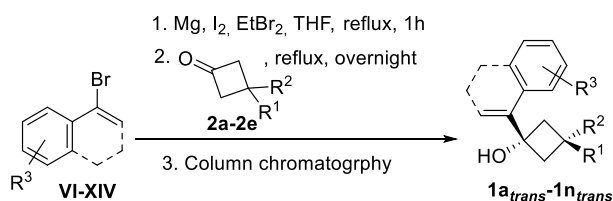
Bromine (1.2 equiv, 14 mmol, 0.72 mL) was slowly added, over a period of 5 minutes, to a solution of 1-(trifluoromethyl)-4-vinylbenzene (11.7 mmol, 2.1 g) in anhydrous dichloromethane (23.4 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes, controlling by TLC that the starting material was totally consumed. The reaction was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 mL) and the product was extracted with dichloromethane (3x 30mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtering the drying agent, the solvent was evaporated and the crude mixture was directly dissolved in THF/MeOH (1:1) (15 mL: 15 mL), followed by the addition of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv, 23.4 mmol, 3.2 g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The solvent was evaporated, and water was added (15 mL). The product was extracted with pentane (3 x 20 mL), those extracts were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The drying agents was removed by filtration and the solvent was evaporated. The desired product was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether as eluent to obtain 1-(1-bromovinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (8.3 mmol, 2.09 g) in a 72% isolated yield.

2.1.4. Synthesis of 3,3-disubstituted-1-(1-arylvinyl)cyclobutan-1-ol, **1a<sub>trans</sub>**-**1n<sub>trans</sub>**.

**Figure 4.4** Synthesized 3,3-disubstituted-1-(1-arylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>**-**1n<sub>trans</sub>**.

Compounds **1a<sub>trans</sub>**-**1m<sub>trans</sub>** were prepared according to the general procedure D. Compound **1n<sub>trans</sub>** was prepared according to the described procedure E.<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Phipps, R. J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H. A.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773–10776.

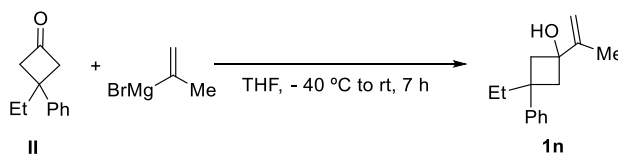


**Scheme 4.6.** General procedure D for the synthesis of 3,3-disubstituted-1-(1-arylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>-1n<sub>trans</sub>**.

General procedure D for the synthesis of 3,3-disubstituted-1-(1-arylvinyl)cyclobutan-1-ols.

To an oven dried two necked flask provided with a condenser and stir bar, one crystal of iodine and 1,2-dibromoethane (0.4 equiv., 0.21 mL, 2.50 mmol) were added to a suspension of Mg (3 equiv., 450 mg, 18.75 mmol) in THF (20 mL) under Ar atmosphere and was heated to reflux for at least 10 mins. Thereafter, a drop of 1-bromovinylstyrene was added to the refluxing mixture to start the formation of organomagnesium compound. Once the bubbling starts, the rest of 1-bromovinylstyrene (1.3 equiv., 1.06 mL, 8.13 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise keeping the bubbling. The reaction was refluxed for 1 h and a solution of 3-methyl-3-phenylcyclobutanone (1 g, 6.25 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed overnight. After being cooled to room temperature it was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrate under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography using PE:EtOAc (95:5 to 9:1) as eluent to obtain 1.36 g of a mixture of diastereoisomers,  $d_{r\ trans:cis} = 1.4:1$ . Further purification with PE:DCM (1:1 to 3:7) was necessary to separate the diastereoisomers, obtaining *trans* diastereoisomers (780 mg, 2.96 mmol, 47 %) used in the next reaction and the *cis* one (550 g, 2.08 mmol, 33 %).

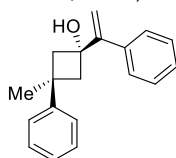
Synthesis of 3-ethyl-3-phenyl-1-(prop-1-en-2-yl)cyclobutan-1-ol **1n**



**Scheme 4.7** Synthesis of 3,3-disubstituted-1-(prop-1-en-2-yl)cyclobutan-1-ol **1n**.

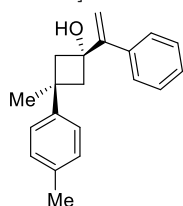
3-Ethyl-3-phenylcyclobutanone (300 mg, 1.72 mmol) was dissolved in 1.25 mL of anhydrous THF under Ar atmosphere. The solution was cooled to  $-40^\circ\text{C}$  and isopropenylmagnesium bromide (5.16 mL, 0.5 M in THF) was added to the solution drop by drop over 20 minutes.

The reaction was allowed to stir at room temperature for 7 h. After this time, it was quenched with 2 mL of a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The product was extracted from the aqueous phase with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica gel column chromatography using PE:DCM (70:30) as eluent to obtain *trans* diastereoisomer as a transparent oil (126 mg; 0.58 mmol; 34%) used in the next reaction and the *cis* one (78 mg; 0.36 mmol; 21 %).



*3-methyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol 1a trans*

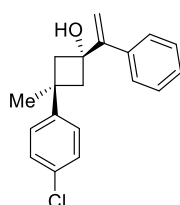
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (1.510 g, 5.69 mmol, 83%) with a  $dr_{trans:cis} = 1.4:1$ . The *trans* isomer **1a** was obtained as a transparent oil (780 mg; 2.95 mmol; 43 %) by FC (PE:DCM = 1:1 to 3:7) starting from 1-bromovinylstyrene **VI** (1.06 mL; 8.13 mmol), Mg (450 mg; 18.75 mmol), THF (30.00 mL) and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (1.000 g; 6.25 mmol).  $R_f = 0.4$  (PE:DCM = 4:6).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.30 – 7.15 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.06 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 5.21 – 5.17 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.13 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.79 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 2.42 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 151.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 128.2 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.2 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.2 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 113.0 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.0 ( $\text{C-OH}$ ), 47.1 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{C-CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR): 3648 (O-H), 3024 ( $=\text{C-H}$ ), 2961 (C-H), 1625 (C=C), 1450 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 263.2 ( $\text{M}^+$ , 34). HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calculated for  $[\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  247.1488; found 247.1487  $[\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .



*3-methyl-1-(1-phenylvinyl)-3-(p-tolyl)cyclobutan-1-ol 1b trans*

The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (416 mg, 1.49 mmol, 87%) with a  $dr_{trans:cis} = 1.3:1$ . The *trans* isomer **1b** was isolated as a transparent oil (0.67 mmol; 188 mg; 39 %) by FC (PE:DCM = 6:4) starting from 1-bromovinylstyrene **VI** (0.29 mL; 2.24 mmol), Mg (125 mg; 5.16 mmol), THF (8.3 mL),

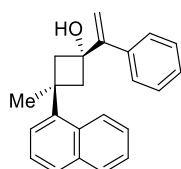
and 3-methyl-3-(p-tolyl)cyclobutan-1-one **2b** (300 mg; 1.72 mmol). Rf = 0.20 (PE:DCM = 60:40). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49–7.42 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.36–7.27 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.25 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.21 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.85 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 1H, OH), 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7 (C=CH<sub>2</sub>), 148.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 128.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 112.9 (C=CH<sub>2</sub>), 73.9 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.4 (C-CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3427 (O-H), 2974 (C-H), 1626 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 132.1 (100), 165.0 (15), 245.1 (15), 277.9 (M<sup>+</sup>, 2). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 261.1643; found 261.1635 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



3-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1c<sub>trans</sub>**

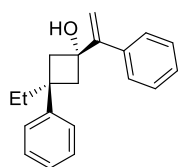
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (377 mg, 1.26 mmol, 81%) with a *d<sub>trans:cis</sub>* = 1.7:1. The *trans* isomer **1c** was isolated as a transparent oil (0.16 mmol; 47.6 mg; 10%) by FC (PE:DCM = 7:3) starting from 1-bromovinylstyrene **VI** (0.26 mL; 2.03 mmol), Mg (114 mg; 4.68 mmol), THF (7.5 mL), and 3-(4-chlorophenyl)-3-methylcyclobutan-1-one **2c** (300 mg; 1.56 mmol). Rf = 0.19 (PE:DCM = 6:4). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39–7.33 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.27–7.19 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.18–7.12 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.01–6.94 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.18 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.13 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.41 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.80 (bs, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C=CH<sub>2</sub>), 150.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.0 (C<sub>Arom</sub>-Cl), 128.2 (4xC<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 113.1 (C=CH<sub>2</sub>), 73.7 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.5 (C-CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3423 (O-H), 2972 (C-H), 2926 (C-H), 1626 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 264.8 (6), 215 (13), 151.9 (93), 115.1 (96), 77 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 281.1097; found 281.1094 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.





*3-methyl-3-(naphthalen-2-yl)-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol* **1d<sub>trans</sub>**

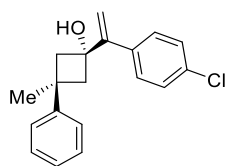
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (396 mg, 1.26 mmol, 88 %) with a  $dr_{trans:cis} = 1.2:1$ . The *trans* isomer **1d** was isolated as a white solid (198 mg; 0.63 mmol; 44 %) by FC (PE:DCM = 4:6) starting from 1-bromovinylstyrene **VI** (0.24 mL; 1.86 mmol), Mg (103 mg; 4.29 mmol), THF (7 mL), and 3-methyl-3-(naphthalen-1-yl)cyclobutan-1-one **2d** (300 mg; 1.43 mmol).  $R_f = 0.4$  (PE:DCM = 4:6). **M.p.** = 115–118 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87 – 7.77 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.58 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.55 – 7.44 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.36 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.29 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.27 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.03 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.63 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.10 (s, 1H, OH), 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.7 (C=CH<sub>2</sub>), 149.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (3xC<sub>Arom</sub>-H), 126.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 122.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.1 (C=CH<sub>2</sub>), 73.9 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.9 (CCH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 3547 (O-H), 3022 (=C-H), 2961 (C-H), 1625 (C=C), 1442 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 168.1 (100), 153.1 (29), 128.1 (26), 103.1 (21). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O]<sup>+</sup> 337.1568; found 337.1563 [M]<sup>+</sup>.



*3-ethyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol* **1e<sub>trans</sub>**

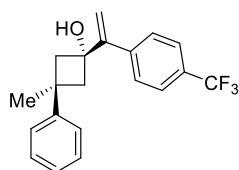
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (288.8 mg, 1.03 mmol, 91 %) with a  $dr_{trans:cis} = 1:1$ . The *trans* isomer **1e** was isolated as a white solid (146 mg; 0.52 mmol; 46 %) by FC (PE:DCM = 4:6) starting from 1-bromovinylstyrene **VI** (0.20 mL; 1.49 mmol), Mg (83 mg; 3.45 mmol), THF (6 mL), and 3-ethyl-3-phenylcyclobutanone **2e** (200 mg; 1.15 mmol).  $R_f = 0.4$  (PE:DCM = 4:6). **M.p.** = 48–50 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.18 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.09 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.25 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.23 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.85 (dd,  $J = 11.0, 2.3$  Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.54 (dd,  $J = 11.0, 2.3$  Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.07 (q,  $J$

= 7.3 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.96 (s, 1H, OH), 0.68 (td,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.7 (**C=CH<sub>2</sub>**), 148.9 (**C<sub>Arom</sub>-C**), 138.9 (**C<sub>Arom</sub>-C**), 128.2 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 127.7 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 127.6 (**C<sub>Arom</sub>-H**), 127.5 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 126.3 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 125.2 (**C<sub>Arom</sub>-H**), 113.1 (**C=CH<sub>2</sub>**), 74.1 (C-OH), 45.7 (2**x****CH<sub>2</sub>**), 39.6 (**C-CH<sub>2</sub>**), 36.7 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 8.8 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**). **IR** (ATM): 3553 (O-H), 3028 (=C-H), 2945 (C-H), 1620 (C=C), 1442 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 146.1 (30), 132.1 (72), 117.1 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 261.1643; found 261.1642 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



**1-(1-(4-chlorophenyl)vinyloxy)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1f**<sub>trans</sub>**

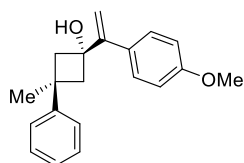
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (308 mg, 1.034 mmol, 33 %) with a  $dr_{trans:cis} = 1.1:1$ . The *trans* isomer **1f** was isolated as a transparent oil (140 mg; 0.47 mmol; 15 %) by FC (PE:DCM = 4:6) starting from 1-(1-bromovinyl)-4-chlorobenzene **VII** (646 mg; 2.97 mmol), Mg (225 mg; 9.38 mmol), THF (15.00 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (570 mg; 3.125 mmol).  $R_f = 0.4$  (PE:DCM = 4:6). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **C<sub>Arom</sub>-H**), 7.37 – 7.27 (m, 4H, **C<sub>Arom</sub>-H**), 7.24 – 7.14 (m, 3H, **C<sub>Arom</sub>-H**), 5.28 (s, 1H, **C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>**), 5.26 (s, 1H, **C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>**), 2.92 – 2.80 (m, 2H, **C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>**), 2.60 – 2.44 (m, 2H, **C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>**), 1.99 (s, 1H, OH), 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.7 (**C=CH<sub>2</sub>**), 151.6 (**C<sub>Arom</sub>-C**), 137.3 (**C<sub>Arom</sub>-C**), 133.5 (**C<sub>Arom</sub>-C**), 128.8 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 128.3 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 128.2 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 125.4 (**C<sub>Arom</sub>-H**), 125.1 (2**x****C<sub>Arom</sub>-H**), 113.5 (**C=CH<sub>2</sub>**), 73.8 (C-OH), 47.0 (2**x****CH<sub>2</sub>**), 35.8 (**CCH<sub>3</sub>**), 32.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 3567 (O-H), 3030 (=C-H), 2952 (C-H), 1643 (C=C), 1439 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 145.1 (65), 137 (14), 118 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 281.1097; found 281.1089 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



**3-methyl-3-phenyl-1-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyloxy)cyclobutan-1-ol **1g**<sub>trans</sub>**

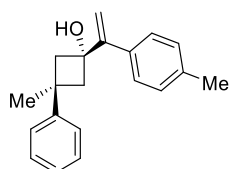
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (221 mg; 0.67 mmol; 36%) with a  $dr_{trans:cis} = 3.3:1$ . The *trans* isomer **1g** was isolated as a yellow oil (156 mg; 0.47 mmol; 25 %) by FC (PE:DCM = 8:2 to 7:3 to 1:1) starting from 1-(1-bromovinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **VIII** (610 mg; 2.43 mmol), Mg

(136 mg; 5.61 mmol), THF (9 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-one **2a** (300 mg; 1.87 mmol). Rf = 0.25 (PE:DCM = 70:30). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.24–7.15 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.10–7.00 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 2.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.87 (s, 1H, OH), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.5. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.7 (C=CH<sub>2</sub>), 151.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 142.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 32.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-CF<sub>3</sub>), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 124.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.6 (C=CH<sub>2</sub>), 73.7 (C-OH), 47.0 (2xCH<sub>2</sub>), 35.8 (CCH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3416 (O-H), 2953 (C-H), 2927 (C-H), 1616 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 314.1 (M-H<sub>2</sub>O, 100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>OF<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 315.1361; found 315.1353 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



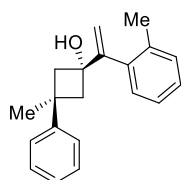
1-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1h***trans*.

The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (809 mg, 2.735 mmol, 88 %) with a dr<sub>*trans:cis*</sub> = 1.2:1. The *trans* isomer **1h** was isolated as a yellow solid (340 mg; 1.15 mmol; 37%) by FC (PE:DCM = 4:6) starting from 1-(1-bromovinyl)-4-methoxybenzene **IX** (633 mg; 2.97 mmol), Mg (225 mg; 9.38 mmol), THF (15.00 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (500 mg; 3.13 mmol). Rf = 0.4 (PE:DCM = 4:6). **M.p.** = 44–46 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 7.18 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 7.10–7.02 (m, 3H, 3xC<sub>Arom</sub>-H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 5.12 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.05 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.83–2.73 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.47–2.36 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.80 (bs, 1H, OH), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (C=CH<sub>2</sub>), 153.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 152.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 113.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 111.6 (C=CH<sub>2</sub>), 74.0 (C-OH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.8 (C-CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3518 (O-H), 3021 (=C-H), 2949 (C-H), 1640 (C=C), 1448 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 294.2 [M<sup>+</sup>, 11], 295.2 [M<sup>+</sup>, 3], 176.1 (98), 161.1 (24), 133.1 (100), 117.1 (63). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 277.1592; found 277.1594 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



3-methyl-3-phenyl-1-(1-(p-tolyl)vinyl)cyclobutan-1-ol **1i***trans*

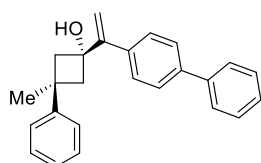
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (467.4 mg, 1.674 mmol, 75 %) with a  $dr_{trans:cis} = 1.5:1$ . The *trans* isomer **1i** was isolated as a yellow oil (0.96 mmol; 268 mg; 43 %) by FC (PE:DCM = 1:1 to 3:7) starting from 1-(1-bromovinyl)-4-methylbenzene **X** (424 mg; 2.154 mmol), Mg (163 mg; 6.81 mmol), THF (11.00 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (363 mg; 2.27 mmol).  $R_f = 0.4$  (PE:DCM = 4:6). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.23 – 7.15 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.29 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.22 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.92 (dd,  $J = 10.8, 2.6$  Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.58 (dd,  $J = 10.8, 2.6$  Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 1H, OH), 1.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.5 (C=CH<sub>2</sub>), 151.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.9 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 112.3 (C=CH<sub>2</sub>), 74.0 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.8 (C-CH<sub>3</sub>), 32.4 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.2 (C-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3482 (O-H), 3022 (=C-H), 2951 (C-H), 1630 (C=C), 1452 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 278.2 (M<sup>+</sup>, 23), 160.1 (57), 145 (100), 132 (44). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 261.1643; found 261.1642 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



3-methyl-3-phenyl-1-(1-(o-tolyl)vinyl)cyclobutan-1-ol **1j***trans*

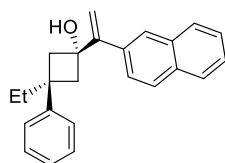
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (364 mg; 1.31 mmol; 70%) with a  $dr_{trans:cis} = 1.7:1$ . The *trans* isomer **1j** was isolated as a transparent oil (0.46 mmol; 129 mg; 25 %) by FC (PE:DCM = 6:4 to 1:1) starting from 1-(1-bromovinyl)-2-methylbenzene **XI** (479 mg; 2.43 mmol), Mg (136 mg; 5.61 mmol), THF (10 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (300 mg; 1.87 mmol).  $R_f = 0.36$  (PE:DCM = 60:40). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32–7.24 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21–7.09 (m, 7H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.37 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.92 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.87 (dd,  $J = 13.4, 2.6$  Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.34 (dd,  $J = 13.4, 2.6$  Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.82 (s, 1H, OH),

1.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C=CH<sub>2</sub>), 151.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 113.8 (C=CH<sub>2</sub>), 74.2 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.6 (C-CH<sub>3</sub>), 32.2 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3416 (O-H), 2951 (C-H), 2924 (C-H), 1600 (C=C). **MS** (EI) m/z (%): 260 (M-H<sub>2</sub>O, 6), 145 (23), 117 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 261.1643; found 261.1635 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



**1-(1-((1,1'-biphenyl)-4-yl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1k**<sub>trans</sub>**

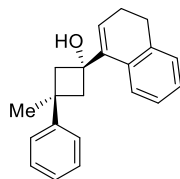
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (301 mg, 0.88 mmol, 47%) with a *dr*<sub>*trans:cis*</sub> = 1.6:1. The *trans* isomer **1k** was isolated as a white solid (0.41 mmol; 141 mg; 22 %) by FC (PE:DCM = 6:4 to 1:1) starting from 4-(1-bromovinyl)-1,1'-biphenyl **XII** (630 mg; 2.43 mmol), Mg (136 mg; 5.61 mmol), THF (8.9 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (300 mg; 1.87 mmol). *R*<sub>f</sub> = 0.28 (PE:DCM = 1:1). **M.p.** = 97.5–98.3 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55–7.49 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46 (s, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.40–7.32 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.30–7.16 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.11–7.03 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.24 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.16 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.82 (d, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.46 (d, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1.90 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.2 (C=CH<sub>2</sub>), 151.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.9 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 112.9 (C=CH<sub>2</sub>), 74.0 (C-OH), 47.2 (2xCH<sub>2</sub>), 35.9 (CCH<sub>3</sub>), 32.4 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3438 (O-H), 2971 (C-H), 2925 (C-H), 1601 (C=C). **MS** (EI) m/z (%): 340.1 (M, 18), 222.1 (48), 178.0 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 323.1800; found 323.1790 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.



**3-ethyl-1-(1-(naphthalen-2-yl)vinyl)-3-phenylcyclobutan-1-ol **1l**<sub>trans</sub>**

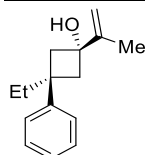
The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (333 mg, 1.01 mmol, 59%) with a *dr*<sub>*trans:cis*</sub> = 1.2:1. The *trans* isomer **1l** was isolated as a white solid (0.53 mmol; 173 mg; 31 %) by FC (PE:DCM = 7:3 to 1:1) starting

from 2-(1-bromovinyl)naphthalene **XIV** (522 mg; 2.24 mmol), Mg (125 mg; 5.16 mmol), THF (11.2 mL), and 3-ethyl-3-phenylcyclobutanone **2e** (300 mg; 1.72 mmol). Rf = 0.19 (PE:DCM = 6:4). M.p. = 75.3–76.1 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91–7.88 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.84–7.77 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.76 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.50–7.42 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.29–7.20 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.17–7.10 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.08–7.02 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.36 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.30 (s, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.57 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2.01 (s, 1H, OH), 0.66 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.9 (C=CH<sub>2</sub>), 149.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.9 (C=CH<sub>2</sub>), 74.3 (C-OH), 46.0 (2xCH<sub>2</sub>), 39.9 (CCH<sub>2</sub>), 37.0 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 9.1 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR): 3438 (O-H), 2964 (C-H), 2929 (C-H), 1598 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 328.2 (M, 12), 178.0 (43), 152 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O+Na]<sup>+</sup> 337.1541; found 337.1553 [M+Na]<sup>+</sup>.



**1-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1m****

The product was prepared following the general procedure D, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (364 mg, 1.245 mmol, 81 %) with a *dr*<sub>*trans:cis*</sub> = 1.4:1. The *trans* isomer **1m** was isolated as a transparent oil (184 mg; 0.63 mmol; 41 %) by FC (PE:DCM = 4:6) starting from 4-bromo-1,2-dihydronaphthalene **XIII** (306 mg; 1.47 mmol), Mg (111 mg; 4.64 mmol), THF (7.70 mL), and 3-methyl-3-phenylcyclobutanone **2a** (250 mg; 1.55 mmol). Rf = 0.3 (PE:DCM = 1:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.48 – 7.34 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.19 (m, 6H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.10 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, C=CH), 3.15 – 3.04 (app dd, *J* = 13.3, 2.4 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.85 – 2.66 (m, 4H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> and C<sub>Arom</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 – 2.15 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and -OH), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 141.5 (C=CH), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 73.4 (C-OH), 47.6 (2xCH<sub>2</sub>), 36.4 (C-CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>2</sub>), 23.0 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATM): 3562 (O-H), 3022 (=C-H), 2954 (C-H), 1635 (C=C), 1437 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 172.1 (90), 154.1 (41) 128 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O]<sup>+</sup> 273.1643; found 273.1644 [M]<sup>+</sup>.



3-ethyl-3-phenyl-1-(prop-1-en-2-yl)cyclobutan-1-ol **1n**

The product was prepared following the general procedure E, obtaining a mixture of *cis* and *trans* diastereoisomers (242 mg; 1.12 mmol; 65%) with a  $d_{r_{trans:cis}} = 54:46$ . The *trans* isomer **1n** was obtained as a transparent oil (126 mg; 0.58 mmol; 34%) by FC (PE:DCM 7:3) starting from isopropenylmagnesium bromide (5.2 mL, 0.5 M in THF), THF (1.25 mL) and 3-ethyl-3-phenylcyclobutanone **2e** (300 mg, 1.72 mmol).  $R_f = 0.29$  (PE:DCM = 6:4).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.24 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.19–7.09 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 4.84 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.73 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.74 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 2.32 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2.01 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 148.9 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 127.7 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 126.3 ( $2\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 109.7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 74.1 (C-OH), 44.2 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 8.7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). IR (ATR): 3364 (O-H), 2967 (C-H), 2929 (C-H), 1600 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 198 (M-H<sub>2</sub>O, 10), 169 (30), 117 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  199.1487; found 199.1485  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

## 2.2. Synthesis and characterization of products 3a-3n.

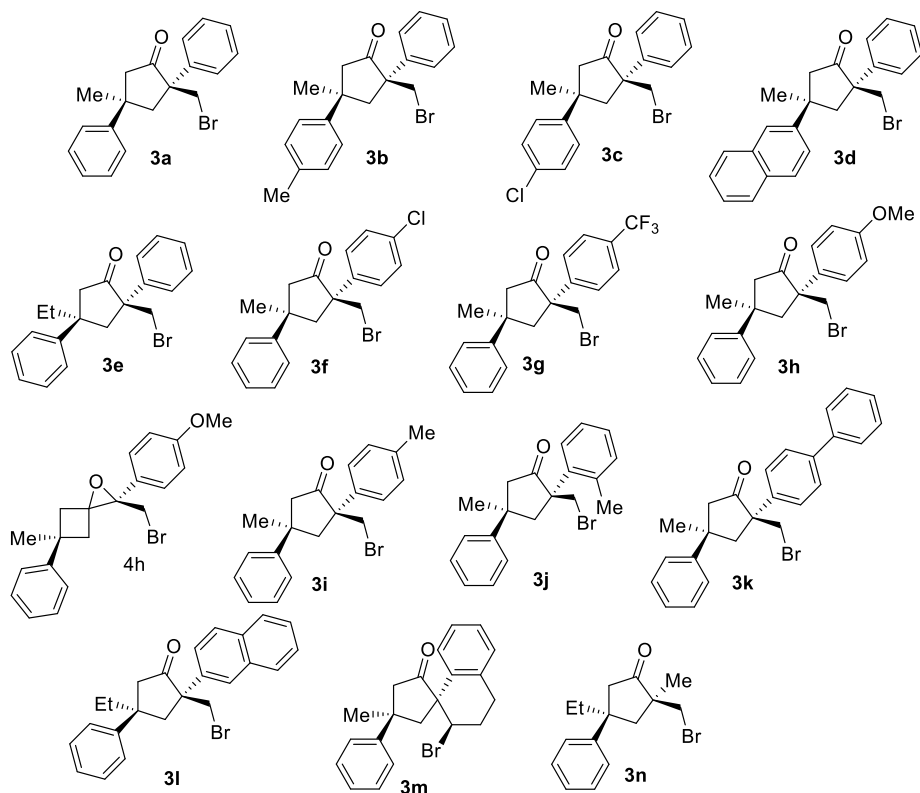
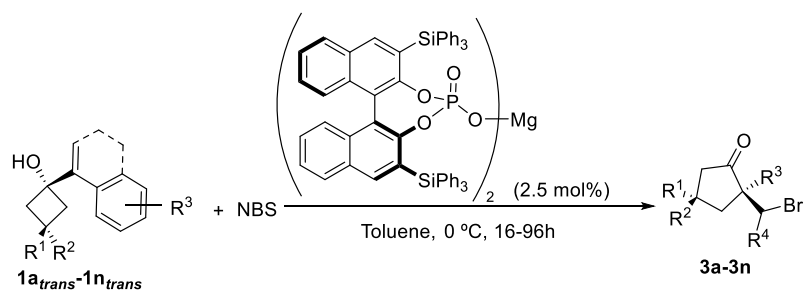


Figure 4.5 Synthetized 2,2,3,3-tetrasubstitutedcyclopentanones 3a-3n.

All compounds were prepared according to the general procedure E.

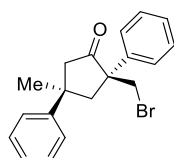


Scheme 4.8. General procedure for the synthesis of 2,2,3,3-tetrasubstitutedcyclopentanones 3a-3n.



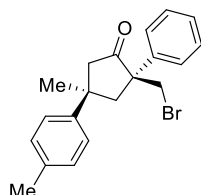
General procedure E for the synthesis of 2,2,3,3-tetrasubstitutedcyclopentanones.

To a cold solution, 0 °C, of (1*r*,3*r*)-3-methyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>** (26.4 mg, 0.1 mmol) and magnesium 2,6-bis(triphenylsilyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-olate 4-oxide **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.50 mL) under Ar atmosphere, *N*-bromosuccinimide (1.1 equiv., 19.6 mg, 0.11 mmol) was added in one portion. The mixture was let stirring at 0 °C for 16-96 h until full conversion by TLC. Once the reaction was finished, aq. std. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 2 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by a short plug of silica gel column using PE:EtOAc 9:1.



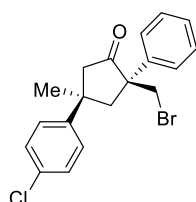
*(2R,4R)*-2-(bromomethyl)-4-methyl-2,4-diphenylcyclopentan-1-one **3a**.

Following the general procedure E, **3a** is isolated as a colorless oil (19.6 mg; 0.095 mmol; 95 %; dr>20:1; 92 %ee) starting from 3-methyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>** (26.4 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.05 mmol) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min; tr<sub>major</sub> = 13.1 min.; tr<sub>minor</sub> = 20.4 min.]. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +21.1 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Rf = 0.36 (PE:EtOAc = 95:5) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.55 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46–7.22 (m, 8H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.03 (dd, J = 13.6, 1.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.90 (d, J = 18.3 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.73 (dd, J = 18.3, 1.7 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216.2 (C=O), 149.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.9 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 57.9 (C-CH<sub>2</sub>Br), 52.9 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.6 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 41.1 (CCH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Br), 31.2 (CH<sub>3</sub>). IR (ATM): 3020 (=C-H), 2958 (C-H), 1739 (C=O), 1643 (C=C). MS (EI) e/z (%): 263.2 (34), 205.1 (25), 145.1 (39), 117.1 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 365.0517; found 365.0507 [M+Na]<sup>+</sup>.



(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-2-phenyl-4-(*p*-tolyl)cyclopentan-1-one **3b**.

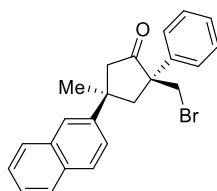
Following the general procedure E, **3b** was isolated as a yellowish oil (31 mg; 0.09 mmol; 87 %; dr>20:1; 93 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from 3-methyl-1-(1-phenylvinyl)-3-(*p*-tolyl)cyclobutan-1-ol **1b<sub>trans</sub>** (27.8 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min; tr<sub>minor</sub> = 9.9 min.; tr<sub>major</sub> = 11.6 min.]. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.2 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>). **Rf** = 0.59 (PE:EtAcO = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52–7.46 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.34–7.26 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.26–7.21 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21–7.14 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14–7.07 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.54 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.79 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.62 (dd, *J* = 18.2 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>Ar</sub>), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216.3 (C=O), 146.0 (C<sub>Arom</sub>), 140.2 (C<sub>Arom</sub>), 136.0 (C<sub>Arom</sub>), 129.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.9 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 58.0 (C-CH<sub>2</sub>Br), 53.1 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.6 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Br), 40.7 (CCH<sub>3</sub>), 31.3 (CCH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 1739 (C=O). **MS** (EI) *e/z* (%): 277.1 (12), 132 (43), 115 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 379.0673; found 379.0672 [M+Na]<sup>+</sup>.



(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-methyl-2-phenylcyclopentan-1-one **3c**.

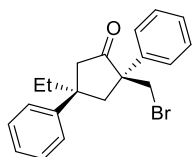
Following the general procedure E, **3c** was isolated as a yellowish solid (35 mg; 0.09 mmol; 92 %; dr>20:1; 94 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from 3-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1c<sub>trans</sub>** (29.9 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min; tr<sub>minor</sub> = 14.9 min.; tr<sub>major</sub> = 15.9 min.]. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.2 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>). **Rf** = 0.56 (PE:EtAcO = 95:5). **M.p.** = 97.3–98.6. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59–7.52 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H),

7.43–7.25 (m, 7H,  $C_{Arom-H}$ ), 3.65 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.45 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.05 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 2.99 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 2.83 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 2.70 (dd,  $J = 18.2, 1.4$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 1.09 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  215.7 (C=O), 147.6 ( $C_{Arom-C}$ ), 139.9 ( $C_{Arom-C}$ ), 132.2 ( $C_{Arom-C}$ ), 129.0 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 128.8 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 127.9 ( $C_{Arom-H}$ ), 126.8 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 126.6 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 58.0 (C- $CH_2Br$ ), 52.9 ( $C^1H_2$ ), 45.5 ( $C^2H_2$ ), 40.8 (C- $CH_3$ ), 40.7 ( $CH_2Br$ ), 31.1 ( $CH_3$ ). IR (ATM): 1741 (C=O), 1096 ( $C_{Ar-Cl}$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 297.1 (6), 152 (41), 115 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[C_{19}H_{18}OClBr+Na]^+$  399.0127; found 399.0116  $[M+Na]^+$ .



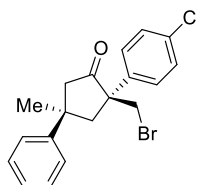
(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-4-(naphthalen-1-yl)-2-phenylcyclopentan-1-one **3d**.

Following the general procedure E, **3d** was isolated as a white solid (35.4 mg; 0.090 mmol; 90 %;  $dr > 20:1$ ; 92 %ee) starting from 3-methyl-3-(naphthalen-1-yl)-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1d<sub>trans</sub>** (31.4 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6)z** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in Toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.;  $tr_{major} = 12.1$  min.;  $tr_{minor} = 14.4$  min.].  $[\alpha]_D^{24} = +27.6$  ( $c = 0.4$ ,  $CHCl_3$ ).  $R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 95:5). **M.p.** = 115–118 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.92 – 7.81 (m, 3H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.65 – 7.58 (m, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.58 – 7.47 (m, 3H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.46 – 7.37 (m, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.34 (dt,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 3.65 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.49 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.21 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 3.12 (dd,  $J = 13.7, 1.9$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 3.02 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 2.83 (dd,  $J = 18.3, 1.9$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 1.22 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  216.07 (C=O), 146.18 ( $C_{Arom-C}$ ), 140.13 ( $C_{Arom-C}$ ), 133.30 ( $C_{Arom-C}$ ), 132.05 ( $C_{Arom-C}$ ), 128.94 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 128.56 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.92 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.78 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.51 ( $C_{Arom-H}$ ), 126.66 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 126.33 ( $C_{Arom-H}$ ), 125.84 ( $C_{Arom-H}$ ), 124.31 ( $C_{Arom-H}$ ), 123.30 ( $C_{Arom-H}$ ), 58.03 (C- $CH_2Br$ ), 52.96 ( $C^1H_2$ ), 45.52 ( $C^2H_2$ ), 41.20 ( $CH_2$ ), 40.90 ( $CH_2Br$ ), 31.07 ( $CH_3$ ). IR (ATM): 3022 (=C-H), 2956 (C-H), 1739 (C=O), 1456 ( $CH_2$ ), 1446 ( $CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 392.1 ( $M^+$ , 4), 195.1 (55), 168.1 (88), 152.1 (75), 128.1 (59), 117.1 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[C_{23}H_{21}OBr+Na]^+$  415.0673; found 415.0669  $[M+Na]^+$ .



*(2R,4R)*-2-(bromomethyl)-4-ethyl-2,4-diphenylcyclopentan-1-one **3e**

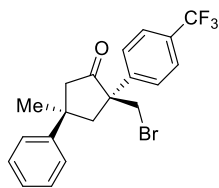
Following the general procedure E, **3e** was isolated as a colorless oil (30 mg; 0.084 mmol; 84 %; dr>20:1; 93 %ee) starting from 3-ethyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1etrans** (27.8 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6I)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.;  $t_{r\text{minor}}$  = 11.7 min.;  $t_{r\text{major}}$  = 18.0 min.].  $[\alpha]_D^{24}$  = +5.2 ( $c$  = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  = 0.48 (PE:EtOAc = 95:5). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 – 7.54 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.37 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.27 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.50 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.44 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.10 (dd,  $J$  = 13.7, 1.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.00 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.90 (d,  $J$  = 18.1 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.78 (dd,  $J$  = 18.0, 1.7 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.54 – 1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.46 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  215.9 (C=O), 146.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (2xC<sub>Arom</sub>), 57.3 (CCH<sub>2</sub>Br), 51.1 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.1 (CCH<sub>3</sub>), 42.9 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>Br), 35.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR (ATM): 3022 (=C-H), 2962 (C-H), 1738 (C=O), 1636 (C=C), 1465 (CH<sub>2</sub>), 1446 (CH<sub>3</sub>). MS (EI)  $m/z$  (%): 277.2 (22), 235.2 (16), 159.1 (20), 131.1 (42), 117.1 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>OBrNa]<sup>+</sup> 391.0673; found 391.0669 [M+Na]<sup>+</sup>.



*(2R,4R)*-2-(bromomethyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-methyl-4-phenylcyclopentan-1-one **3f**

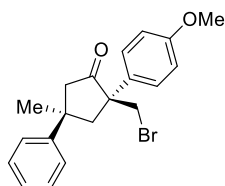
Following the general procedure E, **3f** was isolated as a white solid (28.4 mg; 0.075 mmol; 75 %; dr>20:1; 95 %ee) starting from 1-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1ftrans** (29.9 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6I)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in Toluene (0.5 L) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.;  $t_{r\text{minor}}$  = 19.0 min.;  $t_{r\text{major}}$  = 30.7 min.].  $[\alpha]_D^{26}$  = +391.2 ( $c$  = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  = 0.38 (PE:EtOAc = 95:5). **M.p.** = 124–125 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 – 7.51 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.44 – 7.33 (m, 6H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.31 – 7.23 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.55 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.42 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.06 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.02 – 2.86 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub> and C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.72 (dd,

$J = 18.1, 1.9$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 1.14 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  215.8 (C=O), 148.5 ( $C_{Arom-Cl}$ ), 138.6 ( $C_{Arom-C}$ ), 133.4 ( $C_{Arom-C}$ ), 129.0 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 128.7 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 128.1 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 126.6 ( $C_{Arom-H}$ ), 125.3 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 57.3 ( $CCH_2Br$ ), 52.8 ( $C^1H_2$ ), 45.6 ( $C^2H_2$ ), 41.1 ( $C-CH_3$ ), 40.9 ( $CH_2Br$ ), 31.3 ( $CH_3$ ). IR (ATM): 3029 (=C-H), 2968 (C-H), 1736 (C=O), 1641 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 297.2 (44), 159.1 (30), 153.0 (34), 152.0 (15), 151.0 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[C_{19}H_{18}OBrCl+Na]^+$  399.0127; found 399.0136  $[M+Na]^+$ .



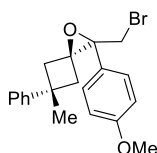
(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-4-phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentan-1-one  
**3g**

Following the general procedure E, **3g** was isolated as a yellowish oil (11.4 mg; 0.03 mmol; 62 %; dr:9:1; 86 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from 3-methyl-3-phenyl-1-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)cyclobutan-1-ol **1g<sub>trans</sub>** (14.9 mg; 0.045 mmol) and **Mg(6I)<sub>2</sub>** (4.0 mg; 0.0022 mmol) in toluene (0.22 mL) and NBS (8.72 mg; 0.049 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min;  $tr_{minor} = 22.5$  min.;  $tr_{major} = 33.7$  min.].  $[\alpha]_D^{20} = +20.8$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ).  $R_f = 0.51$  (PE:EtAcO = 95:5).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.43–7.34 (m, 4H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.34–7.29 (m, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 3.53 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.44 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $CH_aH_bBr$ ), 3.09 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 3.02 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $C^1H_aH_b$ ), 2.96 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 2.72 (dd,  $J = 18.2, 1.7$  Hz, 1H,  $C^2H_aH_b$ ), 1.14 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -62.7.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  215.4 (C=O), 148.2 ( $C_{Arom-C}$ ), 144.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 130.0 (q,  $J_{C-F} = 32.5$  Hz,  $C_{Arom-CF_3}$ ), 128.8 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 127.2 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 126.7 ( $C_{Arom-H}$ ), 125.7 (q,  $J_{C-F} = 3.8$  Hz,  $2 \times C_{Arom-H}$ ), 125.3 ( $2 \times C_{Arom-H}$ ), 123.8 (q,  $J_{C-F} = 265.5$  Hz,  $CF_3$ ), 57.6 ( $C-CH_2Br$ ), 52.8 ( $C^1H_2$ ), 45.7 ( $C^2H_2$ ), 41.1 ( $C-CH_3$ ), 40.8 ( $CH_2Br$ ), 31.3 ( $CH_3$ ). IR (ATM): 1740 (C=O). MS (EI)  $m/z$  (%): 331.1 (5), 289.1 (19), 185 (77), 117. (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[C_{20}H_{18}OF_3Br+Na]^+$  433.0391; found 433.0390  $[M+Na]^+$ .



*(2R,4R)*-2-(bromomethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-4-phenylcyclopentan-1-one **3h**

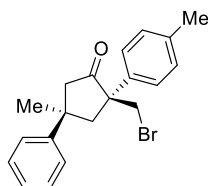
Following the general procedure E, **3h** was isolated as a white solid (18.3 mg; 0.049 mmol; 49 %; 81 %ee) starting from 1-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1h<sub>trans</sub>** (29.4 mg; 0.1 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.;  $t_{r\text{major}}$  = 24.5 min.;  $t_{r\text{minor}}$  = 30.8 min.].  $[\alpha]_D^{25}$  = +13.2 ( $c$  = 0.7, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  = 0.37 (PE:EtOAc = 95:5). **M.p.** = 86-88 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52 – 7.46 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.41 – 7.34 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.30 – 7.23 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.96 – 6.87 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.43 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.06 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.99 (dd,  $J$  = 13.6, 1.9 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.88 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.72 (dd,  $J$  = 18.3, 1.9 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216.5 (C=O), 159.0 (C<sub>Arom</sub>-OCH<sub>3</sub>), 149.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 114.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 57.3 (CCH<sub>2</sub>Br), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.5 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 41.0 (C-CH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Br), 31.2 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 3020 (=C-H), 2961 (C-H), 1737 (C=O), 1641 (C=C), 1472 (CH<sub>2</sub>), 1456 (CH<sub>3</sub>), 1253 (C-O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 147.1 (69), 133.1 (56.0), 121.1 (90), 91.1 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Br+Na]<sup>+</sup> 395.0623; found 395.0616 [M+Na]<sup>+</sup>.



2-(bromomethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-5-phenyl-1-oxaspiro[2.3]hexane **4h**

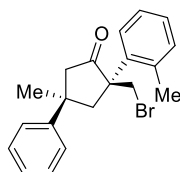
Following the general procedure E, **4h** was isolated as a colorless oil (17.5 mg; 0.047 mmol; 47 %; 81 %ee) starting from 1-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1h<sub>trans</sub>** (29.4 mg; 0.1 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol).  $R_f$  = 0.38 (PE:EtOAc = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (dd,  $J$  = 16.0, 8.6 Hz, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.26 – 7.13 (m, 5H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.85 – 3.78 (m, 3H, OMe + 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.43 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.03 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.60 (dt,  $J$  = 13.1, 1.9 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.55 – 2.46 (m, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.30 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.21 (C<sub>Arom</sub>-C), 149.04 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.36 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.84 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.80 (C<sub>Arom</sub>-C), 125.90 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.42 (2xC<sub>Arom</sub>-

H), 113.61 (C<sub>Arom</sub>-H), 69.76 (C-CH<sub>2</sub>Br), 63.96 (C-O), 55.23 (OCH<sub>3</sub>), 42.70 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 42.45 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 36.83 (C-CH<sub>3</sub>), 36.12 (CH<sub>2</sub>Br), 32.14 (CH<sub>3</sub>). IR (ATM): 3022 (=C-H), 2961 (C-H), 1612 (C=C). HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Br+Na]<sup>+</sup> 395.0623; found 395.0627 [M+Na]<sup>+</sup>.



(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-4-phenyl-2-(*p*-tolyl)cyclopentan-1-one **3i**

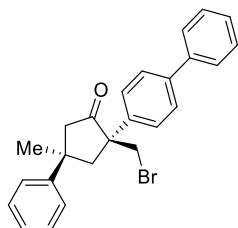
Following the general procedure E, **3i** was isolated as a colorless oil (28.2 mg; 0.079 mmol; 79 %; dr>20:1; 93 %ee) starting from 3-methyl-3-phenyl-1-(1-(*p*-tolyl)vinyl)cyclobutan-1-ol **1i**<sub>trans</sub> (27.8 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6I)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in Toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.; t<sub>r</sub>major = 12.0 min.; t<sub>r</sub>minor = 16.8 min.]. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11.9 (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0.39 (PE:EtOAc = 95:5). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.43–7.33 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.31–7.23 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.45 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.07 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.01 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.88 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.72 (dd, *J* = 18.3, 1.7 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.36 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 215.4 (C=O), 148.1 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 136.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 124.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 56.7 (CCH<sub>2</sub>Br), 51.9 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 44.4 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 40.0 (CCH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>Br), 30.2 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>). IR (ATM): 3018 (=C-H), 2970 (C-H), 1738 (C=O), 1642 (C=C). MS (EI) e/z (%): 277.2 (26), 159.1 (22), 145.2 (22), 131.1 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 379.0673; found 379.0673 [M+Na]<sup>+</sup>.



(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-4-phenyl-2-(*o*-tolyl)cyclopentan-1-one **3j**

Following the general procedure E, **3j** was isolated as a yellowish oil (32 mg; 0.09 mmol; 89 %; dr>20:1; 45 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from 3-methyl-3-phenyl-1-(1-(*o*-tolyl)vinyl)cyclobutan-1-ol **1j**<sub>trans</sub> (27.8 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6I)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was

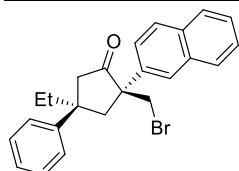
determined by HPLC using Chiralpack OD3 column [Hexane: *i*PrOH 99.5:0.5; flow = 0.5 mL/min;  $t_{r_{major}}$  = 19.3 min.;  $t_{r_{minor}}$  = 20.5 min.].  $[\alpha]_D^{20} = +20.3$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). **Rf** = 0.56 (PE:EtAcO = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.14–6.95 (m, 7H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.90–6.81 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.85 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.66 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.08 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.98 (s, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.49 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.31 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  215.3 (C=O), 149.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 58.8 (C-CH<sub>2</sub>Br), 51.5 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 47.7 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 40.0 (CCH<sub>3</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>Br), 32.0 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 1741 (C=O). **MS** (EI)  $e/z$  (%): 277.1 (2), 159.1 (16), 131.0 (48), 115 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 379.0673; found 379.0671 [M+Na]<sup>+</sup>.



(2*R*,4*R*)-2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(bromomethyl)-4-methyl-4-phenylcyclopentan-1-one **3k**

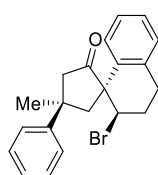
Following the general procedure E, **3k** was isolated as a amorphous white solid (41 mg; 0.10 mmol; 98 %;  $dr > 20:1$ ; 92% ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from (1*r*,3*r*)-1-(1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1k<sub>trans</sub>** (34 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack IA column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min;  $t_{r_{minor}}$  = 17.7 min.;  $t_{r_{major}}$  = 35.4 min.].  $[\alpha]_D^{20} = +44.9$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). **Rf** = 0.37 (PE:EtAcO = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71–7.58 (m, 6H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.52–7.30 (m, 8H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.68 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.51 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.13 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.07 (dd,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.93 (d,  $J$  = 18.2 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.76 (dd,  $J$  = 18.2 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216.2 (C=O), 149.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 57.7 (C-CH<sub>2</sub>Br), 53.0 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.5 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 41.1 (CCH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Br), 31.4 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 1738 (C=O). **MS** (EI)  $e/z$  (%): 418.1 (M, 3), 338.1 (5), 221 (11), 178 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 441.0830; found 441.0830 [M+Na]<sup>+</sup>.





**(2*R*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-ethyl-2-(naphthalen-2-yl)-4-phenylcyclopentan-1-one 3l**

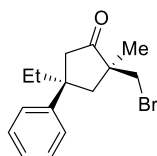
Following the general procedure E, **3l** was isolated as a yellowish oil (31 mg; 0.08 mmol; 76 %; dr>20:1; 92 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from (1*S*,3*r*)-3-ethyl-1-(1-(naphthalen-2-yl)vinyl)-3-phenylcyclobutan-1-ol **1l<sub>trans</sub>** (32.8 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack IA column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min; tr<sub>minor</sub> = 11.4 min.; tr<sub>major</sub> = 14.4 min.].  $[\alpha]_D^{20} = +35.1$  (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>). **Rf** = 0.47 (PE:EtOAc = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.83–7.72 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.61 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46–7.38 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.34–7.26 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.24–7.14 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.50 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.45 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.16 (dd, *J* = 13.7, 1.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.85 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.75 (dd, *J* = 18.1, 1.7 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.40 (dq, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (dq, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 0.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216.0 (C=O), 146.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 57.4 (C-CH<sub>2</sub>Br), 51.1 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 45.2 (C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.0 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Br), 35.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 1736 (C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 408.1 (M+H, 7), 195.1 (45), 165 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 429.0830; found 429.0825 [M+Na]<sup>+</sup>.



**(2*R*,4*R*)-2'-bromo-4-methyl-4-phenyl-3',4'-dihydro-2'*H*-spiro[cyclopentane-1,1'-naphthalen]-2-one 3m**

Following the general procedure E, **3m** was isolated as a colorless oil (28.0 mg; 0.076 mmol; 76 %; dr>20:1; 90 %ee) starting from 1-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-3-methyl-3-phenylcyclobutan-1-ol **1m<sub>trans</sub>** (29.0 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.50 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD-3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 1 mL/min.;

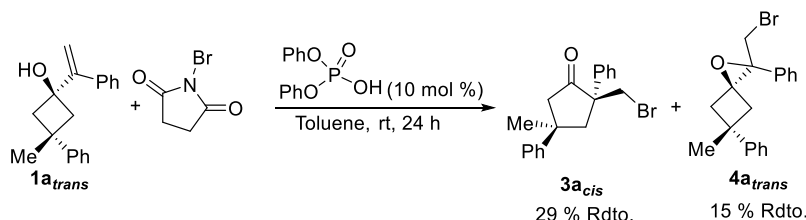
$t_{r\text{major}} = 16.6$  min.;  $t_{r\text{minor}} = 24.2$  min.].  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.0$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{Rf} = 0.38$  (PE:EtOAc = 95:5).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.33 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.33 – 7.16 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.16 – 7.06 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 4.22 (dd,  $J = 5.6, 3.0$  Hz, 1H, CHBr), 3.52 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H;  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$ ), 3.24 (ddd,  $J = 17.1, 9.6, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-CH}_a\text{H}_b}$ ), 3.02 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$ ), 2.82 (ddd,  $J = 17.1, 5.7, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-CH}_a\text{H}_b}$ ), 2.71 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$ ), 2.63 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$ ), 2.45 – 2.15 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-CH}_2\text{CH}_2}$ ), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  213.5 (C=O), 149.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.9 (2 $\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.2 (2 $\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 59.1 (C-CHBr), 55.3 ( $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 54.9 (CHBr), 51.2 ( $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 39.2 (C-CH<sub>3</sub>), 34.2 (CH<sub>3</sub>), 27.8 ( $\text{C}_{\text{Arom-CH}_2}$ ), 26.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-CH}_2\text{CH}_2$ ). IR (ATM): 3022 (=C-H), 2957 (C-H), 1744 (C=O), 1636 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 288.2 (44), 170.1 (44), 141.1 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{OBr}]^+$  369.0854; found 369.0848  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



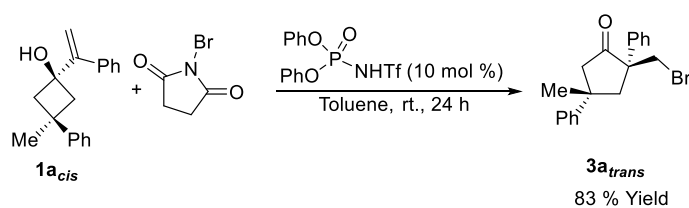
(2*S*,4*R*)-2-(bromomethyl)-4-ethyl-2-methyl-4-phenylcyclopentan-1-one **3n**

Following the general procedure E, **3n** was isolated as a yellowish oil (25.2 mg; 0.08 mmol; 85 %; dr: 1.2:1; 1<sup>st</sup> diastereomer 70 %ee and 2<sup>nd</sup> diastereomer 72 %ee) by FC (PE:EtOAc = 95:5), starting from 3-ethyl-3-phenyl-1-(prop-1-en-2-yl)cyclobutan-1-ol **1n<sub>trans</sub>** (21.6 mg; 0.10 mmol) and **Mg(6l)<sub>2</sub>** (4.3 mg; 0.0025 mmol) in toluene (0.5 mL) and NBS (19.6 mg; 0.11 mmol). The enantiomeric excess of product was determined by HPLC using Chiralpack OD3 column [Hexane: *i*PrOH 99:1; flow = 0.5 mL/min. 1<sup>st</sup> diastereomer:  $t_{r\text{major}} = 14.8$  min.;  $t_{r\text{major}} = 18.8$  min. 2<sup>nd</sup> diastereomer:  $t_{r\text{minor}} = 18.2$  min.;  $t_{r\text{major}} = 25.7$  min.].  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.7$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{Rf} = 0.48$  (PE:EtAcO = 95:5). The spectral data is given for a mixture 1.2:1 of both diastereomers:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.12 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$  of each diastereomers), 3.39 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$  minor), 3.22 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$  minor), 3.11 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$  major), 3.05 (dd,  $J = 17.5, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$  minor), 2.96 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$  major), 2.89 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$  major), 2.64 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$  major), 2.59 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$  major), 2.50 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$  minor), 2.40 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{H}_a\text{H}_b$  minor), 2.22 (dd,  $J = 13.4, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$  minor), 2.11 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}_a\text{H}_b$  major), 1.89 (dq,  $J = 13.8, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$  minor), 1.81 – 1.53 (m, 3H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$  minor,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$  major,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$  major), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  major), 0.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  minor), 0.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  minor), 0.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  major).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218.3 (C=O, minor), 218.2 (C=O, major), 145.8 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ , major), 145.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ , minor), 128.5 (2 $\times\text{C}_{\text{Arom-H}}$  of each diastereomer), 126.5 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$  major), 126.5 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$

H minor), 126.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H of each diastereomer), 50.0 (CH<sub>2</sub>Br, major), 49.6 (**C**-CH<sub>2</sub>Br, major), 49.5 (**C**-CH<sub>2</sub>Br, minor), 49.4 (CH<sub>2</sub>Br, minor), 47.8 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> minor), 46.1 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> major), 45.0 (C-CH<sub>2</sub> minor), 44.9 (C-CH<sub>2</sub> major), 41.4 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> major), 40.9 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> minor), 37.5 (**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> minor), 36.5 (**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> major), 24.6 (CH<sub>3</sub> major), 24.2 (CH<sub>3</sub> minor), 9.5 (CH<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>, minor), 9.1 (CH<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>, major). **IR** (ATM): 1738 (C=O). **MS** (EI) e/z (%): 296.9 (M+H, 2), 264.9 (20), 157 (95), 55 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): decomposition.

2.3. Synthesis and characterization of products **4a<sub>trans</sub>** and **3a<sub>cis</sub>**Scheme 4.9. Synthesis of epoxide **4a<sub>trans</sub>**.

Compound **4a<sub>trans</sub>** was prepared treating 3-methyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>** (79.2 mg; 0.3 mmol) with NBS (64.2 mg; 0.36 mmol) and diphenylphosphoric acid (7.5 mg; 0.01 mmol) in toluene (1.5 mL) at room temperature. The reaction was let stirring for 24 hours and then it was concentrated under vacuum obtaining a mixture of **3a<sub>cis</sub>** and **4a<sub>trans</sub>** products with 3:1 ratio. The products were purified by column chromatography (PE to PE:EtOAc = 95:5) to obtain of 2-(bromomethyl)-4-methyl-2,4-diphenylcyclopentan-1-one **3a<sub>cis</sub>** (30 mg; 0.087 mmol; 29 %) and 2-(bromomethyl)-5-methyl-2,5-diphenyl-1-oxaspiro[2.3]hexane **4a<sub>trans</sub>** (15 mg; 0.0437 mmol; 15 %). **R<sub>f</sub>** = 0.36 (PE:EtOAc = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.29 – 7.17 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.13 – 2.94 (dt, *J* = 13.1, 1.6 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.62 (ddd, *J* = 13.1, 2.5, 1.3 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.49 (app dt, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.31 (ddd, *J* = 13.4, 2.5, 1.3 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.63 (s, 1H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.80 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.3 (2XC<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (2XC<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.57 (2XC<sub>Arom</sub>-H), 125.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.3 (2XC<sub>Arom</sub>-H), 69.8 (C-CH<sub>2</sub>Br), 64.2 (C-O), 42.6 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 42.4 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 36.9 (C-CH<sub>3</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>Br), 32.1 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 3020 (=C-H), 2958 (C-H). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 365.0517; found 365.0507 [M+Na]<sup>+</sup>.

Scheme 4.10. Synthesis of ketone **3a<sub>trans</sub>**.

Compound **3a<sub>trans</sub>** was prepared treating 3-methyl-3-phenyl-1-(1-phenylvinyl)cyclobutan-1-ol **1a<sub>trans</sub>** (26.4 mg; 0.1 mmol) with NBS (21.4 mg; 0.12 mmol) and diphenyl((trifluoromethyl)sulfonyl)phosphoramidate (3.8 mg; 0.01 mmol) in toluene (0.5 mL) at room

temperature. The reaction was let stirring for 24 h and then it was concentrated under vacuum and directly purified by column chromatography (PE:EtOAc = 95:5) to obtain 2-(bromomethyl)-4-methyl-2,4-diphenylcyclopentan-1-one **3a<sub>trans</sub>** (28.5 mg; 0.083 mmol; 83 % yield). **R<sub>f</sub>** = 0.36 (PE:EtOAc = 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.27 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.15 – 6.95 (m, 9H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.02 (dd, *J* = 13.9, 12.1 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>+C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C<sup>1</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.47 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 215.0 (C=O), 147.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.3 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 57.8 (C-CH<sub>2</sub>Br), 51.7 (C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>Br), 40.9 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 40.3 (C-CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATM): 3020 (=C-H), 2958 (C-H), 1739 (C=O), 1643 (C=C), 1465 (CH<sub>2</sub>), 1439 (CH<sub>3</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 263.2 (34), 205.1 (25), 145.1 (39), 117.1 (100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>OBr+Na]<sup>+</sup> 365.0517; found 365.0507 [M+Na]<sup>+</sup>

## 2.4. Synthesis and characterization of catalysts $M(\mathbf{6})_n$ .

Synthesis of chiral phosphate salts  $M(\mathbf{6})_n$ .

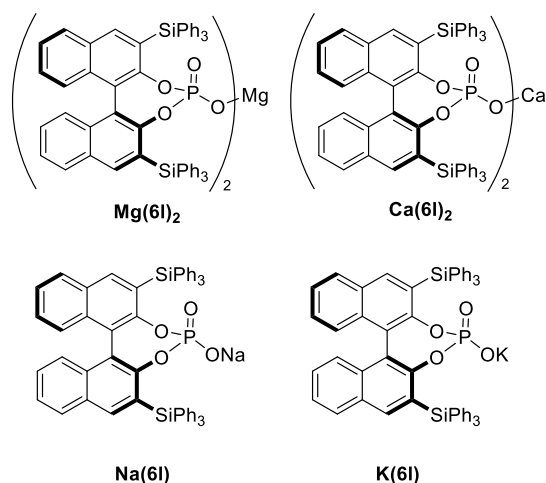
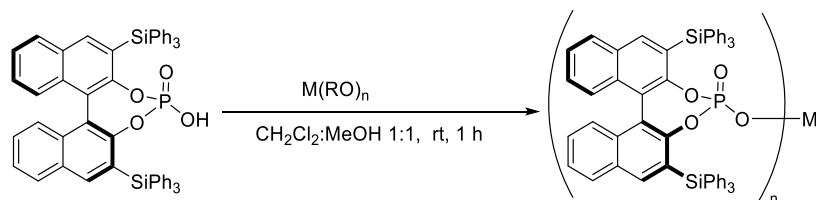


Figure 4.6 Chiral phosphates salts  $Mg(\mathbf{6I})_2$ ,  $Ca(\mathbf{6I})_2$ ,  $Na(\mathbf{6I})$  and  $K(\mathbf{6I})$ .

All compounds were prepared according to the reported general procedure F<sup>17</sup>

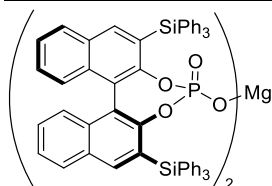


Scheme 4.11. Synthesis of catalyst  $M(\mathbf{6I})_n$ .

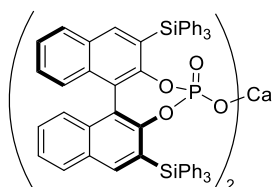
### General procedure F for the synthesis of catalysts $M(\mathbf{6I})_n$ .

To a flame dry test tube **6I** (30 mg; 0.035 mmol) and  $Mg(OtBu)_2$  or  $Ca(OMe)_2$  or NaOMe or KOtBu were added followed by the addition of 0.3 mL each of dry  $CH_2Cl_2$  and dry MeOH was added and reaction mixture was stirred for 1 h. After removal of solvent, 1 mL of dry  $CH_2Cl_2$  was added and then removed under reduced pressure to obtain the catalysts  $M(\mathbf{6I})_n$  quantitatively as a white solid.

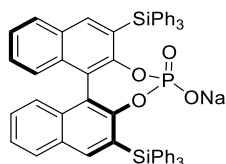
<sup>17</sup> a) Ingle, G K.; Liang, Y.; Mormino, M. G.; Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054–2057. b) Klusmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List B. *Synlett*, **2010**, *14*, 2189-2192.



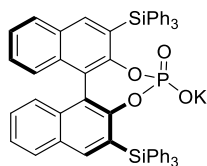
Catalyst **6I** (500 mg; 0.579 mmol) was dissolved in dry mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 1:1 (11.6 mL) in a dry reaction tube and  $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$  (53 mg, 0.289 mmol) was added. The reaction mixture was let stir at room temperature for 1h, then solvents were evaporated in vacuum to obtain the catalysts **Mg(6I)<sub>2</sub>** (507 mg, 0.289 mmol; quant.) without purification.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -167$  ( $c=0.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 4H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 24H), 7.31 – 7.10 (m, 44H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8 (2x $\text{CArom-C}$ ), 152.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 141.9 (4x $\text{CArom-H}$ ), 136.7 (24x $\text{CArom-H}$ ), 134.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 134.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 134.5 (12x $\text{CArom-C}$ ), 130.3 (2x $\text{CArom-C}$ ), 130.3 (2x $\text{CArom-C}$ ), 129.6 (12x $\text{CArom-H}$ ), 128.5 (4x $\text{CArom-H}$ ), 127.8 (24x $\text{CArom-H}$ ), 127.2 (4x $\text{CArom-H}$ ), 126.7 (4x $\text{CArom-H}$ ), 125.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 125.6 (2x $\text{CArom-C}$ ), 124.8 (4x $\text{CArom-H}$ ), 121.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 121.7 (2x $\text{CArom-C}$ ). **<sup>31</sup>P NMR** = 1.27 ppm. **MALDI-LTQ-ORBITRAP**:  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{112}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{P}_2\text{Si}_4\text{MgNa}$ : 1774.4182;  $m/z$  found for  $\text{C}_{112}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{P}_2\text{Si}_4\text{MgNa}$ : 1774.4166.



Catalyst **6I** (30 mg; 0.0035 mmol; quant.) was dissolved in dry mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 1:1 (0.6 mL) in a dry reaction tube and  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  (mg; mmol) was added. The reaction mixture was let stir at room temperature for 1h, then solvents were evaporated in vacuum to obtain the catalysts **Ca(6I)<sub>2</sub>** (30.8 mg, 0.0174 mmol; quant.) without purification.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105.15$  ( $c=0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 4H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 24H), 7.31 – 7.10 (m, 44H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8 (2x $\text{Arom-C}$ ), 152.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 142.1 (4x $\text{CArom-H}$ ), 136.8 (24x $\text{CArom-H}$ ), 134.9 (12x $\text{CArom-C}$ ), 134.6 (4x $\text{CArom-C}$ ), 130.3 (4x $\text{CArom-C}$ ), 129.4 (12x $\text{CArom-H}$ ), 128.6 (4x $\text{CArom-H}$ ), 127.7 (24x $\text{CArom-H}$ ), 127.2 (4x $\text{CArom-H}$ ), 126.8 (4x $\text{CArom-H}$ ), 125.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 125.7 (2x $\text{CArom-C}$ ), 124.8 (4x $\text{CArom-H}$ ), 121.9 (2x $\text{CArom-C}$ ), 121.9 (2x $\text{CArom-C}$ ). **<sup>31</sup>P NMR** = 1.83 ppm.

**2d**

Catalyst **6I** (30 mg; 0.035 mmol) was dissolved in dry mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1 (0.6 mL) in a dry reaction tube and NaOMe (31 mg, 0.035 mmol) was added. The reaction mixture was let stir at room temperature for 1h, then solvents were evaporated in vacuum to obtain the catalysts **Na(6I)** (30.8 mg, 0.0347 mmol; quant.) without purification.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -159.23$  ( $c=0.07$ , CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (s, 4H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 24H), 7.31 – 7.10 (m, 44H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.2 (1xC<sub>Arom</sub>-C), 153.1 (1xC<sub>Arom</sub>-C), 141.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 136.7 (12xC<sub>Arom</sub>-H), 135.0 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 134.8 (6xC<sub>Arom</sub>-C), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.1 (6xC<sub>Arom</sub>-H), 128.5 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (12xC<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.1 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 126.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 124.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 121.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 121.7 (C<sub>Arom</sub>-C). **<sup>31</sup>P NMR** = 1.49 ppm.

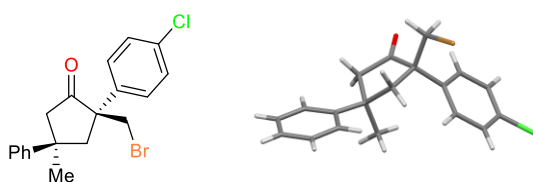
**2e**

Catalyst **6I** (30 mg; 0.035 mmol) was dissolved in dry mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1 (0.6 mL) in a dry reaction tube and KO<sup>t</sup>Bu (mg, mmol) was added. The reaction mixture was let stir at room temperature for 1h, then solvents were evaporated in vacuum to obtain the catalysts **K(6I)** (31 mg, 0.035 mmol; quant.) without purification.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -146.86$  ( $c=0.17$ , CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (s, 4H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 24H), 7.31 – 7.10 (m, 44H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 152.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 135.7 (12xC<sub>Arom</sub>-H), 133.7 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 133.5 (6xC<sub>Arom</sub>-C), 129.2 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 128.2 (6xC<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (12xC<sub>Arom</sub>-H), 126.2 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 125.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 120.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 120.9 (C<sub>Arom</sub>-C). **<sup>31</sup>P NMR** = 1.81 ppm.

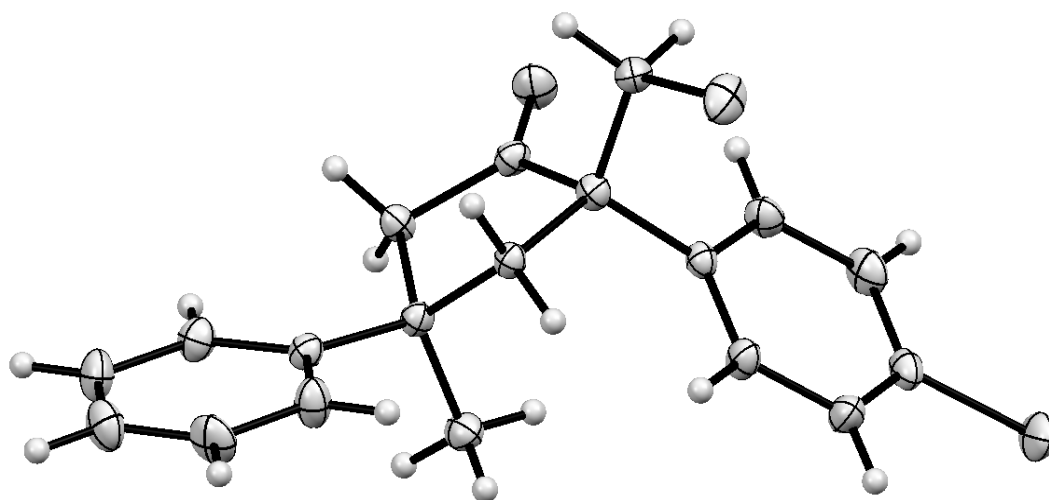


## 2.5. X-Ray analysis of product 3f.

**Crystal Data** for  $C_{19}H_{18}BrClO$  ( $M = 377.69$  g/mol) (**3f**, CCDC number 2091677): orthorhombic, space group  $P2_12_12_1$  (no. 19),  $a = 6.83880(10)$  Å,  $b = 13.6467(2)$  Å,  $c = 17.6849(2)$  Å,  $V = 1650.48(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $T = 150.01(10)$  K,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 4.863$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.520$  g/cm<sup>3</sup>, 15576 reflections measured ( $8.18^\circ \leq 2\theta \leq 137.86^\circ$ ), 3075 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0537$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0373$ ) which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0294 ( $>2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.0713 (all data).



**3f**



**Figure 4.7** X-Ray structure and ORTEP diagram (50% probability) for **3f**.

**Table 4.1.** Crystal data and structure refinement for **3f**.

Identification code	a20200144_ECLXI141B
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> BrClO
Formula weight	377.69
Temperature/K	150.01(10)
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a/Å	6.83880(10)
b/Å	13.6467(2)
c/Å	17.6849(2)
α/°	90.00
β/°	90.00
γ/°	90.00
Volume/Å <sup>3</sup>	1650.48(4)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.520
μ/mm <sup>-1</sup>	4.863
F(000)	768.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.223 × 0.051 × 0.043
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	8.18 to 137.86
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -16 ≤ k ≤ 16, -21 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	15576
Independent reflections	3075 [R <sub>int</sub> = 0.0537, R <sub>sigma</sub> = 0.0373]
Data/restraints/parameters	3075/0/200

---

Goodness-of-fit on $F^2$	1.058
Final R indexes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0294$ , $wR_2 = 0.0691$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0323$ , $wR_2 = 0.0713$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.33/-0.36
Flack parameter	-0.031(19)

**Table 4.2.** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **3f**.  $U_{\text{eq}}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$  tensor.

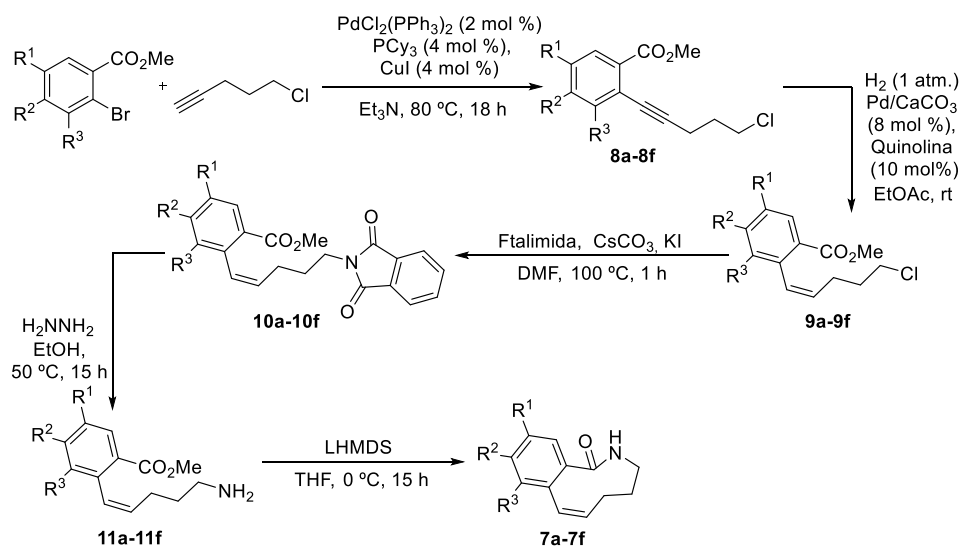
Atom	x	y	z	U(eq)
Br01	4630.2(5)	3194.5(2)	5220.14(18)	28.87(10)
Cl00	5089.4(13)	6229.1(6)	8115.2(3)	31.33(19)
O003	-562(3)	5503.4(16)	4859.1(12)	25.9(5)
C004	4661(5)	6448.8(19)	3131.4(14)	16.6(5)
C005	1071(4)	5617(2)	4613.1(15)	17.4(6)
C006	4411(4)	5305.4(19)	4276.7(13)	15.4(5)
C007	5389(5)	5650(2)	5907.8(15)	20.2(6)
C008	3829(4)	6307(2)	3926.8(15)	15.9(5)
C009	3476(4)	5447(2)	5708.3(15)	16.0(6)
C00A	3591(5)	6916(2)	2569.6(16)	22.4(6)
C00B	2930(4)	5087(2)	4908.3(15)	16.2(6)
C00C	4514(5)	7168(2)	4418.2(15)	22.1(6)
C00D	4397(5)	7090(2)	1860.9(17)	27.5(7)
C00E	2504(5)	5769(2)	7005.0(17)	25.9(7)
C00F	4431(5)	5953(2)	7184.1(15)	22.1(6)
C00G	5893(5)	5895(2)	6649.2(16)	23.5(7)
C00H	2379(5)	4004(2)	4955.3(15)	20.6(6)
C00I	2040(5)	5511(2)	6264.3(17)	21.9(6)
C00J	1590(4)	6248(2)	3939.9(15)	17.5(6)
C00K	6581(5)	6176(3)	2974.3(17)	25.3(7)
C00L	7400(5)	6357(3)	2267.1(18)	29.9(7)
C00M	6308(5)	6812(3)	1712.9(16)	28.1(7)

**Table 4.3.** Anisotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **3f**. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+\dots]$ .

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Br01	34.31(17)	21.47(15)	30.83(15)	-1.30(13)	-7.76(14)	9.04(14)
Cl00	43.7(5)	37.5(4)	12.8(3)	-3.2(3)	2.7(3)	-7.9(4)
O003	16.2(11)	33.3(11)	28.0(10)	3.8(9)	2.8(9)	1.2(9)
C004	16.2(12)	18.3(12)	15.4(11)	-2.1(9)	0.6(12)	0.5(12)
C005	14.0(13)	20.8(14)	17.3(13)	-1.4(10)	-0.4(10)	0.1(11)
C006	14.2(14)	18.6(13)	13.3(11)	-0.8(10)	1.2(10)	1.0(12)
C007	17.7(13)	28.8(14)	14.2(11)	-2.3(10)	2.9(11)	-1.1(13)
C008	14.0(13)	19.1(14)	14.8(12)	-0.6(10)	0.1(10)	0.1(12)
C009	18.2(15)	16.6(13)	13.2(12)	-0.1(10)	1.8(11)	0.6(11)
C00A	22.6(15)	25.3(16)	19.3(13)	-1.8(12)	0.5(11)	3.0(14)
C00B	14.7(14)	18.3(14)	15.5(13)	-1.6(10)	2.5(11)	1.1(10)
C00C	25.4(15)	21.7(14)	19.2(12)	-2.7(10)	1.4(12)	-3.4(13)
C00D	32.4(18)	34.5(17)	15.4(12)	2.3(11)	0.3(13)	2.8(14)
C00E	27.6(17)	30.7(17)	19.4(14)	-1.6(12)	10.0(13)	0.3(14)
C00F	32.6(18)	19.4(13)	14.1(12)	-0.6(10)	2.8(12)	-2.6(14)
C00G	23.1(17)	29.9(16)	17.6(14)	-0.8(12)	-1.4(11)	-6.2(13)
C00H	22.3(15)	19.9(14)	19.6(13)	0.6(10)	-2.3(11)	-3.8(12)
C00I	17.1(15)	27.0(16)	21.7(14)	2.9(12)	3.2(12)	-0.9(13)
C00J	14.3(14)	17.5(14)	20.6(13)	3.5(11)	1.0(10)	2.1(11)
C00K	21.0(16)	35.1(18)	19.8(14)	4.8(12)	2.3(12)	4.7(14)
C00L	23.4(17)	39.6(19)	26.8(15)	3.2(14)	12.3(14)	-1.6(15)
C00M	34.0(18)	32.2(16)	18.1(13)	1.3(14)	7.6(12)	2.1(17)

### 3. ISOQUINOLINONES SYNTHESIS THROUGH A TRANSANULAR REACTION

#### 3.1. Synthesis and characterization of starting materials 7a-7f.



Scheme 4.12. General overview of the synthesis of starting materials 7a-7f.

#### 3.1.1. Synthesis of methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate derivatives, 8a-8f.

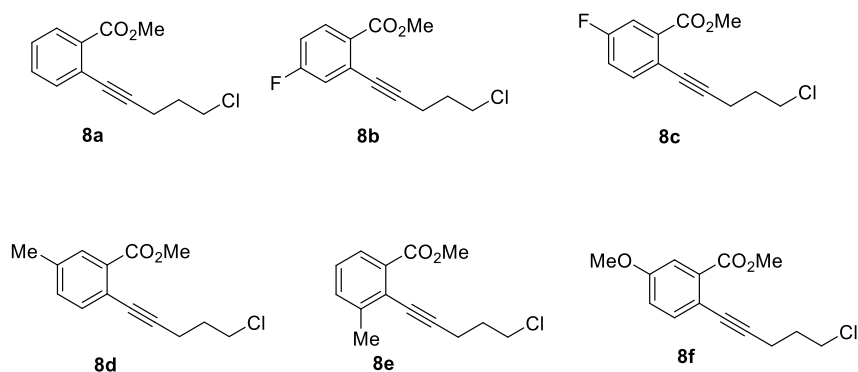
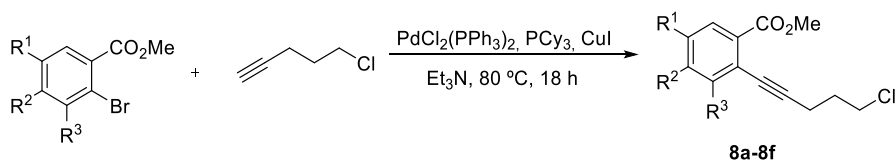


Figure 4.8. Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate derivatives, 8a-8f.

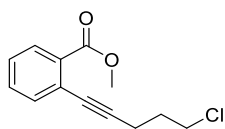
8a-8f were synthesized following the general procedure F.



**Scheme 4.13.** Synthesis of methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate derivatives, **8a-8f**.

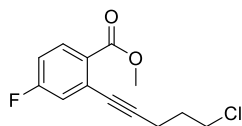
General procedure F for the synthesis of methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate derivatives.

In an oven-dried two-necked bottom flask equipped with a condenser and stir bar with methyl 2-bromobenzoate (9 mL, 64 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.898 g, 1.28 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.718 g, 2.56 mmol) and CuI (0.49 g, 2.56 mmol) in freshly distilled Et<sub>3</sub>N (256 mL) under Ar atmosphere, 5-chloropent-1-yne (10.6 mL, 95.5 mmol) was added. The mixture was heated to 80 °C over 18 h. Then, the reaction was cooled to room temperature and was filtrated through a plug of Celite®. Aq. HCl 1M was added to the filtrate and the organic layer was extracted with AcOEt (x3). All the organic layers were washed with aq. std. NaHCO<sub>3</sub> dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 19:1) to obtain methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate as a yellow oil (13.3 g, 60 mmol, 93 %).



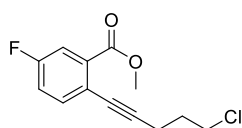
**Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate 8a**

Following the general procedure F **8a** was obtained as a yellow oil (13.3 g, 60 mmol, 93 %) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-bromobenzoate (9 mL, 64 mmol), 5-chloropent-1-yne (10.6 mL, 95.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.898 g, 1.28 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.718 g, 2.56 mmol), CuI (0.49 g, 2.56 mmol) and Et<sub>3</sub>N (256 mL). R<sub>f</sub> = 0.6 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (app d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.50 (app d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.42 (app t, *J* = 7.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.31 (app t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.08 (app p, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.3 (C=O), 134.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.5 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 132.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 94.1 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 80.8 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 31.9 (C-CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2264 (C≡C), 1726 (C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 174 (100, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 159 (21, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 115 (21, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl).



Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-4-fluorobenzoate **8b**

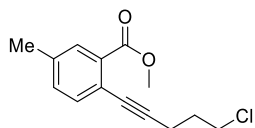
Following the general procedure F **8b** was obtained as a yellow oil (5.28 g, 20.75 mmol, 97 %) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-bromo-4-fluorobenzoate (5 g, 21.46 mmol), 5-chloropent-1-yne (3.5 mL, 32.18 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.301 g, 0.429 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.240 g, 0.858 mmol), CuI (0.163 g, 0.858 mmol) and Et<sub>3</sub>N (86 mL). R<sub>f</sub> = 0.6 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 (ddd, *J* = 8.8, 7.9, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.11 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7 (C=O), 164.2 (d, *J* = 253.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 132.8 (d, *J* = 9.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 126.8 (d, *J* = 10.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 120.9 (d, *J* = 23.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 114.9 (d, *J* = 21.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 95.1 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 79.3 (d, *J* = 2.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C≡C), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 31.2 (C-CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.62. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2232 (C≡C), 1730 (C=O), 1604 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1575 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 219 (M<sup>+</sup>-Cl, 5), 192 (100, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 161 (14, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-Cl).



Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-5-fluorobenzoate **8c**

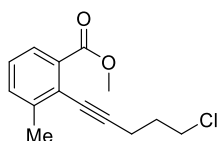
Following the general procedure F **8c** was obtained as a yellow oil (0.98 g, 3.83 mmol, 94%) by FC (PE:EtOAc 8:2) starting from methyl 2-bromo-5-fluorobenzoate (0.60 mL, 4.05 mmol), 5-chloropent-1-yne (0.65 mL, 6.15 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.06 g, 0.08 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.05 g, 0.17 mmol), CuI (0.03 g, 0.17 mmol) and Et<sub>3</sub>N (16 mL). R<sub>f</sub> = 0.54 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.60 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.15 (ddd, *J* = 8.6, 7.8, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.08 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 165.7 (d, *J* = 2.5 Hz, C=O), 161.4 (d, *J* = 249.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 136.15 (d, *J* = 7.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 133.9 (d, *J* = 7.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 120.4 (d, *J* = 3.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 119.2 (d, *J* = 21.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 117.4 (d, *J* = 24.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 93.4 (d, *J* = 1.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C≡C), 79.32 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 52.55 (CH<sub>3</sub>), 43.84 (CH<sub>2</sub>Cl), 31.46 (CCH<sub>2</sub>), 17.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -111.4. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2257 (C≡C), 1734 (C=O). **MS** (IE) *m/z* (%): 192 (100, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl).





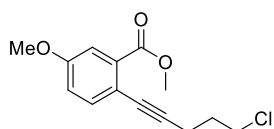
Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-5-methylbenzoate **8d**

Following the general procedure F **8d** was obtained as a pail yellow oil (1.09 g, 4.36 mmol, 94 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from methyl 2-bromo-5-methylbenzoate (1.08 g, 4.65 mmol), 5-chloro-1-pentyne (0.8 mL, 6.96 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (63 mg, 0.09 mmol), PCy<sub>3</sub> (52 mg, 0.18 mmol), CuI (17 mg, 0.18 mmol) and Et<sub>3</sub>N (18 mL). R<sub>f</sub> = 0.56 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (dd, *J* = 1.2, 0.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Cl), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.10 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9 (C=O), 137.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 92.5 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 80.2 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>-Cl), 31.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.1 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.2 (C-CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2221 (C≡C), 1728 (C=O), 1608 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1559 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 188.1 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Cl, 100), 115 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 24).



Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-3-methylbenzoate **8e**

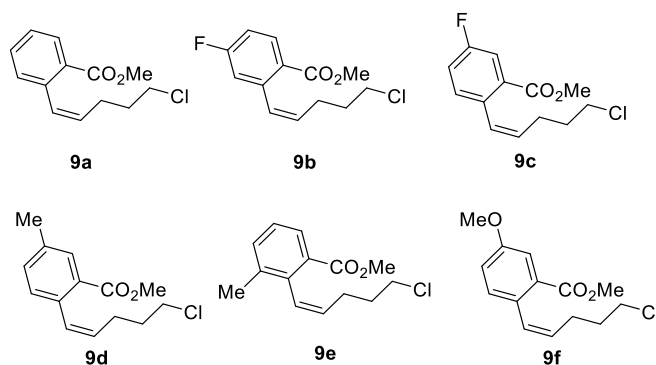
Following the general procedure F **8e** was obtained as a yellow oil (4.14 g, 16.2 mmol, 76 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from methyl 2-bromo-3-methylbenzoate (5 g, 21.83 mmol), 5-chloropent-1-yne (3.6 mL, 32.74 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.306 g, 0.437 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.245 g, 0.873 mmol), CuI (0.166 g, 0.873 mmol) and Et<sub>3</sub>N (87 mL). R<sub>f</sub> = 0.6 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.37 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.12 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4 (C=O), 141.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 98.4 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 78.4 (C<sub>Arom</sub>-C≡C), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>-Cl), 31.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.3 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.3 (C-CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2227 (C≡C), 1727 (C=O), 1592 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1574 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 250.1 (M<sup>+</sup>, 0.9), 215.1 (M<sup>+</sup>-Cl, 5), 188.1 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 100).



### Methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-5-methoxybenzoate **8f**

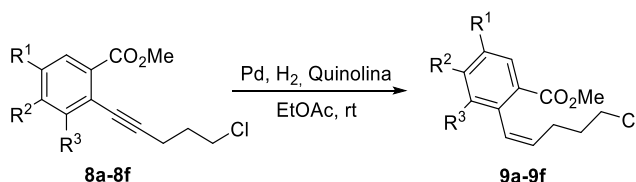
Following the general procedure F, **8f** was obtained as an orange oil (4.929 g, 18.48 mmol, 91 %) by FC (PE:EtOAc 1:0 to 95:05) starting from methyl 2-bromo-5-methoxybenzoate (5.00 g, 20.40 mmol), 5-chloro-1-pentyn (3.24 mL, 3.138 g, 30.60 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.286 g, 0.408 mmol, 2 mol%), PCy<sub>3</sub> (0.229 g, 0.816 mmol), CuI (0.155 g, 0.816 mmol) and Et<sub>3</sub>N (82 mL). R<sub>f</sub> = 0.26 (PE:EtOAc 95:05). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.96 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.64 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.06 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8 (C=O), 158.8 (C<sub>Arom</sub>-O), 135.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 118.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 116.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 114.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 91.6 (C≡C), 80.0 (C≡C), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>Cl), 31.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 17.3 (C-CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2952 (C-H st), 2193 (C≡C st), 2225 (C≡C st), 1727 (C=O st), 1288 (CO-O st as), 1223 (O-C-C st as). MS (EI) *m/z* (%): 268.1 (32), 267.0 (37), 266.1 (M<sup>+</sup>, 100), 229.0 (9).

### 3.1.2. Synthesis of methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **9a-9f**.



Scheme 4.14. Methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **9a-9f**.

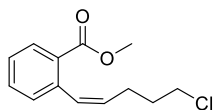
**9a, 9c-9f** was prepared according to the general procedure G.



**Scheme 4.15.** Synthesis of methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **9a-9f**.

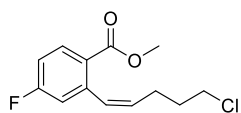
General procedure G for the synthesis of methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate derivatives.

To a two-necked bottom flask equipped with a stirring bar and H<sub>2</sub> balloon with methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate (3 g, 12.7 mmol) in EtOAc (127 mL) and quinoline (0.6 mL, 5 mmol), Pd on CaCO<sub>3</sub> (1.06 g, 0.5 mmol, 8 mol%) was added. The air flask was evacuated under vacuum and backfilled with hydrogen three times and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature under hydrogen atmosphere (balloon pressure) until full consumption of starting material, 1 h as judged by thin layer chromatography. The reaction mixture was filter through a plug of Celite® and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 19:1) to obtain methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate as a yellow oil (3 g, 12.5 mmol, 91 %)



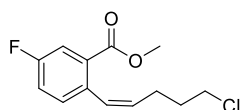
**Methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate **9a****

Following the general procedure G **9a** was obtained as a yellow oil (3 g, 11.6 mmol, 91 %) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)benzoate **8a** (3 g, 12.7 mmol), quinoline (0.12 mL, 1.02 mmol, 8 mol %) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (1.35 g, 0.63 mmol, 5 mol %). R<sub>f</sub> = 0.62 (PE:EtOAc). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.48 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.30 (app dd, *J* = 16.7, 7.6 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.67 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.27 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.92 – 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.1 (C=O), 139.4 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 132.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.0 (PhCH=CH), 131.0 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>Cl), 33.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 26.1 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1720 (C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 238 (M<sup>+</sup>, 11), 161 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl-CH<sub>3</sub>, 100), 128 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Cl-CO<sub>2</sub>Me, 35), 115 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl-CO<sub>2</sub>Me, 68).



Methyl (Z)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **9b**

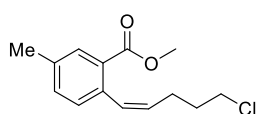
Hydrogenator flask containing 2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **8b** (4.43 g, 17.25 mmol), quinoline (0.17 mL, 1.38 mmol) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (3.6 g, 1.7 mmol) in EtOAc (173 mL) was evacuated and backfilled with hydrogen three times and the reaction mixture was allowed to shake in the hydrogenator at 2.5 atm pressure of hydrogen until full consumption of starting material, 2 h as judged by TLC. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite® and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 19:1) to obtain methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate as a yellow oil (4.16 g, 16.22 mmol, 94 %). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.07 – 6.96 (m, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 6.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.72 (dt, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.31 (app qd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5 (C=O), 164.3 (d, *J* = 253.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 141.9 (d, *J* = 8.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 133.1 (d, *J* = 9.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 130.4 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 129.6 (d, *J* = 1.5 Hz, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 125.3 (d, *J* = 3.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 117.5 (d, *J* = 21.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 113.8 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>Cl), 32.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.16. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1721 (C=O), 1605 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1577 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 188 (M<sup>+</sup>-MeOH-Cl, 61), 160 (M<sup>+</sup>-MeOH-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 100).



Methyl (Z)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5-fluorobenzoate **9c**

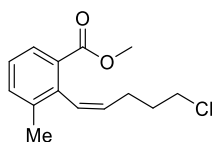
Following the general procedure G **9c** was obtained as a yellow oil (0.76 g, 2.97 mmol, 81%) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5-fluorobenzoate **8c** (0.94 g, 3.68 mmol), quinoline (0.036 mL, 0.29 mmol) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (0.39 g, 0.18 mmol). *R<sub>f</sub>* = 0.60 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer resonances,) δ (ppm): 7.73 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.64\* (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.57\* (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.42 – 7.22 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H y C<sub>Arom</sub>-H), 7.20\* (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 6.09\* (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.75 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.99\* (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.69\* (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.49\* (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.33 (qd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.05\* (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer resonances,) δ (ppm): 166.8\* (d, *J* = 2.6 Hz, C=O), 166.4 (d, *J* = 2.8 Hz, C=O), 161.4\* (d, *J* = 247.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 161.3 (d, *J* = 247.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 135.8\* (d, *J* = 3.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 135.0 (d, *J* = 3.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 132.5 (d, *J* = 7.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 130.9 (d, *J* = 7.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-C),

130.2 (CH=CH), 129.6 (CH=CH), 129.3\* (d,  $J = 7.5$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.2\* (CH=CH), 119.4\* (d,  $J = 21.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 118.9 (d,  $J = 21.1$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.5\* (d,  $J = 23.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.4 (d,  $J = 23.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 116.9\* (CH=CH), 52.4\*(CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 45.1\* (CH<sub>2</sub>Cl), 44.4 (CH<sub>2</sub>Cl), 33.7\* (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.9\* (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.5 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer resonances,)  $\delta$  (ppm): -114.7, -116.7\*. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1728 (st C=O), 1607 (CH=CH), 1205 (st C=O). **EM** (EI)  $m/z$  (abundancia relativa): 256 (M<sup>+</sup>, 15), 179 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl, 100).



Methyl (Z)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5-methylbenzoate **9d**

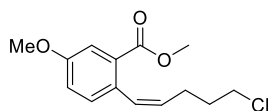
Following the general procedure G **9d** was obtained as a yellow oil (1.02 g; 4.02 mmol, 92 %) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-5-methylbenzoate **8d** (1.1 g, 4.374 mmol), quinoline (0.05 mL, 0.35 mmol; 8 mol %) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (0.927 g, 0.44 mmol; 10 mol %). R<sub>f</sub> = 0.62 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (s, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.81 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=CH}}$ ), 5.57 (dt,  $J = 11.5, 7.4$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=CH}}$ ), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.31 (s, 3H,  $C_{\text{Arom-CH}_3}$ ), 2.19 (app qd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.84 – 1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.7 (C=O), 136.6 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 135.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 132.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.0 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 51.8 ( $C_{\text{Arom-CH}_3}$ ), 44.4 (CH<sub>2</sub>-Cl), 32.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.5 ( $C_{\text{Arom-CH}_3}$ ), 20.9 (C=C-CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1727 (C=O), 1610 ( $C_{\text{Arom-C}_{\text{Arom}}}$ ), 1560 ( $C_{\text{Arom-C}_{\text{Arom}}}$ ). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 251.1 (M<sup>+</sup>, 64), 171.1 (M<sup>+</sup>-MeOH-CH<sub>3</sub>Cl, 47), 128.0 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 100)



Methyl (Z)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-3-methylbenzoate **9e**

Following the general procedure G **9e** was obtained as a yellow oil (1.90 g; 7.5 mmol, 98 %) by FC (PE:EtOAc 19:1) starting from methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-3-methylbenzoate **8e** (1.929 g, 7.69 mmol), quinoline (0.07 mL, 0.6 mmol, 8 mol %) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (1.59 g, 0.75 mmol, 10 mol %). R<sub>f</sub> = 0.61 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.26 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.13 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.54 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=CH}}$ ), 5.59 (dt,  $J = 11.3, 7.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=CH}}$ ), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.17 (s, 3H,  $C_{\text{Arom-CH}_3}$ ), 1.83 (app. qd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.5 (C=O), 137.3 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 137.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.1 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 130.0 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.1 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>-Cl), 31.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 20.2 ( $C_{\text{Arom-CH}_3}$ )

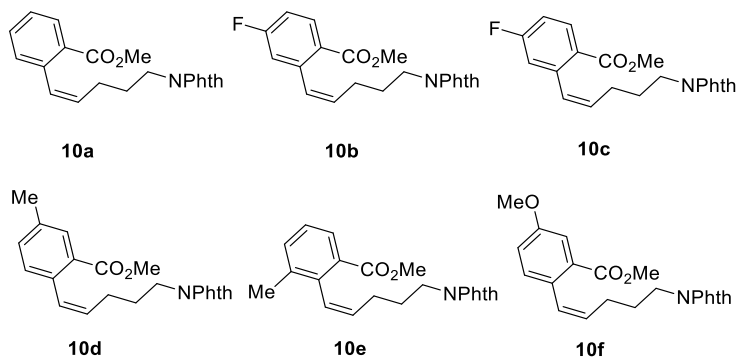
CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2232 (C≡C), 1730 (C=O), 1605 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1568 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). MS (EI) m/z (%): 252.1 (M<sup>+</sup>, 13), 175.1 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 100), 115.1 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 41).



Methyl (*Z*)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **9f**

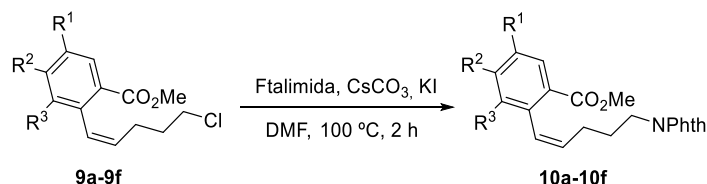
Following the general procedure G, **9f** was obtained as a yellow oil (2.90 g, 10.85 mmol, 55%) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from methyl 2-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-5-methoxybenzoate **8f** (5.24 g, 19.66 mmol), quinoline (0.187 mL, 1.573 mmol, 8 mol %) and Pd on CaCO<sub>3</sub> (2.09 g, 0.983 mmol, 5 mol%) in AcOEt (197 mL). R<sub>f</sub>= 0.50 (PE:EtOAc 9:1) R<sub>f</sub>= 0.50 (PE:EtOAc 9:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.86 (dt, *J* = 11.4, 1.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 5.63 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 2.28 (qd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.92 – 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.5 (C=O), 158.3 (C<sub>Arom</sub>), 131.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.3 (C<sub>Arom</sub>), 130.3 (C<sub>Arom</sub>), 130.0 (CH=CH), 129.2 (CH=CH), 118.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>Cl), 32.7 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1721 (C=O st), 1285 (CO-O st as), 1222 (O-C-C st as). MS (EI) m/z (%): 270.1 (27), 269.1 (27), 268.1 (M<sup>+</sup>, 100), 267.0 (16), 252.0 (M<sup>+</sup> – O, 16), 233.0 (M<sup>+</sup> – Cl, 11), 232.0 (20).

### 3.1.3. Synthesis of methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, 10a-10f.



**Scheme 4.16.** (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, 10a-10f.

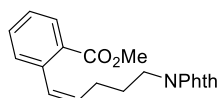
**10a-10f** were synthesized following the general procedure H.



**Scheme 4.17.** Synthesis of (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **10a-10f**.

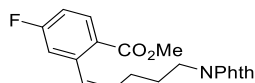
General procedure H for the synthesis of (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate derivatives.

An oven-dried two necked bottom flask provided with a condenser and a magnetic bar with a suspension of methyl (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate (2.9 g, 12.2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.73 g, 26.8 mmol), phthalimide (2.69 g, 18.3 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (70 mL) under Ar atmosphere was heated at 100 °C for 2 h. Then, the reaction mixture was let cool down to room temperature and water (100 mL) and EtOAc (50 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 25 mL), washed with H<sub>2</sub>O (2 x 75 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified with silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 9:1 to PE:EtOAc 8:2) to obtain the product as a white solid (3.7 g, 10.6 mmol, 87 %).



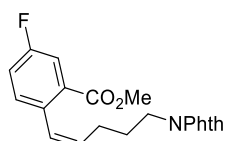
(Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate derivatives **10a**

Following the general procedure H **10a** as obtained as a white solid (3.7 g, 10.6 mmol, 87 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to PE:EtOAc 8:2) starting from (Z)-2-(2-(5-chloropent-1-en-1-yl)benzoate **9a** (2.9 g, 12.2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.73 g, 26.8 mmol), phthalimide (2.69 g, 18.3 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (70 mL) R<sub>f</sub> = 0.5 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 69-71 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, 2x C<sub>Arom</sub>-H), 7.68 (dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, 2H, 2x C<sub>Arom</sub>-H), 7.40 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.29 – 7.19 (m, 2H, 2x C<sub>Arom</sub>-H), 6.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 5.72 (dt, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 – 3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.23 – 2.09 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.83 – 1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.9 (2xC=O), 168.2 (2xN-C=O), 139.3 (2xC<sub>Arom</sub>-C), 134.4 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 132.7 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 132.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.0 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 130.8 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 130.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.8 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>N), 29.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1771 (O=C-N-C=O), 1708 (C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 317 (M<sup>+</sup>-MeOH, 37), 170 (M<sup>+</sup>-MeOH-Fhth, 100)



Methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **10b**

Following the general procedure H **10b** as obtained as a white solid (5.17 g, 14.1 mmol, 82 %) by FC (PE EtOAc 9:1 to PE EtOAc 8:2) starting from (*Z*)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **9b** (4.43 g, 17.25 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.4 g, 37.9 mmol), phthalimide (3.05 g, 20.7 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (86 mL) R<sub>f</sub> = 0.34 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 74-76 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.83 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 – 6.91 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 5.78 (dt, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 3.87 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 3.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.80 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2 (2x C<sub>Phth</sub>O), 166.6 (CO<sub>2</sub>Me), 164.2 (d, *J* = 253.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 141.8 (d, *J* = 8.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 133.8 (2x C<sub>Arom</sub>-H), 133.1 (d, *J* = 9.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 132.0 (2x C<sub>Arom</sub>-C), 131.0 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 129.0 (d, *J* = 1.3 Hz, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 125.3 (d, *J* = 3.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 123.1 (2x C<sub>Arom</sub>-H), 117.4 (d, *J* = 21.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 113.8 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>N), 28.4 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.14. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1770 (O=C-N-C=O), 1707 (C=O), 1607 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1577 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 317 (M<sup>+</sup>-MeOH, 45), 170 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH-Fhth, 100)

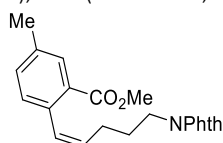


Methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-fluorobenzoate **10c**

Following the general procedure H **10c** as obtained as a white solid (0.77 g, 2.09 mmol, 79%) by FC (PE EtOAc 9:1 to PE EtOAc 8:2) starting from (*Z*)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **9c** (0.68 g, 2.65 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.89 g, 5.82 mmol), phthalimide (0.58 g, 3.97 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (15 mL) R<sub>f</sub> = 0.30 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 73-75 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer) δ (ppm): 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.63 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.52 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.45\* (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39\* (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.07 (td, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 6.01\* (dt, *J* = 15.7, 6.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 5.67 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 3.83\* (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70\* (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.35 – 2.20\* (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.08 (qd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.84\* (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.73 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer) δ (ppm): 168.3\* (2x C<sub>Phth</sub>O), 168.2 (2x C<sub>Phth</sub>O), 166.6\* (d, *J* = 2.6 Hz, C=O), 166.2 (d, *J* = 2.7 Hz, C=O), 161.1\* (d, *J* = 245.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 161.0 (d, *J* = 246.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 135.6\* (d, *J* = 3.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 134.7 (d, *J* = 3.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 133.8

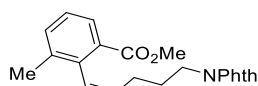


(C<sub>Arom</sub>-H), 132.2 (d, *J* = 7.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 132.1\* (C<sub>Arom</sub>-H), 132.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.8 (d, *J* = 7.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 130.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.3\* (d, *J* = 7.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 129.1\* (C<sub>Arom</sub>-C), 129.0\* (d, *J* = 7.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4\* (C<sub>Arom</sub>-H), 123.1 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 119.1\* (d, *J* = 21.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 118.6 (d, *J* = 21.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 117.2 (d, *J* = 23.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 116.8\* (d, *J* = 23.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 52.2\* (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>N), 30.4\* (CH<sub>2</sub>N), 28.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.9\* (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.6 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer) δ (ppm): -114.8, -115.2\*. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1770 (O=C=O), 1706 (O=C-N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 367 (M<sup>+</sup>, 1), 335 (M<sup>+</sup>-MeOH, 31), 188 (M<sup>+</sup>-MeOH-Fhth, 100), 133 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Fhth, 57).



Methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-methylbenzoate **10d**.

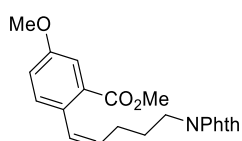
Following the general procedure H **10d** as obtained as a white solid (1.576 g, 4.34 mmol, 92 %) by FC (PE EtOAc 9:1 to PE EtOAc 8:2) starting from (*Z*)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **9d** (1.95 g, 4.712 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.38 g, 10.37 mmol), phthalimide (1.04 g, 7.07 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (24 mL) R<sub>f</sub> = 0.75 (PE:EtOAc 7:3). **M.p.**: 92–94 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.71 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 7.23 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.71 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.36 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.19 (app qd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.79 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3 (2 x C<sub>Phth</sub>O), 167.8 (CO<sub>2</sub>Me), 136.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>N), 28.6 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.9 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1771 (O=C-N-C=O), 1707 (C=O), 1609 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1576 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 331.1 (M<sup>+</sup>-MeOH, 40), 184.1 (M<sup>+</sup>-MeOH-Fhth, 61).



Methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-3-methylbenzoate **10e**

Following the general procedure H **10e** as obtained as a white solid (2.13 g, 5.86 mmol, 77 %) by FC (PE EtOAc 9:1 to PE EtOAc 8:2) starting from (*Z*)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **9e** (1.9 g, 7.5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.5 g, 16.72 mmol), phthalimide (1.7 g, 11.4 mmol) and KI in catalytic amounts in DMF (38 mL) R<sub>f</sub> = 0.38 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 89–90 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.76 (dt, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-

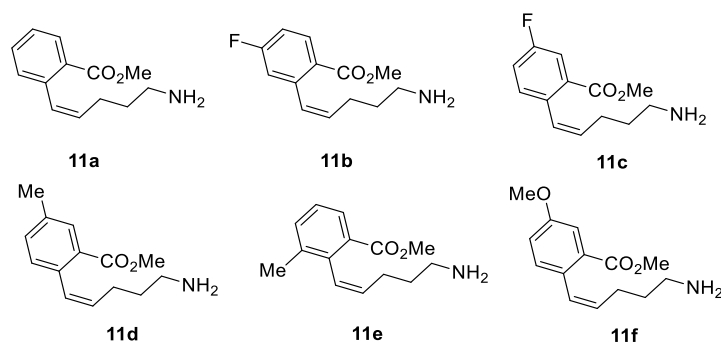
CH=CH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (t, *J* = 7.5, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.25 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.84 (q, *J* = 7.5, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.68 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7 (CO<sub>2</sub>Me), 168.2 (2 x C<sub>Phth</sub>O), 137.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.1 (2 x C<sub>Arom</sub>-C), 131.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>N), 27.9 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.2 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1771 (O=C-N-C=O), 1709 (C=O), 1605 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1593 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). MS (EI) *m/z* (%): 331.1 (M<sup>+</sup>-MeOH, 29), 188 (M<sup>+</sup>-Fhth-MeOH, 2)



Methyl (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **10f**

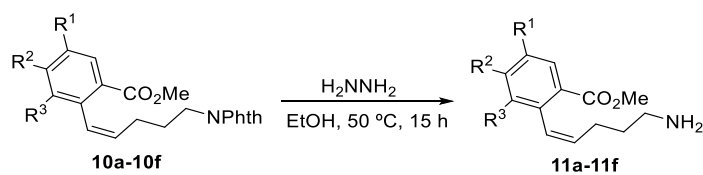
Following the general procedure H, **10f** was obtained as a thick white oil (3.57 g, 10.24 mmol, 94%) by FC (PE:EtOAc 9:1 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl (Z)-2-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **9f** (2.91 g, 10.85 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.77 g, 23.87 mmol), phthalimide (2.394 g, 16.275 mmol) and KI (0.02 g, 0.109 mmol) in DMF (55 mL). R<sub>f</sub> = 0.47 (PE:EtOAc 7:3). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 – 7.77 (m, 2H, 2x C<sub>Arom</sub>-H), 7.72 – 7.65 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.80 (dt, *J* = 11.6, 1.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.66 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.16 (dq, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.82 – 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.4 (2 x C=O), 167.6 (CO<sub>2</sub>Me), 158.2 (C<sub>Arom</sub>), 134.0 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 132.2 (2 x C<sub>Arom</sub>), 131.9 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 131.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.7 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 129.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.3 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 118.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>N), 28.7 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1708 (C=O st), 1285 (CO-O st as), 1222 (O-C-C st as). MS (EI) *m/z* (%): 381.1 (11), 380.1 (45), 379.1 (M<sup>+</sup>, 100), 378.1 (55), 377.1 (27), 348.0 (14), 347.1 (18).

### 3.1.4. Synthesis of methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **11a-11f**.



**Figure 4.9.** (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **11a-11f**.

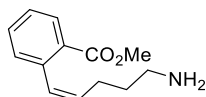
**11a-11f** were synthesized following the general procedure I.



**Scheme 4.18.** Synthesis of (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate derivatives, **11a-11f**.

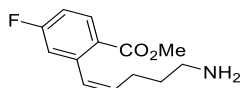
#### General procedure I for the synthesis of methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate derivatives.

A round-bottom flask equipped with a magnetic bar was provided with (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate (3.55 g, 10.2 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 1.4 mL, 28.6 mmol) in EtOH (51 mL). The reaction mixture was heated at 50 °C for 2 h. Then, the reaction mixture was let cool down to room temperature and was filtered through a plug of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and 1 M HCl (50 mL) was added, the aqueous layer was washed with EtOAc (3x25 mL), basified with 4 M NaOH to pH9 and extracted with DCM (4 x 25 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum to obtain methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate as a yellow oil (1.66 g, 7.5 mmol, 74 %).



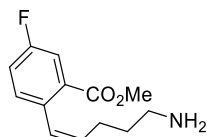
Methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate **11a**

Following the general procedure I **11a** was obtained as a yellow oil (1.66 g, 7.5 mmol, 74 %) by acid-basic extraction starting from (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)benzoate **10a** (3.55 g, 10.2 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 1.4 mL, 28.6 mmol) in EtOH (51 mL). Rf = 0.2 (MeOH). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (app d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.45 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.33-7.24 (m, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 6.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.70 (dt, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.19 – 2.09 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.1 (C=O), 139.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.1 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 130.8 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>N), 32.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1719 (C=O), 1636 (N-H). **MS** (EI) *m/z* (%): 219 (M<sup>+</sup>, 10), 202 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>, 59), 161 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 47), 115 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 100).



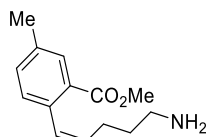
Methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **11b**

Following the general procedure I **11b** was obtained as a yellow oil (2.5 g, 10.58 mmol, 76 %) by acid-basic extraction starting from methyl (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **10b** (5.17 g, 14.0 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 2.8 mL, 42 mmol) in EtOH (70 mL). Rf = 0.2 (MeOH). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 – 7.93 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 6.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.73 (dt, *J* = 11.6, 7.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.85 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.17 (app qd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.55 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5 (C=O), 164.2 (d, *J* = 253.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 142.0 (d, *J* = 8.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 133.0 (d, *J* = 9.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 132.1 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 128.4 (d, *J* = 1.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 125.3 (d, *J* = 3.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 117.5 (d, *J* = 21.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 113.7 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>N), 33.3 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.30. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1720 (C=O), 1604 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1577 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) *m/z* (%): 237.3 (M<sup>+</sup>, 8), 221.1 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>, 6), 205 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 40), 133 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 100)



Methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-5-fluorobenzoate **11c**

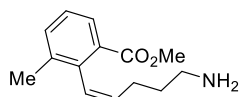
Following the general procedure I **11c** was obtained as a yellow oil in 88:12 *cis:trans* ratio (0.30 g, 1.27 mmol, 67%) by acid-basic extraction starting from methyl (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-fluorobenzoate **10c** (0.70 g, 1.91 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 0.33 mL, 5.34 mmol) in EtOH (9.6 mL). *R<sub>f</sub>* = 0.2 (MeOH). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): \* indicates *trans* diastereoisomer)  $\delta$  (ppm): 7.63 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.55\* (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.40\* (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.25 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.17 (td, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.10\* (dt, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 6.05\* (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>CH=CH), 5.71 (dt, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.89\* (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.91\* (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.71 - 2.63 (s.a., 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.28\* (qd, *J* = 7.2, 1.02 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.13 (qd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.84\* (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.54 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44-1.36 (bs., 4H, 2xNH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.5 (d, *J* = 2.7 Hz, C=O), 161.0 (d, *J* = 246.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 135.0 (d, *J* = 3.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 132.4 (d, *J* = 7.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 131.7 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 130.8 (d, *J* = 7.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 128.2 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 118.7 (d, *J* = 21.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 117.2 (d, *J* = 23.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>N), 33.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F-RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>; \* indicates *trans* diastereoisomer)  $\delta$  (ppm): -114.9, -116.9\*. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1726 (st C=O), 1639 ( $\delta$  N-H), 1206 (st C-O), 1067 (st C-N). **MS** (EI) *m/z* (%): 237 (M<sup>+</sup>, 10).



Methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-5-methylbenzoate **11d**

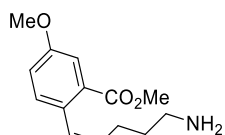
Following the general procedure I **11d** was obtained as a yellow oil (0.612 g, 2.62 mmol, 60 %) by acid-basic extraction starting from methyl (Z)-2-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-methylbenzoate **10d** (1.576 g, 4.337 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 0.84 mL, 13.01 mmol) in EtOH (22 mL). *R<sub>f</sub>* = 0.2 (MeOH). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.78 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.65 (dt, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.33 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.13 (qd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.50 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.8 (C=O), 150.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>N), 33.7 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.9 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1718 (C=O), 1637 (N-H), 1610 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1594 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI)

m/z (%): 216.1 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub>, 13), 201.1 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 32), 173.1 ( $M^+$ -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 13), 128 ( $M^+$ -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, 100).



Methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-3-methylbenzoate **11e**

Following the general procedure I **11e** was obtained as a yellow oil (0.65 g, 2.786 mmol, 48 %) by acid-basic extraction starting from methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-3-methylbenzoate **10e** (2.13 g, 5.86 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 1.2 mL, 17.58 mmol) in EtOH (29 mL). Rf = 0.2 (MeOH). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.70 (dt, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.25 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79 (qd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.43 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.31 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8 (CO<sub>2</sub>Me), 137.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>N), 33.0 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.3 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1720 (C=O), 1637 (N-H), 1604 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>), 1577 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub>). **MS** (EI) m/z (%): 201.1 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 43), 175.0 ( $M^+$ -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 49), 115 ( $M^+$ -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, 100).



Methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **11f**

Following the general procedure I, **11f** was obtained as yellow oil (1.81 g, 7.26 mmol, 71%) by FC (EtOAc to EtOAc: MeOH 6:4 to EtOAc: MeOH 6:4 + 1% NH<sub>3</sub>) starting from methyl (*Z*)-2-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **10f** (3.58 g, 10.24 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 1.8 mL, 28.7 mmol) in EtOH (52 mL), Rf = 0.06 (EtOAc). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.94 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.71 (dd, *J* = 11.5, 1.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.57 (dt, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.58 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.08 (qd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.47 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.6 (C=O), 158.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.8 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.9 (C<sub>Arom</sub>CH=CH), 118.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>N), 33.5 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1719 (C=O st), 1604 (C=C st), 1283 (CO-O st as), 1219 (O-C-C st as). **MS** (EI) m/z (%): 267.8 (38), 250.1 (MH<sup>+</sup>, 100), 195.0 (91), 96.2 (33).

### 3.1.5. Synthesis of (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one derivatives, 7a-7f.

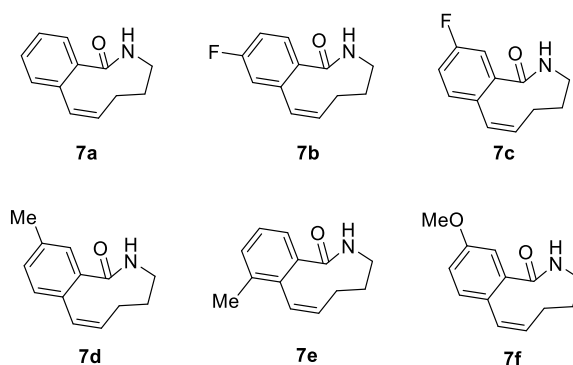
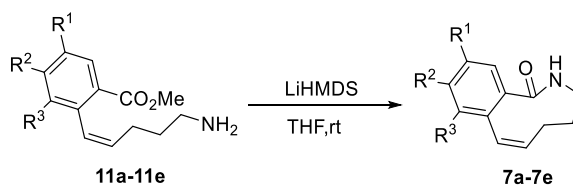


Figure 4.10. (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one derivatives, 7a-7f.

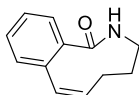
7a-7f were synthesized following the general procedure J.



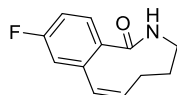
Scheme 4.19. Synthesis of (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one derivatives, 7a-7f.

General procedure J for the synthesis of (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one derivatives.

To an oven dried two necked bottom flask provided with a magnetic bar with methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate (0.5 g, 2.3 mmol) in dry THF (115 mL) under Ar atmosphere, LiHMDS 1M in THF (6.9 mL, 6.9 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction was let stirring at room temperature and monitored by TLC if it was necessary 3 more equiv. of LiHMDS were added to finish the reaction. Once the SM was consumed, MeOH (xx mL) was added, and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in DCM and filtrated by Celite®. The filtrated was concentrated under vacuum and purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) to obtain (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one as a white solid (0.21 g, 1.1 mmol, 50 %).

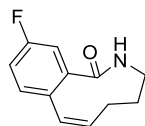
**(Z)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azonin-1-one 7a**

Following the general procedure J **7a** was obtained as a white solid (0.21 g, 1.1 mmol, 50 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)benzoate **11a** (0.5 g, 2.3 mmol), LiHMDS (6.9 mL, 6.9 mmol) in THF (115 mL). R<sub>f</sub> = 0.4 (PE:EtOAc 7:3). **M.p.**: 183-186 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40 – 7.30 (m, 3H, 3x<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 6.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 6.00 (br s + dt, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 2H, NH, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 3.18 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.98 (br s, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.8 (C=O), 136.1 (2x<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-C), 134.1 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 128.7 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 128.6 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 128.2 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 127.2 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-C), 125.8 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 125.1 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 45.3 (CH<sub>2</sub>N), 29.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3287 (N-H), 1646 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 187 (M<sup>+</sup>, 60), 158 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 100) **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO+H]<sup>+</sup>: 202.1232 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 202.1235.

**(Z)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azonin-1-one 7b**

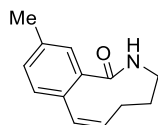
Following the general procedure J **7b** was obtained as a white solid (1.5 g, 7.3 mmol, 73 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **11b** (2.5 g, 10 mmol), LiHMDS (60 mL, 60 mmol) in THF (1500 mL). R<sub>f</sub> = 0.71 (MeOH). **M.p.**: 184-186 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 7.04 (tdd, *J* = 8.5, 2.6, 0.6 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 6.92 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 6.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 6.46 (s, 1H, CONH), 6.03 (dt, *J* = 10.8, 8.4 Hz, 1H, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>CH=CH), 3.20 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.01 (bs, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2 (C=O), 162.4 (d, *J* = 249.0 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-F), 138.7 (d, *J* = 8.2 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-C), 134.7 (<sub>C<sub>Arom</sub></sub>-CH=CH), 133.2 (d, *J* = 3.5 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-C), 127.5 (d, *J* = 1.5 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-CH=CH), 127.1 (d, *J* = 8.8 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 115.3 (d, *J* = 21.3 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 114.3 (d, *J* = 21.8 Hz, <sub>C<sub>Arom</sub></sub>-H), 45.3 (NHCH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>CH=CH). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -112.15. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3281 (N-H), 2929 (C-H), 1650 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 205.1 (M<sup>+</sup>, 62), 176.1 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FNO]<sup>+</sup>: 206.0981 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 206.0986.





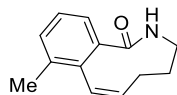
(Z)-10-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azonin-1-one **7c**

Following the general procedure J **7c** was obtained as a white solid (0.083 g, 0.40 mmol, 44%) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **11c** (0.22 g, 0.91 mmol), LiHMDS (2.7 mL, 2.7 mmol) in THF (130 mL). Rf = 0.32 (PE:EtOAc 7:3). **M.p.**: 175-178 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.18 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.08-7.04 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.55 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 6.02 (dt, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.22 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.97 (bs., 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.58-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.7 (C=O), 161.6 (d, *J* = 247.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 138.8 (d, *J* = 7.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 135.2 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 132.1 (d, *J* = 3.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 130.3 (d, *J* = 7.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 115.8 (d, *J* = 21.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 112.4 (d, *J* = 23.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 45.3 (CH<sub>2</sub>N), 29.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH=CHCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.54. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3187 (N-H), 1651 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 205 (M<sup>+</sup>, 83), 176 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FNO]<sup>+</sup>: 206.0981 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 206.0984.



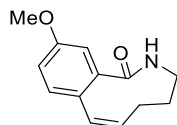
(Z)-10-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azonin-1-one **7d**

Following the general procedure J **7d** was obtained as a white solid (294 g, 1.46 mmol, 67%) by FC (PE:EtOAc 1:1 to EtOAc:MeOH 98:2) starting from methyl (Z)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-5-methylbenzoate **11d** (0.521 g, 2.23 mmol), LiHMDS (6.7 mL, 7.86 mmol) in THF (262 mL). Rf = 0.31 (EtOAc). **M.p.**: 173-175 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.97 (dd, *J* = 18.7, 8.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.24 (bs, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N), 3.06 (s, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N), 2.35 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 1H, CH=CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.86 (s, 1H, CH=CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.5 (C=O), 137.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 134.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 45.2 (CH<sub>2</sub>N), 29.1 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.9 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3276 (N-H), 2858 (C-H), 1644 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 201.1 (M<sup>+</sup>, 98), 172.1 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 99). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>: 202.1232 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 202.1237.



(*Z*)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7e**

Following the general procedure J **7e** was obtained as a white solid (0.454 g, 2.255 mmol, 86 %) by FC (PE:EtOAc 1:1 to EtOAc:MeOH 98:2) starting from methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-4-fluorobenzoate **11e** (0.610 g, 2.61 mmol), LiHMDS (8 mL, 7.84 mmol) in THF (260 mL). R<sub>f</sub>=0.30 (EtOAc). **M.p.**: 188-191 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 – 7.20 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.51 (bs + d, *J* = 10.8 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH + NH), 6.03 (dt, *J* = 10.8, 6.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.35 – 3.23 (dq, *J* = 14.7, 2.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N), 3.17 – 2.99 (m, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N), 2.23 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.16 (m, 1H, CH=CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.76 (m, 1H, CH=CHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.58 – 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4 (C=O), 137.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 122.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 45.2 (CH<sub>2</sub>N), 29.2 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 19.9 (C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3278 (N-H), 2853 (C-H), 1649 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 201.1 (M<sup>+</sup>, 77), 172.1 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 42). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>: 202.1232 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 202.1236.



(*Z*)-10-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7f**

Following the general procedure J, **7f** was obtained as a white solid (352.4 mg, 1.62 mmol, 43 %) by FC (PE:EtOAc 2:8) starting from methyl (*Z*)-2-(5-aminopent-1-en-1-yl)-5-methoxybenzoate **11f** (940 mg, 3.77 mmol), LiHMDS 1 M (18.8 mL, 18.8 mmol) in THF (754 mL) R<sub>f</sub>= 0.32 (PE:EtOAc 2:8). **M.p.**: 128-137 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.54 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 5.98 (dt, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42 – 3.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.27 – 1.85 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.7 (C=O), 158.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.6 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 114.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 110.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>N), 29.4 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3284 (N-H st), 3209 (N-H st), 1650 (C=O st). **MS** (EI) *m/z* (%): 217.1 (M<sup>+</sup>, 83), 188.0 (100), 160.0 (67), 115.0 (65), 89.0 (32), 62.9 (32). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 218.1176 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 218.1183.

### 3.2. Synthesis and characterization of products 13a-13f.

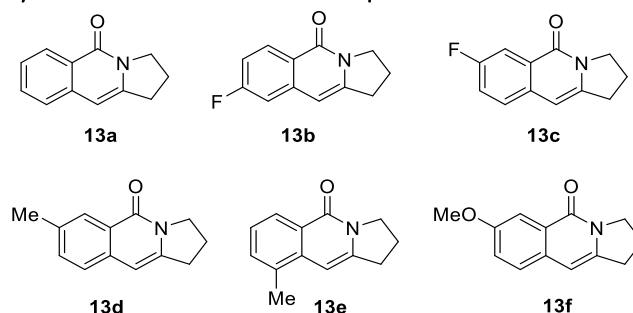
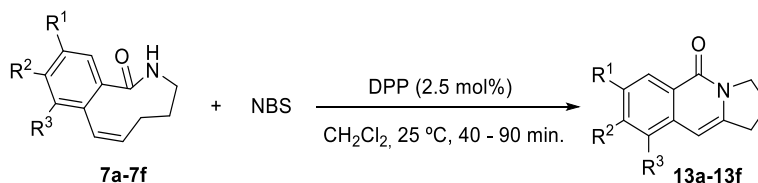


Figure 4.11. 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives, **13a-13f**.

**13a-13f** were synthesized following the general procedure K.



Scheme 4.20. Synthesis of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives, **13a-13f**.

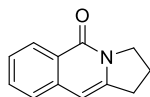
#### General procedure K for the synthesis of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives derivatives.

To reaction tube provided with a magnetic bar with (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one (20 mg, 0.108 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry dichloromethane (220  $\mu$ L) was added at 25  $^{\circ}$ C followed by the addition of *N*-bromosuccinimide (19 mg, 0.108 mmol). The reaction mixture was followed by TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH 98:2) when all starting material was consumed the solvent was evaporated under vacuum and  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) and std. aq. solution of  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) were added. The layers were separated, and aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 1 mL). All organic layers were washed with water (3 x 1 mL), brine (1 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1) to obtain 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one as a white solid (19 mg, 0.103 mmol).

#### General procedure L for the synthesis of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives derivatives.

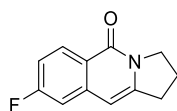
To reaction tube provided with a magnetic bar with (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one (20 mg, 0.108 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry dichloromethane (220  $\mu$ L) was added at 25  $^{\circ}$ C followed by the

addition of *N*-bromosuccinimide (19 mg, 0.108 mmol). The reaction mixture was followed by TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 98:2). Once the starting material was consumed, DBU (19.4 μg, 0.130 mmol) were added to the reaction mixture at 25 °C. The new reaction mixture was let stirring 16 h. Then, the solvent was evaporated under vacuum and Et<sub>2</sub>O (1 mL) and std. aq. solution of NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) were added. The layers were separated, and aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). All organic layers were washed with water (3 x 1 mL), brine (1 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) to obtain 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one as a white solid (19 mg, 0.103 mmol).



2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13a**

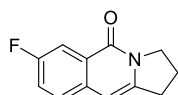
Following the general procedure KK **13a** was obtained as a white solid (19 mg, 0.103 mmol, 98 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7a** (20 mg, 0.107 mmol), NBS (19 mg, 0.108 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 μL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 102-105 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (dq, *J* = 8.03, 0.61 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 (dd, *J* = Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.34 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 4.15 – 4.06 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.02 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.20 – 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6 (C=O), 143.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 100.3 (C<sub>Arom</sub>-CH=CH), 47.9 (NCH<sub>2</sub>), 31.3 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2985 (C-H), 1657 (N-C=O), 1624 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 184.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>: 186.0919 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 186.0919.



8-fluoro-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13b**

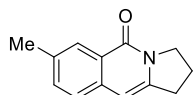
Following the general procedure K **13b** was obtained as a white solid (199 mg, 0.980 mmol, 98 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7b** (205 mg, 1 mmol), NBS (179.8 mg, 1.01 mmol), diphenyl phosphoric acid (6.3 mg; 0.025mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 146-149 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.02 – 6.91 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.21 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 4.05 (t, *J* = 7.2, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.97 (app td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.09 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7 (C=O), 162.2 (d, *J* = 189.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 145.3 (C<sub>Arom</sub>-CH=C), 140.3 (d, *J* = 10.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 130.4 (d, *J* = 10.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 121.3 (d, *J* = 1.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 114.2 (d, *J* = 23.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 110.2 (d, *J* = 21.8 Hz,

$C_{\text{Arom-H}}$ ), 99.8 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 48.0 (NCH<sub>2</sub>), 31.3 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 107.58. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2993 (C-H), 1659 (N-C=O), 1629 (C=C). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 202.1 (M<sup>+</sup>, 100) **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FNO]<sup>+</sup>: 204.0825 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 204.0827.



7-fluoro-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13c**

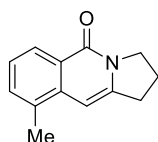
Following the general procedure K **13c** was obtained as a white solid (21.7 mg, 0.107 mmol, 68 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-10-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7c** (32 mg, 0.156 mmol), NBS (27.9 mg, 0.157 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (1.0 mg, 0.004 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (310  $\mu$ L). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 213-216 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.48 (dd,  $J = 8.5, 5.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.35 (td,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.43 (s, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 4.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>), 2.32 – 2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.8 (d,  $J = 245.7$  Hz, C=O), 160.7 (d,  $J = 3.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 143.1 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.7 (d,  $J = 1.9$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 127.7 (d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.1 (d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 120.8 (d,  $J = 23.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 112.3 (d,  $J = 22.6$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 99.8 ( $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 48.0 (NCH<sub>2</sub>), 31.0 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -115.02. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2992 (C-H), 1657 (N-C=O), 1626 (C=C). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 202.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO]<sup>+</sup>: 204.0825 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 204.0828.



7-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13d**

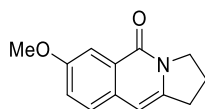
Following the general procedure K **13d** was obtained as a white solid (17.8 mg, 0.09 mmol, 79 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-10-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7d** (22.8 mg, 0.113 mmol), NBS (20.4 mg, 0.114 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230  $\mu$ L). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 112-113 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.21 – 8.14 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.41 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 4.14 (t,  $J = 7.33$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.08 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 2H, C=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 – 1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.5 ( $C_{\text{Arom-O}}$ ), 142.7 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 135.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 135.5 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 125.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 124.6 ( $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 100.2 ( $C_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 47.9 (NCH<sub>2</sub>), 31.1 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2963 (C-H), 1645 (N-C=O), 1624 (C=C). **MS** (EI)

m/z (%): 198.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>: 200.1075 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 200.1078.



9-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13e**

Following the general procedure L **13e** was obtained as a white solid (5.9 mg, 0.03 mmol, 26 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7e** (23 mg, 0.114 mmol), NBS (20.5 mg, 0.115 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 μL) and DBU (17 μL, 0.114 mmol). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 103-105 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.59 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 4.25 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>), 2.33 – 2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.8 (C=O), 143.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 125.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 97.0 (C<sub>Arom</sub>-CH=C), 48.0 (NCH<sub>2</sub>), 31.4 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2925 (C-H), 1653 (N-C=O), 1623 (C=C). **MS** (EI) m/z (%): 198.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>: 200.1075 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 200.1080.



7-methoxy-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one. **13f**

Following the general procedure L, **13f** was obtained as a white solid (4.4 mg, 0.0204 mmol, 41%) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt 1:1) starting from (*Z*)-10-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7f** (10.9 mg, 0.05 mmol), NBS (13.4 mg, 0.075 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.314 mg, 0.00125 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL) and DBU (15 μL, 0.1 mmol). Rf: 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt 1:1). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.40 (app s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 4.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.09 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, CH=CCH<sub>2</sub>), 2.21 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 161.4 (C=O), 158.1 (C<sub>Arom</sub>), 141.5 (C<sub>Arom</sub>CH=C), 132.5 (C<sub>Arom</sub>), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.8 (C<sub>Arom</sub>), 123.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 107.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 100.4 (C<sub>Arom</sub>CH=C), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>N), 31.1 (CH=CCH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2969 (C-H st), 1738 (C=O st), 1216 (C<sub>Arom</sub>-O-C st as). **MS** (EI) m/z (%): 217.1 (16), 216.1 (70), 215.1 (M<sup>+</sup>, 100), 213.9 (13). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 216.1019 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 216.1028.

### 3.3. Synthesis and characterization of products, 14a-14f.

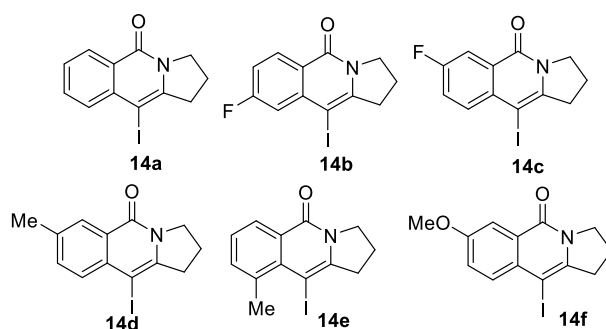
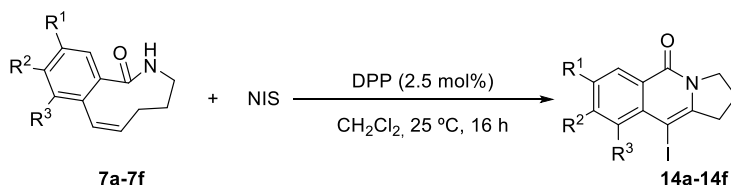


Figure 4.12. 10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives, 14a-14f.

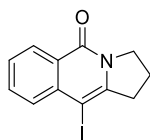
14a-14f were synthesized following the general procedure M.



Scheme 4.21. Synthesis of 10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives, 14a-14f.

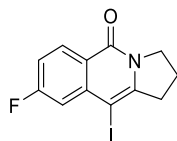
#### General procedure M for the synthesis of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one derivatives derivatives.

To reaction tube provided with a magnetic bar with (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one (27.4 mg, 0.145 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.9 mg, 0.004 mmol) in dry dichloromethane (290  $\mu$ L) was added at 25  $^{\circ}$ C followed by the addition of *N*-bromosuccinimide (98 mg, 0.434 mmol). The reaction mixture was followed by TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH 98:2) when all starting material was consumed the solvent was evaporated under vacuum and Et<sub>2</sub>O (1 mL) and std. aq. solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 mL) were added, the mixture was let stirring for 30 min. at room temperature. Then, the layers were separated, and aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). All organic layers were washed with water (3 x 1 mL), brine (1 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1) to obtain 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one as a pale yellow solid (38.6 mg, 0.124 mmol).



10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14a**

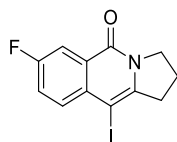
Following the general procedure M **14a** was obtained as a pale yellow solid (38.6 mg, 0.124 mmol, 86 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7a** (27.4 mg, 0.145 mmol), NIS (98 mg, 0.434 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.9 mg, 0.004 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (290 μL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 141-143 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.69 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.14 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.47 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.25 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9 (C=O), 146.7 (C=CCH<sub>2</sub>), 138.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 68.7 (C-I), 50.2 (CH<sub>2</sub>N), 37.5 (C=CCH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1638 (N-C=O), 1609 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 311.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>INO]<sup>+</sup>: 311.9885 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 311.9891.



8-fluoro-10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14b**

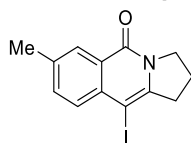
Following the general procedure M **14b** was obtained as a pale yellow solid (21.9 mg, 0.067 mmol, 86 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7b** (15.9 mg, 0.078 mmol), NIS (52.3 mg, 0.232 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.5 mg, 0.002 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 μL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 165-167 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.45 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.15 (ddd, *J* = 8.9, 8.0, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.43 – 4.29 (t, *J* = 7.45 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.27 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9 (d, *J* = 252.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 160.2 (C=O), 148.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.9 (d, *J* = 10.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 131.0 (d, *J* = 10.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 121.5 (d, *J* = 1.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 115.1 (d, *J* = 23.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 114.9 (d, *J* = 24.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 67.2 (d, *J* = 3.1 Hz, C-I), 50.3 (N-CH<sub>2</sub>), 37.7 (C-CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -105.34. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1635 (N-C=O), 1607 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 328.8 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 329.9791 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 329.9792.





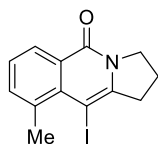
7-fluoro-10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14c**

Following the general procedure M **14c** was obtained as a pale yellow solid (18 mg, 0.055 mmol, 81 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-10-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7c** (13.8 mg, 0.067 mmol), NIS (45.4 mg, 0.202 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.2 mg, 0.002 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 μL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 133-134 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.78 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 8.0, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C=CCH<sub>2</sub>), 2.27 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (d, *J* = 248.1 Hz, C-F), 160.1 (d, *J* = 3.5 Hz, C=O), 146.1 (d, *J* = 2.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 134.6 (d, *J* = 1.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 131.8 (d, *J* = 7.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 126.1 (d, *J* = 7.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 121.5 (d, *J* = 23.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 112.6 (d, *J* = 23.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 67.5 (C-I), 50.3 (N-CH<sub>2</sub>), 37.4 (C-CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.30. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1641 (N-C=O), 1605 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 328.9 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FINO]<sup>+</sup>: 329.9791 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 329.9800.



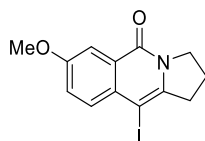
10-iodo-7-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14d**

Following the general procedure M **14d** was obtained as a pale yellow solid (32.7 mg, 0.1 mmol, 85 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*Z*)-10-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7d** (23.4 mg, 0.116 mmol), NIS (78.5 mg, 0.349 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.7 mg, 0.003 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 μL). Rf: 0.3 (DCM:MeOH 99:1). **M.p.**: 143-145 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 – 8.12 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9 (C=O), 145.7 (C<sub>Arom</sub>C=C), 136.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 68.7 (C-I), 50.2 (N-CH<sub>2</sub>), 37.3 (C-CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1645 (N-C=O), 1615 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 328.9 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>INO]<sup>+</sup>: 326.0042 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 326.0046.



10-iodo-9-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14e**

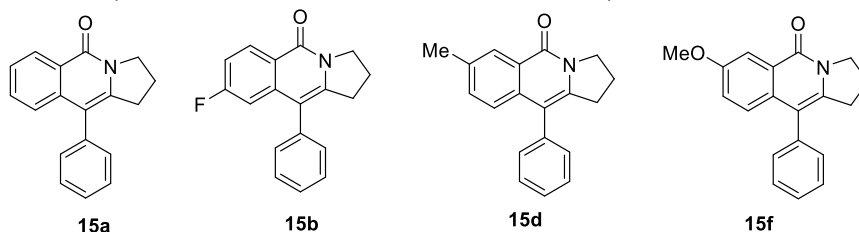
Following the general procedure M, **14e** was obtained as a yellow solid (14.4 mg, 0.046 mmol, 46 %), by FC (EP:AcOEt 6:4 to 3:7), starting from (*Z*)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7e** (20.1 mg, 0.1 mmol), *N*-Iodosuccinimide (67.5 mg, 0.3 mmol), and a stock solution of of diphenyl phosphate (0.63 mg, 0.0025 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL). R<sub>f</sub> = 0.60 (PE:EtOAc 3:7). **M.p.**: 105-107 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, C=CCH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.5 (C=O) 148.1 (C<sub>Arom</sub>C=C), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 136.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 126.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 61.5 (C-I), 51.0 (CH<sub>2</sub>N), 40.8 (CCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1639 (C=O st), 1585 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>INO]<sup>+</sup>: 326.0036 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 326.0045.



10-iodo-7-methoxy-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14f**

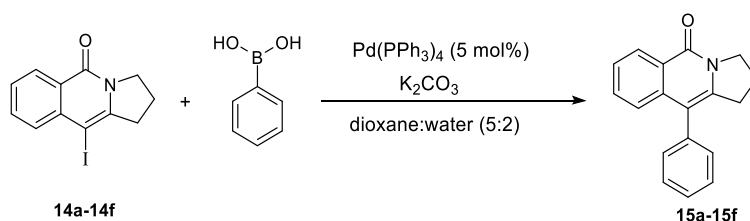
Following the general procedure M, **14f** was obtained as a yellow solid (11.0 mg, 0.0354 mmol, 71%) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt 8:2) starting from (*Z*)-10-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azonin-1-one **7f** (10.9 mg, 0.05 mmol), NIS (33.7 mg, 0.15 mmol) and a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.313 mg, 0.00125 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL). R<sub>f</sub>: 0.33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt 8:2). **M.p.**: 167 - 168 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.27 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.40 – 4.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C=CCH<sub>2</sub>), 2.23 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 160.7 (C=O), 158.8 (C<sub>Arom</sub>-O), 144.4 (NC=C-I), 132.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 107.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 68.6 (C-I), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>N), 37.2 (CCH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2922 (C-H st), 1637 (C=O st), 1597 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st). **MS** (EI) *m/z* (%): 341.0 (M<sup>+</sup>, 100), 326.0 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 47), 214.1 (M<sup>+</sup> - I, 12), 126.9 (I<sup>+</sup>, 36). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 341.9985 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 341.9996.

### 3.4. Synthesis and characterization of derivatized products, 15a-15f.



**Figure 4.13.** 10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1H)-one derivatives, **15a-15f**.

**15a**<sup>18</sup> is a reported compound. **15a-15f** were synthesized following the general procedure N.<sup>19</sup>



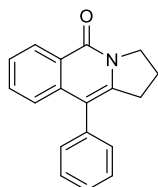
**Scheme 4.22.** Synthesis of 10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1H)-one derivatives, **15a-15f**.

#### General procedure N for the Suzuki couplin of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1H)-one derivatives.

An oven-dried 50 mL two-necked flask was charged with 10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1H)-one (31.2 mg, 0.1 mmol), phenyl boronic acid (15.9 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.7 mg, 0.005 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69.1 mg, 0.5 mmol). Under Argon atmosphere, 1,4-Dioxane (5 mL) and water (2 mL) were added, and the reaction mixture was subjected to vacuum and refilled with Argon three times. The reaction was heated up at 65°C for 21h. After completion, the mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt. The mixture was filtered through a small pad of Celite®. Afterwards the solvent was concentrated in vacuo. The resulting crude was purified by flash chromatography (EP:AcOEt 7:3 to 1:1) to give 10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1H)-one as a yellow solid (25.7 mg, 0.098 mmol, 98 %).

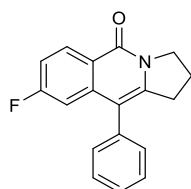
<sup>18</sup> Wei, W.-T.; Liu, Y.; Ye, L.-M.; Lei, R.-H.; Zhang, X.-J.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 817-824.

<sup>19</sup> García, L.; Sendra, J.; Miralles, N.; Reyes, E.; Carbó, J. J.; Vicario, J. L.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14059–14063.



#### 10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **15a**

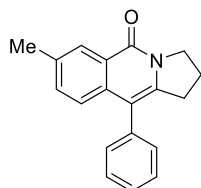
Following the general procedure N for the Suzuki coupling, **15a**, was obtained as a yellow solid (25.7 mg, 0.098 mmol, 98 %) by FC (EP:AcOEt 7:3 to 1:1) starting from 10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14a** (31.2 mg, 0.1 mmol), phenyl boronic acid (15.9 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.7 mg, 0.005 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69.1 mg, 0.5 mmol), 1,4-dioxane (5 mL) and water (2 mL). R<sub>f</sub> = 0.27 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 169 – 171°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.59 – 7.34 (m, 5H, 5 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.36 – 7.23 (m, 3H, 3 x C<sub>Arom</sub>-H), 4.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.15 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2 (C=O), 141.4 (C<sub>Arom</sub>-C=C), 138.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.7 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 124.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.8 (C<sub>Arom</sub>-C=C), 48.6 (CH<sub>2</sub>N), 31.2 (CCH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1647 (C=O st), 1622 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st), 1598 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st). **MS** (EI) *m/z* (%): 261.0 (M<sup>+</sup>, 100), 260.1 (67), 165.0 (36), 163.0 (20), 76.9 (26). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>: 262.1226 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 262.1237.



#### 8-fluoro-10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **15b**

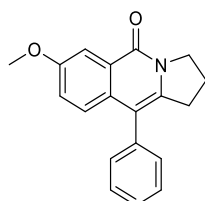
Following the general procedure N for the Suzuki coupling, **15b** was obtained as a yellow solid (23.4 mg, 0.0895 mmol, 90%) by FC (PE:EtOAc 3:7) starting from 8-fluoro-10-iodo-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14b** (32.91 mg, 0.1 mmol), phenylboronic acid (16.7 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.8 mg, 0.005 mmol, 5 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69.1 mg, 0.5 mmol), in a mixture of 1,4-dioxane (5 mL) and water (2 mL). R<sub>f</sub>: 0.35 (PE:EtOAc 3:7). **M.p.**: 127-136 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.53 – 7.41 (m, 3H, 3 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.23 (m, 2H, 2 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.12 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.89 (dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 4.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>), 2.16 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.0 (C=O), 162.1 (d, *J* = 235.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 143.0 (C<sub>Arom</sub>-C=C), 140.7 (d, *J* = 9.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 135.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.7 (d, *J* = 9.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 130.6 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 129.0 (2 x C<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.8 (d, *J* = 1.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 114.4 (d, *J* = 23.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 113.4 (d, *J* = 3.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C=C), 109.5 (d, *J* = 23.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 48.7 (CH<sub>2</sub>N), 31.3 (C=C-CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -106.71. **IR** (ATR,

$\text{cm}^{-1}$ ): 2969 (C-H st), 1738 (C=O st), 1654 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}_{\text{Arom}}$  st) 1610 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}_{\text{Arom}}$  st). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 280.0 (36), 279.1 ( $\text{M}^+$  100), 277.0 (11). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FNO}$ ]<sup>+</sup>: 280.1132 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 280.1144.



7-methyl-10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **15d**

Following the general procedure N for the Suzuki coupling, **15d** was obtained as a yellow solid (19.2 mg, 0.0697 mmol, 70%) by FC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc 7:3 to 1:1) starting from 10-iodo-7-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14d** (33.4 mg, 0.10 mmol), phenylboronic acid (10.7 mg, 0.13 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.8 mg, 0.005 mmol, 5 mol%),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69.1 mg, 0.5 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane (5 mL) and water (2 mL). Rf: 0.32 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 113-115 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.30 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.52 – 7.28 (m, 6H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 4.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.2 (C=O), 140.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}=\text{C}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 113.8 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}=\text{C}$ ), 48.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 31.0 (C=C- $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1650 (C=O st), 1611 ( $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-C}_{\text{Arom}}$  st). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 274.1 (11), 275.1 ( $\text{M}^+$ , 100), 276.1 (33). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>):

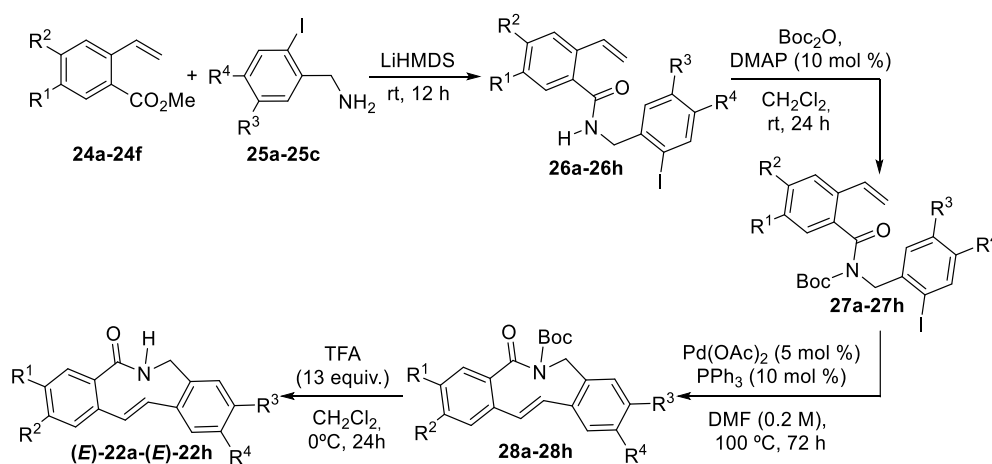


7-methoxy-10-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **15f**

Following the general procedure N for the Suzuki coupling, **15f** was obtained as a yellow solid (23.4 mg, 0.0283 mmol, 64%) by FC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc 8:2) starting from 10-iodo-7-methoxy-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-one **14f** (15.1 mg, 0.044 mmol), phenylboronic acid (7.4 mg, 0.0576 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2.5 mg, 0.00215 mmol, 5 mol%),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30.6 mg, 0.222 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane (2 mL) and water (1 mL). Rf: 0.28 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc 8:2). **M.p.**: 105 – 114 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.52 – 7.36 (m, 3H, 3 x  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.33 – 7.27 (m, 2H, 2 x  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.22 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 7.14 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom}}\text{-H}$ ), 4.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.93 (t,  $J = 7.6$  Hz,

2H, CCH<sub>2</sub>), 2.15 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.8 (C=O), 158.1 (C<sub>Arom</sub>-O), 139.0 (C<sub>Arom</sub>-C=C), 136.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.7 (2x C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (2x C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 126.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 122.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.9 (C<sub>Arom</sub>-C=C), 107.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>N), 30.9 (C=C-CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2998 (C-H st), 1738 (C=O st), 1611 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st), 1216 (C<sub>Arom</sub>-O-C st as). MS (EI)  $m/z$  (%): 292.1 (45), 291.0 (M<sup>+</sup>, 100), 191.0 (24). HRMS (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 292.1332 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 292.1344.

### 3.5. Synthesis and characterization of starting materials, (E)-22a-(E)-22h



Scheme 4.23. General overview of starting materials, (E)-22a-(E)-22h.

#### 3.5.1. Synthesis of methyl 2-vinylbenzoate derivatives, 24a-24f.

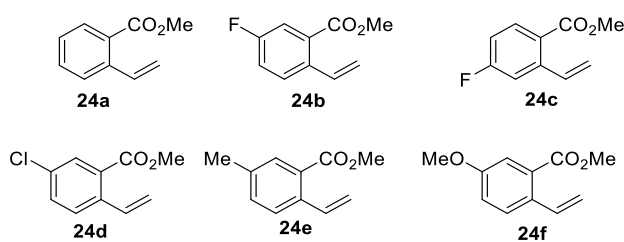
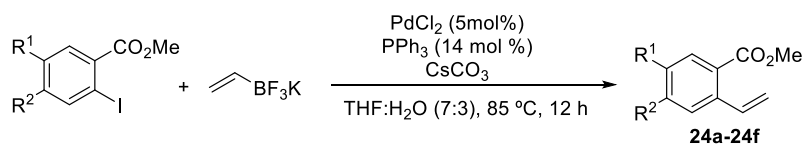


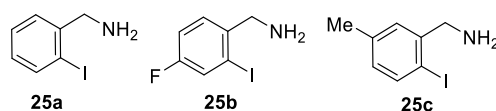
Figure 4.14. Methyl 2-vinylbenzoate derivatives, 24a-24f.

**24a**, **24d** and **24f**<sup>20</sup>, **24b**<sup>21</sup>, **24c**<sup>22</sup>, and **24f**<sup>23</sup> were reported compounds and were synthesized following the general procedure in the literature.<sup>4</sup>



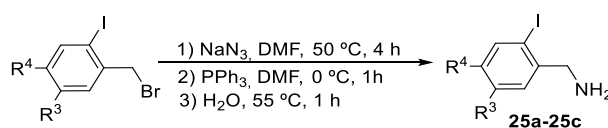
**Scheme 4.24.** Synthesis of methyl 2-vinylbenzoate derivatives, **24a-24f**.

### 3.5.2. Synthesis of (2-iodophenyl)methanamine derivatives, **25a-25c**.



**Figure 4.15.** (2-iodophenyl)methanamine derivatives, **25a-25c**.

**25a**<sup>24</sup>, **25b**<sup>25</sup>, **25c**<sup>26</sup> were reported compound and were synthesized following the general procedure in the literature.<sup>5</sup>



**Scheme 4.25.** Synthesis of (2-iodophenyl)methanamine derivatives, **25a-25f**.

<sup>20</sup> Dandia, A.; Jain, A. K.; Sharma, S.; Singh, R. J. *Heterocyclic Chem.* **2018**, *27*, 14191425.

<sup>21</sup> Möckel, R.; Babapglu, E.; Hilt, G. *Chemistry*, **2018**, *24*, 15781-15785.

<sup>22</sup> CN111499514A

<sup>23</sup> Dydio, P.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3878-3882.

<sup>24</sup> Ren, W.; Yamane, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8410-8415

<sup>25</sup> US20070111984

<sup>26</sup> Okuro, K.; Alper, H. *Synlett*, **2012**, *23*, 2531-2533

### 3.5.3. Synthesis of *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide derivatives, 26a-26h.

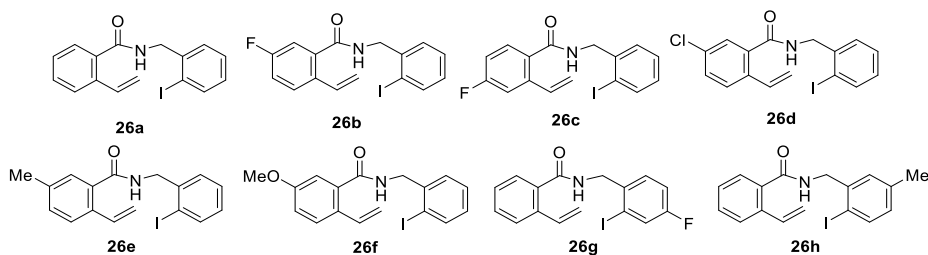
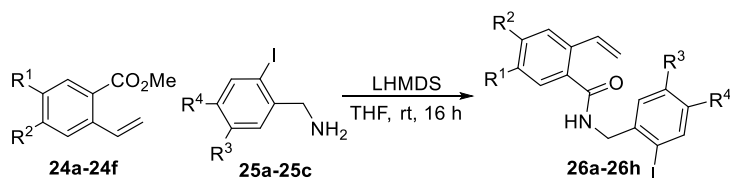


Figure 4.16. *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide derivatives, 26a-26h.

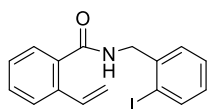
26a-26h were synthesized following the general procedure O.



Scheme 4.26. Synthesis of *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide derivatives, 26a-26h.

#### General procedure O for the synthesis *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide derivatives.

An oven-dried 100 mL two-necked flask provided with methyl 2-vinylbenzoate (1.20 g, 7.40 mmol) and (2-iodophenyl)methanamine (1.73 g, 7.40 mmol) under Ar atmosphere, LHMDS in THF 1M (22.2 mL, 22.2 mmol) was added dropwise at room temperature to the stirring mixture and it was let stirring 16 h at this temperature. Next morning MeOH (22 mL) was added and the crude mixture was concentrated under vacuum, the crude was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtrated by Celite®. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 8:2 to 7:3) to obtain *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide (1.92 g, 6.08 mmol) as a white solid. Rf: 0.30 (PE:EtOAc 8:2).

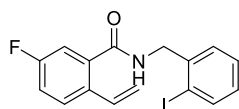


#### *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide 26a

Following the general procedure O 26a was obtained as a white solid (1.92 g, 6.08 mmol, 82 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl 2-vinylbenzoate 24a (1.20 g, 7.40 mmol), (2-iodophenyl)methanamine 25a (1.73 g, 7.40 mmol) and LHMDS (22.2 mL, 22.2 mmol). Rf: 0.30 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.:** 143-145 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (td, *J* =

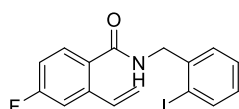


8.0, 1.4 Hz, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.51 (ddd,  $J = 7.5, 2.6, 1.7$  Hz, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.42 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.33 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.24 – 7.16 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.05 (dd,  $J = 17.5, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.29 (s, 1H, NH), 5.71 (dd,  $J = 17.4, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.34 (dd,  $J = 11.0, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.73 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1 (CO), 137.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 132.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 123.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 117.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374 (N-H), 1643 (N-C=O), 1590 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 235.0 ( $M^+-I$ , 33).



#### 5-fluoro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26b**

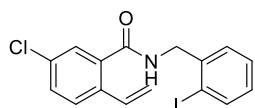
Following the general procedure O, **26b** was obtained as a white solid (1.98 g, 5.19 mmol, 73 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to 7:3) starting from methyl 5-fluoro-2-vinylbenzoate **24b** (1.28 g, 7.08 mmol), (2-iodophenyl)methanamine **25a** (1.65 g, 7.0 mmol) and LHMDS (21.3 mL, 21.3 mmol). Rf: 0.5 (PE:EtOAc 7:3). M.p.: 97-98 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.53 (dd,  $J = 8.1, 4.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.51 – 7.45 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.33 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.24 – 7.19 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.11 (td,  $J = 8.5, 2.9$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.95 (dd,  $J = 17.4, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.34 (s, 1H, NH), 5.64 (dd,  $J = 17.4, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.32 (dt,  $J = 11.0, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7 (d,  $J = 2.2$  Hz, CO), 161.9 (d,  $J = 249.2$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 136.8, 136.4 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 132.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 132.3 (d,  $J = 3.7$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 130.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.5 (d,  $J = 7.7$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 127.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 123.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 117.5 (d,  $J = 21.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.0 (d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.5 (d,  $J = 23.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.40. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (N-H), 1640 (N-C=O), 1605 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 254.1 ( $M^+-I$ , 72), 164.0 ( $M^+-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 100)



#### 4-fluoro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26c**

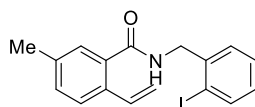
Following the general procedure O, **26c** was obtained as a white solid (2.31 g, 6.07 mmol, 71 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to 8:2) starting from methyl 4-fluoro-2-vinylbenzoate **24c** (1.53 g, 8.50 mmol), (2-iodophenyl)methanamine **25a** (1.98 g, 8.50 mmol) and LHMDS (25.5 mL, 25.5 mmol). Rf: 0.31 (PE:EtOAc 9:1). M.p.: 95-98 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 7.9$

Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.38 (td,  $J = 5.4, 2.6$  Hz, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.27 (td,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.22 – 7.10 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.97 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.1-6.87 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.73 (bs, 1H, NH), 5.65 (dd,  $J = 17.4, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.33 (dd,  $J = 11.0, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.67 – 4.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3 (d,  $J = 2.1$  Hz, CO), 163.6 (d,  $J = 249.6$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 138.8 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 137.0 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.4 (d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 132.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 131.0 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 130.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.7 (d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 123.7 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 117.8 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.6 (d,  $J = 22.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 112.9 (dd,  $J = 22.2, 2.5$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.98. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (N-H), 1640 (N-C=O), 1605 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 254.1 ( $\text{M}^+-\text{I}$ , 100)



#### 5-chloro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26d**

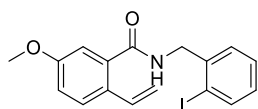
Following the general procedure O **26d** was obtained as a white solid (2.58 g, 6.49 mmol, 66 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to 7:3) starting from methyl 5-chloro-2-vinylbenzoate **24d** (1.94 g, 9.80 mmol), (2-iodophenyl)methanamine **25a** (2.28 g, 9.80 mmol) and LHMDs (29.4 mL, 29.4 mmol). Rf: 0.21 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 117-118 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.39-7.33 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.31-7.24 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.15 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.88 (ddd,  $J = 17.6, 11.0, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.77 (bs, 1H, NH), 5.63 (dt,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.29 (dt,  $J = 11.0, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.61-4.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9 (CO), 136.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.2 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.4 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 132.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 123.7 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 117.3 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 97.2 ( $C_{\text{Arom-I}}$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3257 (N-H), 1639 (N-C=O), 1535 (C=C). MS (EI)  $m/z$  (%): 270.1 ( $\text{M}^+-\text{I}$ , 70).



#### *N*-(2-iodobenzyl)-5-methyl-2-vinylbenzamide **26e**

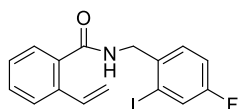
Following the general procedure O, **26e** was obtained as a white solid (2.70 g, 7.16 mmol, 75 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl 5-methyl-2-vinylbenzoate **24e** (1.69 g, 9.57 mmol), (2-iodophenyl)methanamine **25a** (2.34 g, 10.05 mmol) and LiHMDS in THF 1M (28.7 mL, 28.7 mmol). Rf = 0.54 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 138 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.34 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.29 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.23 – 7.17 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.06 – 6.93 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H + CH=CH<sub>2</sub>), 6.27 (br t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, NH), 5.64 (dd,  $J = 17.5, 1.2$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.27 (dd,  $J = 11.0, 1.2$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.3 (C=O), 140.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 137.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 133.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 116.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 99.3 (C<sub>Arom</sub>-I), 48.8 (NH-CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3260 (N-H st), 1633 (C=O st), 1535 (N-H  $\delta$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 251.20 (14), 250.1 (M<sup>+</sup> - I, 15), 216.9 (benzylic cleavage, benzylic fragment, 59), 160.0 (benzylic cleavage, amide fragment, 72), 126.9 (I<sup>+</sup>, 60), 115.0 (100), 91.0 (52).



N-(2-iodobenzyl)-5-methoxy-2-vinylbenzamide **26f**

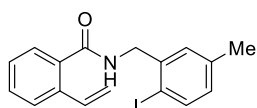
Following the general procedure **O 26f** was obtained as a yellow solid (5.13 g, 8.87 mmol, 67 %) by FC (PE:EtOAc 95:5 to 8:2) starting from methyl 5-methyl-2-vinylbenzoate **24f** (3.74 g, 19.49 mmol), (2-iodophenyl)methanamine **25a** (4.89 g, 20.98 mmol) and LHMDS (58.5 mL, 58.46 mmol). Rf: 0.44 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 122-124 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.24 – 7.15 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.92 – 6.73 (m, 4H, 3xC<sub>Arom</sub>-H + CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 6.11 (s, 1H, NH), 5.43 (dd,  $J = 17.5, 1.2$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.08 (dd,  $J = 11.0, 1.2$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.9 (C=O), 159.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 136.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 116.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 112.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 99.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3264 (N-H st), 1642 (N-C=O st), 1517 (C=C st). MS (EI)  $m/z$  (%): 391.0 (48), 392.0 (100), 393.0 (M<sup>+</sup>, 59).



N-(4-fluoro-2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26g**

Following the general procedure **O 26g** was obtained as a white solid (2.24 g, 5.88 mmol, 64 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to PE:EtOAc 7:3) starting from methyl 2-vinylbenzoate **24a** (1.7 g, 9.25 mmol), (4-fluoro-2-iodophenyl)methanamine **25b** (2.32 g, 9.25 mmol) and LHMDS (28 mL, 28 mmol). Rf: 0.47 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 110-112 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64 – 7.49

(m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.54 – 7.47 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.43 (td,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.32 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.09 (td,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.06 – 6.97 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.71 (dd,  $J = 17.4, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.36 (dd,  $J = 10.9, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1 (CO), 161.5 (d,  $J = 252.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 136.4 (d,  $J = 3.5$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.7 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 131.0 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 (d,  $J = 20.2$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.7 (d,  $J = 20.9$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 98.3 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $C_{\text{Arom-I}}$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ).  **$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.24. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374 (N-H), 1640 (N-C=O), 1593 (C=C). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 234.9 ( $\text{M}^+ - \text{I} - \text{F}$ , 83), 146.0 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{IF}$ , 77).



**N-(2-iodo-5-methylbenzyl)-2-vinylbenzamide 26h**

Following the general procedure O **26h** was obtained as a white solid (1.79 g, 4.77 mmol, 80 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to 7:3) starting from methyl 2-vinylbenzoate **24a** (1.01 g, 6.25 mmol), (2-iodo-5-methylphenyl)methanamine **25c** (1.62 g, 6.56 mmol) and LHMDS (18.8 mL, 18.8 mmol). Rf: 0.55 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 110–111 °C.  **$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.57 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.41 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.34 – 7.26 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.08 (dd,  $J = 17.5, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.33 (s, 1H, NH), 5.71 (dd,  $J = 17.5, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.35 (dd,  $J = 11.0, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.62 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.1 (C=O), 140.0 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 139.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 138.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.3 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 135.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 134.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 130.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 95.2 ( $C_{\text{Arom}}$ ), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3311 (N-H st), 1643 (N-C=O st), 1522 (C=C st). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 244.7 (30), 247.8 (24), 250.1 ( $\text{M}^+ - \text{I}$ , 53), 376.0 (70), 377.8 ( $\text{M}^+$ , 100).

### 3.5.4. Synthesis of *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate derivatives, 27a-27h.

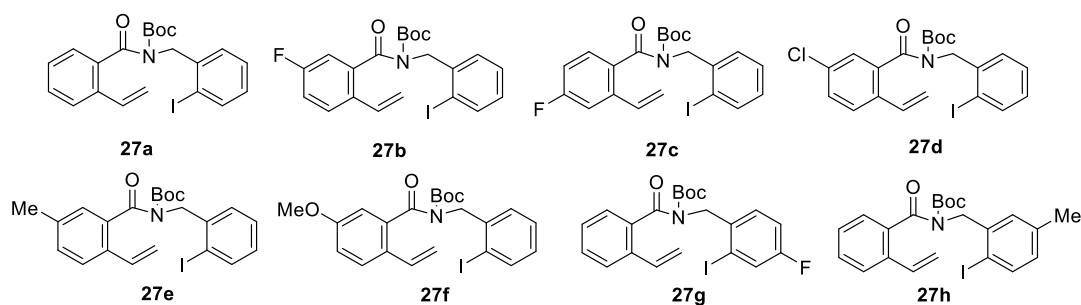
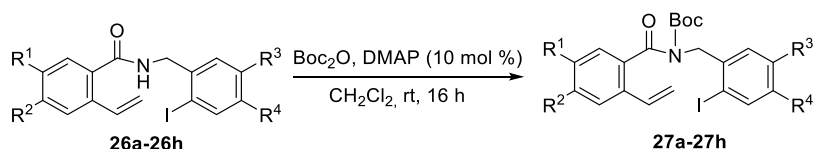


Figure 4.17. *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate derivatives, 27a-27h.

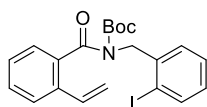
27a-27h were synthesized following the general procedure P.



Scheme 1.27. Synthesis of *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate derivatives, 27a-27h.

#### General procedure P for the synthesis of *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate.

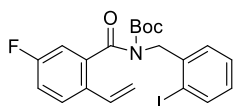
An oven-dried 50 mL two-necked flask provided with *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide (1.92 g, 6.08 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.00 g, 9.12 mmol) under Ar atmosphere were dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) and under stirring DMAP (74 mg, 0.60 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was let stirring at rt for 16 h. Then, it was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 9:1 to 8:2) to obtain *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate (2.48 g, 5.35 mmol) as a yellow oil. R<sub>f</sub>: 0.47 (PE:EtOAc 8:2).



#### *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate 27a

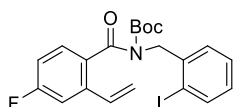
Following the general procedure P 27a was obtained as a yellow oil (2.48 g, 5.35 mmol, 88 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to 8:2) starting from *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide 26a (1.92 g, 6.08 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (2.00 g, 9.12 mmol), DMAP (74 mg, 0.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL). R<sub>f</sub>: 0.47 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 75-76 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (dd,

$J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.36 – 7.20 (m, 4H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.10 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.90 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.81 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>), 5.66 (dd,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.29 (dd,  $J = 11.0, 1.1$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1 (CO), 152.3 (CO<sub>2</sub>tBu), 139.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 139.4 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 137.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 135.3 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 125.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 117.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 97.7 ( $C_{\text{Arom-I}}$ ), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (3xCH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1733 (C=O), 1671 (N-C=O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 362.0 (M<sup>+</sup>, 15).



*tert*-butyl (5-fluoro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27b**

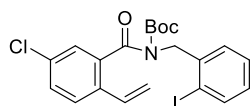
Following the general procedure P **27b** was obtained as a yellow oil (2.30 g, 4.78 mmol, 93 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from 5-fluoro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26b** (1.98 g, 5.12 mmol), di-*tert*-butyl 249ecarbonate (1.70 g, 7.79 mmol), DMAP (61 mg, 0.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Rf: 0.67 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.56 (dd,  $J = 8.6, 5.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.34 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.23 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.18 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.15 – 7.08 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.05 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.81 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.68 (dd,  $J = 17.4, 0.7$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.37 (dd,  $J = 11.0, 0.8$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7 (d,  $J = 2.3$  Hz, CO), 161.7 (d,  $J = 248.7$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 152.0 (CO<sub>2</sub>tBu), 138.5 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.3 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 132.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 132.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 131.4 (d,  $J = 3.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 128.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.7 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 122.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 116.9 (d,  $J = 3.0$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 116.7 (d,  $J = 23.14$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 113.3 (d,  $J = 23.4$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 84.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 27.34 (CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -114.21. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1737 (C=O), 1673 (N-C=O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 254.1 (M<sup>+</sup>-Boc-I, 84).



*tert*-butyl (4-fluoro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27c**

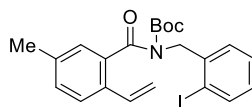
Following the general procedure P **27c** was obtained as a white solid (2.42 g, 5.02 mmol, 83 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from 4-fluoro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26c** (2.32 g, 6.07 mmol), di-*tert*-butyl 249ecarbonate (1.99 g, 9.11 mmol), DMAP (74 mg, 0.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL). Rf: 0.56 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 92–93 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.59

(dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.35 (dd,  $J = 8.4, 5.4$  Hz 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.32 – 7.21 (m, 3H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.14 (td,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.02 (td,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.90 (ddd,  $J = 17.4, 11.0, 1.5$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.77 (dd,  $J = 17.4, 0.8$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.44 (dd,  $J = 11.0, 0.8$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3 (CO), 163.4 (d,  $J = 249.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-F}}$ ), 152.3 (CO<sub>2</sub>tBu), 138.1 (d,  $J = 7.9$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.5 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.2 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $C_{\text{Arom-C}}$ ), 132.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.7 (2x $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.6 (d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 122.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 118.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 114.4 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 112.5 (d,  $J = 22.4$  Hz,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 83.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (3xCH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -110.55. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1737 (C=O), 1674 (N-C=O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 254 (M<sup>+</sup>-Boc-I, 54).



*tert*-butyl (5-chloro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27d**

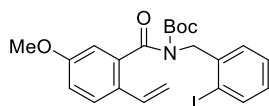
Following the general procedure P **27d** was obtained as a yellow oil (2.50 g, 5.02 mmol, 77 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from 5-chloro-*N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26d** (2.58 g, 6.49 mmol), di-*tert*-butyl 250ecarbonate (2.13 g, 9.74 mmol), DMAP (79 mg, 0.65 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL). Rf: 056 (PE:EtOAc 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.40 – 7.28 (m, 3H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.21 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.14 (ddd,  $J = 8.5, 7.9, 1.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.79 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.72 (dd,  $J = 17.4, 0.9$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.38 (dd,  $J = 11.0, 0.9$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.13 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6 (CO), 152.0 (COtBu), 138.3 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 136.2 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.6 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.2 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 132.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 132.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 129.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.7 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.1 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 122.8 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 117.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 84.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (3xCH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1721 (C=O), 1680 (N-C=O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 269.8 (M<sup>+</sup>-Boc-I, 11).



*tert*-butyl (2-iodobenzyl)(5-methyl-2-vinylbenzoyl)carbamate **27e**

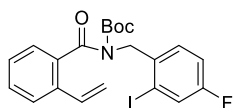
Following the general procedure P, **27e** was obtained as a white solid (2.94 g, 6.15 mmol, 89 %) by FC (PE:EtOAc 99:01 to PE:EtOAc 90:10) starting from *N*-(2-iodobenzyl)-5-methyl-2-vinylbenzamide **26e** (2.63 g, 6.93 mmol), di-*tert*-butyl 250ecarbonate (2.26 g, 10.40 mmol), DMAP (84.7 mg, 0.69 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). Rf = 0.51 (Pe:EtOAc 9:1). **M.p.**: 80 °C – 83 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,

$C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.35 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.24 – 7.12 (m, 3H, 3 x  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.97 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.85 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.69 (dd,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.31 (dd,  $J = 11.0, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.4 (CO), 152.5 ( $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ), 139.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 139.5 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 137.4 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 137.0 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 132.7 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 130.6 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 127.0 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.3 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 125.8 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 116.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 97.8 ( $C_{\text{Arom-I}}$ ), 83.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1733 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate st}}$ ), 1671 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{amide st}}$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 377.1 ( $\text{MH}^+ - \text{Boc}, 9$ ).



*tert*-butyl (2-iodobenzyl)(5-methoxy-2-vinylbenzoyl)carbamate **27f**

Following the general procedure P **27f** was obtained as a white solid (4.38 g, 0.18 mmol, 69 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to 7:3) starting from *N*-(2-iodobenzyl)-5-methyl-2-vinylbenzamide **26f** (3.8 g, 9.66 mmol), di-*tert*-butyl decarbonate (3.16 g, 14.5 mmol), DMAP (118 mg, 0.96 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL). Rf: 0.52 (PE:EtOAc 95:5). M.p.: 112–128 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.35 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.20 – 7.14 (m, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.01 – 6.91 (m, 2H, 2x  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.86 – 6.74 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}} + \text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.61 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 5.26 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_b\text{H}_a$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.11 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.9 (CO), 159.0 ( $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ), 152.4 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 139.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 139.4 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 138.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 133.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.5 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 128.1 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 127.2 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 126.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 116.9 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 115.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 111.4 ( $C_{\text{Arom-H}}$ ), 97.9 ( $C_{\text{Arom-C}}$ ), 83.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (3x $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732 ( $\text{C}=\text{O st}$ ), 1671 ( $\text{N}-\text{C}=\text{O st}$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 391.0 (44), 392.0 ( $\text{M}^+ - \text{Boc}, 100$ ), 392.9 (80).

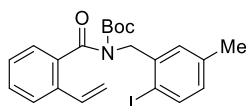


*tert*-butyl (4-fluoro-2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **27g**

Following the general procedure P **27g** was obtained as a white solid (2.41 g, 5.01 mmol, 85 %) by FC (PE:EtOAc 9:1 to 8:2) starting from *N*-(4-fluoro-2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26g** (2.24 g, 5.88 mmol), di-*tert*-butyl 251ecarbonate (1.93 g, 8.83 mmol), DMAP (72 mg, 0.59 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL). Rf: 0.38 (PE:EtOAc 9:1). M.p.: 135–138 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 – 7.57 (m, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.43 (td,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.32 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.20 (dd,  $J = 8.6, 5.8$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 7.11 (td,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H,  $C_{\text{Arom-H}}$ ), 6.89 (dd,



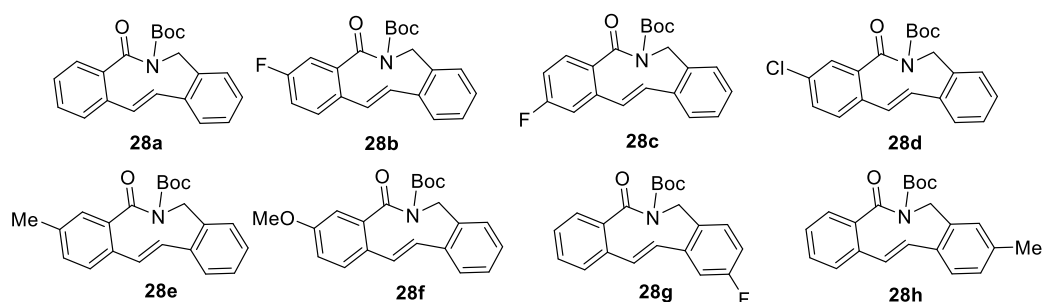
$J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.76 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.39 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1 (CO), 161.1 (d,  $J = 250.6$  Hz, C<sub>Arom-F</sub>), 152.3 (CO<sub>2</sub>tBu), 137.0 (C<sub>Arom-C</sub>), 135.4 (d,  $J = 3.3$  Hz, C<sub>Arom-C</sub>), 135.3 (C<sub>Arom-C</sub>), 133.7 (C<sub>Arom-C</sub>), 129.8 (C<sub>Arom-H</sub>), 128.0 (d,  $J = 26.0$  Hz, C<sub>Arom-H</sub>), 127.4 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.3 (d,  $J = 8.2$  Hz, C<sub>Arom-H</sub>), 126.4 (d,  $J = 23.7$  Hz, C<sub>Arom-H</sub>), 126.3 (C<sub>Arom-H</sub>), 125.9 (C<sub>Arom-H</sub>), 117.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 115.4 (d,  $J = 21.1$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 96.9 (d,  $J = 8.1$  Hz, C<sub>Arom-C</sub>), 83.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (3xCH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -114.31. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1731 (C=O), 1671 (N-C=O). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 381.0 (M<sup>+</sup>, 13), 234.9 (M<sup>+</sup>-F-I, 94).



*tert*-butyl (2-iodo-5-methylbenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **27h**

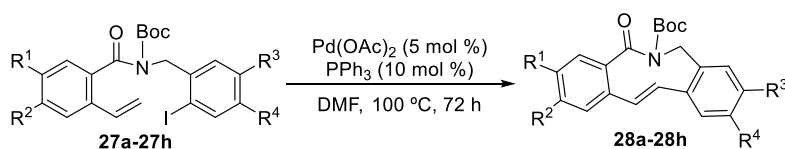
Following the general procedure P **27h** was obtained as a white solid (2.14 g, 4.48 mmol, 94 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from *N*-(2-iodo-5-methylbenzyl)-2-vinylbenzamide **26h** (1.79 g, 4.77 mmol), di-*tert*-butyl decarbonate (1.56 g, 7.15 mmol), DMAP (58.3 mg, 0.47 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Rf: 0.7 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 105-109 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.43 (ddd,  $J = 8.0, 6.1, 2.6$  Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.37 – 7.31 (m, 2H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.00 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 6.92 (dd,  $J = 17.4, 11.0$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.81 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 5.76 (dd,  $J = 17.4, 1.1$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.39 (dd,  $J = 11.0, 1.1$  Hz, 1H, CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.2 (CO), 152.4 (CO<sub>2</sub>tBu), 139.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 139.0 (C<sub>Arom-C</sub>), 138.4 (C<sub>Arom-C</sub>), 137.3 (C<sub>Arom-C</sub>), 135.3 (C<sub>Arom-C</sub>), 134.0 (C<sub>Arom-H</sub>), 129.8 (C<sub>Arom-H</sub>), 129.75 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.46 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.27 (C<sub>Arom-H</sub>), 126.33 (C<sub>Arom-H</sub>), 125.92 (C<sub>Arom-H</sub>), 117.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 93.7 (C<sub>Arom-C</sub>), 83.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (3xCH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1735 (C=O st), 1671 (N-C=O st), **MS** (EI)  $m/z$  (%): 250.1 (M<sup>+</sup> - Boc-I, 61), 359.9 (24), 376.0 (M<sup>+</sup> - Boc, 52), 378.0 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.5.5. Synthesis of *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate derivatives, 28a-28h.



**Figure 4.18.**  $\epsilon$ -5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate derivatives, 28a-28h.

28a, 28e-28h were synthesized following the general procedure Q and 28b-28d following general procedure R.



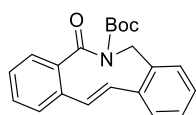
**Scheme 4.28.** Synthesis of (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate derivatives, 28a-28h.

#### General procedure Q for the synthesis of *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate derivatives.

An oven-dried 250 mL flask provided with *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate (1.18 g, 2.55 mmol) in dry DMF (12.8 mL) under Ar atmosphere, sodium acetate (418 mg, 5.10 mmol), triphenylphosphine (67 mg, 0.26 mmol) and palladium acetate (29 mg, 0.13 mmol) were added. The reaction mixture was let stir at 100 °C for 72 h. Then, it was cooled down and water (20 mL) and EtOAc (20 mL) were added, the mixture was filtered by Celite®, the filtrate was extracted with EtOAc (4 x 20 mL) and the organic phase was washed with water (3 x 5 mL), brine (10 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydrous, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 9:1) to obtain *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate (513 mg, 1.53 mmol) as a yellow oil.

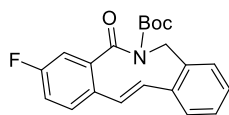
General procedure R for the synthesis of tert-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate derivatives.

An oven-dried 250 mL flask provided with (5-fluoro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate (684.8 mg, 1.423) in dry DMF (7 mL) under Ar atmosphere, sodium acetate (234 mg, 2.85 mmol), triphenylphosphine (223.9 mg, 0.854 mmol) and palladium acetate (95.8 mg, 0.427 mmol) were added. The reaction mixture was let stir at 100 °C for 20 h. Then, it was cooled down and water (20 mL) and EtOAc (20 mL) were added, the mixture was filtered by Celite®, the filtrate was extracted with EtOAc (4 x 20 mL) and the organic phase was washed with water (3 x 5 mL), brine (10 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydrous, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 9:1) to obtain *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate (513 mg, 1.53 mmol) as a yellow oil. Rf: 0.45 (PE:EtOAc 95:5).



*tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28a**

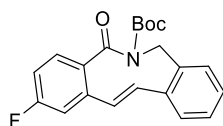
Following the general procedure Q **28a** was obtained as a yellow solid (513 mg, 1.53 mmol, 60 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **27a** (1.18 g, 2.55 mmol), sodium acetate (418 mg, 5.10 mmol), triphenylphosphine (67 mg, 0.26 mmol) and palladium acetate (29 mg, 0.13 mmol) in DMF (12.8 mL). Rf: 0.45 (PE:EtOAc 95:5). **M.p.**: 74-77 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.53 – 7.41 (m, 2H, C<sub>Arom-H</sub>), 7.40 – 7.25 (m, 5H, C<sub>Arom-H</sub>), 6.59 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.51 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.00 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.8 (CO), 151.4 (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 137.8 (C<sub>Arom-C</sub>), 137.8 (C<sub>Arom-C</sub>), 136.3 (C<sub>Arom-H</sub>), 133.0 (C<sub>Arom-H</sub>), 130.1 (C<sub>Arom-C</sub>), 129.5 (C<sub>Arom-H</sub>), 128.3 (C<sub>Arom-H</sub>), 128.1 (C<sub>Arom-H</sub>), 128.0 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.9 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.5 (C<sub>Arom-H</sub>), 127.3 (C<sub>Arom-H</sub>), 125.1 (C<sub>Arom-H</sub>), 82.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (3xCH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1722 (C=O), 1680 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 232.9 (M<sup>+</sup>-Boc).



*tert*-butyl (*E*)-3-fluoro-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28b**

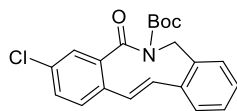
Following the general procedure R **28b** was obtained as a yellow oil (129.2 g, 0.170 mmol, 26 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (5-fluoro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27b** (684.8 mg, 1.423), sodium acetate (234 mg, 2.85 mmol),

triphenylphosphine (223.9 mg, 0.854 mmol) and palladium acetate (95.8 mg, 0.427 mmol) in DMF (7 mL). Rf: 0.30 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 149-151 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.02 (m, 7H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH=CH), 6.34 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 0.95 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.3 (CON), 162.4 (d, *J* = 248.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 151.3 (CO<sub>2</sub>tBu), 137.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 137.4 (d, C<sub>Arom</sub>-C), 136.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.7 (d, *J* = 3.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 132.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.5 (d, *J* = 9.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 129.5 (d, *J* = 8.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 117.3 (d, *J* = 21.9 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 116.4 (d, *J* = 23.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), , 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.31. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1724 (C=O), 1685 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 250.7 (M<sup>+</sup>-Boc, 100).



**tert-butyl (E)-2-fluoro-5-oxo-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,g]azonine-6-carboxylate 28c**

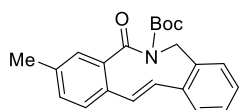
Following the general procedure R **28c** was obtained as a yellow oil (208.0 mg, 0.589 mmol, 16 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (4-fluoro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27c** (1.77 g, 3.68 mmol), sodium acetate (603 mg, 7.35 mmol), triphenylphosphine (578.1 mg, 2.208 mmol) and palladium acetate (247.9 mg, 1.104 mmol) in DMF (18 mL). Rf: 0.32 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 162-164 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.11 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.07 (td, 1H, *J* = 8.5, 2.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 7.03 – 6.84 (d, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 6.51 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.35 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 0.94 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.8 (CON), 163.3 (d, *J* = 251.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 151.3 (CO<sub>2</sub>tBu), 140.2 (d, *J* = 8.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.5 (d, *J* = 9.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (d, *J* = 2.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 125.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.4 (d, *J* = 22.2 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 114.5 (d, *J* = 21.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (3xCH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.32. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1723 (C=O), 1673 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 251.8 (M<sup>+</sup>-Boc, 15).



**tert-butyl (E)-3-chloro-5-oxo-5,7-dihydro-6H-dibenzo[c,g]azonine-6-carboxylate 28d**

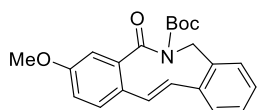
Following the general procedure R **28d** was obtained as a yellow oil (248.2 mg, 0.682 mmol, 23 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (5-chloro-2-vinylbenzoyl)(2-iodobenzyl)carbamate **27d** (1.491 g, 2.996 mmol), sodium acetate (491 mg, 5.991 mmol),

triphenylphosphine (471 mg, 1.797 mmol) and palladium acetate (202 mg, 0.899 mmol) in DMF (15 mL). Rf: 0.30 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 184-186 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.18 (m, 6H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.53 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.37 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 0.99 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.3 (CO), 151.2 (CO<sub>2</sub>tBu), 141.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 135.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (3xCH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1721 (C=O), 1680 (N-C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 268.0 (M<sup>+</sup>-Boc, 100).



*tert*-butyl (*E*)-3-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28e**

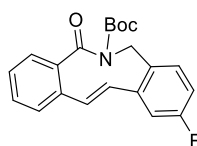
Following the general procedure Q, **28e** was obtained as a white solid (1.42 g, 4.01 mmol, 68 %) by FC (PE:EtOAc 98:02 to PE:EtOAc 90:10) starting from *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(5-methyl-2-vinylbenzoyl)carbamate (2.86 g, 6.04 mmol), sodium acetate (992 mg, 12.09 mmol), triphenylphosphine (317 mg, 1.21 mmol) and palladium acetate (136 mg, 0.60 mmol) in DMF (30.2 mL) Rf = 0.32 (PE:EtOAc 95:05). **M.p.**: 138 - 140 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 – 7.46 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.36 – 7.19 (m, 6H, 6xC<sub>Arom</sub>-H), 6.52 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.44 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.41 (s, 3H, C<sub>Arom</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.1 (CO), 151.6 (CO<sub>2</sub>tBu), 139.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.8 (CH=CH), 135.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.2 (CH=CH), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1725 (C=O<sub>carbamate</sub> st), 1671.98 (C=O<sub>amide</sub> st). **MS** (EI) *m/z* (%): 249.1 (MH<sup>+</sup> - Boc, 100), 131.9 (81), 115.9 (41), 104.0 (71), 88.9 (75), 77.1 (35).



*tert*-butyl (*E*)-3-methoxy-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28f**

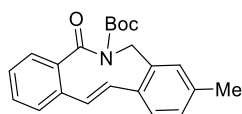
Following the general procedure Q, **28f** was obtained as a white solid (1.65 mg, 4.5 mmol, 64 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from *tert*-butyl (2-iodobenzyl)(5-methyl-2-vinylbenzoyl)carbamate **27f** (3.47 g, 7.04 mmol), sodium acetate (1.15 mg, 14.08 mmol), triphenylphosphine (369.4 mg, 1.41 mmol) and palladium acetate (237.1 mg, 1.06 mmol) in DMF (35 mL). Rf: 0.3 (PE:EtOAc 95:5). **M.p.**: 135-137 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 –

7.19 (m, 6H, 6x $C_{Arom-H}$ ), 7.05 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 6.47 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 5.40 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $CH=CH$ ), 4.61 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $CH=CH$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.03 (s, 9H, 3x $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.7 (CO), 159.6 ( $CO_2tBu$ ), 151.5 ( $C_{Arom-C}$ ), 141.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 138.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 135.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 133.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 130.6 ( $C_{Arom-C}$ ), 129.2 ( $CH=CH$ ), 128.1 ( $C_{Arom-H}$ ), 128.1 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.6 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 125.3 ( $CH=CH$ ), 117.4 ( $C_{Arom-H}$ ), 113.8 ( $C_{Arom-H}$ ), 82.8 ( $C(CH_3)_3$ ), 55.6 ( $OCH_3$ ), 52.1 ( $CH_2$ ), 27.6 (3x $CH_3$ ). IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1725 (C=O st), 1673 (N-C=O st). MS (EI)  $m/z$  (%): 263.1 (100), 264.1 ( $M^+$  - Boc, 29).



*tert*-butyl (*E*)-2-fluoro-7-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28g**

Following the general procedure Q **28g** was obtained as a solid (779 mg, 2.21 mmol, 45 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from *tert*-butyl (4-fluoro-2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **27g** (2.30 g, 4.90 mmol), sodium acetate (804 mg, 9.80 mmol), triphenylphosphine (125 mg, 0.48 mmol) and palladium acetate (54 mg, 0.24 mmol) in DMF (12.8 mL). Rf: 0.36 (PE:EtOAc 95:5). **M.p.**: 135–138 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.32 (td,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.22 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.12 (dd,  $J = 8.0, 5.4$  Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 6.90 – 6.82 (m, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 6.39 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H,  $CH=CH$ ), 6.33 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H,  $CH=CH$ ), 5.22 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $CH_aH_b$ ), 4.48 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $CH_aH_b$ ), 0.87 (s, 9H, 3x $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.4 (CO), 161.8 (d,  $J = 246.2$  Hz, C-F), 151.3 ( $CO_2tBu$ ), 139.9 ( $C_{Arom-C}$ ), 139.6 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $C_{Arom-C}$ ), 137.2 ( $C_{Arom-C}$ ), 134.9 (d,  $J = 2.0$  Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 130.2 ( $C_{Arom-H}$ ), 129.7 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 129.6 ( $C_{Arom-H}$ ), 129.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 128.9 (d,  $J = 4.6$  Hz,  $C_{Arom-C}$ ), 128.2 ( $C_{Arom-H}$ ), 128.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 113.8 (d,  $J = 21.1$  Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 112.5 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 82.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 51.2 ( $CH_2$ ), 27.5 (3x $CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -114.79. IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1724 (C=O), 1673 (N-C=O). MS (EI)  $m/z$  (%): 251.1 ( $M^+$ -Boc).



*tert*-butyl (*E*)-3-methyl-7-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28h**

Following the general procedure Q **28h** was obtained as a yellow oil (0.78 mg, 3.14 mmol, 92 %) by FC (PE:EtOAc 95:5) starting from *tert*-butyl (2-iodo-5-methylbenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **27h** (1.64 g, 3.43 mmol), sodium acetate (562.6 mg, 6.86 mmol), triphenylphosphine (269.8 mg, 1.03 mmol) and palladium acetate (154.0 mg, 0.69 mmol) in

DMF (17 mL). Rf: 0.3 (PE:EtOAc 95:5). M.p.: 136-141 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.54 – 7.40 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.36 (dd,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.20 – 7.09 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 6.62 – 6.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.38 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH}$ ), 4.58 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH}$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.0 (CO), 151.6 ( $\text{CO}_2\text{tBu}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 130.2 ( $\text{CH=CH}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.1 ( $\text{CH=CH}$ ), 82.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1726 (C=O st), 1673 (N-C=O st), MS (EI)  $m/z$  (%): 246.0 (18), 247.0 (100), 248.1 ( $\text{M}^+$  - Boc, 51).

### 3.5.6. Synthesis of (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one derivatives (*E*)-22a-(*E*)-22h.

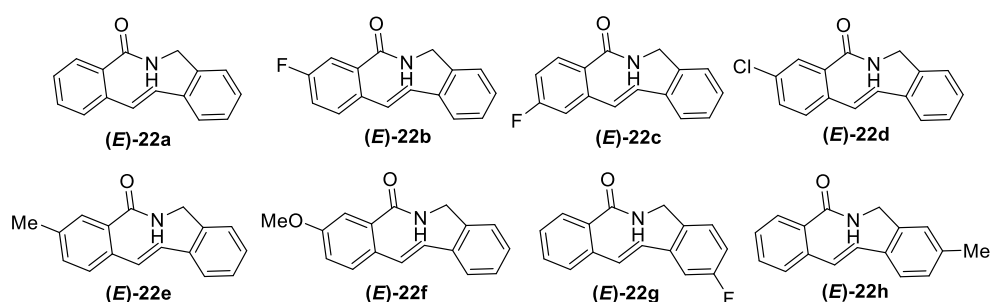
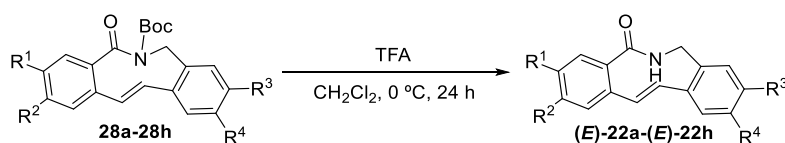


Figure 4.19. (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one derivatives (*E*)-22a-(*E*)-22h.

(*E*)-22a-(*E*)-22e and (*E*)-22g-(*E*)-22h were synthesized following the general procedure R and (*E*)-22f following general procedure S.



Scheme 4.29. Synthesis of (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one derivatives (*E*)-22a-(*E*)-22h.

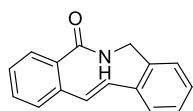
#### General procedure R for the synthesis of (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one derivatives.

An oven-dried 25 mL flask containing a solution of *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate (350 mg, 1.04 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) under Ar at 0 °C, trifluoroacetic acid (1 mL, 12.5 mmol) was added and the reaction mixture was let stirring at this temperature for 24 h. Then, aq. std. solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added at 0 °C,

once effervescence was ceased layers were separated and aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), organic phase was washed with brine (5 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydrous, filtered, and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 7:3) to obtain unreacted starting material (95 mg, 0.28 mmol) and (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (135 mg, 0.58 mmol) as a white solid Rf: 0.39 (PE:EtOAc 9:1).

General procedure S for the synthesis of (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one derivatives.

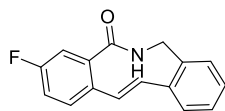
(*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate (0.1 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and silica gel (230-400 mesh) (1 g) was added. The solvent was taken off on vacuo and the powdered solid obtained was irradiated in the microwave oven, in an open erlenmeyer flask at 540 watts. The reaction is checked by TLC every 6 minutes until it was completed. The final product was disadsorbed by thoroughly washing the silica gel with PE:EtOAc 1:1 with pressure in a column.



(*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**(E)-22a**)

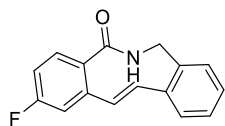
Following the general procedure R (**(E)-22a**) was obtained as a white solid (135 mg, 0.58 mmol, 58 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28a** (350 mg, 1.04 mmol) and TFA (1 mL, 12.5 mmo), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). Rf: 0.39 (PE:EtOAc 9:1). **M.p.**: 205-208 °C.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 – 7.60 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.44 – 7.28 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.28 – 7.17 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.17 – 7.11 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 6.65 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.41 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.38 (dd,  $J = 16.1, 10.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.82 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, NH), 4.18 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0 (CO), 139.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 132.6 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3280 (N-H), 1637 (N-C=O), 1521 (C=C). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 235.1 ( $\text{M}^+$ , 100). **HRMS** (UPLC MS ESI $^+$ ): Calculated for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$ : 236.1075 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 236.1074.





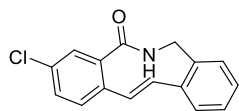
(*E*)-3-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-22b

Following the general procedure R, (**E**)-22b was obtained as a white solid (37 mg, 0.146 mmol, 40 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (*E*)-3-fluoro-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28b** (129.2 mg, 0.366 mmol) and TFA (0.340 mL, 4.387 mmol), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL). Rf: 0.17 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 205-206 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.42 – 7.18 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.77 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.45 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.45 (dd, *J* = 16.2, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NH), 4.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (CO), 163.4 (d, *J* = 251.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 140.7 (d, *J* = 8.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 138.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.4 (d, *J* = 9.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.5 (d, *J* = 22.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 115.4 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 48.9 (CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.12. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3282 (N-H), 1637 (N-C=O), 1514 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 252.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO]<sup>+</sup>: 254.0981 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 254.0988.



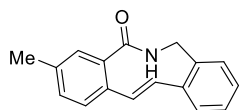
(*E*)-2-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-22c

Following the general procedure R, (**E**)-22c was obtained as a white solid (51.5 mg, 0.203 mmol, 35 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (*E*)-2-fluoro-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28c** (205.2 mg, 0.203 mmol) and TFA (0.530 mL, 6.968 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.9 mL). Rf: 0.15(PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 178-179 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.42 – 7.18 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.77 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.45 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.45 (dd, *J* = 16.2, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NH), 4.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (CO), 163.4 (d, *J* = 251.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 140.7 (d, *J* = 8.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 138.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.4 (d, *J* = 9.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 115.5 (d, *J* = 22.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 115.4 (d, *J* = 21.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 48.9 (CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.12. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3305 (N-H), 1639 (N-C=O), 1498 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 252.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO]<sup>+</sup>: 254.0981 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 254.0988.



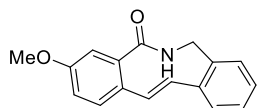
(*E*)-3-chloro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22d**

Following the general procedure R, (**E**)-**22d** was obtained as a white solid (82.7 mg, 0.307 mmol, 45 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (*E*)-3-chloro-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28d** (248.2 mg, 0.682 mmol) and TFA (0.63 mL, 8.186 mmo), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL). Rf: 0.12 (PE:EtOAc 8:2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.30 (m, 7H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.42 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.45 (dd, *J* = 16.2, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, NH), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.5 (CO), 139.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 136.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 48.9 (CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3304 (N-H), 1638 (N-C=O), 1495 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 268.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 270.0686 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 270.0691.



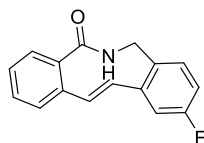
(*E*)-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22e**

Following the general procedure R, (**E**)-**22d** was obtained as a white solid (790.5 mg, 3.17 mmol, 81 %) by FC (PE:EtOAc 90:10 to PE:EtOAc 0:100) starting from *tert*-butyl (*E*)-3-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28d** (1.367 mg, 3.91 mmol) and TFA (3.5 mL, 47.1 mmol), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Rf: 0.39 (PE:EtOAc 9:1). The product was recrystallised in AcOEt. **M.p.**: 202 °C - 210 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 – 7.47 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.41 – 7.16 (m, 6H, 6xC<sub>Arom</sub>-H), 6.68 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.45 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.45 (dd, *J* = 16.1, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.85 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NH), 4.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.2 (CO), 139.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.5 (CH=CH), 132.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (CH=CH), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3283 (N-H st), 1637 (C=O st). **MS** (EI) *m/z* (%): 249.1 (M<sup>+</sup>, 100), 132.1 (81), 102.9 (44), 88.8 (33). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>: 250.1226 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 250.1236.



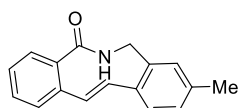
(*E*)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-22f

Following the general procedure *S*, (**E**)-22f was obtained as a white solid (47.7 mg, 0.18 mmol, 69 %) by FC (PE:EtOAc 8:2 to 7:3) starting from *tert*-butyl (*E*)-3-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28f** (94.8 mg, 0.26 mmol), SiO<sub>2</sub> (2.6 g) and in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Rf: 0.36 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 167-173 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 – 7.20 (m, 6H, 6x C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.65 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.44 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.46 (dd, *J* = 16.1, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>), 4.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, NH), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.0 (C=O), 159.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.3 (CH=CH), 128.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.9 (CH=CH), 117.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3276 (N-H st), 1639 (C=O st). MS (EI) *m/z* (%): 263.1 (100), 264.1 (38), 265.1 (M<sup>+</sup>, 45). HRMS (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 266.1181 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 266.1173.



(*E*)-10-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-22g

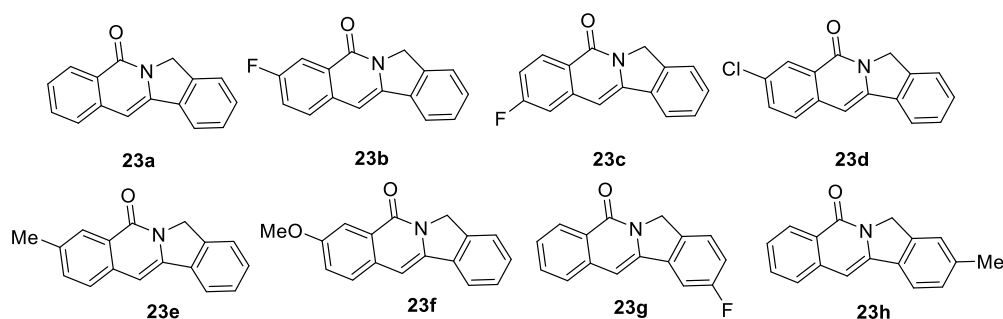
Following the general procedure *R*, (**E**)-22g was obtained as a white solid (211 mg, 0.833 mmol, 40 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from *tert*-butyl (*E*)-2-fluoro-7-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate (762.2 mg, 2.157 mmol) and TFA (2.2 mL, 28.04 mmo), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.8 mL). Rf: 0.12 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 198-201 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.62 – 7.38 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.05 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.97 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.67 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.52 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH=CH), 5.42 (dd, *J* = 16.1, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, NH), 4.26 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9 (CO), 162.1 (d, *J* = 247.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 141.0 (d, *J* = 8.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 138.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 134.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.6 (d, *J* = 8.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 129.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 128.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 113.8 (d, *J* = 21.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 113.1 (d, *J* = 22.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 48.3 (CH<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.14. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3292 (N-H), 1633 (N-C=O), 1514 (C=C). MS (EI) *m/z* (%): 252.2 (M<sup>+</sup>, 100). HRMS (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO]<sup>+</sup>: 254.0981 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 254.0988.



**(E)-9-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (*E*)-22h**

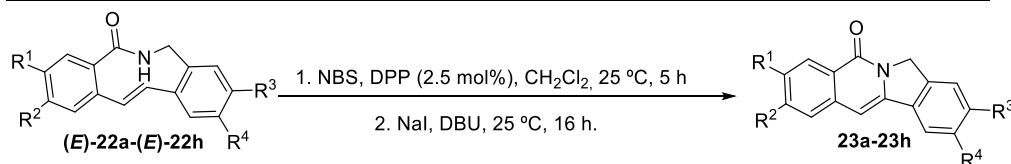
Following the general procedure R, (*E*)-22h was obtained as a white solid (38.6 mg, 0.155 mmol, 54 %) by FC (PE:EtOAc 9:1) starting from tert-butyl (*E*)-3-chloro-7-oxo-5,7-dihydro-6H-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate **28h** (100 mg, 0.286 mmol) and TFA (0.26 mL, 3.432 mmo), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL). Rf: 0.3 (PE:EtOAc 8:2). M.p.: 200-204°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 – 7.69 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.50 – 7.36 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.05 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.71 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.47 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.44 (dd, *J* = 16.1, 11.2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>), 4.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, NH), 4.22 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>CH<sub>b</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.2 (C=O), 138.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 135.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.5 (CH=CH), 129.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (CH=CH), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3275 (N-H st), 1633 (C=O st), 1515 (C=C st). MS (EI) *m/z* (%): 89.0 (44), 90.0 (76), 118.0 (73), 119.0 (74), 248.10 (51), 249.10 (M<sup>+</sup>, 100). HRMS (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>: 250.1232 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 250.1227.

**3.6. Synthesis and characterization of products, 23a-23h.**



**Figure 4.20.** Isoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7H)-one derivatives, **23a-23h**.

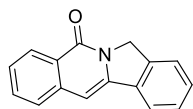
**23a-23h** were synthesized following the general procedure T.



**Scheme 4.30.** Synthesis of isoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one derivatives, **23a-23h**.

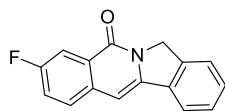
General procedure T for the synthesis of isoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one derivatives.

To reaction tube provided with a magnetic bar with (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (23.5 mg, 0.100 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.6 mg, 0.003 mmol) in dry dichloromethane (200  $\mu$ L) was added at 25  $^{\circ}$ C followed by the addition of *N*-bromosuccinimide (18 mg, 0.101 mmol). The reaction mixture was followed by TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH 98:2). Once the starting material was consumed, DBU (18  $\mu$ L, 0.120 mmol) and NaI (18 mg, 0.120 mmol) were added to the reaction mixture at 25  $^{\circ}$ C. The new reaction mixture was let stirring 16 h. Then, std. aq. solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) were added, the layers were separated, and aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 mL). All organic layers were washed with water (3 x 1 mL), brine (1 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1) to obtain isoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one as a pale yellow solid (21 mg, 0.09 mmol).



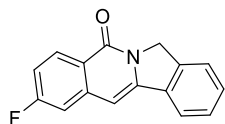
Isoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23a**

Following the general procedure T **23a** was obtained as a pale yellow solid (21 mg, 0.09 mmol, 87 %) by FC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1) starting from (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22a** (23.5 mg, 0.100 mmol), NBS (18 mg, 0.101 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.6 mg, 0.003 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200  $\mu$ L), NaI (18 mg, 0.12 mmol) and DBU (18  $\mu$ L, 0.120 mmol). Rf: 0.49 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 186-188  $^{\circ}$ C.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 – 8.44 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.82 – 7.75 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.70 – 7.60 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.58 – 7.52 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.53 – 7.41 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 7.01 (s, 1H,  $\text{C}_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2 (CO), 142.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-C}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-H}}$ ), 98.1 ( $\text{C}_{\text{Arom-CH=C}}$ ), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 (N-C=O), 1627 (C=C). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 233.0 ( $\text{M}^+$ , 100). **HRMS** (UPLC MS ESI $^+$ ): Calculated for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ : 234.0919 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 234.0922.



### 3-fluoroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23b**

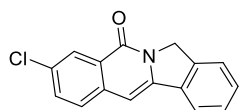
Following the general procedure T **23b** was obtained as a solid (10.8 mg, 0.0430 mmol, 83 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*E*)-3-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E-22b**) (13.2 mg, 0.052 mmol), NBS (9.4 mg, 0.053 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.03 mg, 0.0013 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 μL), NaI (9.4 mg, 0.063 mmol) and DBU (9.4 μL, 0.063 mmol). Rf: 0.49 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 116-118 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.80 (dd, *J* = 5.4, 3.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.59 (dd, *J* = 5.4, 3.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.50 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.41 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.03 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1 (d, *J* = 247.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 160.3 (d, *J* = 3.8 Hz, CO), 141.7 (d, *J* = 2.7 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 137.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.5 (d, *J* = 7.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.2 (d, *J* = 8.1 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 123.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.1 (d, *J* = 23.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 121.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 112.5 (d, *J* = 22.8 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 97.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 52.1 (CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113.51. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1656 (N-C=O), 1611 (C=C). **MS** (EI) *m/z* (%): 251.2 (M<sup>+</sup>, 93). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FNO]<sup>+</sup>: 252.0825 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 252.0827.



### 2-fluoroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23c**

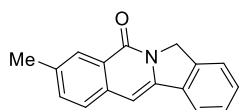
Following the general procedure T **23c** was obtained as a solid (11.4 mg, 0.0452 mmol, 74 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*E*)-2-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E-22c**) (15.7 mg, 0.062 mmol), NBS (11.1 mg, 0.063 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.4 mg, 0.0016 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 μL), NaI (11.1 mg, 0.0744 mmol) and DBU (11 μL, 0.0744 mmol). Rf: 0.49 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 211-214 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.85 – 7.78 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.66 – 7.57 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.57 – 7.47 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.28 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.19 (td, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.98 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2 (d, *J* = 252.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-F), 160.5 (CO), 143.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.3 (d, *J* = 10.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 137.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.6 (d, *J* = 10.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 130.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.4 (d, *J* = 1.5 Hz, C<sub>Arom</sub>-C), 121.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 114.8 (d, *J* = 23.6 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 111.0 (d, *J* = 22.0 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 97.4 (d, *J* = 3.4 Hz, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 52.1 (CH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.06. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1653 (N-C=O), 1613 (C=C). **MS** (EI)

m/z (%): 251.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FNO]<sup>+</sup>: 252.0825 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 252.0823.



3-chloroisoidolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23d**

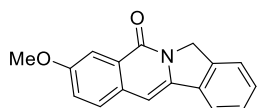
Following the general procedure T **23d** was obtained as a solid (10.8 mg, 0.0403 mmol, 96 %) by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) starting from (*E*)-3-chloro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22d** (11.3 mg, 0.0422 mmol), NBS (7.6 mg, 0.0426 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.3 mg, 0.0012 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 μL), NaI (7.6 mg, 0.0507 mmol) and DBU (7.6 μL, 0.0507 mmol). Rf: 0.49 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 227–229 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.84 – 7.76 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.59 (q, *J* = 3.8, 3.3 Hz, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.54 – 7.47 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.99 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0 (CO), 142.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.0 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 97.4 (C<sub>Arom</sub>-CH=C), 52.2 (CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1648 (N-C=O), 1626 (C=C). **MS** (EI) m/z (%): 267.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 268.0529 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 268.0533.



3-methylisoidolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23e**

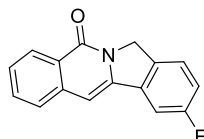
Following the general procedure T, **23e** was obtained as a pink solid (22.6 mg, 0.092 mmol, 92 %) by FC (PE:AcOEt 8:2 to PE:AcOEt 6:4) starting from (*E*)-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22e** (24.9 mg, 0.100 mmol), NBS (18 mg, 0.101 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.63 mg, 0.0025 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 μL), NaI (18 mg, 0.12 mmol) and DBU (18 μL, 18.3 mg, 0.120 mmol). Rf: 0.73 (PE:EtOAc 7:3). **M.p.**: 197 – 198 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.81 – 7.71 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.59 – 7.50 (m, 2H, 2 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.50 – 7.41 (m, 3H, 3 x C<sub>Arom</sub>-H), 6.98 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-CH=C), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2 (CO), 141.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.8 (C<sub>Arom</sub>-C), 123.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 121.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 98.1 (C<sub>Arom</sub>-CH=C), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1652 (C=O st), 1606 (C<sub>Arom</sub>-C<sub>Arom</sub> st).

**MS** (EI)  $m/z$  (%): 247.0 ( $M^+$ , 100), 245.9 (88), 207.0 (21). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $[C_{17}H_{14}NO]^+$ : 248.1070 ( $[M+H]^+$ ); found: 248.1082.



3-methoxyisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23f**

Following the general procedure T **23f** was obtained as a yellow solid (11.8 mg, 0.04 mmol, 45 %) by FC (PE:EtOAc 1:1) starting from (*E*)-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22f** (26.6 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.101 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.6 mg, 0.003 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (200  $\mu$ L), NaI (18 mg, 0.12 mmol) and DBU (18  $\mu$ L, 0.120 mmol). Rf: 0.40 (PE:EtOAc 1:1). M.p: 171-180 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.90 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.81 – 7.74 (m, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.61 – 7.27 (m, 5H, 5 $\times$  $C_{Arom-H}$ ), 7.02 (s, 1H, CH=C), 5.21 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $OCH_3$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.8 (C=O), 157.5 ( $C_{Arom-C}$ ), 139.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 136.2 ( $C_{Arom-C}$ ), 133.3 ( $C_{Arom-C}$ ), 131.0 ( $C_{Arom-C}$ ), 128.4 (CH=C), 127.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 122.4 ( $C_{Arom-H}$ ), 122.1 ( $C_{Arom-C}$ ), 122.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 119.7 ( $C_{Arom-H}$ ), 106.2 ( $C_{Arom-H}$ ), 97.1 ( $C_{Arom-H}$ ), 54.7 ( $CH_2$ ), 51.1 ( $OCH_3$ ). **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1655 (C=O st), 1606 (C=C st). **MS** (EI)  $m/z$  (%): 191.0 (28), 192.0, 220.0 (34), 232.0 ( $M^+$  -  $OCH_3$ , 12), 248.0 ( $M^+$  -  $CH_3$ , 52), 262.0 (12), 263.0 ( $M^+$ , 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $[C_{17}H_{14}NO_2]^+$ : 264.1025 ( $[M+H]^+$ ); found: 264.1017

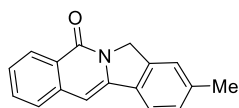


10-fluoroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23g**

Following the general procedure T **23g** was obtained as a solid (18.4 mg, 0.732 mmol, 99 %) by FC ( $CH_2Cl_2$  to  $CH_2Cl_2$ :MeOH 99:1) starting from (*E*)-10-fluoro-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22g** (18.6 mg, 0.0734 mmol), NBS (13.2 mg, 0.0742 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.5 mg, 0.002 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (150  $\mu$ L), NaI (13.2 mg, 0.088 mmol) and DBU (11  $\mu$ L, 0.088 mmol). Rf: 0.49 (PE:EtOAc 1:1). **M.p.**: 242-245 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.41 (dd,  $J$  = 8.1, 1.2 Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.65 – 7.53 (m, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.49 – 7.40 (m, 2H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.38 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.11 (td,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 6.92 (s, 1H, C=CH), 5.08 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 2H,  $CH_2$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.0 (d,  $J$  = 246.5 Hz,  $C_{Arom-F}$ ), 161.0 ( $C_{Arom-C}$ ), 141.3 (d,  $J$  = 3.9 Hz,  $C_{Arom-C}$ ), 137.6 ( $C_{Arom-C}$ ), 136.0 (d,  $J$  = 9.4 Hz,  $C_{Arom-C}$ ), 133.2 (d,  $J$  = 2.3 Hz,  $C_{Arom-C}$ ), 132.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.5 ( $C_{Arom-H}$ ), 126.6 ( $C_{Arom-H}$ ), 126.5 ( $C_{Arom-H}$ ), 125.0 (d,  $J$  = 8.5 Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 117.3 (d,  $J$  = 23.6 Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 107.9 (d,  $J$  = 24.2 Hz,  $C_{Arom-H}$ ), 98.8 ( $C_{Arom-CH=C}$ ), 51.6 ( $CH_2$ ). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,



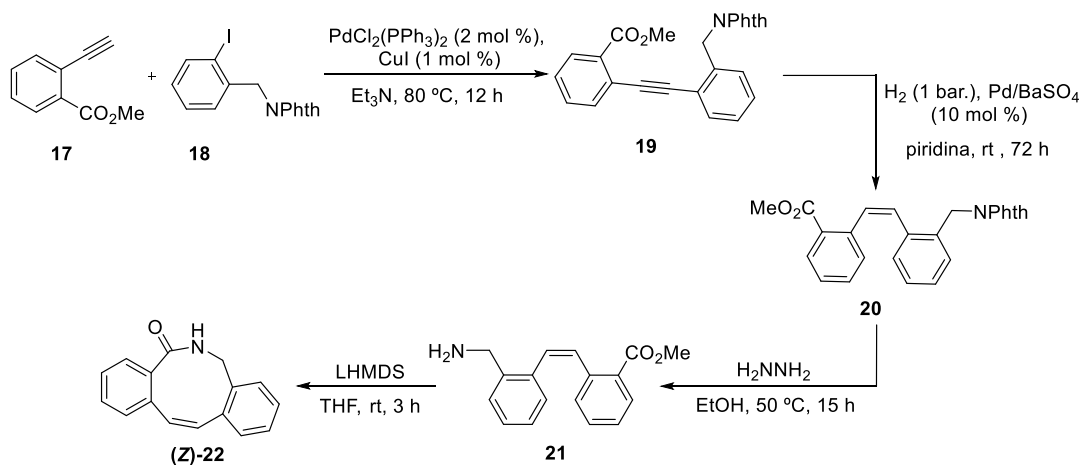
CDCl<sub>3</sub>) δ -113.08. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1653 (N-C=O), 1623 (C=C). **MS** (EI) m/z (%): 251.0 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FNO]<sup>+</sup>: 252.0825 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 252.0830.



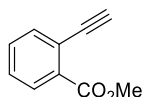
9-methylisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5(7*H*)-one **23h**

Following the general procedure T, **23h** was obtained as a pale orange solid (14.1 mg, 0.06 mmol, 57 %) by FC (PE:EtOAc 1:1) starting from (*E*)-9-methyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**)-**22h** (24.9 mg, 0.100 mmol), NBS (18 mg, 0.101 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.6 mg, 0.003 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 μL), NaI (18 mg, 0.12 mmol) and DBU (18 μL, 0.120 mmol). Rf: 0.58 (PE:EtOAc 1:1). M.p: 180-186 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.62 – 7.47 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.37 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.28 (s, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.22 – 7.16 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.87 (s, 1H, CH=C), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.3 (C=O), 142.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 140.5 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.2 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.0 (CH=C), 132.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.7 (C<sub>Arom</sub>-C), 124.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 120.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 97.6 (CH=C), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1653 (C=O st), 1585 (C=C st). **MS** (EI) m/z (%): 232.1 (methylic fragment, 33), 246.1 (67), 247.1 (M<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>: 248.1075 ([M+H]<sup>+</sup>); found 248.1071.

## 3.7. Synthesis and characterization of product (Z)-22.

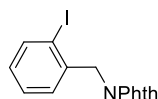


Scheme 4.31. Synthesis of (Z)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one derivatives, (Z)-22.

**Methyl 2-ethynylbenzoate, 17.**

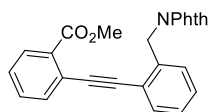
Bis(triphenylphosphine)palladium chloride (0.211 g, 0.30 mmol) and copper iodide (0.114 g, 0.60 mmol) were placed under inert atmosphere. To the flask, THF (40 mL), methyl 2-iodobenzoate (2.2 mL, 15 mmol), ethynyltrimethylsilane (2.5 mL, 18 mmol) and diisopropylamine (3.9 mL, 30 mmol) were sequentially added. The reaction was let stirring at room temperature for 2h, then NH<sub>4</sub>Cl was added, the reaction mixture was extracted three times with PE:EtOAc 95:5, the organic layers were dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated in vacuo. The resulting crude mixture was dissolved in methanol (100 mL) in the flask. To the flask, potassium carbonate (6.21 g, 45 mmol) was added and stirred at room temperature for 12 h. Extractive workup followed by silica gel column purification provided methyl 2-ethynylbenzoate (2.39 g, 15.0 mmol, 100%).<sup>27</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (ddd, *J* = 7.7, 1.6, 0.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.66 – 7.59 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 1H, C≡CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.43 (C=O), 134.96 (C<sub>Arom</sub>-H), 132.51 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.70 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.27 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.47 (C<sub>Arom</sub>-H), 122.64 (C<sub>Arom</sub>-C), 82.22 (C≡CH), 52.18 (CH<sub>3</sub>).

<sup>27</sup> Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6255–6258.



### 2-(2-iodobenzyl)isoindoline-1,3-dione, **18**.

1-(chloromethyl)-2-iodobenzene (5.8 g, 23 mmol) was dissolved in dry DMF (35 mL) and potassium phthalimide (4.2 g, 23 mmol) was added. The suspension was heated at 80°C for 8 hours. After cooling to room temperature, water (180 mL) was added, and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with 30 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic phases were washed with water (3x150 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated in vacuo. The residue was washed with Et<sub>2</sub>O and filtered to give 2-(2-iodobenzyl)isoindoline-1,3-dione (8.3 g, 23 mmol, quant.) as a white solid.<sup>28</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 – 7.88 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.78 – 7.74 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 – 7.20 (m, 1H, *J* = 7.5, 1.3 Hz, C<sub>Arom</sub>-H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.96 (ddt, *J* = 7.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.89 (2xC=O), 139.67 (C<sub>Arom</sub>-H), 137.87 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.23 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 132.02 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.17 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.42 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.26 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.57 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 97.65 (C<sub>Arom</sub>-I), 46.66 (CH<sub>2</sub>).



### Methyl 2-((2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)phenyl)ethynyl)benzoate, **19**

In an oven-dried two-necked flask provided with a condenser and a stir bar with 2-(2-iodobenzyl)isoindoline-1,3-dione (4.46g, 12.28 mmol) and methyl 2-ethynylbenzoate (2.36 g, 14.73 mmol) dissolved in freshly distilled Et<sub>3</sub>N (61.5 mL) under Ar, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (86.2 mg, 0.122 mmol) and CuI (2.8 mg, 0.122 mmol) were added. The mixture was heated to 80 °C over 16 h. Then, the reaction was cooled to room temperature and was filtrated through a plug of Celite®. The filtrate was concentrated under vacuum and aq. 1M HCl (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added, the layers were separated, and the organic layer was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). All the organic layers were washed with 1 M HCl, aq. std. NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 19:1 to 9:1) to obtain 2-((2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)phenyl)ethynyl)benzoate as a white solid (4.12 g, 10.42 mmol, 85 %). Rf: 0.21 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.**: 99 °C - 100 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.89 – 7.82 (m, 2H, 2xC<sub>Arom</sub>-H), 7.78 – 7.68 (m, 3H, 3xC<sub>Arom</sub>-H), 7.65 – 7.57 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.52 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.32 –

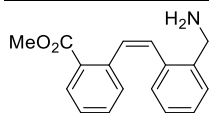
<sup>28</sup> Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Grünwald, C.; Alcaraz, C. *Organometallics* **2002**, *21*, 3587-3595.

7.18 (m, 3H, 3x $C_{Arom-H}$ ), 5.23 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  168.2 (2x $C_{PhthO}$ ), 166.7 (CO<sub>2</sub>Me), 137.9 ( $C_{Arom-C}$ ), 134.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 134.2 (2 x  $C_{Arom-H}$ ), 132.9 ( $C_{Arom-H}$ ), 132.3 (2 x  $C_{Arom}$ ), 131.9 ( $C_{Arom}$ ), 131.8 ( $C_{Arom-H}$ ), 130.6 ( $C_{Arom-H}$ ), 129.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 128.2 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.5 ( $C_{Arom-H}$ ), 126.9 ( $C_{Arom-H}$ ), 123.7 ( $C_{Arom-C}$ ), 123.5 (2 x  $C_{Arom-H}$ ), 122.2 ( $C_{Arom-C}$ ), 93.6 (C $\equiv$ C), 91.9 (C $\equiv$ C), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>). **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2214 (C=C st), 1710 (C=O st), 1252 (CO-O st as). **MS (EI) m/z (%)**: 396.0 (100), 395.1 (M<sup>+</sup>, 96).



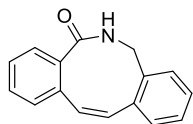
**Methyl (Z)-2-(2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)styryl)benzoate, 20.**

To a two-necked flask provided with a stir bar, a solution of 2-((2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)phenyl)ethynyl)benzoate (0.926 g, 2.34 mmol) in pyridine (23.4 mL) and a H<sub>2</sub> balloon, Pd (10%) on BaSO<sub>4</sub> (249.3 mg, 0.234 mmol of Pd) was added. The air flask was evacuated under vacuum and backfilled with hydrogen three times. The reaction mixture was let stirring for 3 h at rt under hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filter with AcOEt through a pug of Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated under vacuum. 1N HCl (30 mL) and EtOAc (30 mL) were added, the layers were separated, and aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 8:2 to 0:1) to obtain (Z)-2-(2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)styryl)benzoate as a yellow solid (0.763 g, 1.92 mmol, 82%). Rf: 0.34 (PE:EtOAc 8:2). **M.p.:** 139 - 142 °C. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.02 – 7.96 (m, 1H,  $C_{Arom-H}$ ), 7.96 – 7.87 (m, 2H, 2 x  $C_{Arom-H}$ ), 7.83 – 7.73 (m, 2H, 2x  $C_{Arom-H}$ ), 7.36 – 7.22 (m, 4H, 4 x  $C_{Arom-H}$ ), 7.21 – 6.93 (m, 5H, 3x $C_{Arom-H}$  + 2xCH=), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  168.3 (2x $C_{PhthO}$ ), 167.8 (CO<sub>2</sub>Me), 138.9 ( $C_{Arom-C}$ ), 136.0 ( $C_{Arom-C}$ ), 134.4 ( $C_{Arom-C}$ ), 134.2 (2 x  $C_{Arom}$ ), 132.2 (2 x  $C_{Arom}$ ), 132.1 ( $C_{Arom-H}$ ), 131.8 ( $C_{Arom-H}$ ), 131.3 (CH=CH), 130.5 ( $C_{Arom-H}$ ), 130.4 ( $C_{Arom-H}$ ), 129.6 ( $C_{Arom}$ ), 128.3 ( $C_{Arom-H}$ ), 128.0 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.5 (CH=CH), 127.4 ( $C_{Arom-H}$ ), 127.1 ( $C_{Arom-H}$ ), 123.5 (2 x  $C_{Arom}$ ), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>). **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1709 (C=O st), 1259 (CO-O st as). **MS (EI) m/z (%)**: 398.2 (40), 397.1 (M<sup>+</sup>, 100), 366.1 (M<sup>+</sup> - OMe, 19), 365.0 (12).



**Methyl (Z)-2-(2-(aminomethyl)styryl)benzoate, 21.**

A round-bottom flask equipped with a magnetic bar was provided with (Z)-2-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)styryl)benzoate (0.806 g, 2.03 mmol) and hydrazine (50 %w/w in water, 0.35 mL, 5.68 mmol) in EtOH (10 mL). The reaction mixture was heated at 60 °C for 2 h. Then, the reaction mixture was let cool down to room temperature and was filtered through a plug of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 8:2 to 0:1) to obtain (AcOEt:MeOH:NH<sub>3</sub>(aq) 90:10:00 to 60:40:00 to 60:40:01) to obtain methyl (Z)-2-(2-(aminomethyl)styryl)benzoate as a yellow thick oil (0.519 g, 1.91 mmol, 94 %). Rf: 0.31 (AcOEt:MeOH 6:4). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.98 – 7.88 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 – 7.12 (m, 5H, 5x C<sub>Arom</sub>-H), 7.07 – 6.91 (m, 3H, 2x C<sub>Arom</sub>-H + CH=CH), 6.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH=CH), 3.90 (s, 5H, CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.7 (C=O), 139.4 (C<sub>Arom</sub>-C), 138.9 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 131.1 (CH=CH), 130.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 130.3 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.4 (C<sub>Arom</sub>), 128.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.7 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.1 (CH=CH), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1715 (C=O st), 1259 (CO-O st as). **MS** (EI) *m/z* (%): 268.1 (MH<sup>+</sup>, 20), 234.9 (18), 164.9 (22), 118.0 (100).

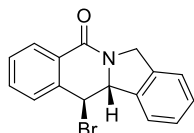


**(Z)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one, (Z)-22.**

To an oven dried two necked bottom flask provided with a magnetic bar with methyl (Z)-2-(2-(aminomethyl)styryl)benzoate (0.446 g, 1.67 mmol) in dry THF (334 mL) under Ar atmosphere, LiHMDS 1M in THF (6.66 mL, 6.66 mmol) was added dropwise. The reaction was let stirring at room temperature and monitored by TLC. Once SM was consumed, MeOH (10 mL) was added, and the solvent was removed under vacuum. Water (30 mL) and AcOEt (30 mL) were added, the layers were separated, and aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was concentrated under vacuum and purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 70:30 to PE:EtOAc 30:70) to obtain (Z)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one as a white solid (65.4 mg, 0.278 mmol, 17 %). Rf: 0.21 (EP:AcOEt 1:1). The product was recrystallised in AcOEt. **M.p.**: 240 °C **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48 – 7.31 (m, 3H, 3 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.31 – 7.20 (m, 2H, 2 x C<sub>Arom</sub>-H), 7.20 – 7.10 (m, 2H, 2x C<sub>Arom</sub>-H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.72 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.57 (d, *J* = 13.5

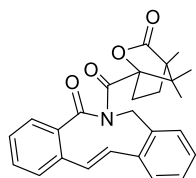
Hz, 1H, CH=CH), 6.14 (br s, 1H, NH), 4.59 (br s, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.10 (br s, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.9 (C=O), 136.6 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.1 (C<sub>Arom</sub>-C), 134.3 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.9 (-CH=), 133.8 (C<sub>Arom</sub>), 132.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.9 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.5 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.2 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.4 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.0 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.8 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.6 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.5 (-CH=), 50.5 (CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1653 (C=O st), 1357 (C-N st). MS (EI) m/z (%): 236.1 (MH<sup>+</sup>, 27), 234.0 (100), 233.1 (92), 232.0 (55), 217.9 (37). HRMS (UPLC MS ESI<sup>+</sup>): Calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>: 236.1070 ([M+H]<sup>+</sup>); found: 236.1080.

### 3.8. Synthesis and characterization of products 29, (-)-31, 32 and 33.



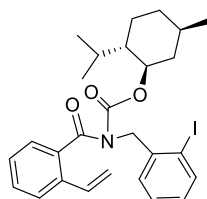
#### (11bR,12S)-12-bromo-11b,12-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinolin-5(7H)-one, 29.

To reaction tube provided with a magnetic bar with (*E*)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]azonin-5-one (**E**-22a) (23.5 mg, 0.100 mmol), a Stock solution of diphenylphosphoric acid (0.6 mg, 0.003 mmol) in dry dichloromethane (200 μL) was added at 25 °C followed by the addition of *N*-bromosuccinimide (18 mg, 0.101 mmol). The reaction mixture was followed by TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 98:2). Once the starting material was consumed, the crude was purified by silica gel flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) to obtain (11bR,12S)-12-bromo-11b,12-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinolin-5(7H)-one **29** as a pale yellow solid (30.1 mg, 0.096 mmol, 96 %). M.p. = 102-105 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 – 7.99 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.82 – 7.77 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.52 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.40 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.37 – 7.27 (m, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 5.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, NCH), 5.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CHBr), 5.04 (dd, *J* = 15.8, 1.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.39 (CON), 137.88 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.20 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.15 (C<sub>Arom</sub>-C), 132.69 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.21 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.07 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.86 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.41 (C<sub>Arom</sub>-C), 127.90 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.58 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.24 (C<sub>Arom</sub>-H), 123.11 (C<sub>Arom</sub>-H), 66.32 (NCH), 51.34 (CHBr), 50.96 (CH<sub>2</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1639 (C=O st). MS (EI) m/z (%): 233.0 (M<sup>+</sup>-Br, 100).



**(E)-6-(4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one, (-)-31.**

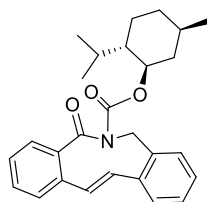
To an oven dried 25 mL two-necked flask provided with (*E*)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one (**E**-22a (xx mg, xx mmol) and (1S)-(-)-Camphanic chloride (xx mg, xx mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) and under stirring DMAP (xx mg, xx mmol) was added at room temperature. The reaction was refluxed at 50 °C for 5 hours. Then, it was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 95:5 to 9:1) to obtain (*E*)-6-(4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,g]azonin-5-one, (**-**)-31 (xx g, xx mmol) as a white solid. Rf: 0.70 (PE:EtOAc 9:1). M.p.: 98-101 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.46 – 7.31 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.30 – 7.20 (m, 4H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.16 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.52 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.44 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.30 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.70 – 1.41 (m, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>), 1.05 (td, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -0.15 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 3.7 Hz, 1H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.70 (C=O), 176.62 (C=O), 170.50 (C=O), 140.09 (C<sub>Arom</sub>-C), 139.29 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.40 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.59 (C<sub>Arom</sub>-H), 134.35 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.45 (C<sub>Arom</sub>-C), 131.21 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.30 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.92 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.67 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.53 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.35 (C<sub>Arom</sub>-H), 124.84 (C<sub>Arom</sub>-H), 91.70 (C(O)-C-O), 57.19 (C(O)-C), 54.68 (NCH<sub>2</sub>), 54.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.52 (C(O)CH<sub>2</sub>), 29.23 (C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 17.33 (CH<sub>3</sub>), 16.26 (CH<sub>3</sub>), 9.64 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3070.1 (Csp<sup>3</sup>), 2966.0 (Csp<sup>2</sup>), 1790.6 (C=O), 1706.7 (C=O), 1655.6 (C=O). MS (EI) *m/z* (%): 236.1 (M<sup>+</sup>-Canfanilo, 100).



**(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate, 32.**

To an oven dried two necked bottom flask provided with a magnetic bar with *N*-(2-iodobenzyl)-2-vinylbenzamide **26a** (1.2 mg; 3.304 mmol) in dry THF (11 mL) under Ar atmosphere, LiHMDS 1M in THF (4 mL, 4 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction was let stirring at room temperature overnight. Once the SM was consumed, MeOH (10 mL) was added, and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE:EtOAc 95:5 to 9:1) to obtain (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-

methylcyclohexyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate **32** as a yellow oil (1.726 g, 3.17 mmol, 98 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 – 7.85 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.43 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.04 – 6.95 (m, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.89 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.82 – 5.67 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>aH<sub>b</sub></sub>), 5.43 – 5.34 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>aH<sub>b</sub></sub>), 5.16 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, NCH<sub>aH<sub>b</sub></sub>), 5.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, NCH<sub>aH<sub>b</sub></sub>), 4.42 (td, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1H, OCH), 1.79 – 1.67 (m, 2H, CH+CH), 1.62 – 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.81 (m, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH+CH<sub>3</sub>), 0.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.36 (C=O), 153.29 (C<sub>Arom</sub>-O), 139.54 (C<sub>Arom</sub>-H), 136.70 (C<sub>Arom</sub>-C), 135.04 (C<sub>Arom</sub>-C), 133.66 (C<sub>Arom</sub>-C), 129.74 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.83 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.45 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.37 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.37 (C<sub>Arom</sub>-H), 126.23 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.69 (C<sub>Arom</sub>-H), 116.99 (C<sub>Arom</sub>-H), 97.94 (C<sub>Arom</sub>-C), 53.09 (NCH<sub>2</sub>), 46.45 (CH), 39.98 (CH<sub>2</sub>), 33.87 (CH<sub>2</sub>), 31.18 (CH), 25.54 (CH), 22.74 (CH<sub>2</sub>), 21.83 (CH<sub>3</sub>), 20.78 (CH<sub>3</sub>), 16.31 (CH), 15.63 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2952.5 (Csp<sup>3</sup>-C), 2923.6 (Csp<sup>2</sup>-C), 1742.4 (C=O), 1721.2 (C=O), 1672.0 (C=O). **MS** (EI) *m/z* (%): 138.1 (47).



**(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate, **33**.**

An oven-dried 50 mL flask provided with (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (2-iodobenzyl)(2-vinylbenzoyl)carbamate, **32** (1.726 g, 3.17 mmol) in dry DMF (16 mL) under Ar atmosphere, sodium acetate (520 mg, 6.32 mmol), triphenylphosphine (166 mg, 0.63 mmol) and palladium acetate (71 mg, 0.316 mmol) were added. The reaction mixture was let stir at 100 °C for 72 h. Then, it was cooled down and water (30 mL) and EtOAc (10 mL) were added, the mixture was filtered by Celite®, the filtrate was extracted with EtOAc (4 x 10 mL) and the organic phase was washed with water (3 x 5 mL), brine (10 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydrous, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (PE:EtOAc 95:5 to 9:1) to obtain (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (*E*)-5-oxo-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,g*]azonine-6-carboxylate, **33**, as a yellow oil (713.6 mg, 1.71 mmol, 54 % Rdto.) as a mixture of diastereoisomers in a ratio 75:36. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, \*denotes signals corresponding to minor diastereoisomer) δ 7.69 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.60 – 7.41 (m, 2H, C<sub>Arom</sub>-H), 7.39 – 7.30 (m, 5H, C<sub>Arom</sub>-H), 6.59 (m, 1H, CH=CH+CH=CH\*), 6.47 (m, 1H, CH=CH+CH=CH), 5.53 – 5.37 (m, 1H, CH<sub>aH<sub>b</sub></sub>+ CH=CH\*), 4.66 (m, CH<sub>aH<sub>b</sub></sub>+ CH<sub>aH<sub>b</sub></sub>), 4.33 – 4.18 (m, 1H, OCH+OCH), 1.64 – 1.43 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH+CH<sub>2</sub>\*+CH\*), 1.26



(d,  $J = 13.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 0.78 (dd,  $J = 11.5, 6.5$  Hz, 8H, 2xCH<sub>3</sub>+2CH+2xCH<sub>3</sub>\*+2CH\*), 0.66 – 0.38 (m, 5H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>\*+CH<sub>2</sub>\*). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, \*denotes signals corresponding to minor diastereoisomer)  $\delta$  177.80 (C=O), 177.70 (C=O\*), 152.48 (NCO<sub>2</sub>+NCO<sub>2</sub>\*), ~~139.18~~, 137.97 (C<sub>Arom</sub>-C\*), 137.93 (C<sub>Arom</sub>-C), 137.64 (C<sub>Arom</sub>-C\*), 137.55 (C<sub>Arom</sub>-C), 136.17 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 136.07 (C<sub>Arom</sub>-H), 133.16 (C<sub>Arom</sub>-C\*), 132.90 (C<sub>Arom</sub>-C), 130.30 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 130.23 (C<sub>Arom</sub>-H), 129.48 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 129.21 (C<sub>Arom</sub>-H), 128.48 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 128.37 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 128.20 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 128.09 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 128.03 (C<sub>Arom</sub>-H+C<sub>Arom</sub>-H\*), 128.00 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.63 (2xC<sub>Arom</sub>-H), 127.35 (C<sub>Arom</sub>-H), 127.19 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 125.19 (C<sub>Arom</sub>-H), 125.07 (C<sub>Arom</sub>-H\*), 76.56 (OCH+OCH\*), 52.39 (CH<sub>2</sub>\*), 51.73 (CH<sub>2</sub>), 46.60 (2xCH\*), 46.39 (2xCH), 40.48 (CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>\*), 33.96 (CH<sub>2</sub>), 33.89 (CH<sub>2</sub>\*), 31.18 (CH), 31.10 (CH\*), 22.93 (CH<sub>2</sub>), 22.57 (CH<sub>2</sub>\*), 21.85 (2xCH<sub>3</sub>), 21.81 (2xCH<sub>3</sub>\*), 20.97 (2xCH<sub>3</sub>\*), 20.88 (2xCH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2953.45 (Csp<sup>3</sup>-C), 2926.45 (Csp<sup>2</sup>-C), 1722.12 (C=O), 1679.69 (C=O). **MS** (EI) m/z (%): 138.1 (38).

**ANEXO**



**ABREVIACIONES, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS**

Å	Amstrong
Ac	Grupo acetilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
AL	Ácido de Lewis
Alc	Grupo alquílico
Ar	Arilo o argón
ATR	Reflectancia total atenuada
Aux*	Auxiliar quiral
AX	Auxiliar quiral
B	Base
BQ	Benzoquinona
Bn	Bencilo
BH	Ácido de Brønsted
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
BINOL	1,1' -Binaftaleno-2,2' -diol
BL	Base de Lewis
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
bpy	2,2'-bipiridina
Bz	Benzoilo
c	Concentración (medida en g/100 mL)
C <sub>Arom</sub>	Carbono aromático
Cat.	Catalizador
Cat.*	Catalizador quiral
CIR	Coordenada de reacción intrínseca
cod	1,5-Ciclooctadieno
Conv.	Conversión
COSY	Espectroscopía de correlación
CSA	Ácido 10-Canforsulfónico
Cy	Ciclohexilo
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina

<b>DMAP</b>	4-(Dimetilamino)piridina
<b>DMDO</b>	Dimetildioxirano
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DTBP</b>	Di- <i>terc</i> -butilperóxido
<b>DPP</b>	Ácido difenilfosfórico
<b>E</b>	Electrófilo
<b>e.e.</b>	Exceso enantiomérico
<b>EI</b>	Ionización electrónica
<b>Equiv.</b>	Equivalente
<b>ELF</b>	Función de localización de electrones
<b>ESI</b>	Ionización por electroespray
<b>Et</b>	Etilo
<b>EWG</b>	Grupo electrón aceptor
<b>FC</b>	Cromatografía flash
<b>Fmoc</b>	9-Fluorenilmetoxycarbonilo
<b>FT</b>	Transformada de Fourier
<b>GS</b>	Grupo saliente
<b>HBTU</b>	Hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
<b>HFIP</b>	Hexafluoroisopropanol
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta eficiencia
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta eficiencia
<b>IBX</b>	Ácido 2-Iodoxibenzoico
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b><i>k<sub>c</sub></i></b>	Velocidad de coalescencia
<b>L</b>	Ligando
<b>L*</b>	Ligando quiral
<b>LA</b>	Ácido de Lewis
<b>LB</b>	Base de Lewis
<b>LED</b>	Diodo emisor de luz
<b>LHDMS</b>	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
<b>LQ</b>	Lineal Trap Quadrupole
<b>m</b>	Multiplete
<b>M</b>	Metal, molaridad o masa molecular
<b>MALDI</b>	Desorción/ionización mediante láser asistida por Matriz
<b><i>m</i>CPBA</b>	<i>meta</i> -cloroperoxybenzoic acid
<b>Me</b>	Metilo
<b>Mes</b>	Mesitilo
<b>MHz</b>	Megahercios

---

<b>M.p.</b>	Melting point
<b>Ms</b>	Metanosulfonilo
<b>MS</b>	Espectroscopía de masas
<b>M.S.</b>	Tamiz molecular
<b>MW</b>	Microondas
<b>NaHMDS</b>	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromosuccinimide
<b>NCI</b>	Interacciones no covalentes
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Clorosuccinimida
<b>n.d.</b>	No determinado
<b>NHC</b>	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
<b>NIS</b>	<i>N</i> -Yodosuccinimida
<b>NFSI</b>	<i>N</i> -Fluorobencenosulfonimida
<b>n.O.e</b>	Efecto nuclear Overhauser
<b>NOESY</b>	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
<b>Ns</b>	Nosilo
<b>NuH</b>	Nucleófilo
<b>Organocat.*</b>	Organocatalizador quiral
<b>PCC</b>	Clorocromato de piridinio
<b>PG</b>	Grupo protector
<b>Piv</b>	Pivaloilo
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>Phth</b>	Ftalamida
<b>pin</b>	Pinacol
<b>PMB</b>	<i>para</i> -Metoxibencilo
<b>PMP</b>	<i>para</i> -Metoxifenilo
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b><i>i</i>Pr</b>	<i>iso</i> -propilo
<b><i>n</i>Pr</b>	<i>normal</i> -propilo
<b>PTC</b>	Catalizador de transferencia de fase
<b><i>p</i>-TSA</b>	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
<b>Q</b>	Cuadruplete
<b>QTOF</b>	Cuadrupolo tiempo de vuelo
<b>R</b>	Sustituyente carbonado
<b>R<sup>2</sup></b>	Coeficiente de determinación lineal
<b>r.d.</b>	Relación diastereomérica
<b>Rdto.</b>	Rendimiento
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>t</b>	Tiempo o triplete
<b>T</b>	Temperatura
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente

TADDOL	(1,3-Dioxolano-4,5-diil)bis(diarilmetanol)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butilo
Tf	Grupo trifluorometanosulfonato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamina
TMS	Trimetilsililo
Tol	<i>p</i> -Tolilo
TRIP	Hidrogenofosfato de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil2,2'-diilo
Ts	Tosilo
TS	Estado de transición
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-alta-eficacia
VAPOL	2,2'-Difenil-3,3'-(4-bifenantrol)
$\nu$	Frecuencia
<i>vs</i>	Versus
X	Halógeno o heteroátomo
Y	Heteroátomo
$\tau_1$	Tiempo de retención del primer enantiómero
$\tau_{1/2}$	Tiempo de vida media
$\tau_2$	Tiempo de retención del segundo enantiómero
)))	Ultrasonidos
$\Delta G_c^\ddagger$	Energía libre de interconversión por coalescencia