

Universidad de Oviedo

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

Programa de Doctorado de Síntesis y Reactividad Química

**ACTIVACION ELECTROFILA DE SISTEMAS INSATURADOS:  
APLICACIONES EN LA SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS CARBO- Y  
HETEROCÍCLICAS Y EXPLORACIÓN DE NUEVAS  
TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS**

Tesis Doctoral

Pablo Morán Poladura



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ACTIVACIÓN ELECTRÓFILA DE SISTEMAS INSATURADOS: APLICACIONES EN SÍNTESIS DE ESTRUCTURA CARBO- Y HETEROCICLAS Y EXPLORACION DE NUEVAS TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS	Inglés: ELECTROPHILIC ACTIVATION OF UNSATURATED SYSTEMS: APLICACIONES IN NEW CARBO- AND HETEROCYCLIC STRUCTURES AND DISCOVERY OF NEW SYNTHETIC TRANSFORMATIONS
2.- Autor	
Nombre: PABLO MORAN POLADURA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

### RESUMEN (en español)

El objetivo de esta tesis doctoral es la exploración de nuevas transformaciones sintéticas mediante la activación electrófila de sistemas insaturados. En este sentido, la catálisis con especies de Au(I) ha sido la herramienta seleccionada. Estos catalizadores son especialmente activos en reacciones de activación de alquinos y las transformaciones que promueven pueden agruparse en torno a mecanismos que transcurren implicando tres tipos de intermedios de reacción bien diferenciados.

La activación electrófila de alquinos seguida del ataque de un nucleófilo genera un intermedio que contiene un enlace sencillo C-Au. La recuperación de la especie catalítica mediante la desmetalación inducida por un electrófilo, que en muchos casos es un protón, es uno de los procesos más representativos.

Las reacciones catalizadas por Au(I) también pueden transcurrir mediante intermedios de tipo carbeno o vinilideno. Estas especies altamente electrófilas se estabilizan por la retrodonación del átomo metálico y dan lugar a transformaciones de mayor complejidad.

Con este contexto, se tomó como objetivo el desarrollo de nuevas transformaciones a través de intermedios de tipo vinilideno de oro. Para ello, se decidió la utilización de compuestos que contienen el motivo estructural yodoalquino como consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio de reactividad de estas especies frente a catalizadores de Au(I).

En ese sentido, una primera aproximación utilizando este tipo de reactivos condujo a la hidroarilación de tosilanilidas con sustituyentes electrón atractores en el anillo aromático. Dado el interés sintético de esta transformación se consideró oportuno aplicar esta metodología para la hidroarilación de éteres aromáticos, implicando también la activación previa de un yodoalquino.

Con la experiencia acumulada hasta ese punto, el trabajo se centró en la búsqueda de nuevas transformaciones catalizadas por especies de Au(I) con intermedios de reacción de tipo vinilideno implicando la participación de enlaces covalentes no especialmente activados. Esta búsqueda cristalizó en una inserción C-H de yodoalquinos con elevado interés sintético y mecanístico.

El éxito obtenido en esos estudios invitó a continuar explorando nuevas posibles transformaciones relacionadas con la formación de vinilidenos de Au(I) a partir de sustratos de tipo yodoalquino. Los resultados preliminares permiten ser optimistas con respecto a futuros estudios de otras reacciones de inserción y de migración de grupos alquilo, y serán acometidos por los componentes del grupo de investigación de Síntesis Orgánica Selectiva de la Universidad de Oviedo.



## RESUMEN (en Inglés)

The aim of this thesis is the development of new synthetic transformations through electrophilic activation of unsaturated systems. In this sense, catalysis with Au(I) species has been selected as the main tool. These catalysts are especially active in alkyne activation reactions and the transformations they promote can be grouped around mechanisms that take place involving reaction intermediates of three distinct types.

The electrophilic activation of an alkyne followed by the attack of a nucleophile generates an intermediate containing a single  $Au-C$  bond. Recovery of the catalytic specie via demetallation induced by an electrophile, which in many cases is a proton, is one of the most representative processes.

Gold(I) catalyzed reactions can also take place through carbene or vinylidene type intermediates. These highly electrophilic species are stabilized by back-donation from the metal atom and give rise to more complex transformations.

In this context, the development of new transformations through gold vinylidene mediated processes was established as the aim of our work. To do this, we decided to use compounds containing the building block iodoalkyne as a consequence of the results obtained in the study of the reactivity of these species when activated with Au(I) catalysts.

In that sense, the first approach using iodoalkynes and gold catalysis led to the hydroarylation of tosylanilides with electron withdrawing substituents in the aromatic ring.

Given the synthetic interest of this transformation, we considered to apply this methodology to the hydroarylation of aromatic ethers, also involving the activation of a iodoalkyne.

The experience accumulated up to that point allowed us to focus our efforts in the discovery of new Au(I) catalyzed transformations through vinylidene type intermediates and involving the participation of a non-activated covalent bond. This study resulted in a  $C-H$  insertion of iodoalkynes of high synthetic and mechanistic interest.

The success obtained in these studies encouraged us to continue exploring new potential transformations related to the formation of Au(I) vinylidenes from iodoalkyne type substrates. Preliminary results allow us to be optimistic about future studies concerning alkane insertion and migration reactions that will be undertaken by other members of the Selective Organic Synthesis research group at the University of Oviedo.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA



## **Abreviaturas**



## Abreviaturas

2,6-dcp.....	2,6-dicloropiridina
[AO].....	Adición oxidante
Ar.....	2,4-di- <i>tert</i> -butilfenil
Cs.....	canforsulfonato
DCE.....	1,2-dicloroetano
Diox. ....	dioxano
Dis.....	disolvente
DMAP.....	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF.....	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dtmp.....	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
E.....	electrófilo
EDG.....	grupo atractor (electron withdrawing group)
e.e. ....	exceso enantiomérico
eq.....	equivalentes
e.r.....	relación enantiomérica
h.....	hora
HFIP.....	hexafluoroisopropanol
HOMO.....	Highest Occupied Molecular Orbital
IPr.....	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
L.....	ligando
LUMO.....	Least Unoccupied Molecular Orbital
lut.....	2,6-lutidina
M.....	metal
Me.....	metilo
MeCN.....	acetonitrilo
Mig.....	migración
Ms.....	metilsulfonato
MS.....	molecular sieves (tamiz molecular)
<i>n</i> Bu.....	<i>n</i> -butilo
<i>n</i> Pr.....	<i>n</i> -propilo

NHC.....	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NIS.....	<i>N</i> -yodosuccinimida
nor.....	norborneno
Nu.....	nucleófilo
Ph.....	fenilo
PHOS.....	1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato
Pic.....	picolinato
Ppm.....	partes por millon
PTSA.....	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py.....	piridina
RMN.....	resonancia magnética nuclear
r.t.....	temperatura ambiente (room temperatura)
t.....	tiempo
T <sup>a</sup> .....	temperatura
TBHP.....	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TBS.....	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> Bu.....	<i>tert</i> -butilo
Tf.....	trifluorometilsulfonato
THF.....	tetrahidrofurano
TIPS.....	tri- <i>iso</i> -propilsililo
TLC.....	cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)
tmp.....	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TOF.....	frecuencia de conversiones (“turn over”)
Tol.....	tolueno
TON.....	número de conversiones (“turn over”)
Trp.....	tris(1-pirazolil)borato
Ts.....	<i>p</i> -toluensulfonato
ttbp.....	tri- <i>tert</i> -butilpiperidina

## **Índice**



---

**Índice**

<b>ABREVIATURAS</b> .....	xv
<b>ÍNDICE</b> .....	xix
<b>OBJETIVOS</b> .....	3
<b>ANTECEDENTES GENERALES</b> .....	7
A.I Introducción.....	7
A.II Catálisis homogénea de oro.....	9
A.III Yodoalquinos.....	17
A.IV Vinilidenos metálicos.....	21
<b>HIDROARILACIÓN DE YODOALQUINOS</b> .....	31
H.I Introducción.....	31
H.II Discusión de resultados.....	35
Valoración mecanística de los resultados.....	38
Valoración sintética de la transformación.....	39
Conclusiones.....	40
H.III Anexos.....	43
<b>INSERCIÓN C-H DE VINILIDENOS DE AU(I)</b> .....	61
I.I Introducción.....	61
I.II Discusión de resultados.....	69
Optimización de las condiciones de reacción.....	70
Estudios sobre el alcance de la reacción.....	74
Estudios y propuesta mecanísticos.....	75
Síntesis de 3-bromo-1 <i>H</i> -indenos.....	78
I.III Anexos.....	81
<b>OTRAS TRANSFORMACIONES DE ALQUINOS CATALIZADAS POR AU(I)</b> .....	89
O.I Introducción.....	89
O.II Síntesis de benzofuranos. Migración de restos alquilo.....	91
Estudios de optimización de las condiciones de reacción.....	93
Estudios sobre el alcance de la reacción.....	96

---

Conclusiones.....	98
O.III Cicloisomerización de diinos .....	99
<b>INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA.....</b>	<b>105</b>
J. Organomet. Chem. 2011, 696, 12.....	107
General conditions .....	107
Starting materials.....	107
Cycloisomerization of N-(3-iodopro-2-ynyl)benzenesulphonamides .....	108
Characterization data for starting materials .....	109
Characterization data for final products.....	112
Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 2120.....	115
General conditions .....	115
Synthesis of starting materials.....	115
Cycloisomerization to obtain 3-iodo-2H-chromenes with electron withdrawing groups.....	116
Characterization data for compounds <i>B-1a– B-1j</i> .....	117
Characterization data for compounds <i>B-2a– B-2j</i> .....	120
X-ray molecular structure for <i>B-2f</i> .....	124
HPLC chromatograms for <i>B-1j</i> and <i>B-2j</i> .....	125
Structural assignment for compounds <i>B-3</i> .....	127
Angew. Chem., Int. Ed. 2015, 54, 3052.....	128
General information.....	128
Synthesis of starting materials.....	128
Characterization data for starting materials .....	143
General method for catalytic cycloisomerization of compounds “ <i>A-1</i> ” .....	147
Characterization data for final products.....	148
X-Ray molecular structure for <i>A-2k</i> .....	152
HPLC chromatography of enantiomerically enriched compounds <i>A-1g</i> and <i>A-2g</i> .....	153
Otras transformaciones .....	156
Síntesis de los materiales de partida.....	156

---

Caracterización de los materiales de partida.....	166
Caracterización de los productos finales.....	170
Síntesis del compuesto 3-bromo-1 <i>H</i> -indeno a partir de “ <i>A-5</i> ” .....	174
Síntesis de benzo[ <i>b</i> ]furanos a partir de los compuestos “ <i>O-1</i> ”.....	174
Procedimiento para la cicloisomerización del compuesto “ <i>O-4</i> ” .....	174
<b>CONCLUSIONES</b> .....	177
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	181



## **Objetivos**



## Objetivos

El objetivo principal del trabajo desarrollado durante esta tesis doctoral ha sido el descubrimiento de nuevas transformaciones de interés tanto sintético como conceptual.

En concreto, la herramienta elegida para alcanzar ese propósito fue el intermedio vinilideno de Au(I) ya que, al comienzo de la tesis doctoral aquí expuesta, prácticamente no existían trabajos centrados en este tipo de complejo metálico. A la vez se seleccionó un segundo instrumento, la estructura yodoalquino, que nos permitiera acceder a especies tan elusivas como los vinilidenos de Au(I).

Con estas premisas en mente, los objetivos planteados al inicio de este trabajo pueden plantearse de la siguiente manera:

- Diseñar estructuras adecuadas para el estudio de la naturaleza y/o reactividad de los vinilidenos de Au(I).
- Estudiar, optimizar y generalizar las transformaciones novedosas que se desarrollen.
- Obtener un mayor conocimiento del comportamiento de las propiedades y el comportamiento de los vinilidenos de Au(I) para llegar a predecir su reactividad.



## **Antecedentes generales**



## Antecedentes generales

### A.1 Introducción

La investigación que se recoge en esta memoria se centra en el desarrollo y estudio de nuevas transformaciones catalíticas que, como característica común, persiguen como hipótesis la formación de especies reactivas de tipo “*vinilideno de Au(I)*” a partir de nuevos precursores y que, en última instancia, pueden actuar como los intermedios de reacción responsables de nuevos procesos químicos con interés en síntesis orgánica selectiva, desde el punto de vista tanto preparativo como conceptual.

En concreto, esta tesis doctoral tiene como objetivo ampliar el escaso conocimiento disponible sobre la formación y reactividad de vinilidenos de Au(I). Para ello, se han identificado y empleado como sustratos compuestos que contienen la subestructura *yodoalquino* debido a su potencial reactividad específica. Por todo ello, los antecedentes generales de esta memoria constan de tres partes. En primer lugar, se incluye una breve introducción sobre la catálisis homogénea con especies de oro, contexto en el que se inscribe el presente trabajo, analizando las principales características y mecanismos de reacción que rigen estas transformaciones. A continuación, se aborda la reactividad y naturaleza de los compuestos con triples enlaces C-C y en particular los yodoalquinos, ya que su especial naturaleza y reactividad los convierte en un tipo bien diferenciado de acetilenos. Por último, en la tercera parte de estos antecedentes, se describen características generales y propiedades químicas de las especies con estructura de vinilideno metálico, haciendo énfasis en las contribuciones que se relacionan más estrechamente con el trabajo descrito en esta memoria.



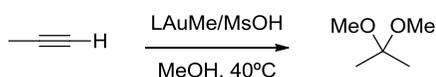
## A.II Catálisis homogénea de oro

El oro es, posiblemente, uno de los elementos químicos de la tabla periódica mejor conocidos por el conjunto de la sociedad. Desde el inicio de la Historia este metal precioso ha sido empleado por la humanidad con distintas finalidades por su aspecto y sus propiedades mecánicas, que lo hacen especialmente fácil de manipular, moldear e incluso almacenar. Paradójicamente, sus propiedades como catalizador de reacciones de química orgánica no han sido estudiadas hasta hace relativamente poco tiempo.

A pesar de que su química de coordinación y organometálica era bien conocida con anterioridad, el primer trabajo en el que se emplearon especies de oro como catalizadores para la activación electrófila de sistemas insaturados se publicó en el año 1976.<sup>1</sup> En él, se describió la hidratación de varios alquinos dando como resultado las correspondientes cetonas. Sin embargo, esta aportación no suscitó mucho interés entre la comunidad científica, quizá debido a que los propios autores interpretaron la reacción como una oxidación del alquino por parte del Au(III) y no se consideró oportuno estudiarla en mayor profundidad.

A partir de ese momento y durante más de una década, la catálisis homogénea de oro pasó totalmente inadvertida exceptuando tres trabajos aislados. En el primero de ellos, Ito, Hayashi y colaboradores<sup>2</sup> describieron el primer ejemplo de una reacción catalizada por especies de Au(I): la condensación aldólica enantioselectiva entre isocianoacetato de metilo y aldehídos, catalizada por Au(I) empleando una ferrocenildifosfina quiral enantiopura como ligando del centro metálico. Posteriormente, Utimoto y colaboradores<sup>3</sup> estudiaron, en dos trabajos, las reacciones de adición nucleófila de aminas, alcoholes y agua sobre alquinos activados por especies de Au(III). Estos estudios no consiguieron llamar la atención de la comunidad científica sobre las posibilidades del oro como catalizador homogéneo y el verdadero potencial de estas especies se empezó a descubrir a finales de los años 90.

Finalmente, en 1998 Teles y colaboradores publicaron el trabajo que podría considerarse precursor de lo que hoy en día se considera “**catálisis de oro**”.<sup>4</sup> Los autores realizaron un estudio de la actividad de distintas especies de Au(I) como catalizadores para la reacción de adición de alcoholes a alquinos (Esquema 1).



**Esquema 1.** Reacción de hidroalcoxilación de alquinos catalizada por especies de Au(I).

(1) Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

(2) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

(3) a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.

(4) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

El interés de este trabajo reside principalmente en dos factores: en primer lugar, se demostró que la catálisis con especies homogéneas de Au(I) podía ser competitiva e incluso superar la eficiencia de otros catalizadores metálicos en términos de ciclos catalíticos y velocidad de reacción (TON y TOF respectivamente). En segundo lugar, los estudios realizados permitieron concluir que la velocidad de reacción y la estabilidad de los catalizadores están fuertemente condicionadas tanto por los ligandos empleados, como por la naturaleza de los aniones unidos al metal. En otros términos, que la catálisis con especies de Au(I) es fácilmente modulable.

Estas nociones convirtieron a la catálisis de Au(I) en un verdadero foco de interés y, a lo largo de los años siguientes, se estableció lo que actualmente se conoce y asocia con “**química de oro**”: la activación electrófila de sistemas insaturados, en especial de alquinos, para dar lugar a adiciones nucleófilas.

Estas propiedades catalíticas se explican a través de las características especiales del átomo de oro, en el que los efectos relativistas juegan un papel principal.<sup>5</sup> De hecho, el oro es un elemento único en este sentido debido a la importancia que adquieren dichos efectos en él, mucho mayor que en sus átomos vecinos en la tabla periódica y mucho mayor que en ningún otro átomo con  $Z > 100$ .

Los efectos relativistas en química se pueden atribuir de forma cualitativa a la gran velocidad con que se mueven los electrones en torno al núcleo de un átomo pesado. Como consecuencia, se da un aumento de la masa del electrón, que se traduce en la reducción del radio y el aumento de la estabilización del correspondiente orbital.

En el caso de átomo de oro, este fenómeno se traduce en una contracción de los orbitales  $5p$  y  $6s$  de la capa de valencia. Al encontrarse en orbitales más cercanos al núcleo, los electrones  $5p$  y  $6s$  lo apantallan de forma más eficiente por lo que los orbitales  $5d$  y  $4f$  son menos atraídos por la carga positiva del núcleo. A su vez, al “sentir” menos la carga del núcleo, los orbitales  $5d$  y  $4f$  se desestabilizan y expanden (Figura 1).

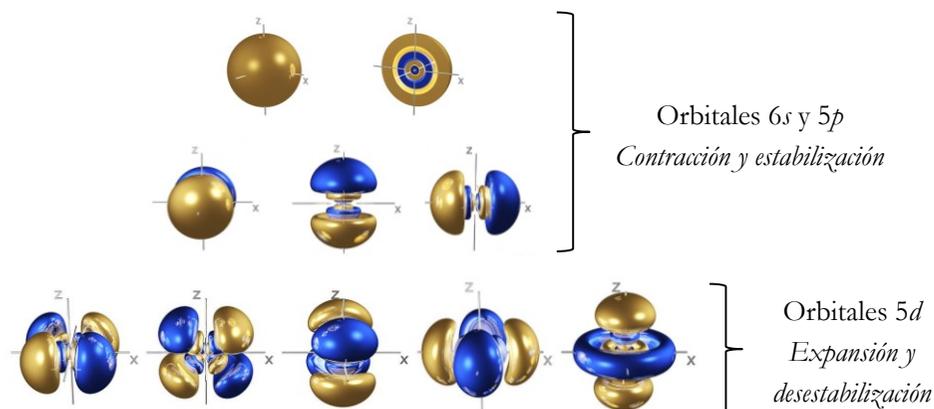


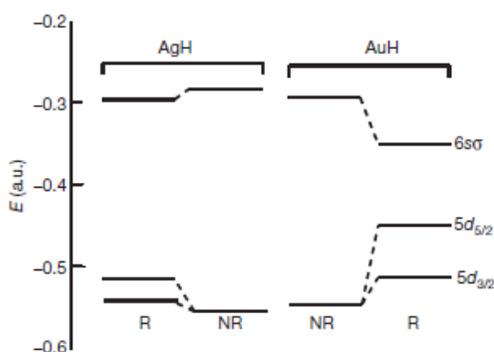
Figura 1. Representación de los orbitales  $6s$ ,  $5p$  y  $5d$  del átomo de oro.

(5) a) Pyykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412; b) Fürstner, A.; Davies, Paul W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; c) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.

Esta modificación en las energías relativas de los orbitales de la capa de valencia es la responsable de las propiedades catalíticas del oro.

Una consecuencia de la expansión de los orbitales  $5d$  y  $4f$  es la menor repulsión entre los electrones  $5d$ . Esto se traduce en que las especies de Au(I) son menos nucleófilas y tienen poca tendencia a dar procesos de adición oxidante en comparación con las de otros metales de transición.

La repercusión de los efectos relativistas en la naturaleza de las especies organometálicas de oro se muestra de forma clara cuando se comparan las energías orbitales de la capa de valencia en los hidruros de oro y plata (Figura 2).



**Figura 2.** Comparación de las energías de enlace AuH y AgH. Energías de enlace relativistas (R) y no relativistas (NR). (Extraído de ref. 5a)

En ausencia de efectos relativistas (Figura 2, NR) las energías de los orbitales  $5d$  y  $6s$  del oro son similares a las de los orbitales  $4d$  y  $5s$  de la plata. Sin embargo, la inclusión de efectos relativistas (Figura 2, R) lleva a una situación diferente. En comparación con los orbitales de la plata, el orbital vacío  $6s$  del oro se encuentra más bajo en energía (*contracción y estabilización*) y los orbitales llenos  $5d$  se encuentran más altos (*expansión y desestabilización*).

De esta forma la estabilización del orbital vacío  $6s$  hace que las energías de enlace en especies  $AuL^+$  sean mayores que en las correspondientes  $AgL^+$  y que dichos enlaces tengan un mayor carácter covalente.

Este efecto se manifiesta en las especies catiónicas  $AuPH_3^+$  y  $Au(PH_3)_2^+$  y sus análogos de plata.<sup>6</sup> En primer lugar, la ocupación del orbital  $6s$  del oro calculada para estas dos especies es de 0,438 y 0,798 electrones respectivamente mientras que para las especies de plata es de 0,156 y 0,449 electrones, lo que se interpreta como la formación de enlaces con mucho mayor carácter covalente por parte del oro. En segundo lugar, el reparto de la densidad de carga entre los átomos metálicos y los átomos de fósforo también es significativamente diferente en el caso de los complejos de oro y plata (Tabla 1).

(6) Schwerdtfeger, P.; Hermann, H. L.; Schmidbaur, H. *Inorganic Chemistry* **2003**, *42*, 1334.

**Tabla 1.** Análisis de población de orbitales naturales de enlace (Extraído de ref. 6).

	AuPH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Au(PH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	AgPH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Ag(PH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>+</sup>
<i>q</i> (M)	0,66	0,36	0,86	0,61
<i>q</i> (P)	0,25	0,27	0,07	0,15

De nuevo el mayor reparto de la densidad de carga entre el átomo metálico y los átomos de fósforo indica un mayor carácter covalente en los enlaces *Au-P* que en los enlaces *Ag-P*.

En consecuencia, estos datos racionalizan la acidez de Lewis del oro. La baja energía del orbital vacío 6*s* facilita la formación de enlaces fuertes con un alto carácter covalente, lo que resulta en que la densidad de carga positiva se reparte entre el metal y los ligandos. Este tipo de enlace dominado por interacciones orbitales en vez de interacciones de carga concuerda con el concepto de ácido de Lewis “*blando*” que mostrará preferencia por bases de Lewis “*blandas*” como son los sistemas  $\pi$ .

Por otra parte, para explicar la selectividad que muestra la catálisis de oro hacia la activación de alquinos frente a otros sistemas insaturados como alquenos o alenos es necesario tener en cuenta otros factores además de las propiedades específicas del oro.

En concreto, una de las cuestiones a tener en cuenta es la naturaleza de los distintos sistemas insaturados y las diferencias entre ellos. Las diferencias en reactividad entre alquinos y alquenos se pueden explicar mediante sus orbitales frontera<sup>7</sup> y pueden resumirse en una mayor reactividad frente a electrófilos por parte de los alquenos y una mayor reactividad frente a nucleófilos por parte de los alquinos (estas diferencias se tratarán en mayor profundidad en el apartado *A.III Yodoalquinos*).

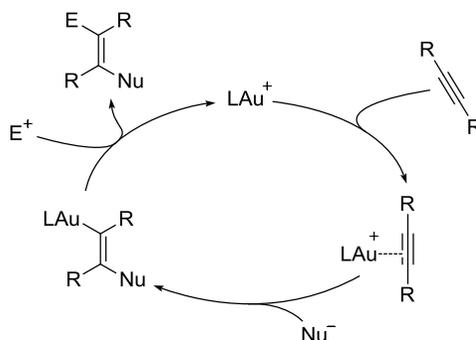
La selectividad en la catálisis de oro a la hora de activar alquinos de forma preferente a alquenos se debe a una discriminación del nucleófilo y no del centro metálico ya que el oro es capaz de coordinarse con ambos sistemas  $\pi$ . De hecho, los complejos *Au<sup>+</sup>-alqueno* son termodinámicamente más estables que los *Au<sup>+</sup>-alquino*, por lo que se puede considerar que la selectividad de la catálisis de oro se debe a una cuestión cinética.

Toda vez que las razones por las que la acidez de Lewis de las especies de Au(I) han sido aclaradas, resta explicar la reactividad que presentan dichas especies.

Las transformaciones químicas más sencillas catalizadas por Au(I) transcurren por un mecanismo de activación electrófila del sistema insaturado, seguida de un ataque nucleófilo con estereoquímica *anti* y una desmetalación asistida por una especie electrófila (en la mayoría de los casos protodesmetalación) (Esquema 3).

(7) a) *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Fleming, I., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2010; b) *Frontier Orbitals: A Practical Manual*; Anh, N. T., Ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2007.

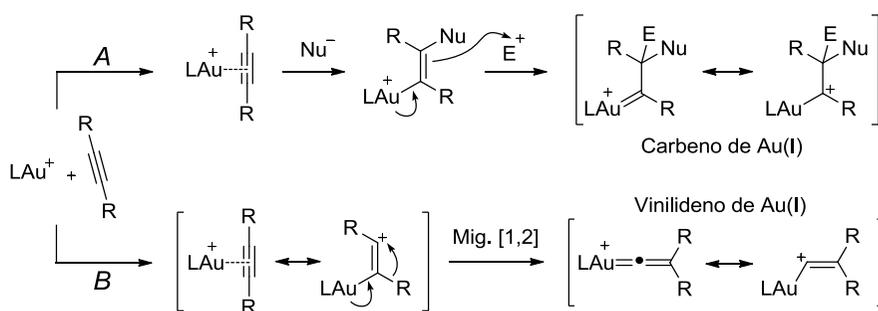
(8) a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) Hong C, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885; c) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.



**Esquema 3.** Ciclo catalítico típico en adiciones nucleófilas sobre alquinos catalizadas por especies de Au(I)

Este modo de reactividad, el más común para las reacciones catalizadas por oro,<sup>8</sup> transcurre en condiciones muy suaves y con gran selectividad. Sin embargo, si el oro se limitase a activar de manera electrófila los ligandos  $\pi$  a los que se coordina, su reactividad no sería muy diferente a la de otros ácidos de Lewis. La característica que permite la gran variabilidad de las transformaciones catalizadas por oro es la capacidad de este metal de estabilizar cargas positivas.

Esta capacidad hace posible mecanismos de reacción más complejos que el mostrado anteriormente, ya que la retrodonación de densidad electrónica por parte del átomo de oro permite que se den intermedios de reacción de tipo carbeno y vinilideno (Esquema 2).



**Esquema 2.** Mecanismo de formación de intermedios tipo carbeno (A) y vinilideno (B).

Tras la aparición de las primeras publicaciones en las que propusieron intermedios de este tipo,<sup>9,10</sup> se estableció un interesante debate sobre el carácter de carbocatión o carbeno de los mismos.<sup>11</sup> Los grupos de investigación de los profesores Fürstner y Toste publicaron

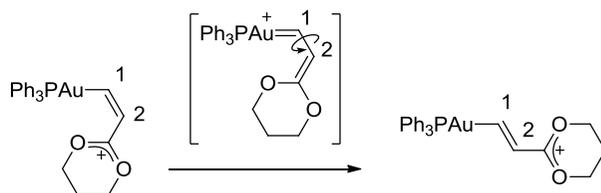
(9) a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; c) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858.

(10) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

(11) a) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; b) Hashmi, A. Stephen K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; c) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; d) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat Chem* **2009**, *1*, 482.

estudios que dieron lugar a conclusiones compatibles, basándose en técnicas de resonancia magnética nuclear  $^{11}\text{c}$  y mediante cálculos teóricos $^{11}\text{d}$  respectivamente.

Por una parte, Seidel *et al.* demostraron el carácter de carbocatión estabilizado por heteroátomo del sistema representado en el Esquema 4. $^{11}\text{c}$  Los autores estudiaron la libertad de giro en el sistema monitorizando las señales características del doble enlace entre los carbonos 1 y 2 cuya constante de acoplamiento pasa de los valores correspondientes a una estereoquímica *cis* a los de estereoquímica *trans*.



Esquema 4. Isomerización *Z/E* de doble enlace inducida por Au(I).

Los resultados obtenidos confirman que la contribución de una forma tipo carbeno es marginal para este tipo de sustrato. Sin embargo, para el caso de carbocationes no estabilizados por heteroátomo los autores observan degradación de los materiales de partida y no llegan a realizar ningún estudio, por lo que concluyen que tiene lugar una polimerización catiónica.

Por otra parte, el estudio teórico realizado por Benítez *et al.* desveló una fuerte influencia en el papel interpretado por el oro en la estabilización de la carga positiva tanto de los sustituyentes del carbocatión como del ligando unido al centro metálico. $^{11}\text{d}$

Los resultados de los cálculos teóricos mostraron como tanto los sustituyentes electrón-dadores como los electrón-atractores unidos al sistema tienen una gran influencia (Figura 3). Las distancias de enlace obtenidas indicaron dos situaciones límite. En el caso de existir estabilización de la carga por parte de los sustituyentes del sistema catiónico (**1**), el átomo de oro no juega un papel importante. Sin embargo, si en vez de sustituyentes dadores el sistema posee sustituyentes electrón-atractores (**2**) la densidad de carga se sitúa sobre el centro metálico y las distancias de enlace se asemejan más a una situación tipo carbeno. La situación intermedia (**3**) mostró un sistema con deslocalización en el doble enlace y una mayor densidad de carga en el oro.

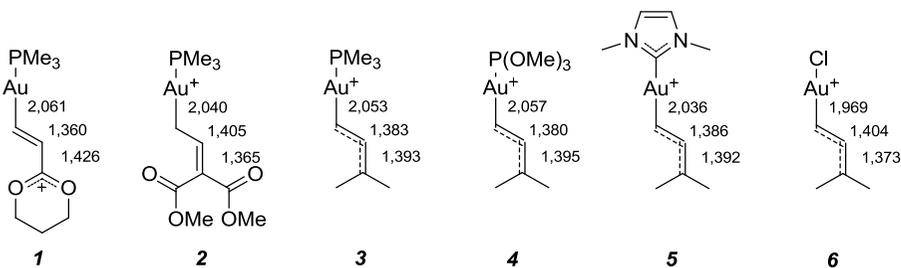


Figura 3. Distancias de enlace calculadas en carbenoides de Au(I) conjugados con distintos sustituyentes y ligandos metálicos.

A su vez, el ligando unido al metal también influyó en las distancias de enlace obtenidas en el cálculo teórico. En la serie de cálculos con distintos ligandos (**3** a **6**) se observó cómo la distancia del enlace conjugado al *Au-C* disminuye a medida que aumenta el carácter dador del ligando (carácter dador: Cl > NHC >  $\text{PMe}_3$  >  $\text{P(OMe)}_3$ ) mientras que ocurre lo opuesto con el enlace adyacente al *Au-C*. Este efecto se debe a que la estabilización de la carga positiva del resto orgánico por parte del metal depende de la disponibilidad de los electrones *d* del oro. Por lo tanto, con ligandos más dadores se observó un mayor carácter de carbeno y con los ligandos menos dadores se observó un mayor carácter de carbocatión.

Estas conclusiones permiten realizar una propuesta para la naturaleza del enlace *Au-C* (Figura 4). Por una parte, la componente  $\sigma$  del enlace ha de estar formada por una interacción de tipo 3 centros/4 electrones ya que el átomo de Au(I) solo dispone del orbital  $6s$  libre. Como consecuencia, el orden de enlace *Au-C* disminuye con una mayor capacidad  $\sigma$ -dadora del ligando (efecto *trans*). A su vez, el metal posee orbitales *d* perpendiculares que pueden interactuar con orbitales del ligando y el resto orgánico por separado, creando una componente  $\pi$  distinta para cada ligando. Aunque estas interacciones se realicen desde orbitales distintos, la competencia por la densidad electrónica del metal hace que el carácter de  $\pi$ -aceptor del ligando también afecte al orden de enlace *Au-C*.

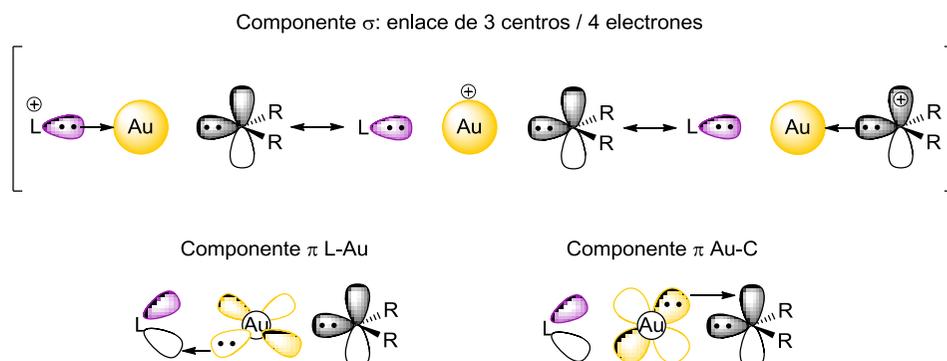


Figura 4. Representación de las interacciones más importantes de un sistema *L-Au-C*.

De estos estudios trasciende la idea de que el carácter de carbeno de estos complejos es altamente dependiente de la estabilización de la carga por parte de los sustituyentes del fragmento orgánico y de la capacidad de donación  $\sigma$  y acidez  $\pi$  del ligando unido al átomo de oro. A este respecto, recientemente han sido publicadas diversas aproximaciones a la síntesis y caracterización de especies carbenoide de oro con diferentes grados de carácter carbeno que confirman las nociones anteriormente descritas.<sup>12</sup> Además, la influencia de los

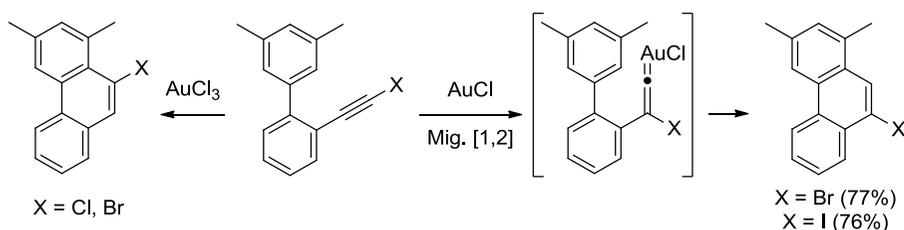
(12) a) Fañanás-Mastral, M.; Aznar, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 666; b) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 879; c) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807; d) Brooner, R. E. M.; Widenhofer, R. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2420; e) Harris, R. J.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9369; f) Hussong, M. W.; Rominger, F.; Krämer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372.

ligandos y los sustratos en la formación de distintos intermedios con especies de oro también está ampliamente demostrada dada la gran variedad y selectividad de las transformaciones que catalizan.<sup>13</sup>

El modelo de interacción ligando-oro-sustrato descrito para los intermedios carbeno sirve como apoyo para el entendimiento de la formación y la reactividad de los vinilidenos de oro.

Este tipo de intermedios han sido ampliamente estudiados para otros metales y se discutirán en profundidad más adelante. Sin embargo, aunque han sido propuestos para explicar el transcurso de varias transformaciones catalizadas por complejos de Au(I), hasta el momento no han sido aislados ni aun detectados complejos vinilideno de oro.

De forma simultánea a la aparición de los primeros ejemplos de reacciones con intermedios de tipo carbenoide,<sup>9</sup> el Prof. Fürstner publicó el primer ejemplo de este modo de reactividad (Esquema 5).<sup>10</sup> El artículo, centrado en una cicloisomerización de alquinos para dar lugar a fenantrenos catalizada por PtCl<sub>2</sub>, mostró como el empleo de AuCl o AuCl<sub>3</sub> como catalizadores daba lugar a la formación de 9- y 10-halofenantrenos respectivamente. Los autores atribuyeron la diferente reactividad de estas especies a la participación en mecanismos de reacción distintos, proponiendo la formación de un vinilideno de Au(I) mediante la migración del halógeno como intermedio de reacción.



Esquema 5. Síntesis de halofenantrenos catalizada por especies de oro.

Este trabajo, el primero en proponer un vinilideno de oro como intermedio catalítico, es el punto de partida conceptual de esta memoria de investigación. En él aparecieron dos factores que serán desarrollados por separado en estos antecedentes generales: los yodoalquinos y los vinilidenos metálicos.

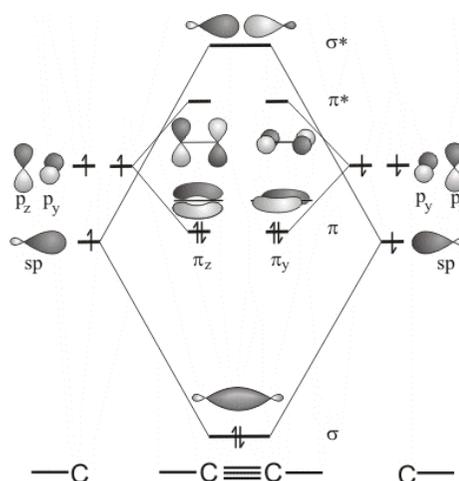
(13) a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; b) Fürstner, A. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 3208; c) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612; d) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; e) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657; f) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Accounts of Chemical Research* **2011**.

### A.III Yodoalquinos

En este apartado se realizará una breve descripción de las propiedades químicas de los yodoalquinos, ya que estos compuestos constituyen el motivo estructural sobre el que se ha ejecutado el trabajo experimental descrito en esta memoria.

A pesar de tener una serie de propiedades específicas, los yodoalquinos son fundamentalmente triples enlaces C-C. Por ello, para comprender las transformaciones que se han desarrollado a lo largo de la presente tesis doctoral es necesario comprender la naturaleza del triple enlace.

Esencialmente, la estructura de un triple enlace carbono-carbono se explica uniendo dos átomos de carbono con hibridación  $sp$  (Figura 5). De esta manera se forma un enlace  $\sigma$   $sp-sp$  y dos enlaces  $\pi$  con los orbitales  $p$  vacíos. El solapamiento entre estos dos enlaces  $\pi$  perpendiculares da lugar a una nube electrónica de simetría cilíndrica.



**Figura 5.** Diagrama de orbitales moleculares del triple enlace C-C.

Los dos orbitales  $sp$  restantes que emergen a cada lado del triple enlace son los responsables de la formación de enlaces con los sustituyentes del alquino. Debido a esta hibridación, en las moléculas con triples enlaces los cuatro átomos que participan en alguna medida en este enlace (los dos carbonos y los otros dos átomos enlazados a ellos) se disponen de forma lineal.

Como se dijo anteriormente, los alquinos tienen menor tendencia que los alquenos a verse involucrados en reacciones con electrófilos. Esto se debe a que el orbital ocupado de mayor energía (HOMO) de los alquinos es comparativamente más bajo en energía que el de los alquenos. Esta característica se debe a que el primer enlace  $\pi$  reduce la distancia entre los dos átomos de carbono y favorece un mejor solapamiento de los orbitales en la formación del segundo enlace  $\pi$ . Sin embargo, el orbital vacío de más baja energía (LUMO) de los alquinos presenta una mayor reactividad frente a nucleófilos que el de los alquenos.

La explicación aceptada de este comportamiento se basa en la perturbación de la geometría del enlace que ocurre cuando un nucleófilo externo se aproxima a la nube  $\pi$ .<sup>7,14</sup> En el caso del alquino esta interacción hace que el enlace se “doble” mientras que en el caso del alqueno hace que tome una forma piramidal. En el caso de los acetilenos esta distorsión rebaja la energía del orbital LUMO gracias al solapamiento enlazante entre el orbital  $\pi^*$  y dos  $\sigma^*$ . Este solapamiento es mucho más eficiente en los alquinos que en los alquenos por lo que el LUMO de los alquinos se hace más accesible.

Como se ha dicho anteriormente, el trabajo resumido en esta memoria se ha centrado en el estudio de reacciones de alquinos activados por complejos de Au(I). Para entender mejor esta activación electrófila, varios grupos de investigación centraron sus esfuerzos en la síntesis, caracterización y estudio de complejos alquino-AuL.<sup>15</sup> En distintos trabajos se muestra cómo el centro metálico recibe más densidad electrónica a través de la interacción  $\sigma$  de la que retrozona hacia el alquino a través de la componente  $\pi$ . Como consecuencia, en alquinos coordinados con complejos de Au(I) el triple enlace se debilita y aparecen distancias de enlace mayores a las de alquinos libres y geometrías no totalmente lineales. La intensidad de la variación en distancias y ángulos es dependiente del ligando al que esté unido el centro metálico, así como la densidad de carga transmitida al resto orgánico. Por esta razón, las propiedades como dador y retroceptor del ligando tienen una importancia trascendental en la naturaleza de la activación del triple enlace por parte del complejo de Au(I).

Finalmente, quedan por abordar las singularidades de los yodoalquinos. El enlace C-I en yodoalquinos es más corto y de mayor energía que otros enlaces C-I debido a la hibridación  $sp$  del átomo de carbono (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distancias y energías de enlace para distintos C-I

	$CH_3-CH_2-I$	$CH_2=CH-I$	$CH\equiv C-I$
Distancias de enlace (Å) <sup>16</sup>	2,16	2,10	1,99
Energías de enlace (kcal/mol) <sup>17</sup>	55,4	66,0	78,8

De todas formas, este enlace es más largo y más débil que los enlaces formados comúnmente en moléculas orgánicas (por ejemplo, para un  $Csp-Csp^3$  los valores de distancia y energía de enlace son 1,08 Å y aproximadamente 125 kcal/mol).

(14) Strozier, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340.

(15) a) Wu, J.; Kroll, P.; Dias, H. V. R. *Inorganic Chemistry* **2008**, *48*, 423; b) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779; c) Flügge, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558; d) Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Rocchigiani, L.; Tarantelli, F.; Macchioni, A. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49*, 3080; e) Hooper, T. N.; Green, M.; Russell, C. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313; f) Brown, T. J.; Widenhofer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1216.

(16) *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. Sixth Edition*; Smith, M. B.; March, J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2007.

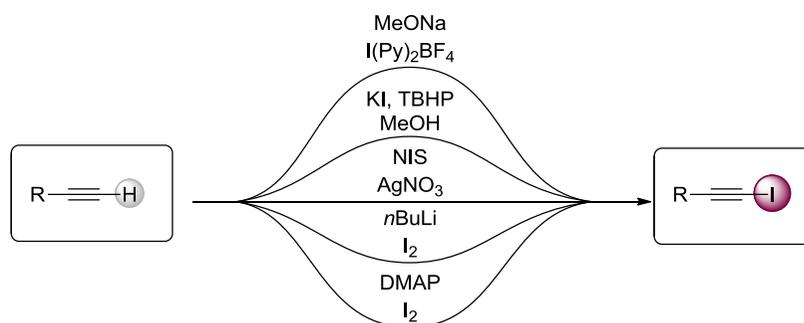
(17) *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; Lou, Y.-R., Ed.; Taylor & Francis Group, LLC, 2007.

Por otra parte, el enlace  $C-I$  está ligeramente polarizado hacia el átomo de carbono. A la hora de definir la electronegatividad del carbono es importante considerar tanto los sustituyentes a los que está unido como la hibridación que presente. Existen distintas escalas de electronegatividad que, aunque no coinciden en valores numéricos, son unánimes en cuanto a la creciente electronegatividad del átomo de carbono cuanto mayor carácter  $s$  tiene el enlace considerado ( $sp^3 < sp^2 < sp$ ). Por lo tanto, aunque generalmente se asume que la electronegatividad de los átomos de carbono y yodo es muy similar, en el caso concreto de los yodoalquinos el carbono es más electronegativo y por lo tanto el enlace está polarizado hacia el carbono.

Una consecuencia notable de esta polarización es la formación de los llamados “*enlaces de halógeno*”, que consisten en interacciones débiles de carácter direccional muy parecidos a los enlaces de hidrógeno aunque de menor intensidad. Pueden describirse como interacciones ácido-base de Lewis en las que el átomo de yodo ejerce como ácido de Lewis suave y han sido estudiadas como motivo estructural para la formación de copolímeros.<sup>18</sup>

Las propiedades del enlace  $Csp-I$  (distancia, energía y polaridad) hacen que los iodoalquinos participen en diversos tipos de reacciones. Entre las transformaciones en las que participan se encuentran acoplamientos cruzados, adiciones nucleófilas o cicloadiciones.<sup>19</sup> Otra de las propiedades de estos compuestos es la facilidad con la que se ven involucrados en procesos de migración  $1,2$  de yodo inducidos por especies organometálicas para formar vinilidenos. Este aspecto se abordará en profundidad en el siguiente apartado (*A.IV Vinilidenos Metálicos*).

Finalmente, en lo que hace referencia a su preparación, los yodoalquinos son accesibles por varias metodologías. Generalmente se sintetizan partiendo de los correspondientes alquinos terminales mediante metodologías de desprotonación/yodación o formación de acetiluros metálicos/yodación (Esquema 6).<sup>19</sup>



**Esquema 6.** Algunas de las metodologías más utilizadas para la síntesis de yodoalquinos.

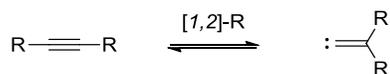
(18) a) Laurence, C.; Queignec-Cabanetos, M.; Dziembowska, T.; Queignec, R.; Wojtkowiak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2567; b) Yamamoto, H. M.; Yamaura, J.-I.; Kato, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5905; c) Webb, J. A.; Klijn, J. E.; Hill, P. A.; Bennett, J. L.; Goroff, N. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 660; d) Moss, W. N.; Goroff, N. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 802; e) Sun, A.; Lauher, J. W.; Goroff, N. S. *Science* **2006**, *312*, 1030; f) Dumele, O.; Wu, D.; Trapp, N.; Goroff, N.; Diederich, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4722.

(19) Wu, W.; Jiang, H. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 2483.



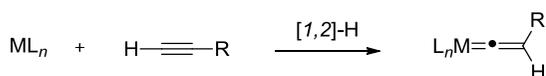
### A.IV Vinilidenos metálicos

Los vinilidenos son tautómeros de los alquinos y se relacionan con éstos mediante una migración 1,2 (Esquema 7).



Esquema 7. Tautomería alquino-vinilideno.

Este equilibrio se encuentra muy desplazado hacia la forma alquino y el tiempo de vida de las especies vinilideno libre es muy corto. Sin embargo, su par de electrones libre se puede coordinar con especies metálicas formando complejos estables. De hecho, el empleo de especies metálicas adecuadas hace posible la formación de gran variedad de vinilidenos a



Esquema 8. Formación de vinilidenos estabilizados por especies metálicas.

partir de alquinos terminales (Esquema 8).

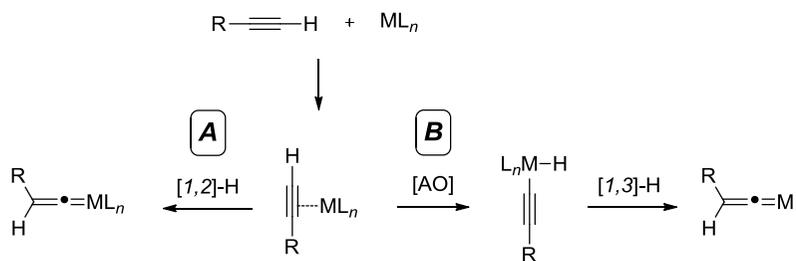
Se han descrito complejos de este tipo con la mayoría de los metales de transición, aunque el empleo de metales ricos en densidad electrónica ha sido más estudiado en este ámbito. En ese sentido, existen numerosas revisiones y libros temáticos abordando la síntesis y reactividad de estos compuestos.<sup>20</sup>

De manera general puede decirse que los vinilidenos de metales de los Grupos 4 a 9 son accesibles, mientras que con metales de los Grupos 10 y 11 estos complejos son difíciles de detectar aunque hayan sido propuestos como intermedios de reacción.

En este apartado se abordará de forma general la formación, naturaleza y reactividad de estas especies para después resumir brevemente la información presente en la bibliografía referente a los vinilidenos de Au(I).

La manera más común de sintetizar vinilidenos metálicos es a partir de alquinos terminales y metales en estados de oxidación bajos. Existen dos mecanismos comúnmente aceptados, consistentes en la formación del complejo  $\eta^2$ -alquino seguida de: A) la migración 1,2 del átomo de hidrógeno o B) la adición oxidante sobre en enlace C-H para formar un complejo alquínil-hidruro, que a continuación forma el complejo vinilideno a través de una migración 1,3 de hidrógeno (Esquema 9). Normalmente el mecanismo predominante depende fundamentalmente de la especie metálica utilizada (por ejemplo el rutenio suele actuar a través del mecanismo **A** y el rodio suele actuar a través del **B**).

(20) a) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32*, 311; b) King, R. B. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 1531; c) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176; d) *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis*; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.



Esquema 9. Mecanismos de formación de vinilidenos.

La estabilidad relativa de estos complejos aumenta cuanto mayor es la densidad electrónica del centro metálico. Este hecho concuerda con los resultados obtenidos en diferentes estudios mecanísticos que apuntan a la importancia del metal a la hora de estabilizar tanto el par de electrones que está quedando libre en el orbital  $sp$  del carbono  $\alpha$ , como de retrodonar hacia el orbital  $p$  que está quedando vacío en el mismo carbono en el estado de transición, tanto si éste corresponde a una migración 1,2 (Figura 6,  $TS_A$ ), como si corresponde a una migración 1,3 de hidrógeno (Figura 6,  $TS_B$ ).<sup>21</sup>



Figura 6. Representación de los estados de transición para los mecanismos A ( $TS_A$ ) y B ( $TS_B$ ).

Aunque las síntesis de vinilidenos partiendo de alquinos terminales son las más numerosas, también es posible la formación de estos intermedios a partir de alquinos internos. Por una parte, se han empleado alquinos unidos a heteroátomos ( $SiR_3$ ,<sup>22</sup>  $GeR_3$ ,<sup>23</sup>  $SnR_3$ ,<sup>24</sup>  $SR$ ,<sup>25</sup>  $SeR$ ,<sup>26</sup> y  $I$ <sup>27</sup>), pero también es posible la formación de vinilidenos a partir de alquinos con sustituyentes arilo, acilo y alquilo.<sup>28</sup>

Aunque no tan frecuente, otro procedimiento eficiente para la formación de vinilidenos consiste en la adición de electrófilos sobre complejos alquínico (Esquema 10). En este tipo de compuestos, el carbono  $\beta$  respecto al centro metálico acumula densidad

(21) Wakatsuki, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4092.

(22) Schneider, D.; Werner, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1991**, *30*, 700.

(23) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.

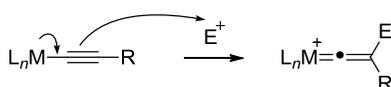
(24) Baum, M.; Mahr, N.; Werner, H. *Chemische Berichte* **1994**, *127*, 1877.

(25) Miller, D. C.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 79.

(26) Hill, A. F.; Hulkes, A. G.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 371.

(27) a) Horvath, I. T.; Palyi, G.; Marko, L.; Andreotti, G. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 1054; b) Löwe, C.; Hund, H.-U.; Berke, H. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 311.

(28) a) Otsuka, M.; Tsuchida, N.; Ikeda, Y.; Kimura, Y.; Mutoh, Y.; Ishii, Y.; Takano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17746; b) Mutoh, Y.; Imai, K.; Kimura, Y.; Ikeda, Y.; Ishii, Y. *Organometallics* **2010**, *30*, 204; c) Ikeda, Y.; Yamaguchi, T.; Kanao, K.; Kimura, K.; Kamimura, S.; Mutoh, Y.; Tanabe, Y.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16856.

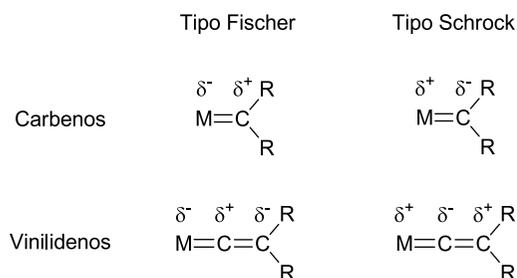


**Esquema 10.** Obtención de vinilidenos a partir de complejos alquinilo.

electrónica y es susceptible de reaccionar con electrófilos por control de carga.

Esta metodología permite la protonación de los complejos alquinilo para formar vinilidenos monosustituidos, pero sobre todo es importante por permitir la formación de una variedad de vinilidenos disustituidos, ya que estos complejos pueden reaccionar con electrófilos como haloalcanos, triflato, sales de oxonio o halógenos entre otros.

En cuanto a las propiedades de los vinilidenos, estas pueden explicarse más fácilmente considerando a estos compuestos como “*carbenos insaturados*”. Al igual que ocurre con los carbenos de complejos metálicos, los vinilidenos también se clasifican como de tipo Fischer y de tipo Schrock (Figura 7).



**Figura 7.** Representación de carbenos y vinilidenos tipo Fischer y tipo Schrock.

Esta clasificación se basa en la distribución de densidad electrónica  $\pi$  del enlace  $M=C$ . Normalmente los carbenos tipo Fischer son electrófilos en el carbono carbénico mientras que los carbenos tipo Schrock son nucleófilos en esa posición. La mayoría de los vinilidenos descritos son de tipo Fischer, por lo que la reactividad frente a nucleófilos suele ocurrir a través del carbono  $\alpha$  mientras que frente a electrófilos suele ocurrir a través del  $\beta$ .

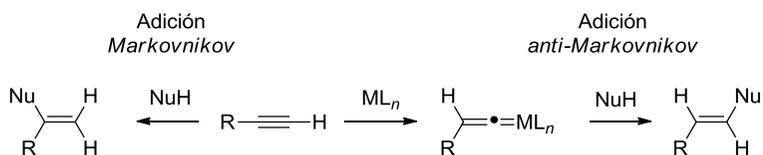
Por otra parte, la existencia de una componente  $\pi$  en el enlace  $M-C$  implica que la rotación a través de ese enlace tenga una barrera energética alta. Esa barrera es más débil cuanto menor sea la retrodonación del centro metálico, por lo que ligandos  $\pi$ -aceptores llevan a barreras de giro más débiles y ligandos  $\pi$ -dadores a barreras más fuertes.

Dadas las propiedades de estos compuestos, es comprensible que la mayoría de las transformaciones que involucran vinilidenos dependan en mayor o menor medida del carácter electrófilo del carbono  $\alpha$ .<sup>29</sup> No en vano, una de las reacciones clásicas de vinilidenos es la adición estequiométrica de alcoholes para dar lugar a carbenos de Fischer.

En ese sentido, se han desarrollado procesos sintéticos catalíticos con un variado repertorio de nucleófilos (carbamatos, ácidos carboxílicos, alcoholes, agua, epóxidos, tioles, aminas o fosfinas entre otros) que se adicionan sobre vinilidenos de manera intra o

(29) Trost, B. M.; McClory, A. *Chemistry – An Asian Journal* **2008**, *3*, 164.

intemolecular. Una de las razones por las que estas transformaciones tienen una notable importancia es que, para el caso de alquinos terminales, las adiciones sobre vinilidenos dan lugar a una regioselectividad opuesta a la dictada por la *Regla de Markovnikov*,<sup>20c,30</sup> que predice la adición del nucleófilo sobre el carbono interno del alquino (Esquema 11).

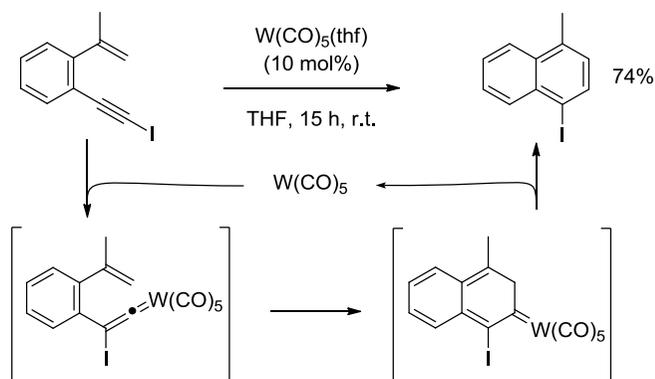


**Esquema 11.** Adiciones Markovnikov y Anti-Markovnikov sobre alquinos terminales.

Esta característica, que permite la síntesis de estructuras de difícil acceso, ya justifica de por sí el estudio de estas especies. Además, estos compuestos también pueden verse involucrados en reacciones electrocíclicas, cicloadiciones, metátesis de alquenos y alquinos o hidroborationes.

En los apartados anteriores se han resumido las propiedades fundamentales de la catálisis de oro y los yodoalquinos, mientras que en el actual se aborda de manera general las propiedades de los vinilidenos. Sin embargo, aún no se han descrito los estudios referentes a la reactividad conjunta de estas herramientas.

Los primeros trabajos sobre aislamiento y caracterización de vinilidenos a partir de yodoalquinos se publicaron hace más de treinta años,<sup>27</sup> mientras que el primer ejemplo de una transformación de yodoalquinos a través de vinilidenos metálicos fue publicado por el grupo de investigación del Profesor Iwasawa en 2002 (Esquema 12).<sup>31</sup>



**Esquema 12.** Cicloisomerización de iodoalquinos catalizada por  $W(CO)_5(thf)$ .

El metal empleado en esta transformación fue  $W(0)$ , cuya capacidad para formar vinilidenos ya había sido estudiada por el propio grupo del Profesor Iwasawa con

(30) a) Markownikow, V. V. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 153, 228; b) Markownikow, V. V. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1875**, 85, 668.

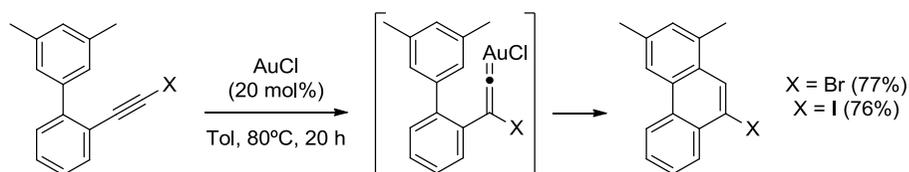
(31) a) Miura, T.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 518; b) Miura, T.; Murata, H.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, 213, 59.

anterioridad. En esta reacción la catálisis de wolframio se mostró poco eficiente ya que en algunos casos incluso es necesaria la adición del metal en cantidades estequiométricas. Sin embargo, si se comparan estos trabajos con sus publicaciones anteriores en las que utilizaba alquinos terminales no yodados como materiales de partida,<sup>32</sup> se puede advertir que los tiempos de reacción son sistemáticamente más cortos para los compuestos yodados. Esto hace pensar que la polarizabilidad del átomo de yodo, su facilidad para establecer puentes y en general sus propiedades electrónicas pueden favorecer este tipo de mecanismo.

Además del valor conceptual de la migración 1,2 de yodo, estos trabajos también incidieron sobre la importancia que tiene el poder incluir una función derivatizable en posiciones de difícil acceso sintético.

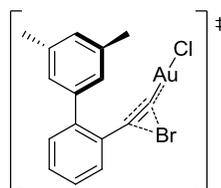
Sobre esta segunda idea es sobre la que partieron Mamane *et al.* para explorar la reactividad de haloalquinos en su síntesis de fenantrenos.<sup>10</sup>

Sin embargo, tras un estudio con diferentes ácidos de Lewis encontraron que las sales de Au(I) dan lugar al producto de reacción con migración de halógeno. Este resultado les llevó a proponer, por primera vez, un vinilideno de oro como intermedio de reacción (Esquema 13).



**Esquema 13.** Cicloisomerización de haloalquinos vía vinilideno de Au(I).

Esta transformación ha sido estudiada mediante cálculos teóricos para X = Br.<sup>33</sup> Los resultados obtenidos indican que la formación del intermedio vinilideno es un paso endotérmico con una energía de activación de 12,99 a 19,2 Kcal/mol según la base de cálculo empleada. Estas energías están calculadas para un estado de transición tipo bromonio que sería análogo al de migraciones 1,2 de hidrógeno descritas previamente para la formación de vinilidenos (Figura 8).



**Figura 8.** Estado de transición tipo bromonio.

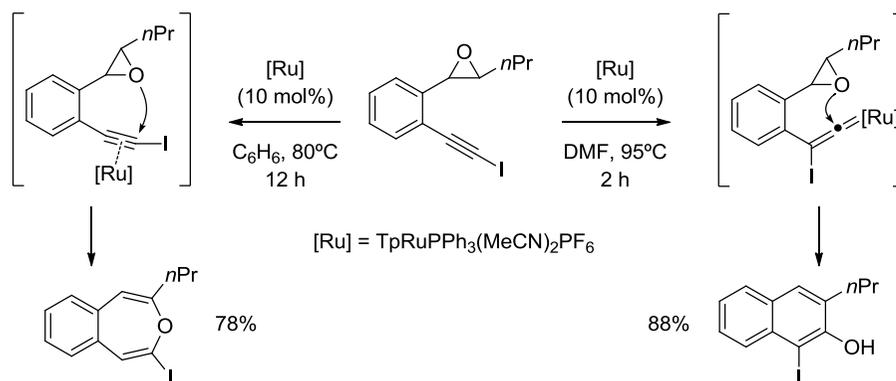
(32) a) Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344; b) Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928.

(33) a) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 4542; b) Huang, G.; Cheng, B.; Xu, L.; Li, Y.; Xia, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5401.

En un primer momento Soriano *et al.* concluyeron que esta transformación ocurría vía vinilideno<sup>33a</sup> mientras que, más recientemente, Li, Xia y colaboradores proponen que la migración de bromo sucede en el paso final sobre un intermedio tipo carbeno.<sup>33b</sup> Desgraciadamente, ninguno de estos dos estudios evalúa la formación del intermedio tipo vinilideno a partir del compuesto yodado en vez del derivado bromado.

En lo que sí coinciden ambos trabajos es en que el paso de adición nucleófila sobre un vinilideno tiene una energía de activación muy baja. Soriano *et al.* dan un valor de tan solo 0,76 kcal/mol mientras que Huang *et al.*, que no realizan este cálculo para el AuCl pero sí para el PtCl<sub>2</sub>, dan un valor de 0,6 kcal/mol. En ambos casos el paso es muy exotérmico, por lo que la velocidad de reacción estaría controlada por la formación del vinilideno.

Relacionado con el mecanismo de esta transformación y con el impacto de los estudios de Iwasawa y Fürstner aún reciente, aparecen en la bibliografía dos trabajos que tienen relación con esta memoria. El primero de ellos, publicado por el grupo del Profesor Liu, describió la cicloisomerización de yodoalquinos catalizada por rutenio con epóxidos como nucleófilos (Esquema 14).<sup>34</sup>



**Esquema 14.** Cicloisomerización de yodoalquinos catalizada por rutenio.

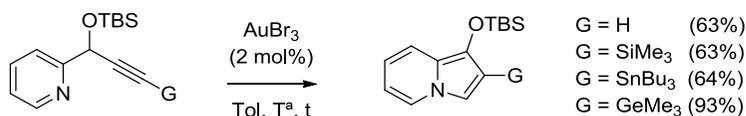
Como se muestra en el esquema, el mecanismo de reacción y por tanto la regioselectividad de la misma es controlable mediante un cambio de disolvente. Este efecto ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación y será explicado con más detalle en la discusión de resultados del capítulo sobre *Hidroarilación de yodoalquinos*.

Por otra parte, el grupo de investigación del Profesor Gevorgyan publicó una serie de artículos en torno a la síntesis de heterociclos *N*-fusionados a partir de alquinos catalizada por especies de oro (Esquema 15).<sup>23,35</sup>

Esta transformación posee varios aspectos relevantes para la discusión de esta memoria. El trabajo sigue la estela dejada por el Profesor Fürstner y colaboradores y supone el segundo ejemplo en el que una reacción catalizada por Au(I) (se ha postulado que

(34) Lin, M.-Y.; Maddirala, S. J.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1745.

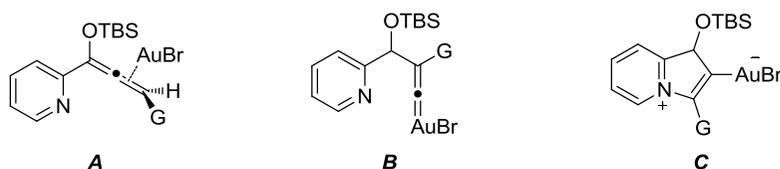
(35) a) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876; b) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538.



**Esquema 15.** Síntesis de indolicinas catalizada por AuBr<sub>3</sub>.

la especie AuBr<sub>3</sub> se reduce *in situ* a AuBr) transcurre vía migración 1,2 del sustituyente del alquino. En este estudio se observa la migración de distintos átomos del Grupo 14 (Si, Ge y Sn) lo que incrementa el interés sintético y conceptual del proceso, pero existen dudas razonables con respecto al mecanismo operante en la reacción.

Se han postulado tres posibles mecanismos para esta transformación. Los tres intermedios clave se muestran en la Figura 9.



**Figura 9.** Posibles intermedios de reacción.

Los tres mecanismos difieren fundamentalmente en su primer paso: una isomerización alquino-aleno (Figura 9, *A*), una isomerización alquino vinilideno (Figura 9, *B*) y una ciclación 5-*endo* (Figura 9, *C*). Los cálculos teóricos predicen energías de activación elevadas para las dos isomerizaciones indicadas. Por ello, los autores proponen un mecanismo consistente en una ciclación 5-*endo* irreversible para dar lugar a *C*, seguida por una protonación en  $\beta$  al vinyl-Au formando un carbeno de Au(I) y finalmente una migración 1,2 del grupo *G*.

De nuevo los cálculos teóricos predicen una energía de activación demasiado elevada para la formación de un vinilideno de oro. Sin embargo, en este caso puede extraerse la conclusión de que la naturaleza del sustituyente del alquino puede tener una importancia trascendental en este proceso ya que el valor de la energía de activación para  $G = H$  es de 16,4 kcal/mol mientras que para  $G = SiH_3$  es de 12,9 kcal/mol.

En este contexto es en el que se sitúa el punto de partida del trabajo resumido en la presente memoria. Existen otros trabajos, posteriores a los indicados hasta el momento, que guardan una estrecha relación con el trabajo aquí descrito. No obstante, serán discutidos en los siguientes apartados, según convenga, para facilitar la comprensión y valoración de los resultados expuestos.



## **Hidroarilación de Yodoalquinos**

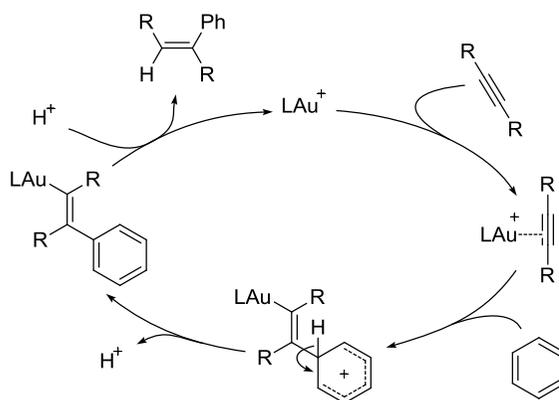


## Hidroarilación de yodoalquinos

### H.1 Introducción

En 1877, C. Friedel y J. M. Crafts al tratar cloruro de amilo con tiras finas de aluminio en benceno observaron la formación de amilbenceno, a la vez que identificaron al cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) como catalizador.<sup>36</sup> Desde su descubrimiento, la sustitución de sustratos aromáticos y alifáticos con agentes alquilantes (haluros de alquilo, alquenos, alquinos, alcoholes, etc...) catalizada por ácidos de Lewis es denominada “Alquilación de Friedel-Crafts” y se ha consolidado como una de las reacciones clásicas y generales dentro del campo de la síntesis orgánica.

Las hidroarilaciones de yodoalquinos que se van a discutir en este apartado se pueden clasificar como alquenilaciones de *Friedel-Crafts* catalizadas por especies de Au(I). De forma esquemática, este tipo de reacciones transcurren mediante la activación electrófila del alquino por coordinación con la especie metálica seguida de un ataque nucleófilo del anillo aromático sobre el complejo  $\pi$  alquino-metal, la pérdida de un protón para recuperar la aromaticidad y finalmente la protodesmetalación que regenera la especie catalítica y libera el producto final (Esquema 16).



**Esquema 16.** Ciclo catalítico típico en hidroarilaciones de alquinos catalizadas por especies de Au(I).

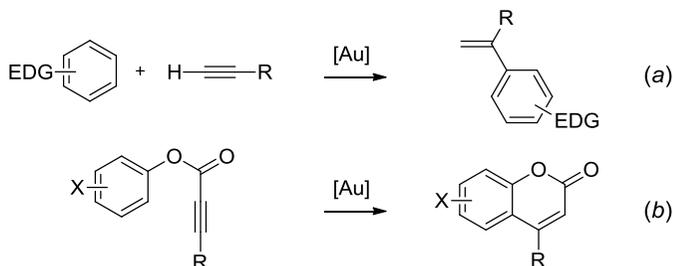
A lo largo de los últimos años se han descrito diferentes ejemplos de este tipo de transformación utilizando varios complejos metálicos y se han publicado numerosas revisiones.<sup>37</sup> En esta memoria nos hemos centrado en el empleo de catalizadores de oro, una línea de investigación que ha experimentado un gran auge como consecuencia de las

(36) a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725; b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Bull. Soc. Chim. France* **1877**, 27, 530.

(37) a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2005**, 2005, 167; b) Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 3527; c) Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1111; d) Yamamoto, Y. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 1575.

características especiales de este metal que ya han sido comentadas en la introducción.

A principios de este siglo, los grupos de investigación de los Profesores Reetz<sup>38</sup> y He<sup>39</sup> publicaron los primeros ejemplos de hidroarilaciones de alquinos catalizadas por complejos de Au que aparecen en la bibliografía. En ellos se describen las reacciones inter e intramoleculares de alquinos terminales con arenos ricos (Esquema 17).

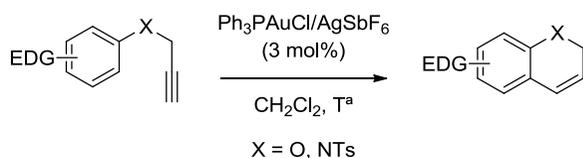


**Esquema 17.** Hidroarilación de alquinos catalizada por especies de oro.

Ambos grupos de investigación utilizan sistemas catalíticos  $\text{AuCl}_3/\text{AgX}$ , aunque para la activación de alquinos pobres (conjugados con un grupo funcional carbonilo) Reetz y colaboradores obtuvieron mejores resultados empleando especies de Au(I) ( $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  o  $\text{Et}_3\text{PAuCl}$  activado con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) (Esquema 17, *a*). Por otra parte, He y colaboradores comprobaron la eficiencia del proceso en su versión intramolecular, obteniendo las correspondientes cumarinas con buenos rendimientos (Esquema 17, *b*).

En estos primeros ejemplos ya se puso de manifiesto una de las limitaciones de este tipo de reacciones, que es la poca o nula reactividad de arenos con sustituyentes electrón atractores.

Tras estas primeras contribuciones y dentro del creciente interés que suscitó la catálisis con especies de Au(I) durante esos años, el grupo del Profesor Echavarren estudió la aplicación de esta metodología a la síntesis de dihidroquinolinas y dihidrocumarinas (Esquema 18).<sup>40</sup>



**Esquema 18.** Síntesis de dihidroquinolinas y dihidrocumarinas catalizada por especies de Au(I).

Esta sencilla y eficiente ruta de acceso a heterociclos de alto interés sintético suscitó que numerosos ejemplos de hidroarilaciones de alquinos catalizadas por complejos de oro aparecieran en la bibliografía. Concretamente, son destacables los estudios realizados por

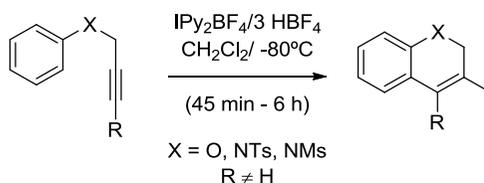
(38) Reetz, Manfred T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485.

(39) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.

(40) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.

los grupos de investigación de los Profesores Banwell y Stratakis, en los que se amplía la generalidad y eficiencia de esta metodología.<sup>41</sup>

Por otra parte, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología de yodoarilación intramolecular de alquinos utilizando especies de yodo hipervalente ( $\text{IPy}_2\text{BF}_4$ ) (Esquema 19).<sup>42</sup> Como resultado de este proceso se obtienen compuestos heterocíclicos yodofuncionalizados. Los enlaces  $\text{C}_{sp^2}\text{-I}$  son una herramienta de gran versatilidad en síntesis orgánica gracias a la enorme variedad de transformaciones que permite realizar la química de acoplamientos cruzados, lo que hace que esta metodología tenga un interés sintético añadido.



**Esquema 19.** Yodoarilación de alquinos inducida por  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$ .

Teniendo en cuenta el especial comportamiento de los yodoalquinos en presencia de catalizadores de metales de transición y el interés inherente tanto a la síntesis de esqueletos heterocíclicos, como a la síntesis de esqueletos que contengan la función  $\text{C}_{sp^2}\text{-I}$ , se consideró oportuno acometer el estudio del comportamiento de este tipo de compuestos en presencia de complejos de  $\text{Au(I)}$ .

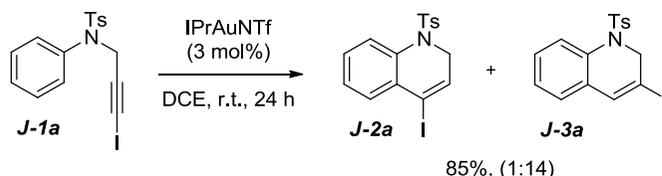
(41) a) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901; b) Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2334.

(42) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.



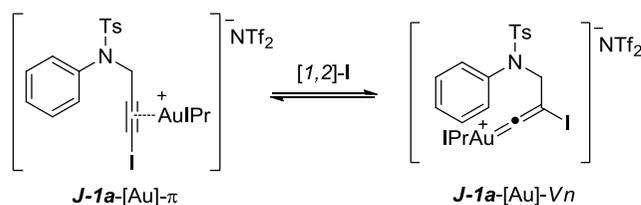
## H.II Discusión de resultados

Para abordar los objetivos planteados en la introducción a este capítulo se comenzó estudiando la reacción entre la *N*-(3-yodoprop-2-in-1-il)-4-metil-*N*-fenilbenceno sulfonamida (**J-1a**) y el complejo de Au(I) IPrAuNTf<sub>2</sub> (Esquema 20).



Esquema 20. Resultados preliminares de hidroarilación de yodoalquinos.

El experimento, realizado utilizando 1,2-dicloroetano (DCE) como disolvente, una concentración de 0,15 M de **J-1a** y a temperatura ambiente, dio como resultado la formación de **J-3a** como producto mayoritario con un rendimiento del 85%. La obtención de este compuesto se puede explicar por la formación de un intermedio de tipo vinilideno de Au(I) vía migración 1,2 del átomo de yodo. Asimismo, la presencia aunque de manera minoritaria del compuesto **J-2a** parece indicar que se establece un equilibrio entre los complejos metálicos tipo  $\pi$  y tipo vinilideno (Esquema 21). Así, se propone que el compuesto **J-3a** se forma por el ataque del areno sobre el complejo **J-1a**-[Au]-*Vn* mientras que la formación de **J-2a** proviene del ataque nucleófilo sobre **J-1a**-[Au]- $\pi$ . Sobre esta base, la estabilidad relativa de los intermedios y por tanto la relación de productos debe depender de la densidad de carga sobre el átomo de oro y por tanto de la naturaleza electrónica del ligando unido al metal.

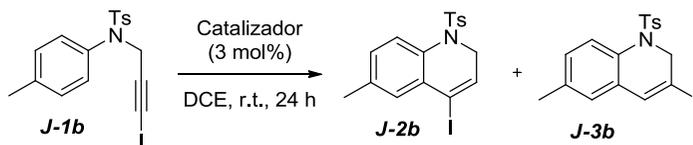


Esquema 21. Equilibrio complejo- $\pi$  / vinilideno de Au(I).

Con el fin de estudiar esta dependencia se realizaron experimentos con distintas especies de Au(I), para lo que se modificó el sustrato de partida con la intención de simplificar los espectros de RMN asociados a cada experimento.

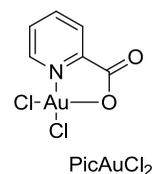
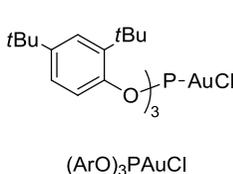
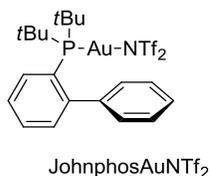
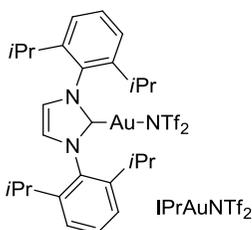
Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3 y muestran, en general, la gran eficiencia de las especies de Au(I) como catalizadores de esta reacción (Entradas 1 a 6). Como es de esperar, se observa una clara dependencia entre la capacidad dadora del ligando unido al oro y la preponderancia de uno u otro mecanismo de reacción a través de la relación de regioisómeros **J-2:J-3**. Las situaciones límite se dan en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub>, un catalizador con un ligando fuertemente  $\sigma$ -dador y una capacidad como  $\pi$ -aceptor muy

débil y en presencia de  $(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$ , con un ligando fosfito con carácter  $\sigma$ -dador débil, a la vez que  $\pi$ -aceptor. Con estos dos catalizadores se obtienen de forma mayoritaria los compuestos **J-3b** y **J-3b** respectivamente.



**Tabla 3.** Estudio de catalizadores para la cicloisomerización de **1b**. Rendimientos obtenidos por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	<b>J-1b</b> recuperado	Rendimiento global	Relación <b>J-2b</b> : <b>J-3b</b>
1	$\text{IPrAuNTf}_2$	-	99	1:4,8
2	$\text{JohnphosAuNTf}_2$	-	97	1:1,7
3	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	-	81	1,3:1
4	$(\text{ArO})_3\text{PAuNTf}_2$	-	91	8,1:1
5	$\text{IPrAuCl}/\text{AgBF}_4$	-	99	1:4,8
6	$(\text{ArO})_3\text{PAuCl}/\text{AgBF}_4$	-	95	7,9:1
7	$\text{AuCl}$	83	14	1:6
8	$\text{AuCl}_3$	63	26	1:7,7
9	$\text{PicAuCl}_2$	92	-	-

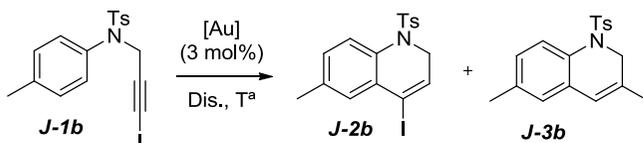


Otra conclusión que se extrae de estos resultados es la poca influencia sobre la regioselectividad que parece tener el anión unido al complejo de oro, tal y como se desprende de comparar las entradas 1 y 5 así como las 4 y 6, en las que se observan resultados similares para los aniones  $\text{NTf}_2^-$  y  $\text{BF}_4^-$ .

La generalidad de la reacción se estudió utilizando las condiciones de reacción correspondientes a las entradas 1 y 6. Tal y como era de esperar, la naturaleza electrónica de los sustratos de partida condujo a una relación de productos similar a la que se observó con los complejos de oro. Así, los sustratos con sustituyentes electrón atractores son menos nucleófilos y reaccionan preferentemente con el intermedio tipo vinilideno (más reactivo), mientras que los sustratos con mayor densidad electrónica se muestran más reactivos y dan una mayor proporción del producto tipo **2**. De todas maneras, en la mayoría de los casos el efecto del ligando es predominante obteniéndose de forma mayoritaria el producto deseado, aunque la selectividad global del proceso muestra un comportamiento tipo

“match/mismatch”.<sup>43</sup>

En un intento de mejorar la regioselectividad del proceso se estudió la influencia de otros factores relacionados con las condiciones de reacción. Los resultados obtenidos no mostraron variaciones considerables en las relaciones de productos en lo que se refiere a cambios en la temperatura y concentración de la reacción. Sin embargo, sí se observa una importante influencia del disolvente (Tabla 4).



**Tabla 4.** Estudio de disolventes para la cicloisomerización de **1b**. Rendimientos obtenidos por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	[Au] <sup>[a]</sup>	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	<b>J-1b</b> recuperado	Rendimiento global	Relación <b>J-2b: J-3b</b>
1	A	DCE	r.t.	-	99	1:4,7
2	A	Diox	r.t.	53	29	1:8,7
3	A	Tol	r.t.	80	13	1:5
4	A	THF	r.t.	72	26	1:12
5	A	MeCN	r.t.	94	-	-
6	A	HFIP	r.t.	-	81	1:2,6
7	A	DCE	80	-	99	1:4,4
8	A	Diox	80	-	90	1:8
9	A	Tol	110	-	50	1:4,5
10	A	THF	67	-	85	1:13,2
11	B	DCE	r.t.	-	95	7,6:1
12	B	HFIP	r.t.	-	74	9,1:1
13	B	Tol	r.t.	-	53	1,8:1
14	B	THF	67	90	-	-
15	B	MeCN	87	64	-	-

[a]: Para [Au] = A, IPrAuNTf<sub>2</sub>. Para [Au] = B, (ArO)<sub>3</sub>PAuCl/AgBF<sub>4</sub>

La Tabla 4 muestra una selección de los experimentos realizados. En las entradas 1 a 6 se observa cómo, a temperatura ambiente y empleando IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, el sustrato de partida solo se consume completamente utilizando 1,2-dicloroetano ó 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) como medio de reacción. La actividad del sistema

(43) Un estudio detallado de la generalidad de la hidroarilación de yodoalquinos puede encontrarse en los artículos “Regiocontrolled gold(I)-catalyzed cyclization reactions of N-(3-iodoprop-2-ynyl)-N-tosylanilines” y “Gold(I)-catalyzed hydroarylation reaction of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers: synthesis of 3-iodo-2H-chromene derivatives” que se han incluido en la sección “H.III Anexos” de esta memoria.

catalítico disminuye en disolventes como dioxano, tetrahidrofurano y tolueno, mientras que en acetonitrilo no se observa reacción.

Por otra parte, se comprobó que el aumento de la temperatura (a temperatura de reflujo de cada disolvente) conduce a la conversión total del material de partida (entradas 7 a 10). Hay que resaltar que, la relación de regioisómeros **J-2;J-3** se mantiene en los mismos valores a temperatura ambiente y a temperatura de reflujo. En el caso del tolueno el rendimiento global es notablemente inferior, probablemente debido a la degradación de la materia a una temperatura más elevada que en el resto de casos.

Como valoración global, se puede concluir que la reacción muestra mayor regioselectividad en disolventes coordinantes como el tetrahidrofurano mientras que en hexafluoroisopropanol, disolvente polar, prótico y poco coordinante, la relación de productos es la más pareja.

Para la reacción de ciclación directa, catalizada por  $(ArO)_3PAuCl/AgBF_4$  (sin migración de yodo), se observa la misma tendencia (entradas 11 a 15), obteniéndose la mejor regioselectividad cuando se utilizó hexafluoroisopropanol como disolvente.

### **Valoración mecanística de los resultados.**

Como se acaba de comentar, los estudios sobre la influencia del ligando unido al oro, de los sustituyentes del anillo aromático del material de partida y del disolvente empleado señalan en la misma dirección en cuanto al comportamiento de la reacción.

El catalizador de oro con un ligando tipo fosfito, al coordinarse con el yodoalquino transfiere más carga positiva al sistema insaturado, haciéndolo más reactivo frente a nucleófilos (en este caso el anillo aromático del sustrato). Además, su capacidad para estabilizar un intermedio de tipo vinilideno es menor ya que la retrodonación por parte del átomo de oro estaría repartida entre los dos ligandos (el fosfito es  $\pi$ -aceptor, al igual que el vinilideno). Por su parte, el catalizador de oro con un ligando tipo NHC al coordinarse con el yodoalquino le transfiere menos carga positiva, lo que hace más difícil su reacción directa con el anillo aromático. Sin embargo este ligando, muy  $\sigma$ -dador y poco o nada  $\pi$ -aceptor, facilita la estabilización de un intermedio tipo vinilideno por parte del átomo de oro. Este intermedio, mucho más reactivo, sí es capaz de reaccionar con anillos aromáticos pobres.

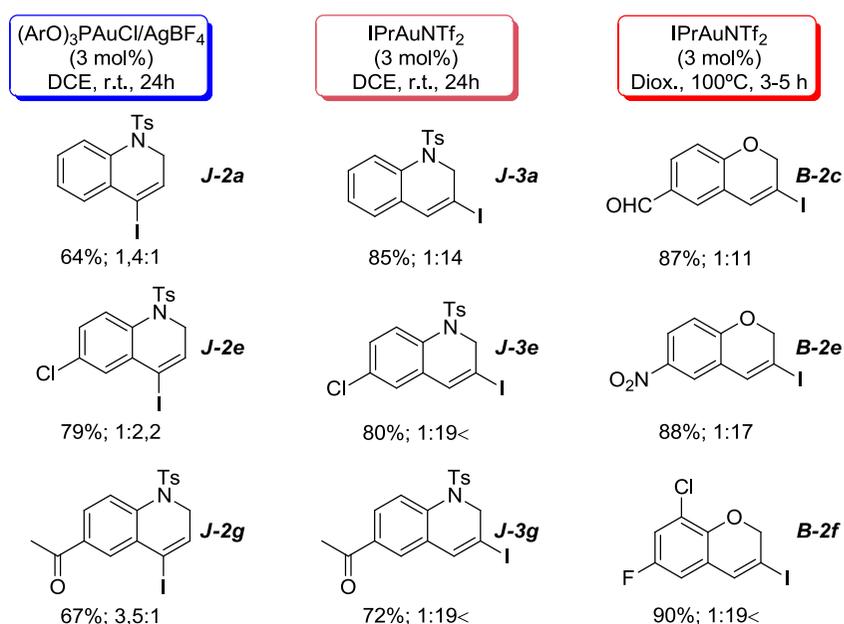
En este marco, la nucleofilia del anillo aromático es una pieza clave. Anillos aromáticos muy ricos, que reaccionan con mayor facilidad tanto con un complejo- $\pi$  como con un vinilideno, favorecen que la regioselectividad sea mejor en la catálisis con fosfito y peor en la catálisis con NHC. Lo opuesto ocurre con anillos aromáticos pobres que, al ser menos nucleófilos, se muestran poco reactivos frente a un complejo- $\pi$  "clásico". La baja nucleofilia da tiempo a la formación del intermedio vinilideno de alta energía, con el que sí que reaccionan.

Finalmente, el efecto del disolvente consiste en una mayor o menor estabilización de

los intermedios. Disolventes coordinantes como el tetrahidrofurano estabilizan la carga positiva de los complejos yodoalquino-oro con lo que su reactividad disminuye dando margen a la formación del intermedio vinilideno que sí es suficientemente reactivo. De hecho, de manera general los tiempos de reacción son mayores en disolventes más coordinantes llegando al extremo de no detectarse reacción en acetonitrilo.

### Valoración sintética de la transformación

La generalidad de este proceso fue explorada en primera instancia para la síntesis de dihidroquinolinas<sup>44</sup> y posteriormente se extendió a la síntesis de dihidroumarinas<sup>45</sup>. A continuación, en la Figura 10, se muestra una selección representativa de los compuestos sintetizados y las condiciones de reacción utilizadas en cada caso.<sup>43</sup>



**Figura 10.** Selección de compuestos sintetizados. Bajo cada figura se muestran rendimientos aislados como mezcla de regioisómeros y la relación de los mismos (producto *sin* migración **J-2**: producto *con* migración **J-3**).

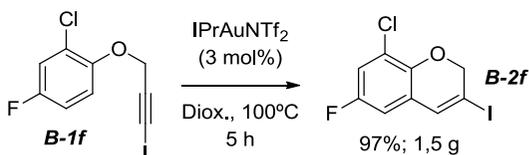
Los resultados mostrados ilustran la dependencia de la regioselectividad del proceso respecto de la naturaleza del material de partida. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos **J-2e** y **J-3e** muestran las dos caras de esta metodología. **J-2e** se sintetiza con una regioselectividad muy pobre ya que, incluso en condiciones de no-migración, el anillo aromático no reacciona con el complejo- $\pi$  alquino-oro permitiendo que tenga lugar la migración de yodo en una extensión importante. Por el contrario, **J-3e** se obtiene con una regioselectividad virtualmente perfecta.

(44) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12.

(45) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120.

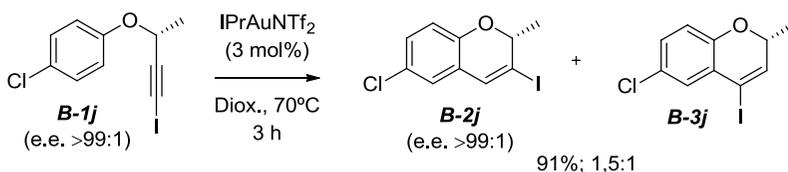
En el caso de la síntesis de dihidrocumarinas, la presencia de un sustituyente fuertemente dador como el resto -OR, hace que sea necesaria la presencia de funciones fuertemente electrón aceptoras como grupos nitro, ciano, aldehído, ester o polihalogenados para que la reacción tenga lugar a través del intermedio tipo vinilideno.

Con esa restricción, el proceso se muestra muy eficiente, tolerando una variedad de grupos funcionales y ofreciendo buenas regioselectividades y rendimientos químicos. Para uno de los ejemplos se ensayó el escalado de la reacción con un resultado excelente (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de **B-2f**a escala multigramo.

Por último, también se exploró el comportamiento de la reacción para un sustrato con quiralidad en la posición propargílica (Esquema 23).



Esquema 23. Estudio de la retención de la quiralidad en la posición propargílica.

El compuesto **B-2j** se aísla con total retención de la quiralidad, aunque en este ejemplo la regioselectividad de la reacción es claramente inferior a la observada hasta ese momento. Este comportamiento puede ser debido a que el impedimento estérico que supone la sustitución de la posición propargílica dificulte o desfavorezca la migración 1,2 de yodo.

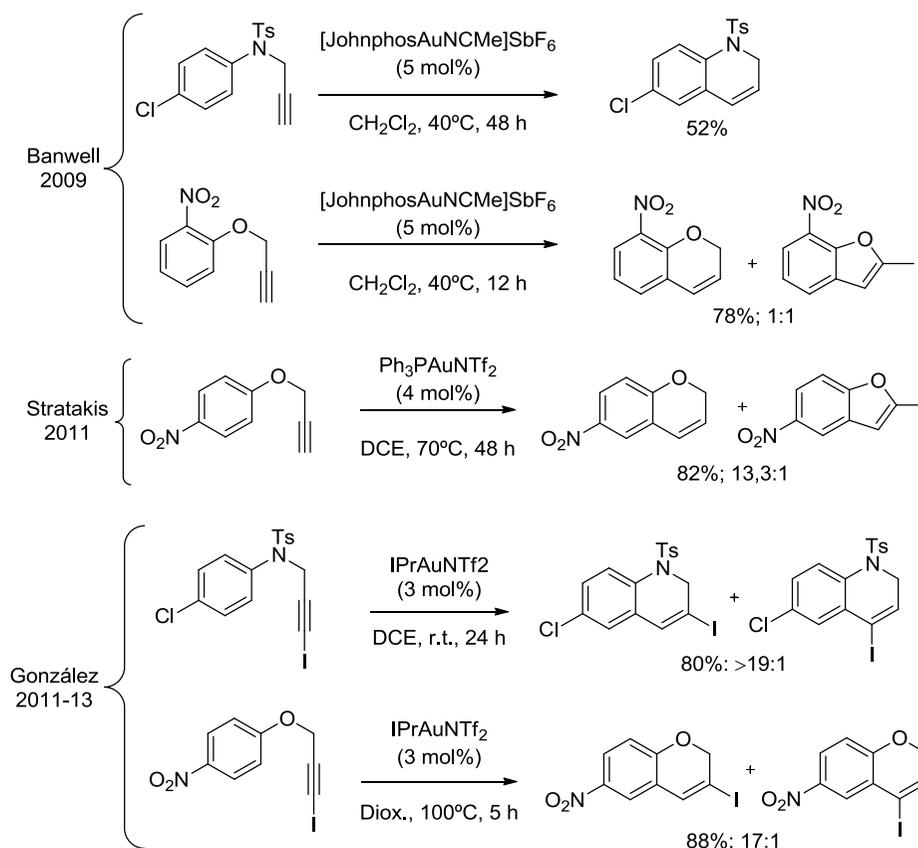
## Conclusiones

El objetivo inicial de este trabajo, el estudio de la reactividad de yodoalquinos frente a catalizadores de Au(I), se completó de forma satisfactoria. Los resultados obtenidos se diferencian de aquellos presentes en la bibliografía en dos aspectos. El primero y más evidente es la presencia de una función de interés sintético, como es el  $C_{sp^2}$ -I, en los productos finales. El segundo, derivado de la formación de un intermedio vinilideno de oro, es la mayor eficacia de esta metodología cuando se aplica sobre anillos aromáticos pobres frente a anillos aromáticos ricos.

Una comparación con otros trabajos presentes en la bibliografía ilustra de forma específica estos aspectos (Esquema 24). Los trabajos de los Profesores Banwell<sup>41a</sup> y

(41) a) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissemer, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901; b) Lykakis, I.

Stratakis<sup>41b</sup> abordan la síntesis de dihidroquinolinas y dihidrocumarinas a partir de alquinos terminales y con catálisis de Au(I). Las condiciones descritas en el trabajo del Profesor Banwell son muy eficaces para la hidroarilación de alquinos con anillos aromáticos ricos y neutros, pero con anillos aromáticos pobres da lugar a rendimientos químicos bajos o falta de regioselectividad. Estas limitaciones son minimizadas en las condiciones de reacción descritas por el Profesor Stratakis, que permiten la síntesis de dihidrocumarinas con sustituyentes electrón atractores con buenos rendimientos y regioselectividades.



**Esquema 24.** Comparativa de condiciones y resultados de las metodologías de los Profesores Banwell, Stratakis y González

En el Esquema 24 se muestra una selección de ejemplos que ilustra las diferencias entre las metodologías descritas en la bibliografía y la descrita en esta memoria.

Las publicaciones correspondientes a este apartado pueden encontrarse a continuación, en la sección “H.III Anexos”.



### **H.III Anexos**

En esta sección se incluye una copia de las publicaciones relacionadas con la hidroarilación de yodoalquinos:

- “Regiocontrolled gold(I)-catalyzed cyclization reactions of N-(3-iodoprop-2-ynyl)-N-tosylanilines”; Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 12.
- “Gold(I)-catalyzed hydroarylation reaction of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers: synthesis of 3-iodo-2H-chromene derivatives”; Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2120.





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jorganchem](http://www.elsevier.com/locate/jorganchem)

Communication

Regiocontrolled gold(I)-catalyzed cyclization reactions of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylanilines

Pablo Morán-Poladura, Samuel Suárez-Pantiga, María Piedrafita, Eduardo Rubio, José M. González\*

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica and Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles"- Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo, C/Julían Clavería 8, 3306 Oviedo, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 30 July 2010

Received in revised form

2 September 2010

Accepted 3 September 2010

Available online 21 September 2010

Dedicated to the memory of the late professor José M. Concellón

## Keywords:

Gold catalyst

Cyclization

Dihydroquinolines

Ligand effect

## ABSTRACT

The gold(I)-catalyzed cyclization reactions of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylaniline derivatives afford iodinated 1,2-dihydroquinoline derivatives. Two regioisomer products are obtained, one derived from direct cyclization and other involving concomitant 1,2-iodo migration. The ratio of these two products can be modulated by a proper ancillary ligand in the gold catalyst.

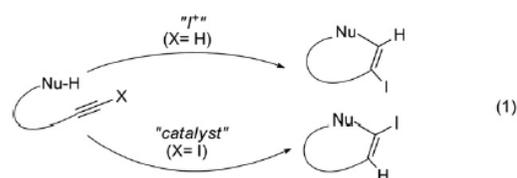
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The addition of arenes across alkynes is a powerful transformation for developing C–C bond-making processes. Its intramolecular version offers a conceptually attractive entry into a straightforward assembly of a variety of benzofused skeletons. Thus, mechanistically diverse metal-catalyzed reactions [1] and even Brønsted or Lewis acid-catalyzed transformations [2] have been reported. Notably, connected alkyne activation processes triggered upon the addition of stoichiometric amounts of a proper iodonium donor represent a versatile and complementary strategy to selectively access to related arylated products [3]. Furthermore, current awareness of the potential of gold-catalyzed organic transformations has a major impact in the advance of the topic [4].

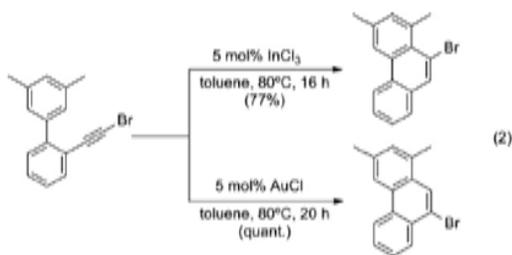
On the other hand, cross-coupling reactions of synthetic building-blocks based on  $Csp^2$ -I bonds are well established synthetic tools associated with contemporary strategies oriented towards the rapid molecular diversification of a given core. All this considered, there is a need for advances in fundamental methodology aimed at an efficient and selective assembly of key iodinated frames. For this purpose, besides site-selective iodinations, two alternatives based on *de novo* elaboration strategies can be

envisaged, as outlined (Eq. (1)). Iodination events that involve concomitant cyclization or the use of pre-iodinated building blocks for the elaboration of the target core, preferably via catalytic processes, are useful choices [5].



The potential of iodine to undergo 1,2-migration in metal-catalyzed cyclizations involving 1-iodo-1-alkynes [6], and a seminal remark by Fürstner and coworkers on the control of the regioselectivity in cyclization reactions leading to halophenanthrene derivatives as a function of the metal catalyst used (Eq. (2)) [7], provide ground to explore the possibility of achieving related product modulation by an alternative and appropriate ligand tuning in gold(I)-catalyzed carbocyclization reactions leading to heterocyclic scaffolds.

\* Corresponding author. Tel.: +34 985 10 2980.  
E-mail address: [jmgd@uniovi.es](mailto:jmgd@uniovi.es) (J.M. González).



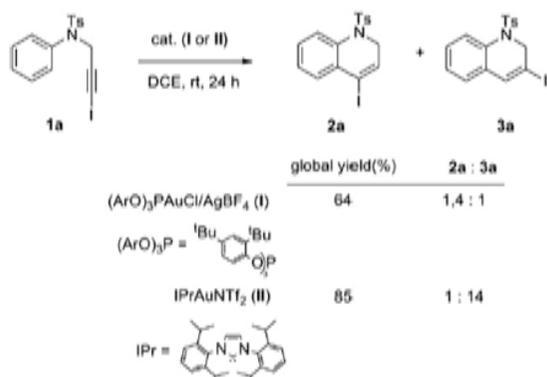
Now, we disclose preliminary results on the feasibility of such an expectation.

## 2. Results and discussion

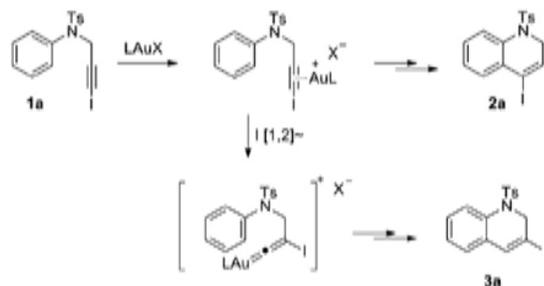
On the ground of all of the above discussed and keeping in mind the inherent interest associated with the so-called privileged structures in medicinal chemistry [8] we choose *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylaniline as a useful model compound. In terms of the catalyst, chloride and bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (NTf<sub>2</sub>) gold(I) complexes were selected. As Gagosz recognized, the latter counter anion behaves similar to other weakly coordinating anions and does not require the addition of a silver (I) salt to render an electrophilic gold centre [9]. Concerning the selection of the ligand intended to be responsible for the control of the selectivity, and considering the multiple options existent, this work is focused on the investigation of the reactivity of two limit systems to try to access cationic gold centres with significantly differentiated electron density [10]. Specifically, attention was paid to gold complexes derived from either the bulky tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite and the *N*-heterocyclic carbene ligand IPr [IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropyl)phenylimidazol-2-ylidene] [11].

In the initial trials [12], the transformations were performed under argon atmosphere, at room temperature (c.a. 20 °C) for a period of 24 h. The reactions were conducted using 0.3 mmol of the starting alkyne (0.15 M solutions in dichloroethane), and the load of the catalytic system (ArO)<sub>3</sub>PAuCl/AgBF<sub>4</sub> (1:1 ratio) (I) or IPrAuNTf<sub>2</sub> (II) was kept at 3 mol.

The aniline derivative **1a** was exposed to both catalytic systems and the main findings are depicted in Scheme 1.



**Scheme 1.** Exploratory trial proving the ligand influence over a gold(I)-catalyzed cyclization of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylaniline **1a**.



**Scheme 2.** Proposed rationalization for the observed manifold of cycloisomerization products in gold(I)-catalyzed cyclizations of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylaniline **1a**.

The outcome of these experiments provides support to the hypothesis of affecting the product distribution in gold (I)-catalyzed hydroarylation reactions involving iodoalkynes by ligand tuning. The direct cyclization is favoured by the use of the phosphite ligand that would drive the classic cyclization as a result of the electrophilic nature of the gold centre, resulting in the formation of the cyclization product **2a**. On the contrary, the catalyst based on IPr ligand, that is strong donor to the metal, comparatively favours the 1,2-iodine shift that would switch the nature of the intermediate to a vinylidene species that, eventually, would render product **3a**. For a tentative draft that justify the formation of the observed 1,2-dihydroquinoline derivatives in a graphical manner, see Scheme 2. Their structures were drawn on the basis of detailed nmr spectroscopic studies. Also, the structure of **3a** was unambiguously confirmed by X-ray diffraction analysis [13].

The metal-control over product distribution early documented for the elaboration of halophenanthrenes [7] implicates substrates in which the arylating ring is an electron-rich one that, in general, has been considered a requirement for gold-catalyzed cyclizations involving hydroarylation reactions. For this reason, it would be of interest to begin the exploration of the versatility and constrains associated with the cyclization now being reported. Importantly, it could be reasonably anticipated that the nature of the substituents of the arene ring would also play a key role to determine the nature of the cyclization mixture. So, research to broach the efficiency and the subtleness behind this process were conducted and the most relevant results are now presented (Table 1).

**Table 1**

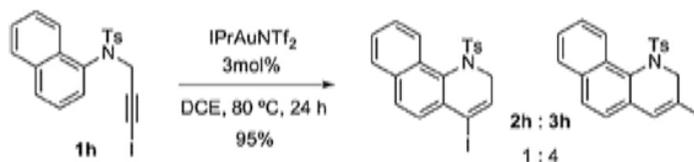
Entry	Substrate <b>1</b>	Catalyst <sup>a</sup>	Global yield <sup>b</sup> (%)	Ratio <sup>c</sup> <b>2</b> : <b>3</b>
1	<b>1b</b> (R: Me)	<b>I</b>	(98)	7.9:1
2	<b>1b</b> (R: Me)	<b>II</b>	75 (99)	1:4.8
3	<b>1c</b> (R: OMe)	<b>II</b>	81	1:1.5
4	<b>1d</b> (R: I)	<b>II</b>	52	1:70
5	<b>1e</b> (R: Cl) <sup>d</sup>	<b>I</b>	79	1:2.2
6	<b>1e</b> (R: Cl)	<b>II</b>	80	<1:99<
7	<b>1f</b> (R: NO <sub>2</sub> ) <sup>d</sup>	<b>II</b>	–	–
8	<b>1g</b> (R: COMe)	<b>I</b>	67	3.5:1
9	<b>1g</b> (R: COMe)	<b>II</b>	72	1:23

<sup>a</sup> For the catalyst structure, see Scheme 1.

<sup>b</sup> Isolated yields; within brackets, yields estimated by nmr.

<sup>c</sup> Calculated by nmr.

<sup>d</sup> The reactions were carried out at 80 °C.



Scheme 3. IPrAuNTf<sub>2</sub>-catalyzed cyclization of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosyl-1-naphthylamine derivative **1h**.

The data in Table 1 clearly evidence a modulation of the nature of the reaction products by both, the ancillary ligand on the catalytic system and the substituent onto the substrate that becomes part of the metal systems upon coordination. Again, for a given substrate **1**, catalyst **II** gives always lower 2:3 ratios, favouring the formation of the corresponding cyclization product **3** arising from a 1,2-iodine shift (entries 1/2; 5/6 and 8/9). An additional experiment was conducted to scrutinize the possibility of a major counterion effect also operating [14]. Thus, **1b** was also subjected to reaction with the alternative catalytic system resulting from the AgBF<sub>4</sub> activation of the IPrAuCl complex. When **1b** was exposed, under argon atmosphere, to 3 mol% of this catalytic system, in DCE at room temperature for 21 h, complete consumption of the starting iodoalkyne and the formation of a 1:5 ratio of **2b**:**3b** in 99% overall yield was noticed (calculated by nmr using 1,3,5-trimethoxybenzene as inner reference). The outcome of this experiment is in line with the previous result obtained using IPrAuNTf<sub>2</sub> as catalyst and suggests that for this transformation, the counterion is not significantly affecting the observed product distribution.

On the other hand, the use of a substrate **1** having a more electron-rich arene speeds comparatively the direct cyclization leading to **2**, thus hampering the formation of product **3** derived from a pre-organization of the system via 1,2-migration [15]. So, for instance, using the catalyst **II**, the relative amount of compound **3** diminished in going from simple phenyl to 4-methoxyphenyl, with an intermediate figure for the tolyl derivative (see Scheme 2 and Table 1 entries 3 and 2, respectively). Significantly, this process is also compatible with the presence of moderately deactivating groups though, so far, the cyclization is inhibited when a strong-deactivating nitro group is present. Regarding the selectivity, the presence of electron-withdrawing groups should slow the direct cyclization process, allowing for the iodine migration to occur. In fact, excellent selectivity in favour of the formation of the corresponding product **3** was noticed in those cases (see entries 4, 6 and 9).

Moreover, for substrate **1b** the reactivity of gold (I) catalysts bearing some phosphine as ligand was also investigated. As a function of its electronic characteristics, this class of ligand is expected to show behaviour in-between the phosphite and the NHC-type ligands. Gratifyingly, in good agreement with this assumption, this turns out to be the case. Thus, the use of PPh<sub>3</sub> resulted in the formation of a 1.2:1 ratio of **2b**:**3b** in 81% overall yield, while it switches to 1:1.7, global yield (calculated by nmr using 1,3,5-trimethoxybenzene as inner reference) of 97%, using di-*tert*-butyl(*o*-biphenyl)phosphine [P(*t*-Bu)<sub>2</sub>(*o*-biphenyl)], JOHNPHOS].

Finally, the reaction of a 2-naphthyl derivative was investigated to check the consistency of the underlying regiocontrol noticed for aniline derivatives, as well to test a plausible selectivity issue concerning the ring becoming involved in the cyclization event. The main findings are graphically summarized in Scheme 3.

In this case a more sluggish process occurs, likely due to conformational constraints imposed by the interaction of the bulky tosyl and naphthyl appendages onto nitrogen to enable the cyclization. Nevertheless, simply increasing the reaction temperature resulted in an efficient and selective transformation, with just cyclization at one ring taking place and, interestingly, again the use of the IPr ligand

affords predominantly the cyclization product incorporating the iodine migration in the structure of the major isomer.

Further work devoted to improve the efficiency, scope and some practical issues concerning the synthetic potential of the herein sketched new transformation are in progress. Among them are research efforts addressing solvent and temperature effects and other factors that might affect the selectivity. Also further ligand optimization studies and work aimed at the eventual implementation of this chemistry to prepare other hetero and carbocycles in a related manner will be undertaken.

### 3. Conclusions

In short, initial exploratory studies and conceptual basis for a new protocol to access differently site-iodinated relevant heterocyclic frames are reported. This product diversity is accessed by judicious ligand tuning in gold (I)-catalyzed intramolecular hydroarylation reactions involving simple tethered iodoalkynyl and arene partners.

### Acknowledgements

We are grateful to the MICINN/FEDER (Grant CTQ-2007-61048) and the Principado de Asturias (Grant IB 08-088), S.S.-P. and M.P. thank the Ministerio de Educación and the European Union (Fondo Social Europeo) for a predoctoral fellowship. We thank the reviewers for their useful suggestions.

### Appendix. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2010.09.014.

### References

- [1] Reviews on hydroarylation of alkynes: (a) C. Nevado, A.M. Echavarren, *Synthesis* (2005) 167–182; (b) M. Bandini, E. Emer, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 3527–3544. Selected later examples: (c) Y. Luo, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* 7 (2005) 2675–2678; (d) M.Y. Yoon, J.H. Kim, D.S. Choi, U.S. Shin, J.Y. Lee, C.E. Song, *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007) 1725–1737; (e) N. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 5636–5637; (f) W. Huang, L. Hong, P. Zheng, R. Liu, X. Zhou, *Tetrahedron* 65 (2009) 3603–3610; (g) S. Suárez-Pantiga, D. Palomas, E. Rubio, J.M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 7857–7861; (h) K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* (2010) 1748–1750.
- [2] (a) L. Zhang, S.A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 10204–10205; (b) T. Ishikawa, S. Manabe, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *Org. Lett.* 6 (2004) 2361–2364.
- [3] For representative recent work on alkyne iodoarylation see, for instance: (a) J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J.M. González, *Chem. Commun.* (2005) 2008–2010; (b) S.A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R.C. Larock, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 1347–1353 and references therein. For a related alkene and allene iodoarylation strategies, see respectively: (c) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J.M. González, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 3416–3417; (d) J. Barluenga, E. Campos-Gómez, A. Minatti, D. Rodríguez, A. Ballesteros, J.M. González, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 8946–8950.

- Reports on hydroarylation reactions of alkynes involving gold(III) catalysis: (a) A.S.K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T.M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 2285–2288; (b) A.S.K. Hashmi, T.M. Frost, J.W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 11553–11554; (c) M.T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 3485–3496; (d) Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 3669–3671; (e) F. Xiao, Y. Chen, Y. Liu, J. Wang, *Tetrahedron* **64** (2008) 2755–2761; (f) C. Ferrer, C.H.M. Amijs, A.M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **13** (2007) 1358–1373 gold(I)-catalysis; (g) C. Nevado, A.M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 3155–3164; (h) D.J. Gorin, P. Daubé, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 14480–14481; (i) X.-Y. Liu, P. Ding, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **9** (2007) 2645–2648; (j) N.R. Curtis, J.C. Prodder, G. Rassias, A.J. Walker, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 6279–6281; (k) R.S. Menon, A.D. Findlay, A.C. Bissember, M.G. Banwell, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 8901–8903; (l) C. Jiang, M. Xu, S. Wang, H. Wang, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 4323–4325; (m) C. Gronnier, Y. Odabachian, F. Gagosz advance article, *Chem. Commun.* (2010). doi:10.1039/c0cc00033g; For alkyne hydroarylation based on the use of cyclic (alkyl)amino carbene-gold(I) catalysts [CAAC-gold(I)]; (n) X. Zeng, G.D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 8690–8696; for illustrative work on the power of [(CAAC)A-gold(I)] catalysts, see for instance; (o) V. Lavallo, G.D. Frey, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (2007) 13569–13573; (p) V. Lavallo, G.D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 5224–5228; (q) X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 942–945.
- For an example of the complementarity of the cycloisomerization versus the iodocyclization approaches involving a different type of ring-closure (cyclization of  $\beta$ -ketoester onto an alkyne, as an illustrative model system) see, for instance: gold(I) catalyzed cyclization. (a) S.T. Staben, J.J. Kennedy-Smith, F.D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 5350–5352; Iodocarbocyclization process; (b) J. Barluenga, D. Palomas, E. Rubio, J.M. González, *Org. Lett.* **9** (2007) 2823–2826;
- For natural products synthesis based on further manipulation of the assembled vinyl iodides using cross-coupling chemistry, see, for instance: (c) S.T. Staben, J.J. Kennedy-Smith, D. Huang, B.K. Corkey, R.L. LaLonde, F.D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 5991–5994; (d) X. Linghu, J.J. Kennedy-Smith, F.D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 7671–7673; For an elegant example highlighting the complementary nature of the alternative use of iodoalkynes and iodination of vinyl gold intermediates, see the efficient control over the Z/E stereoselectivity in  $(PPh_3)_3AuNTf_2$ -catalyzed cyclization reactions of propargylic *tert*-butyl carbonates from either the iodoalkynyl precursor or the terminal alkyne in presence of NIS to furnish 4-(iodomethylene)-1,3-dioxolan 2-one derivatives; (e) A.K. Buzas, F.M. Istrate, F. Gagosz, *Tetrahedron* **65** (2009) 1889–1901.
- [6] Iodine 1,2-shift, selected examples; ruthenium catalysis: (a) T. Miura, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 518–519; Tungsten catalysis: (b) H.-C. Shen, S. Pal, J.-J. Lian, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 15762–15763. For alternative examples of gold(I)-catalyzed cyclization reaction of iodoalkynes without involving iodine migration see above Reference [5a], see also: (c) T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett* (2006) 411–414.
- [7] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **10** (2004) 4556–4575.
- [8] For the notion of privileged structures see: B. Jonathan, S. Mason, I. Morize, P.R. Menard, D.L. Cheney, C. Hulme, R.F. Labaudiniere *J. Med. Chem.* **42** (1999) 3251–3264.
- [9] Preparation of the  $(NHC)AuNTf_2$  complexes, see: L. Ricard, F. Gagosz *Organometallics* **26** (2007) 4704–4707.
- [10] For a review on ligand effects in gold catalysis, see: (a) D.J. Gorin, B.D. Sherry, F.D. Toste, *Chem. Rev.* **108** (2008) 3351–3378; For a recent synthetic application: (b) P. Mauleón, R.M. Zeldin, A.Z. González, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 6348–6349; For theoretical studies: (c) D. Benitez, N.D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W.A. Goddard III, F.D. Toste, *Nat. Chem.* **1** (2009) 482–486.
- [11] For late transition metal-NHC complexes in catalysis, see: (a) S. Díez-González, N. Marion, S.P. Nolan, *Chem. Rev.* **109** (2009) 3612–3676; For the synthesis and characterization NHC-gold complexes: (b) P. de Frémont, N.M. Scott, E.D. Stevens, S.P. Nolan, *Organometallics* **24** (2005) 2411–2418.
- [12] The reaction using as catalyst simply AuCl was tested. However, for this class of starting material the conversion was very poor. For instance, when **1b** was treated with AuCl (3mol%, in DCE, for 21 h at rt and under argon) the recovered starting **1b** amounts for near 83% (see Ref. [10c]). Notably, for the small amount of cyclization noticed, the distribution was in favour of the product arising from the corresponding 1,2-iodine shift (the **2b**:**3b** ratio was estimated from their nmr integrals to be approximately 1:6).
- [13] To be published elsewhere.
- [14] For a nice illustrative example: P.W. Davies, N. Martin *Org. Lett.* **11** (2009) 2293–2296.
- [15] For 1,2-halogen migrations in gold-catalyzed reactions involving haloalkenyl ketones: (a) A.W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 10500–10501; (b) A.S. Dudnik, A.W. Sromek, M. Rubina, J.T. Kim, A.V. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 1440–1452.

# Gold(I)-catalyzed hydroarylation reaction of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers: synthesis of 3-iodo-2*H*-chromene derivatives

Pablo Morán-Poladura, Eduardo Rubio and José M. González\*

## Letter

Open Access

Address:  
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica and Instituto  
Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles",  
Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, Oviedo, 33006, Spain

Email:  
José M. González\* - jmgd@uniovi.es

\* Corresponding author

Keywords:  
alkyne; chromene; gold; gold catalysis; hydroarylation; iodine

Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 2120–2128.  
doi:10.3762/bjoc.9.249

Received: 04 July 2013  
Accepted: 20 September 2013  
Published: 16 October 2013

This article is part of the Thematic Series "Gold catalysis for organic synthesis II".

Guest Editor: F. D. Toste

© 2013 Morán-Poladura et al; licensee Beilstein-Institut.  
License and terms: see end of document.

## Abstract

An efficient entry to the preparation of elusive 4-unsubstituted-3-iodo-2*H*-chromenes has been accomplished as result of a catalytic cyclization. Thus, upon exposition of [(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]arenes to IPrAuNTf<sub>2</sub> (3 mol %), in 1,4-dioxane at 100 °C, the desired heterocyclic motif is readily assembled. This process nicely tolerates a variety of functional groups and, interestingly, it is compatible with the presence of strong electron-withdrawing groups attached to the arene. The overall transformation can be termed as a new example of a migratory cycloisomerization and, formally, it involves well-blended 1,2-iodine shift and hydroarylation steps.

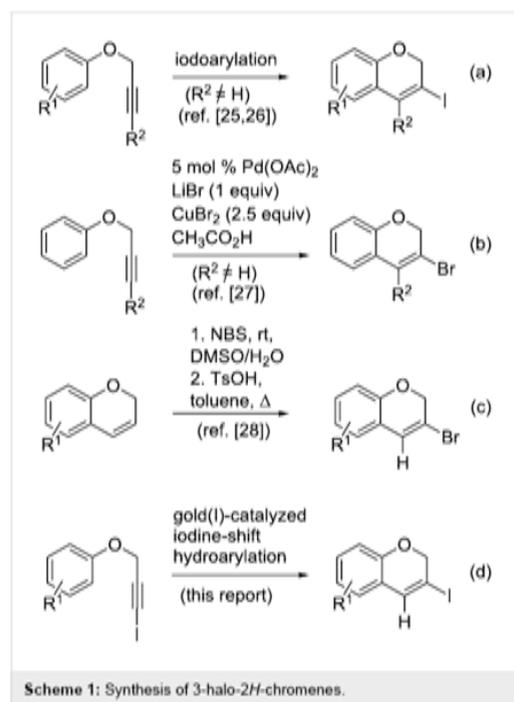
## Introduction

The structure of 2*H*-chromene embodies a relevant heterocyclic motif, which is present in naturally occurring compounds [1-6] and encodes interesting properties that renders it attractive for functional applications. Thus, for instance, this molecular frame has been associated with photochromic crystals [7], photochromic organogelators [8], selective cyclooxygenase-2 inhibitors [9,10], antifungal [11] and antitrypanocidal activity [12], transforming growth factor-β receptors [13] and with potential novel termiticides [14], among other remarkable applications. On this basis, new approaches to access this relevant

heterocyclic scaffold are the subject of ongoing synthetic interest [15-22].

In connection with synthetic efforts searching for new Hsp90 inhibitors [23], the metal-catalyzed coupling reaction of nitrogen-containing nucleophiles with 3-halo-substituted chromenes has been recognized as a convenient synthetic tool, which provides smooth access to potentially useful candidates [24]. The required halogen containing building-blocks can be prepared from aryl propargyl ethers following either metal-free

iodinating [25,26] or a palladium-catalyzed brominating [27] approach that yield the required halogenated regioisomer at the time of assembling the target heterocyclic skeleton. These strategies are quite general to give 3-halo-4-substituted-2*H*-chromenes (see Scheme 1, entries a and b, respectively). However, they fail to produce simple 3-halo-4-unsubstituted derivatives. This synthetic context suggests a timely opportunity for devising new protocols to access the latter class of 3-halo-2*H*-chromene scaffolds from readily available precursors. Although a stepwise selective modification of the preassembled heterocycle has been recently developed (Scheme 1 entry c) [28], a *de novo* elaboration of 3-halo-2*H*-chromenes giving straight access to the desired regioisomer is yet to be accomplished. A desirable approach would also consider the generation of an increase in the molecular diversity, offering a suitable strategy intended for library discovery.



It is well known that metal-catalyzed hydroarylation is a powerful reaction to prepare benzofused heterocyclic compounds [29–31]. Pt(IV) [32], Pt(II) and Au(I) [33] complexes were early recognized as suitable catalysts to convert aryl propargyl ethers into chromenes. Nowadays, alternative gold(I)-based catalysts have been successfully exploited to further prepare substituted 2*H*-chromenes [34–38], as well as a wide variety of relevant heterocyclic compounds [39,40].

On the other hand, migratory cycloisomerization are important processes in contemporary catalysis [41]. In this context, our group is interested in C–H functionalization reactions of arenes involving propargylic derivatives [42]. Furthermore, the influence of different gold(I) catalysts over the outcome of the cyclization of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylanilines has been noticed [43]. For the latter reaction, conditions to modulate the relative amount of each of the possible regioisomeric cyclization products formed, with or without iodine shift, were outlined. Tuning the ligand at the gold atom [44] was used to accomplish a reaction manifold earlier recognized in the synthesis of regioisomeric halogenated phenanthrenes, but they are using two different metals [45]. Catalytic cycloisomerization reactions of heteroatom-substituted alkynes that take place without heteroatom migration are known [46–48].

On this ground, we were curious about the attractive possibility of combining known reaction profiles in an attempt to execute an efficient entry into the elusive 4-unsubstituted-3-iodo-2*H*-chromene derivatives. We hypothesize that this specific heterocyclic motif can be conveniently prepared from cyclization of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers relying on the power of gold(I) catalysis, as depicted in Scheme 1 entry d. Herein, we report a new strategy to carry out this transformation.

## Results and Discussion

In a previous work on gold-catalyzed cyclization reactions of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylanilines, the influence of the ancillary ligand and the arene over the cyclization products was recognized [43]. The catalyst based on the *N*-heterocyclic carbene ligand IPr [49] (IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropyl)phenyl-imidazol-2-ylidene), was identified as suitable controller to favor the formation of the product arising from the migratory cyclization against that deriving from a straight iodoalkyne arylation reaction. As for the substituents on the amine ring, more electron-donating ones gave rise to the formation of the heterocycle featuring a distribution of regioisomers that indicates less iodine shift. In this context, switching from NTs to O as the linker is, intrinsically, a demanding process attempting to access 3-iodo-2*H*-chromene cores, as migration is less favorable for more electron-donating groups. So, the application of this cyclization and concomitant iodine migration strategy to synthesize the target chromenes is challenging.

On this basis, we started to investigate the feasibility of the intended synthetic approach to the target chromene scaffold exploring the reactivity of 1-chloro-4-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene (**1a**) as model compound. For the catalyst, the gold(I) complex with the IPr ligand was systematically tested. As for the counter anion to gold, bis(trifluoromethane-

sulfonyl)imide (NTf<sub>2</sub>) was chosen which, as early pointed out by Gagosz, renders very active catalysts [50].

An initial screening for experimental conditions showed that heating the reaction mixture at 100 °C in 1,4-dioxane provides a good result for the synthesis of the desired 6-chloro-3-iodo-2*H*-chromene (2a), using 3 mol % of IPrAuNTf<sub>2</sub> as catalyst. Representative data concerning the selection of the solvent and the identification of convenient values for the reaction temperature and time are summarized in Table 1.

For the solvent, weakly coordinating polar ethers offer a fair balance for conversion and regioselectivity. In this regard, reaction in 1,4-dioxane at 100 °C were identified as the best experimental conditions to approach the cyclization leading to the desired 3-iodochromene 2a. Thus, the conditions outlined in Table 1 entry 7 were chosen to broach the potential of this 1,2-iodine migration–hydroarylation process using different iodinated propargyl aryl ethers. The results are summarized in Table 2.

Interestingly, as no further additives are required, heating the corresponding aryl propargyl ether in dioxane under the sole influence of a relatively low catalyst loading furnishes, consistently, a significant variety of differently substituted chromenes. The selectivity in favor of the 3-iodo-substituted chromene is in all cases of practical significance. In some cases, exclusive formation of the desired 3-iodo-2*H*-chromene is noticed upon

inspection of the crude reaction mixture; see, for instance, Table 2 entries 5 and 8. The structure of the prepared compounds 2 was established from their characterization data (see Supporting Information File 1). The recorded data nicely endorse the assigned structure, which was further corroborated by an X-ray analysis of 2f (Figure 1).

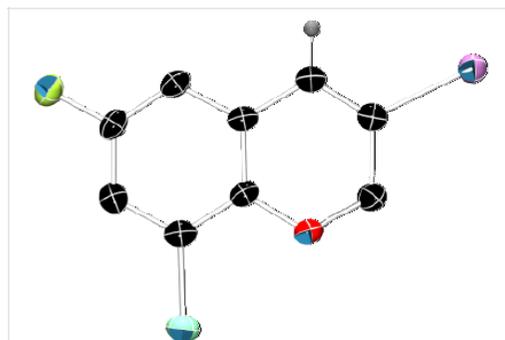


Figure 1: X-ray molecular structure of 2f.

The assembled collection of 4-unsubstituted iodinated heterocycles is relevant, both in terms of functional group tolerance and also for the purpose of further molecular diversification.

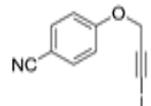
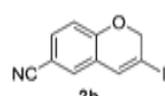
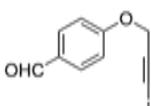
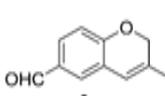
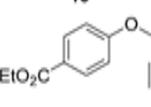
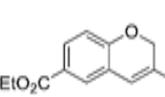
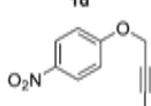
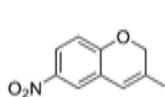
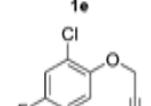
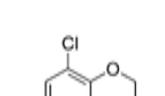
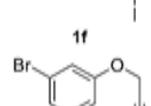
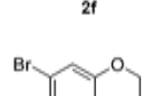
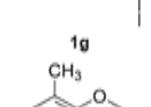
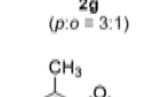
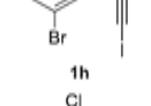
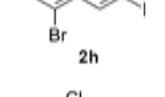
A gram-scale reaction was conducted on the multi-halogen-containing precursor 1f. The process is robust and 8-chloro-6-

Table 1: Screening for conditions for the hydroarylation of 4-chlorophenyl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ether.

Entry	Solvent	T (°C)	t (h)	% conversion <sup>a</sup>	2a:3a
1	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	rt	14	70	2:1
2	Et <sub>2</sub> O	rt	24	34	4.3:1
3	Et <sub>2</sub> O	40	24	62	4.5:1
4	<i>t</i> -BuOMe	56	24	–	–
5	dioxane	rt	24	40	5.2:1
6	dioxane	40	24	68	5.3:1
7	dioxane	100	2.25	98	5:1
8	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	rt	24	–	–
9	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	40	24	71	2.3:1
10	DMSO	80	24	–	–
11	DMF	80	24	–	–
12	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/CH <sub>3</sub> CN (1:1)	80	24	–	–

<sup>a</sup>Conversion determined by NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard.

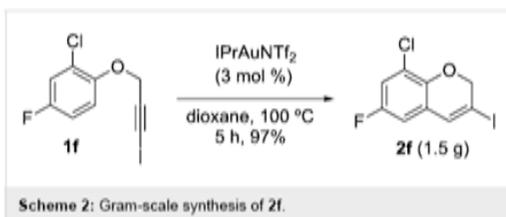
Table 2: Synthesis of 3-iodo-2H-chromenes.

Entry	1	t (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	2:3 <sup>b</sup>	2
1		3	91	14:1	
2		3	87	11:1	
3		3	97	6:1	
4		5	88	17:1	
5		5	90	1.0	
6		3	96	8:1	
					( <i>p:o</i> = 3:1)
7		3	89	5:1	
8		3	93	1.0	

<sup>a</sup>Isolated yield (mixture of regioisomers). <sup>b</sup>Determined from the crude of reaction.

fluoro-3-iodo-2H-chromene (**2f**) was readily obtained (1.5 g, 97% yield) after purification by column chromatography from the reaction of 5 mmol of **1f** (1.55 g) (Scheme 2).

Also, another practical issue that was addressed was the proof of the configurational stability of a chiral center in the vicinity of the alkyne. For this purpose, optically active **1j** was prepared.



As next step, its reactivity in the gold(I)-catalyzed hydroarylation study was investigated (Scheme 3).

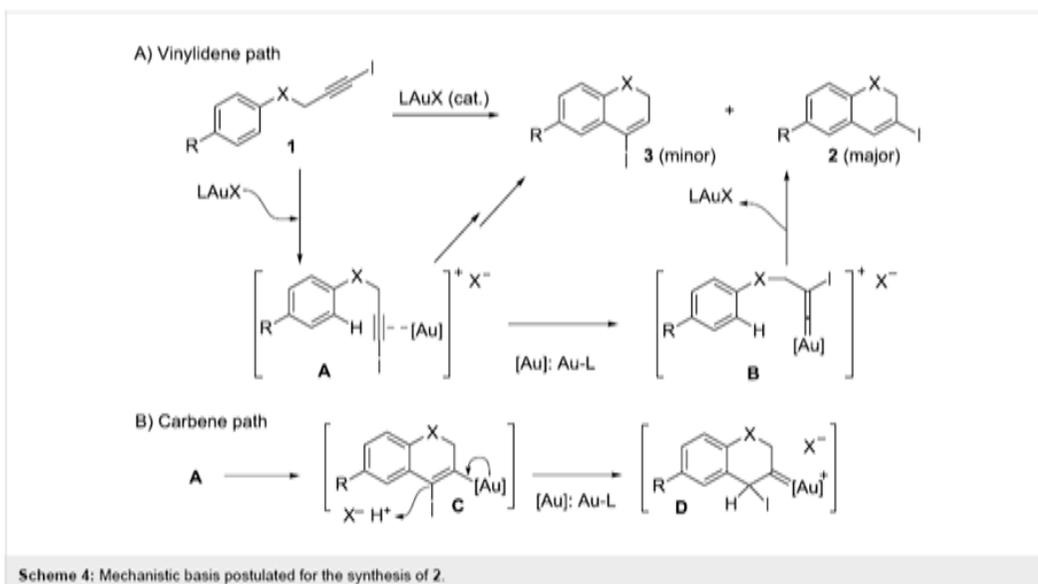
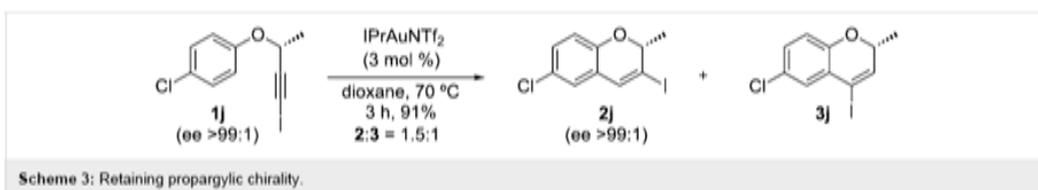
Though the regioselectivity was lower and requires further optimization, this experiment nicely reveals that chirality installed at the propargylic position in the starting material can be successfully delivered to the cyclization product, as the result of this hydroarylation with concomitant 1,2-iodine shift process.

Although this work deals mainly with preparative aspects for the title compounds, a preliminary mechanistic proposal to justify the obtained results could reasonably involve the genera-

tion of gold–vinylidene **B** as key intermediate behind the formation of the corresponding 3-iodo-2*H*-chromenes **2** (X = O, Scheme 4A).

Gold–vinylidenes have been proposed to mediate related hydroarylation reactions affording halogenated phenanthrenes [45] and 3-iodo-*N*-tosyl-1,2-dihydroquinoline derivatives [43]. Recent studies have provided strong evidence for their existence, and have demonstrated their powerful reactivity [51–55], identifying them as key players in ongoing activity developing the exciting notion of dual activation using gold catalysts [56].

As outlined in Scheme 4A, after an initial  $\pi$ -activation of the iodoalkyne, gold might trigger the generation of the  $\beta$ -iodo-substituted vinylidene **B**, in a process that might take place in competition with a direct Friedel–Crafts-type cyclization reaction yielding **3**. In previous work dealing with the cyclization of *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-tosylanilines to give related 1,2-dihydroquinolines (Scheme 4A, X = NTs) [43], we documented for a phosphite-based gold-catalyst, which render a more electrophilic metal center, an increase of the relative amount of the



cyclization product **3** (4-iodo-substituted, X = NTs) at the expenses of the formation of the one with concomitant iodine shift, product **2** (3-iodo-substituted, X = NTs). On the contrary, under related conditions, a gold catalyst based on the electron-rich and neutral donor IPr ligand favors the latter cyclization against the former.

On this ground, a change in the tethering element switching the linker from NTs to oxygen (Scheme 4A, X = O) results in more activated rings towards aromatic electrophilic substitution processes. To this respect, two facts are of mechanistic significance. First, the 2:3 ratio for a given R substituent (Scheme 4A, R = 4-Cl) can be compared for the two linkers. For the nitrogen-containing tether (X = NTs, Scheme 4A), almost exclusive formation of **2** was noticed (reaction in 1,2-dichloroethane, at rt for 24 h, [43]). However, for the case of X = O, the corresponding value for the 2:3 ratio is 5:1 (Table 1, entry 7). Next, as depicted in Table 2, the herein reported cyclization takes place satisfactorily when additional electron-withdrawing groups are attached to the aromatic ring, the yield typically ranging on or above the nineties. At the same time, the selectivity of the process is dependent on the nature of the substituent R in Scheme 4A. Remarkably, the more electron-withdrawing group (R = NO<sub>2</sub>, Table 2, entry 4) gives similar yield and higher 2:3 ratio than the aldehyde (R = CHO, Table 2 entry 2). For less electron-withdrawing substituents such as halogens an increase in selectivity was noticed as function of their number and nature. This is shown for the cyclization of **1a** (Table 1, entry 7) in comparison with the cyclization of **1f** and **1i** (Table 2, entries 5 and 8). These results nicely match the proposed process competition scenario. The noticed scope endorses an active involvement for a highly reactive gold–vinylidene intermediate as responsible for the selectivity of the eventual cyclization step, in agreement with the tentative mechanistic rationale depicted in Scheme 4A.

Though the substitution pattern is not the one commonly associated with conventional electrophilic aromatic substitution reactions, other mechanism should not be disregarded on the basis of the structure of the final product. So, the alternative mechanistic description summarized in Scheme 4B cannot be firmly rejected, at the moment. In this case, a demanding electrophilic substitution must occur and should produce very efficiently the 3-aurated-4-iodo-2*H*-chromene **C** and one equivalent of acid. Next, gold-assisted protonation at C-4 should afford **D** [57], an intermediate featuring a gold-carbene at C-3, that would require a subsequent and selective 1,2-iodine shift to furnish compounds **2** and regenerate the catalyst.

In this context, on the basis of the information gathered so far, and taking into account the precedents in the literature, we favor the mechanism outlined in Scheme 4A as the most likely one.

## Conclusion

In short, the reported gold-catalyzed cyclization opens up a versatile approach to the synthesis of elusive 4-unsubstituted-3-iodo-2*H*-chromenes. This transformation uses common starting materials. The resulting protocol is compatible with a significant variety of functional groups and can be easily conducted on a gram-scale.

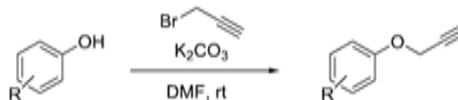
## Experimental

All the reactions were carried out using oven dried glassware under nitrogen (99,99%) or argon (99,999%) atmosphere. Dioxane was distilled before used from sodium. Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230–400) mesh. The solvents used in flash chromatography, hexane and ethyl acetate, were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Cyclization reactions were performed in a RR98030 12 place Carousel Reaction Station™ from Radleys Discovery Technologies, equipped with gas-tight threaded caps with a valve, cooling reflux head system, and digital temperature controller. All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification unless otherwise noted. <sup>1</sup>H NMR (300, 400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (75.5, 100 MHz) spectra were measured in CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or DMSO at room temperature on a Bruker DPX-300, or Bruker AVANCE-300 MHz and 400 MHz instruments, with CHCl<sub>3</sub> (δ = 7.26, <sup>1</sup>H NMR; δ = 77.16, <sup>13</sup>C NMR), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (δ = 5.33, <sup>1</sup>H NMR; δ = 54.84, <sup>13</sup>C NMR) or DMSO (δ = 2.50, <sup>1</sup>H NMR; δ = 39.52, <sup>13</sup>C NMR) as internal standards. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet), coupling constants (*J* in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by DEPT and HSQC techniques. Melting points (mp) were measured on a Büchi–Totoli apparatus and are uncorrected.

## Synthesis of starting materials

Starting materials **1** were obtained from the corresponding phenols through a two steps synthetic route.

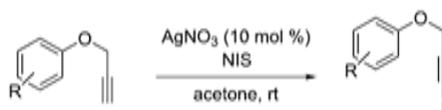
### General procedure for the propargylation of phenols



To a suspension or solution of the corresponding phenol (1 equiv; 5 mmol) in DMF (20 mL), potassium carbonate was added (2 equiv; 10 mmol) followed by a solution of propargyl bromide (commercial source: 80% in toluene) (1.5 equiv; 7.5 mmol). The reaction was controlled by TLC and when it

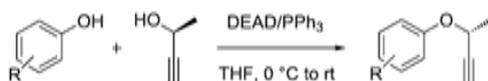
was finished, it was diluted with Et<sub>2</sub>O (30 mL) and then brine was added. The organic layer was washed in a separation funnel with brine to extract all the DMF (5 times, 15 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford the corresponding crude mixture which, in most cases, was pure enough to use in the next step without further purification.

#### Iodination of terminal alkynes



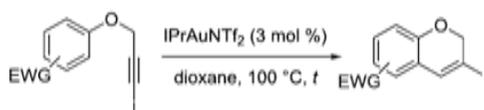
The starting alkyne (1 equiv; 2 mmol) was dissolved in acetone (10 mL). Then, silver nitrate (0.1 equiv; 0.2 mmol) and *N*-iodosuccinimide (NIS) (1.15 equiv; 2.30 mmol) were added successively. After three hours, the reaction mixture was cooled to 0 °C and filtered. The resulting crude was subjected to flash chromatography to obtain compounds **1** substantially pure.

#### Preparation of ethers from phenols and chiral non-racemic propargylic alcohols



(*S*)-(-)-3-butyne-2-ol (5 mmol; commercially available, 464007 Sigma-Aldrich) was dissolved in THF (25 mL) in a flame dried round bottom flask, under nitrogen atmosphere, and the corresponding phenol (1.05 equiv, 5.25 mmol) and triphenylphosphine (1.1 equiv, 5.5 mmol) are added successively. The solution was cooled to 0 °C and diethyl azodicarboxylate (1.2 equiv, 6 mmol) was added dropwise. The ice bath was removed and the reaction was stirred overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the resulting crude was subjected to flash chromatography to give substantially pure and optically active terminal alkynes with (*R*)-configuration.

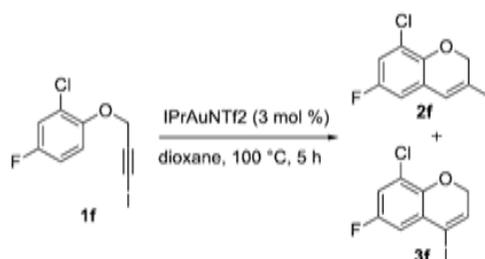
#### Cycloisomerization to give 3-iodo-2*H*-chromenes



To a solution of the corresponding starting material **1** (1 equiv; 0.3 mmol) in dioxane (2 mL), under argon atmosphere, IPrAuNTf<sub>2</sub> was added (0.03 equiv; 0.009 mmol) and the reaction mixture was heated at 100 °C. The reaction progress was

monitored by TLC and, upon completion, solvents were removed under vacuum and the resulting crude was subjected to flash chromatography to afford the products (see specific conditions for each substrate).

#### Scaled-up cycloisomerization of 2-chloro-4-fluoro-1-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene (**1f**)



5 mmol of **1f** (1.55 g) were disposed in a flame-dried 250 mL Schlenk flask under argon and dissolved with 35 mL of dry dioxane. After complete solution of the starting material, 0.15 mmol of the catalyst (3 mol %; 0.130 g) were added and the reaction was heated at 100 °C. After 5 h, when the reaction was finished, solvents were removed in vacuum and the solid residue was purified by flash chromatography using *n*-hexane as eluent furnishing **2f** with >99:1 regioselectivity (2:3) and in 97% yield (1.50 g).

## Supporting Information

### Supporting Information File 1

Characterization data for compounds **1a–j** and **2a–j**; <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for compounds **1a–j** and **2a–j**; X-ray molecular structure for **2f**; HPLC chromatograms for **1j** and **2j** and structural assignment for compounds **3**.  
[<http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-9-249-S1.pdf>]

## Acknowledgements

Generous financial support by the Spanish MINECO and the Principality of Asturias (Grants CTQ2010-20517-C02-01 and FC-11CO11-17) are acknowledged. P.M.-P. is grateful to the Spanish Government for a FPU predoctoral fellowship. We thank Dr. Fernando Rodríguez (University of La Rioja) for kind assistance in collecting the X-Ray data.

## References

- Bowers, W. S.; Ohta, T.; Cleere, J. S.; Marsella, P. A. *Science* 1976, 193, 542–547. doi:10.1126/science.986685

2. Fang, N.; Casida, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 3380–3384. doi:10.1073/pnas.95.7.3380
3. Tanaka, H.; Oh-Uchi, T.; Etoh, H.; Shimizu, H.; Tateishi, Y. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 789–794. doi:10.1016/S0031-9422(02)00164-4
4. Cao, S.; Schilling, J. K.; Miller, J. S.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 454–456. doi:10.1021/np0303815
5. Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757–4778. doi:10.1021/cr0406110
6. Adler, M. J.; Baldwin, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5075–5079. doi:10.1016/j.tetlet.2009.06.090
7. Hobley, J.; Malatesta, V.; Millini, R.; Giroladini, W.; Wis, L.; Goto, M.; Kishimoto, M.; Fukumura, H. *Chem. Commun.* **2000**, 1339–1340. doi:10.1039/b003480k
8. Ahmed, S. A.; Sallenave, X.; Fages, F.; Mieden-Gundert, G.; Müller, W. M.; Müller, U.; Vögtle, F.; Pozzo, J. L. *Langmuir* **2002**, *18*, 7096–7101. doi:10.1021/la025545g
9. Huang, H.-C.; Chamberlain, T. S.; Selbert, K.; Koboldt, C. M.; Isakson, P. C.; Reitz, D. B. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2377–2380. doi:10.1016/0960-894X(95)00414-O
10. Wang, J. L.; Aston, K.; Limburg, D.; Ludwig, C.; Hallinan, A. E.; Koszyk, F.; Hamper, B.; Brown, D.; Graneto, M.; Talley, J.; Maziasz, T.; Masferrer, J.; Carter, J. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7164–7168. doi:10.1016/j.bmcl.2010.07.059
11. Lago, J. H. G.; Ramos, C. S.; Casanova, D. C. C.; Morandim, A. de A.; Bergamo, D. C. B.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. da S.; Furlan, M.; Guimarães, E. F.; Young, M. C. M.; Kato, M. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1783–1788. doi:10.1021/np030530j
12. Batista, J. M., Jr.; Lopes, A. A.; Ambrósio, D. L.; Regasini, L. O.; Kato, M. J.; Bolzani, V. da S.; Cicarelli, R. M. B.; Furlan, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 538–540. doi:10.1248/bpb.31.538
13. Torregroza, I.; Evans, T.; Das, B. C. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *73*, 339–345. doi:10.1111/j.1747-0285.2009.00782.x
14. Meepagala, K. M.; Osbrink, W.; Burandt, C.; Lax, A.; Duke, S. O. *Pest Manage. Sci.* **2011**, *67*, 1446–1450. doi:10.1002/ps.2196
15. Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063–4065. doi:10.1021/ol006710r
16. Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P.; Ihlen, K.; Wang, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3935–3938. doi:10.1021/ol030100k
17. Zhao, W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4153–4154. doi:10.1021/ol035599x
18. Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Das, B. *Synlett* **2004**, 2194–2196. doi:10.1055/s-2004-832823
19. van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996–10006. doi:10.1016/j.tet.2005.08.020
20. Moquist, P. N.; Kodama, T.; Schaus, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7096–7100. doi:10.1002/anie.201003469
21. Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.-Y.; Atodiresel, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735. doi:10.1021/ja110213t
22. Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972–12975. doi:10.1021/ja205068j
23. Audisio, D.; Messaoudi, S.; Cegiolkowski, L.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Methy-Gonnat, D.; Radanyi, C.; Renoir, J.-M.; Alami, M. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 804–815. doi:10.1002/cmdc.201000489
24. Soussi, M. A.; Audisio, D.; Messaoudi, S.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5077–5088. doi:10.1002/ejoc.201100480
25. Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008–2010. doi:10.1039/b500303b
26. Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347–1353. doi:10.1021/jo062234a
27. Savitha, G.; Felix, K.; Perumal, P. T. *Synlett* **2009**, 2079–2082. doi:10.1055/s-0029-1217563
28. Böttcher, C.; Zeyat, G.; Ahmed, S. A.; Irran, E.; Cordes, T.; Elsner, C.; Zinth, W.; Rueck-Braun, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 25. doi:10.3762/bjoc.5.25
29. Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2005**, 167–182. doi:10.1055/s-2005-861781
30. Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527–3544. doi:10.1002/ejoc.200500995
31. Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111–1125. doi:10.1002/ejoc.200801054
32. Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8859–8868. doi:10.1016/j.tet.2003.05.003
33. Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem.–Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164. doi:10.1002/chem.200401069
34. Curtis, N. R.; Prodger, J. C.; Rassias, G.; Walker, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6279–6281. doi:10.1016/j.tetlet.2008.08.022
35. Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissemer, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901–8903. doi:10.1021/jo902032p
36. Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2334–2338. doi:10.1002/ejoc.201001674
37. Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Marinelli, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9700–9708. doi:10.1039/c2ob26763b
38. Mo, J.; Eom, D.; Lee, E.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3684–3687. doi:10.1021/ol301522y
39. Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885–3903. doi:10.1016/j.tet.2008.01.081
40. Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536–6544. doi:10.1039/c1cc10780a
41. Dudnik, A. S.; Chemyak, N.; Gevorgyan, V. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 37–46.
42. Suárez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857–7861. doi:10.1002/anie.200902989
43. Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12–15. doi:10.1016/j.jorganchem.2010.09.014
44. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378. doi:10.1021/cr068430g
45. Mamame, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575. doi:10.1002/chem.200400220
46. Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352. doi:10.1002/anie.200460844
47. Eom, D.; Mo, J.; Lee, P. H.; Gao, Z.; Kim, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 533–540. doi:10.1002/ejoc.201201270
48. Eom, D.; Park, S.; Park, Y.; Lee, K.; Hong, G.; Lee, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2672–2682. doi:10.1002/ejoc.201201763
49. Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874–883. doi:10.1016/j.ccr.2006.10.004
50. Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704–4707. doi:10.1021/om7006002

51. Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Organometallica* **2012**, *31*, 644–661. doi:10.1021/om200946m
52. Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31–34. doi:10.1021/ja2091992
53. Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555–562. doi:10.1002/adsc.201200086
54. Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633–10637. doi:10.1002/anie.201204015
55. Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 8634–8641. doi:10.1002/chem.201300507
56. Braun, I.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902–1907. doi:10.1021/cs400437s
57. Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538–5541. doi:10.1021/ol1024794

## License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<http://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:  
[doi:10.3762/bjoc.9.249](https://doi.org/10.3762/bjoc.9.249)



**Inserción C-H de Vinilidenos de Au(I)**



## Inserción C-H de vinilidenos de Au(I)

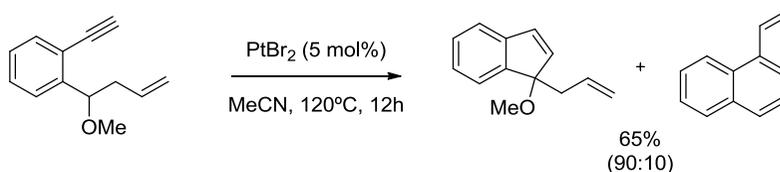
### 1.1 Introducción

Los enlaces C-H se encuentran presentes en la mayoría de las moléculas orgánicas. Dada su abundancia, su utilización para construir nuevas estructuras es una de las herramientas con mayor potencial en síntesis orgánica. Sin embargo, la activación selectiva de enlaces C-H específicos es un problema complejo. La energía de estos enlaces (por ejemplo 105 kcal/mol en el metano y 110 kcal/mol en el benceno) dificulta su activación en presencia de otros enlaces más débiles presentes en una molécula. Por ello, la activación catalítica mediante compuestos metálicos de este tipo de enlaces es un área de gran interés sintético.<sup>46</sup> De manera ilustrativa, el Profesor Bergman ha llegado a referirse a la activación selectiva de enlaces C-H en alcanos saturados como uno de los “*Santos Griaes*” de la química sintética.<sup>47</sup>

El objetivo central de esta memoria, el desarrollo de nuevas transformaciones mediante catálisis de Au(I) y yodoalquinos, entronca con esta temática como consecuencia de la capacidad que tienen los vinilidenos metálicos, ya comentados en el capítulo anterior, de reaccionar con enlaces C-H.

Dada su naturaleza electrófila, los complejos de tipo vinilideno suelen ser interceptados por especies o funciones ricas en densidad electrónica como pueden ser heteroátomos, anillos aromáticos o enlaces múltiples. Asimismo, los esqueletos de tipo 2-alkuil-1-etinilbenceno presentan enlaces *C $\gamma$ <sup>3</sup>-H* de tipo bencílico que pueden participar en transformaciones cuya fuerza impulsora es la activación electrófila de un sistema alquino

Así, en el año 2006 el grupo de investigación del Profesor Yoshinori Yamamoto publicó el primer ejemplo de cicloisomerización relacionado directamente con el tema que se aborda en este apartado (Esquema 25).<sup>48</sup>



**Esquema 25.** Cicloisomerización de 1-etinil-4-metoxi-2-(1-metoxibut-3-enil)benceno catalizada por PtBr<sub>2</sub>.

Para explicar la formación del producto final, los autores propusieron la formación de un vinilideno de platino seguida de una inserción C-H como mecanismo de reacción. Para

(46) Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis; Murai, S., Ed., 1999.

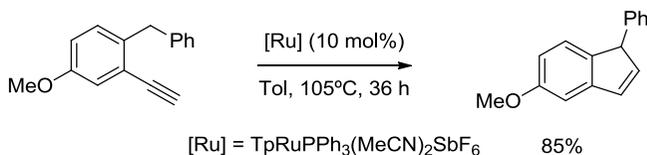
(47) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Accounts of Chemical Research* **1995**, 28, 154.

(48) Bajracharya, G. B.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6204.

ello, se basaron en experimentos de marcaje isotópico y en cálculos teóricos de las energías relativas de las especies involucradas en la reacción. En este caso, los autores señalaron la importancia de la presencia del resto alilo, que parece jugar un papel trascendental, coordinándose al centro metálico y facilitando las distintas etapas de la transformación.

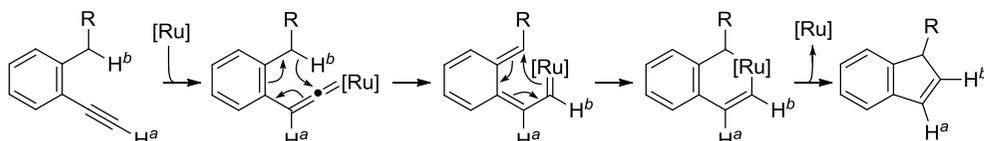
Por otra parte, las limitaciones del procedimiento son una cierta falta de regioselectividad al detectarse en algunos casos la competencia con el proceso de metátesis seguido de aromatización descrito previamente por el mismo grupo de investigación (Esquema 25, producto minoritario),<sup>49</sup> la obtención de rendimientos moderados (de 22 a 75%) y la poca tolerancia frente a grupos funcionales en el anillo aromático (los únicos que los autores consiguieron introducir son alcoxidos y grupos fluorados). Posiblemente estas dos últimas limitaciones estén relacionadas con las drásticas condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo la transformación (120°C, 12 h).

Poco después, el grupo de investigación del Profesor Rai-Shung Liu publicó una cicloisomerización relacionada, catalizada por especies de rutenio (Esquema 26).<sup>50</sup>



**Esquema 26.** Cicloisomerización de 1-bencil-2-etinil-4-metoxibenceno catalizada por Ru(II).

En este caso, la propuesta mecanística de los autores consiste en la formación de un vinilideno de rutenio a partir del alquino terminal, seguida por una migración 1,5 de hidruro. Para el cierre del nuevo ciclo propusieron una electrociclación de seis electrones para formar un metalaciclo que daría lugar al producto final tras una última etapa de eliminación reductora (Esquema 27).



**Esquema 27.** Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de 2-alkil-1-etinilbencenos catalizada por Ru(II).

La migración 1,2 de H<sup>a</sup> para dar lugar a un intermedio de tipo vinilideno de rutenio está respaldada por estudios de marcaje isotópico por parte de los autores. Este proceso ya era conocido y estaba bien documentado en la bibliografía para especies de Ru(II).<sup>20d</sup> Por otra parte, para esta propuesta mecanística no se realizaron estudios teóricos ni empíricos que confirmaran o rechazaran los procesos de migración de hidruro y cierre del nuevo

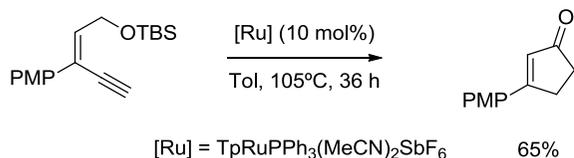
(49) Bajracharya, G. B.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 892.

(50) Odedra, A.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289.

(20d) *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis*; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.

ciclo.

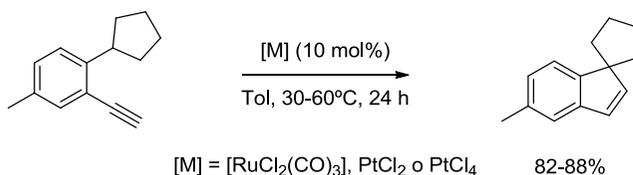
La generalidad y la eficiencia del proceso son similares a las de las condiciones descritas por Yamamoto. Aunque en este caso no es necesaria la presencia de un grupo director alilo unido al C-H reactivo, la tolerancia frente a grupos funcionales de nuevo se limita a grupos alquilo, sililo y fluorados y los productos se obtienen con unos rendimientos generalmente moderados (entre 38 y 87%). Sin embargo, en este caso los autores fueron capaces de introducir esqueletos carbonados diferentes del benceno, dando lugar a las correspondientes cetonas  $\sigma,\beta$ -insaturadas (Esquema 28).



**Esquema 28.** Síntesis de cetonas  $\sigma,\beta$ -insaturadas catalizada por Ru(II).

El tercer trabajo que aparece en la bibliografía centrado en esta transformación describe un estudio más exhaustivo de la misma y emplea tanto especies de platino como especies de rutenio (Esquema 29).<sup>51</sup>

En el mismo, Chatani y colaboradores proponen el empleo de cloruros de Ru(II), Pt(II) y Pt(IV) y unas condiciones de reacción más suaves (de 30 a 80°C) como método de funcionalización de enlaces C-H bencílicos de restos alquilo sencillos.

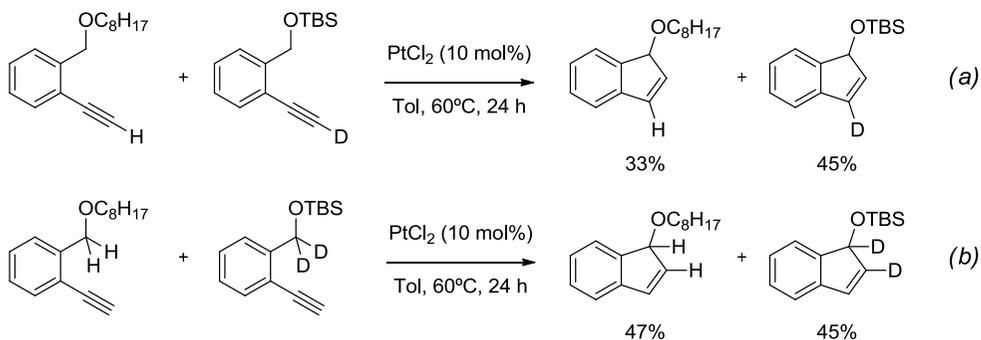


**Esquema 29.** Cicloisomerización de 2-ciclopentil-1-etinil-5-metilbenceno catalizada por cloruros de rutenio y platino.

Sintéticamente, esta nueva metodología se diferencia de las anteriores por mostrar buenos resultados con restos alquilo secundarios dando lugar a indenos con carbonos cuaternarios o estructuras espirocíclicas. También se advierte una mejoría en cuanto a los rendimientos de reacción obtenidos (entre el 35 y el 99%, aunque la mayoría se encuentran en torno al 80%).

Por otra parte, los autores realizan un extenso estudio mecanístico. Los resultados de estudios de marcaje isotópico, así como de experimentos de cruce confirmaron que, (al igual que hicieran los trabajos de Bajracharya *et al.* y Odedra *et al.*), el hidrógeno del alquino terminal se desplaza a la posición 3 del indeno mientras que el hidrógeno del enlace C-H reactivo finaliza en la posición 2 del indeno.

(51) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471.



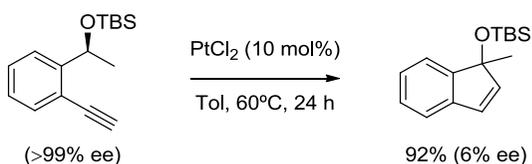
**Esquema 30.** Experimentos de cruce para los hidrógenos alquínico (a) y bencílico (b).

Estos experimentos condujeron a la conclusión de que tanto la migración 1,2 de hidrógeno del alquino terminal (Esquema 30, a) como la migración 1,5 del hidrógeno bencílico (Esquema 30, b) ocurren de manera intramolecular.

También realizaron medidas de efecto isotópico cinético sobre los hidrógenos de alquino terminal y bencílico. En este caso los resultados obtenidos son diferentes para una u otra posición. El valor medido de  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  para el hidrógeno alquínico es de 1,1 (utilizando  $\text{PtCl}_2$  como catalizador) mientras que el valor obtenido para los hidrógenos bencílicos es de 1,9 (se obtiene el mismo valor tanto con  $\text{PtCl}_2$  como con  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]$  como catalizador). En relación con estos resultados, los autores interpretan que la migración 1,2 de hidrógeno en el alquino terminal es un proceso “fácil” en las condiciones de reacción y consideran probable una migración 1,5 de hidruro a pesar de obtener un valor del efecto isotópico cinético relativamente bajo para la posición bencílica.

Esta última consideración se ve reforzada por la racemización de un sustrato enantioméricamente puro al transformarse en el correspondiente producto bajo las condiciones de reacción (Esquema 31).

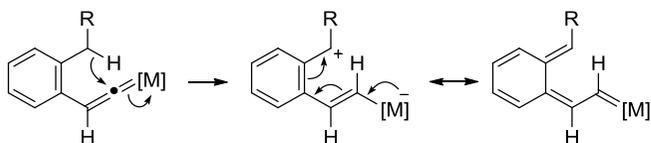
Según los autores, este resultado apunta a un proceso por pasos (migración de hidruro y cierre del nuevo ciclo) y descarta un mecanismo de transmisión de hidrógeno concertado del tipo inserción C-H.



**Esquema 31.** Racemización de un material de partida bajo las condiciones de reacción.

Tras analizar los distintos experimentos realizados, el mecanismo de reacción que se propone, tanto para los cloruros de platino como para el cloruro de rutenio, es análogo al propuesto anteriormente por el grupo de investigación del Profesor Liu.<sup>50</sup> Este mecanismo, representado en el Esquema 33, comienza con la formación de un vinilideno metálico a

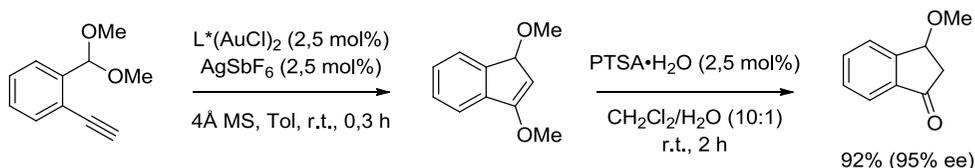
partir del alquino terminal. Se propone que la alta electrofilia de este intermedio es la responsable de la migración 1,5 de hidruro dando lugar a un nuevo intermedio tipo carbenoide que explicaría la racemización de un material de partida enantiopuro (Esquema 33) y evolucionaría hacia los productos finales vía electrociclación y eliminación reductora. Recientemente se han realizado estudios computacionales que condujeron a la misma propuesta mecanística para esta transformación.<sup>52</sup>



**Esquema 33.** Migración 1,5 de hidruro y formación de intermedio carbenoide.

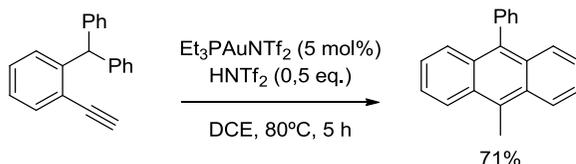
Los tres ejemplos que se han mostrado hasta este punto abordan procesos catalizados por especies de rutenio y platino. Es conveniente añadir que también son conocidas otras transformaciones de sustratos de partida estructuralmente relacionados catalizadas por especies de oro.

Entre ellas, una de las más prolíficas es la carboalcoxilación de alquinos.<sup>53</sup> Esta reacción ha sido objeto de distintos estudios por parte de varios grupos de investigación entre los que se puede destacar el desarrollado por el grupo del Profesor Toste en el que presentaba una versión enantioselectiva de esta transformación (Esquema 32).<sup>53b</sup>



**Esquema 32.** Carboalcoxilación de alquinos enantioselectiva. L\* = (R)-3,5-*t*-Bu-4-MeO-MeOBIPHEP

En otro ejemplo relacionado, el grupo de investigación del Profesor Ye ha descrito una síntesis de antracenos a partir de 2-alquinildiarilmetanos catalizada por complejos de Au(I) (Esquema 34).<sup>54</sup>



**Esquema 34.** Síntesis de antracenos catalizada por Au(I).

Por otra parte, en los últimos años se han publicado una serie de estudios en los que

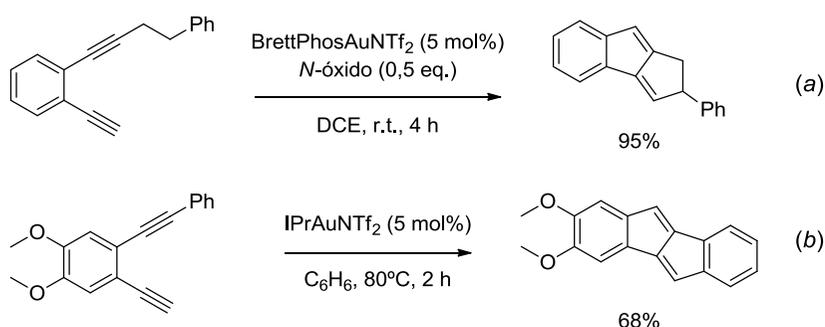
(52) Wang, Y.; Liao, W.; Huang, G.; Xia, Y.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5684.

(53) a) Dube, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062; b) Zi, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600; c) Wang, C.-D.; Hsieh, Y.-F.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 144; d) Adcock, H. V.; Langer, T.; Davies, P. W. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7262.

(54) Shu, C.; Chen, C.-B.; Chen, W.-X.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5542.

se propone la formación de complejos de tipo vinilideno de Au(I) como intermedios de reacción. Parte de esos trabajos entroncan directamente con el estudio aquí descrito al describir transformaciones que implican la funcionalización de enlaces *C-H*.

A principios del año 2012 y de forma casi simultánea los grupos de investigación de los Profesores Zhang y Hashmi publicaron la cicloisomerización de (2-etinilfenil)alquinos catalizada por especies de Au(I).<sup>55</sup> El Esquema 35 muestra las condiciones de reacción descritas en ambos trabajos. Las dos metodologías emplean catalizadores de oro con ligandos fuertemente  $\sigma$ -dadores y poco o nada  $\pi$ -aceptores. En el caso del estudio de Zhang y colaboradores (Esquema 35, *a*) esto se traduce en una biarilfosfina con gran impedimento estérico y en el de Hashmi y colaboradores en un ligando tipo NHC (Esquema 35, *b*). Las principales diferencias entre estos dos trabajos son: la introducción, por parte de Zhang y colaboradores, de *N*-óxido de 2,6-lutidina como aditivo subestequiométrico que actúa como base débil facilitando el primer paso de la reacción y la estructura de los restos unidos al alquino terminal, de cuya naturaleza depende el mecanismo mediante el que transcurre la reacción.



**Esquema 35.** Cicloisomerización de (2-etinilfenil)alquinos catalizada por especies de Au(I). En la ecuación (a): *N*-óxido = *N*-óxido de 2,6-lutidina

En ambas publicaciones se propone un mecanismo consistente en la formación de un complejo  $\sigma,\pi$ -bisáurico. En ese intermedio uno de los átomos de oro actúa potenciando la nucleofilia del alquino terminal (complejo  $\sigma$ ), mientras que el otro centro metálico (complejo  $\pi$ ) efectúa una activación electrófila convencional sobre el alquino interno. Esta “*activación dual*”, como la denomina el Profesor Hashmi, promueve la primera ciclación mediante la formación de un complejo tipo vinilideno de Au(I). En el trabajo descrito por el Profesor Hashmi este intermedio evoluciona a través de un proceso de hidroarilación de vinilidenos (véase el apartado de esta memoria titulado “*Hidroarilación de Yodoalquinos*”),<sup>55b</sup> mientras que el estudio del Profesor Zhang propone una inserción *C-H* sobre distintos restos alquilo.<sup>55a</sup>

Con estos dos trabajos como punto de partida, el grupo de investigación del profesor Hashmi ha realizado un intenso estudio en los últimos años en cuanto a la reactividad de

(55) a) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31; b) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555.

los sistemas  $\sigma,\pi$ -bisáuricos obtenidos a partir de dialquinos.<sup>56</sup> Dentro del mismo, se pueden encontrar algunos ejemplos de funcionalización de enlaces C-H no activados.<sup>57</sup>

En el apartado “*Hydroarilación de Yodoalquinos*” se discutió el comportamiento diferencial de los yodoalquinos en presencia de catalizadores de Au(I). Dado el carácter fuertemente electrófilo de los intermedios de tipo yodovinilideno propuestos, se consideró oportuno el estudio de la reactividad de los mismos en ausencia de nucleófilos “*clásicos*” con el objetivo de acometer transformaciones de funcionalización C-H. El estudio realizado con este objetivo se describe en el apartado “*I.II Discusión de Resultados*”.

---

(56) a) Braun, I.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. *ACS Catalysis* **2013**, 1902; b) Hashmi, A. S. K. *Accounts of Chemical Research* **2014**, 47, 864.

(57) a) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 4456; b) Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8634; c) Hansmann, M. M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chemical Science* **2013**, 4, 1552; d) Wieteck, M.; Tokimizu, Y.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Ohno, H.; Fujii, N.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16331; e) Hansmann, M. M.; Tšupova, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2215.

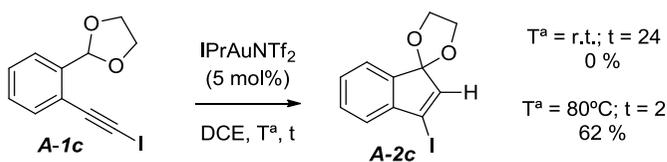


### III Discusión de resultados

En el transcurso del estudio de la hidroarilación de yodoalquinos catalizada por especies de oro se apreció el potencial sintético de los intermedios de tipo yodovinilideno de oro. Teniendo en cuenta que este tipo de intermedios mostró una mayor reactividad frente a nucleófilos débiles de la que se desarrolla convencionalmente mediante la formación de un complejo  $\pi$  metal-alquino, se decidió estudiar la posibilidad de que fueran atrapados in situ por enlaces  $Csp^3-H$ .

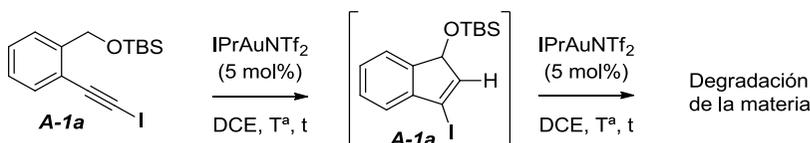
Para ello se seleccionó como sustrato modelo el 2-(2-yodoetilnilfenil)-1,3-dioxolano por considerarse como un esqueleto propicio al contener un  $Csp^3-H$  lábil de tipo bencílico a la vez que acetálico, que además posee una geometría adecuada para facilitar la reacción de ciclación intramolecular. La selección del catalizador y el disolvente utilizados se realizó teniendo en cuenta la experiencia acumulada anteriormente ya comentada en el capítulo anterior. Así, se decidió utilizar IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador y 1,2-dicloroetano como disolvente, condiciones de reacción adecuadas para generar intermedios de tipo vinilideno.

En una primera aproximación, la mezcla a temperatura ambiente no dio lugar a ningún tipo de reacción y se recuperó el material de partida inalterado, pero al elevar la temperatura hasta 80°C se obtuvo un nuevo compuesto con el patrón de cicloisomerización deseado (Esquema 36).



Esquema 36. Estudio preliminar con 2-(2-yodoetilnilfenil)-1,3-dioxolano.

Una vez comprobado que la reacción de ciclación con participación del enlace  $Csp^3-H$  era factible, se procedió a realizar modificaciones en el sustrato de partida con el objeto de comprobar la generalidad del proceso. En primer lugar, se estudió el efecto de disminuir la reactividad del enlace  $C-H$  sustituyendo el grupo acetal por un grupo sililoxi (Esquema 37).



Esquema 37. Estudio preliminar con tert-butil (2-yodoetilnilbenciloxi) dimetilsilano.

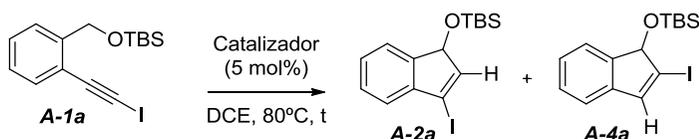
Sin embargo, en este caso, se observó la degradación completa del material de partida. El experimento se realizó tanto a temperatura ambiente como a temperatura de reflujo del disolvente, aunque con idéntico resultado. La única diferencia observada entre estos dos experimentos fue la velocidad a la que transcurría el proceso. Aunque a conversión

completa no se identificó ningún producto de reacción, la monitorización por TLC (cromatografía de capa fina) de la misma permitió observar la formación de un nuevo compuesto a partir del material de partida, que con el transcurso de la reacción se iba degradando. Este nuevo compuesto se pudo identificar como el compuesto de cicloisomerización deseado realizando un nuevo experimento en el que se trabajó la reacción antes de alcanzar la conversión completa del material de partida.

La degradación del producto final bajo las condiciones de reacción no es extraña si se tienen en cuenta que el producto de la reacción es un 3-yodo-1*H*-indeno de carácter inestable y el catalizador empleado es un ácido de Lewis blando.

### Optimización de las condiciones de reacción

Tras obtener estas primeras conclusiones, se realizó un estudio más exhaustivo de las condiciones de reacción con la finalidad de evitar la degradación del producto de reacción. En primer lugar se estudió la influencia del catalizador. Para ello se realizaron experimentos utilizando especies con varios metales y en diferentes estados de oxidación (Tabla 5).

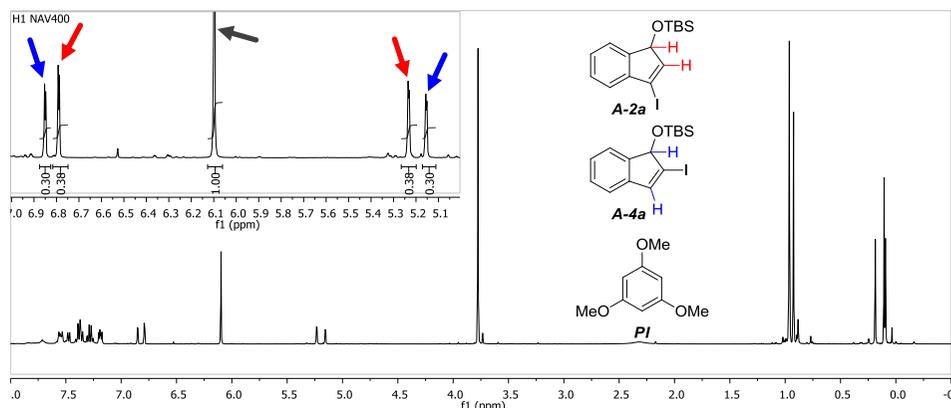


**Tabla 5.** Estudio de catalizadores para la síntesis de 3-yodo-1*H*-indenos (Parte 1). Rendimientos obtenidos por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento	Relación <i>A-2a:A-4a</i>
1	AuCl	1	100	91 <sup>[a]</sup>	4:1
2	AuCl <sub>3</sub>	1	100	68 <sup>[a]</sup>	5:4
3	PtCl <sub>2</sub>	4	100	87 <sup>[a]</sup>	6:1
4	PtCl <sub>4</sub>	3	100	68 <sup>[a]</sup>	6:1
5	[Ru( <i>p</i> -cimenol)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	6	100	-	-
6	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> IrCl(CO)	24	100	-	-
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	24	100	-	-
8	Sc(OTf) <sub>3</sub>	24	100	-	-

[a]: Mezcla de regioisómeros.

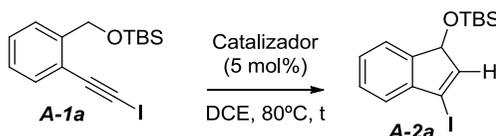
Al estudiar el comportamiento del compuesto **A-1a** con catalizadores de rutenio, iridio, paladio y escandio se observó la degradación del material de partida sin que pudiera apreciarse ninguna transformación productiva. Por el contrario, en presencia de cloruros de oro o platino en distintos estados de oxidación, el compuesto de partida se transformó en mezclas de distintas proporciones de los compuestos **A-2a** y **A-4a**. En los crudos de reacción se observa la mezcla de estos dos regioisómeros en distintas relaciones. Desafortunadamente, los compuestos resultaron inseparables por cromatografía.



**Figura 11.** Espectro de RMN de protón del crudo de reacción de la cicloisomerización de tert-butil (2-yodoetilbenciloxi) dimetilsilano catalizada por AuCl<sub>3</sub>.

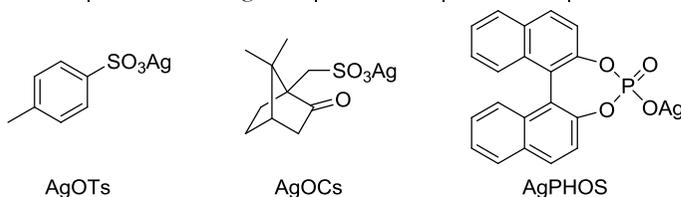
La Figura 11 muestra el espectro de RMN de protón del crudo de reacción correspondiente a la entrada 2. En él se observan dos compuestos de naturaleza parecida así como la abundancia de cada uno de ellos con respecto al patrón interno (*PI*: 1,3,5-trimetoxibenceno).

Estos resultados desvelaron una notable diferencia en cuando a la estabilidad del producto de reacción frente a AuCl y a IPrAuNTf<sub>2</sub>. Por esta razón se continuó el estudio de catalizadores con especies de Au(I) con distintos ligandos y aniones con el fin de encontrar una especie metálica que catalizase la cicloisomerización de forma selectiva pero sin degradar el producto (Tabla 6).



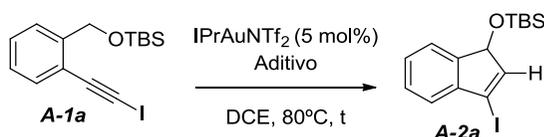
**Tabla 6.** Estudio de catalizadores para la síntesis de 3-yodo-1H-indenos (Parte 2). Rendimientos obtenidos por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento
1	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1	100	-
2	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	24	100	-
3	(ArO) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	24	8	-
4	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	24	14	-
5	IPrAuCl	24	15	3
6	IPrAuCl/AgOTs	24	98	17
7	IPrAuCl/AgPHOS	24	47	5
8	IPrAuCl/AgCs	24	61	9



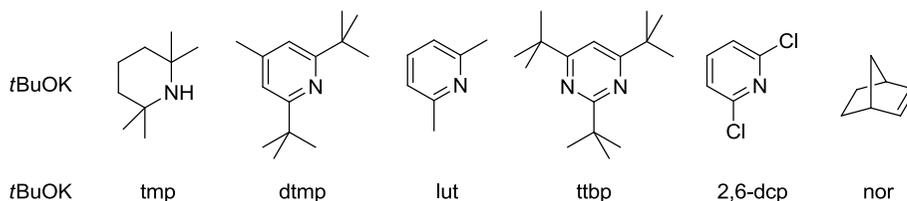
Los resultados recogidos en la Tabla 6 demuestran la influencia que tienen los ligandos unidos al oro en la actividad catalítica. De nuevo se observó una importante diferencia de actividad entre catalizadores de oro unidos a ligandos con distinta naturaleza (entradas 1 a 4). Aparte del IPrAuNTf<sub>2</sub>, únicamente el catalizador JohnPhosAuNTf<sub>2</sub>, con una fosfina rica en densidad electrónica, es capaz de activar de manera eficiente el material de partida. Sin embargo, la reacción transcurre de una manera demasiado lenta lo que favorece la descomposición del producto final. Por otra parte, la variación del anión bistriflimidato por aniones más coordinantes se traduce también en una disminución de la actividad del catalizador. En ninguno de los cuatro experimentos realizados (entradas 5 a 8) se alcanza la conversión completa del material de partida. Por otra parte, el uso de aniones coordinantes también conduce a la obtención del producto deseado a pesar de emplear tiempos de reacción elevados.

Una vez reconocido el complejo IPrAuNTf<sub>2</sub> como el más eficiente para la obtención de nuestros objetivos, nos propusimos encontrar unas condiciones de reacción que nos permitieran evitar la degradación del producto final. Para ello estudiamos el efecto de añadir diferentes bases como aditivo a la mezcla de reacción para así contrarrestar el carácter de ácido de Lewis del catalizador (Tabla 7).



**Tabla 7.** Estudio de aditivos para la síntesis de 3-yodo-1H-indenos catalizada por IPrAuNTf<sub>2</sub>. Rendimientos obtenidos por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

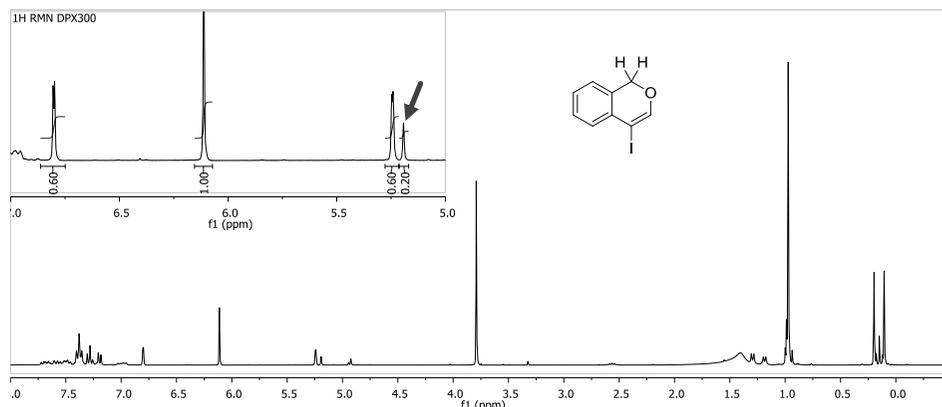
Entrada	Aditivo	Equivalentes	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento
1	<i>t</i> BuOK	0,25	24	65	20
2	tmp	0,25	24	50	-
3	dtmp	0,25	24	65	24
4	lut	0,25	24	24	-
5	ttbp	0,25	2,5	100	60
6	2,6-dcp	0,25	18	100	7
7	nor	0,25	18	100	6
8	ttbp	1	9	100	62
9	ttbp	0,5	3,5	100	56
10	ttbp	0,1	1	100	61



Las estradas de 1 a 7 muestran el efecto que tiene la introducción de 0,25 equivalentes de distintas bases en el medio de reacción. En presencia de una base inorgánica como el *tert*-butóxido potásico (entrada 1) la reacción evoluciona muy lentamente sin llegar a consumirse por completo el material de partida. Sin embargo, el producto final es más estable en estas condiciones y llega a detectarse un 20% del mismo tras 24 horas de reacción. También se ensayó la reacción en presencia de varios heterociclos nitrogenados con distintos grados de basicidad e impedimento estérico. En las entradas de 2 a 4 las bases introducidas disminuyen demasiado la actividad del catalizador y el material de partida no se consume por completo. Por otra parte, el impedimento estérico de la 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (dtmp, entrada 3) tiene una influencia positiva ya que se detecta el 1*H*-indeno en un 24% de rendimiento. Afortunadamente, la entrada 5 muestra que la adición de 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (ttbp) conduce a la obtención del producto final con un 60% de rendimiento en el crudo de reacción con la única limitación de un pequeño aumento en el tiempo necesario para completar la conversión (de 1h a 2,5h). Por último, bases de Lewis más débiles como la 2,6-dicloropiridina y el norboneno (entradas 6 y 7) ralentizan la velocidad de reacción pero no evitan la descomposición del 1*H*-indeno sintetizado, que se detecta en cantidades muy bajas.

Tras identificar la ttbp como un aditivo adecuado se optimizó la cantidad de la misma necesaria para la obtención de 3-yodo-1*H*-indenos (entradas 5, 8, 9 y 10). Los resultados muestran que la cantidad de ttbp introducida afecta a la velocidad de reacción pero no al rendimiento obtenido. Por ello, se decidió seleccionar la adición de un 10 mol% de ttbp junto a un 5 mol% de IPrAuNTf<sub>2</sub> en DCE y a 80°C como las condiciones de reacción óptimas para generalizar la transformación.

En esta fase de la optimización, se comprobó que el material de partida seleccionado como sustrato modelo, el *tert*-butil(2-yodoetilnilbenciloxi) dimetilsilano, daba lugar a la formación de un producto lateral que traía consigo una disminución importante en el rendimiento del producto deseado. En la Figura 12 se representa un crudo de reacción, con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno, en el que se indica una señal a 5,19 ppm



**Figura 12.** Espectro de RMN de protón del crudo de reacción de la cicloisomerización de *tert*-butil (2-yodoetilnilbenciloxi) correspondiente al experimento “Tabla 7, entrada 10”.

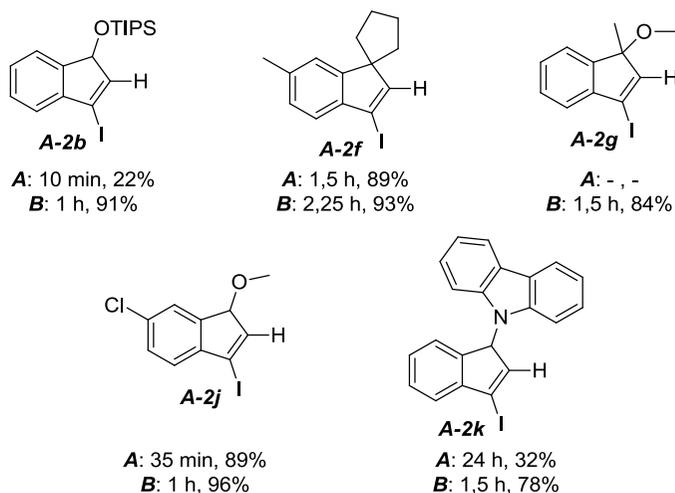
correspondiente a un producto de ciclación a través del átomo de oxígeno del éter de silicio de partida y que ha perdido el grupo protector *tert*-butil-dimetilsililo (TBS).

La formación de este producto lateral merma los rendimientos químicos obtenidos para el producto deseado, que se pudo aislar con un rendimiento del 57%.

### Estudios sobre el alcance de la reacción

Con el objetivo de comprobar la generalidad del proceso tratamos distintos 2-alkil-1-yodoetilbencenos en las condiciones de reacción seleccionadas y todos dieron lugar a los correspondientes 3-yodo-1*H*-indenos con rendimientos que van desde el 78% hasta el 96%. En todos los casos se ensayó la cicloisomerización en presencia y ausencia de la base ttbp, demostrándose así la influencia positiva de la misma en cuanto a la robustez y eficiencia del proceso.<sup>58</sup>

En la Figura 13 se muestra una selección de los compuestos sintetizados. La cicloisomerización del compuesto **A-1b**, con un éter de silicio más robusto que el TBS, se produjo sin que se observara formación de producto lateral alguno. La diferencia en los rendimientos aislados del compuesto **A-2b** entre las metodologías sin (A) y con ttbp (B) es un buen ejemplo del papel de la base en esta reacción. También cabe destacar la formación de carbonos cuaternarios incluyendo tanto estructuras espirocíclicas (**A-2f**) como abiertas (**A-2g**) y la tolerancia frente a grupos funcionales como halógenos (**A-2j**) o heterociclos nitrogenados (**A-2k**).



**Figura 13.** Selección de compuestos sintetizados. Bajo cada figura se muestran los tiempos de reacción y los rendimientos aislados para las condiciones de reacción sin ttbp (A) y con ttbp (B).

Por otra parte, cuando se ensayó la reacción con sustratos de distinta naturaleza como

(58) El estudio de la generalidad de la inserción C-H de yodoalquinos completo puede encontrarse en el artículo “*Intramolecular C-H Activation through Gold(I)-Catalyzed Reaction of Iodoalkynes*” que se ha incluido en la sección “A.III Anexos” de esta memoria.

ciclohexenos 1,2 disustituidos en vez de bencenos 1,2 disustituidos, la transformación deseada no tuvo lugar. Esta diferencia en cuando reactividad puede deberse a la diferente geometría de la estructura de ciclohexeno comparada a la de un anillo de benceno. Aunque en otros casos no haya sido un impedimento,<sup>50,59</sup> la importancia de esta diferencia concuerda con el mecanismo que se propone para esta transformación tal y como se explica más adelante.

### Estudios y propuesta mecanísticos

Para entender el mecanismo a través del cual transcurre la reacción se diseñaron varios experimentos de marcaje isotópico, así como de seguimiento de la estereoquímica de sustratos de partida quirales. En primer lugar, se sintetizó un sustrato con la posición benélica dideuterada **A-1i**. El compuesto marcado se sometió a las condiciones de reacción en presencia de un sustrato similar (**A-1b**) no deuterado (Esquema 38).



Esquema 38. Experimento de cruce entre dos sustratos con y sin marcaje isotópico.

En este experimento se obtuvieron los indenos **A-2i** y **A-2b** cuyos rendimientos

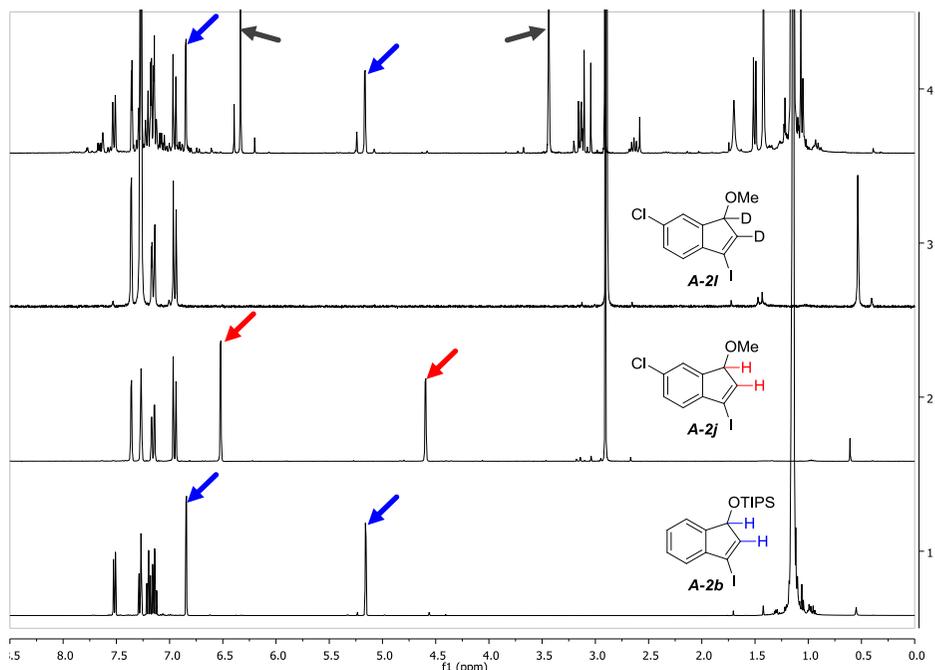


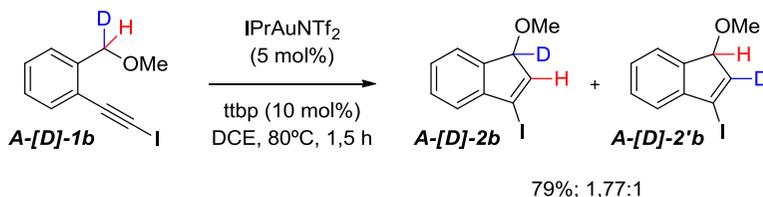
Figura 14. Los espectros 1, 2 y 3 corresponden a los compuestos aislados indicados en cada caso. El espectro 4 corresponde al espectro de RMN de protón del experimento de cruce al que se le ha adicionado 1,3,4-trimetoxibenceno como patrón interno.

(59) Datta, S.; Odedra, A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11606.

químicos, medidos por técnicas de RMN con patrón interno, fueron de 60% y 70% respectivamente. En la Figura 14, se muestran los espectros de protón tanto del experimento de cruce como de los compuestos aislados asociados al mismo.

En la figura, las flechas de color gris indican las señales correspondientes al patrón interno, las rojas indican las señales representativas del compuesto **A-2j** y las azules indican las señales representativas del compuesto **A-2b** (ambos no deuterados). Como se comprueba en el espectro RMN de protón del experimento de cruce (Figura 14, espectro 4) no se aprecian señales que puedan corresponder a un intercambio hidrógeno-deuterio entre los dos sustratos de partida, lo que parece indicar que la transferencia del átomo de hidrógeno se produce de manera intramolecular.

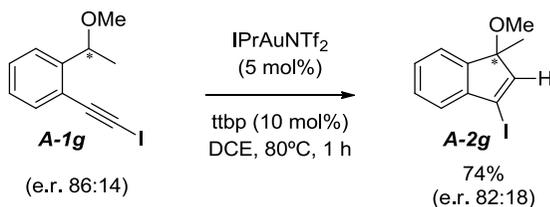
Para el siguiente experimento se sintetizó un sustrato de partida monodeuterado (**A-[D]-1b**) con el fin de obtener el valor del efecto isotópico cinético. Éste se midió a través de la relación de productos obtenida, que refleja la velocidad de transferencia de hidrógeno y deuterio (Esquema 39).



Esquema 39. Medida del efecto isotópico cinético primario de la reacción.

El valor obtenido es  $k_H/k_D = 1,77$ . Aunque es un valor relativamente pequeño, está en consonancia con los obtenidos para transformaciones relacionadas como migraciones de hidruro<sup>51</sup> o inserciones C-H en carbenos metálicos.<sup>60</sup> Por ello se interpreta que la ruptura del enlace C-H sucede en el paso determinante de la velocidad de reacción.

El tercer experimento enfocado a la dilucidación del mecanismo de reacción consistió en someter a las condiciones de reacción a un sustrato de partida con un centro quiral en el carbono benéfico y enriquecido en uno de sus enantiómeros (Esquema 40).



Esquema 40. Experimento de transmisión de información estereoquímica a través de la inserción C-H de yodoalquinos.

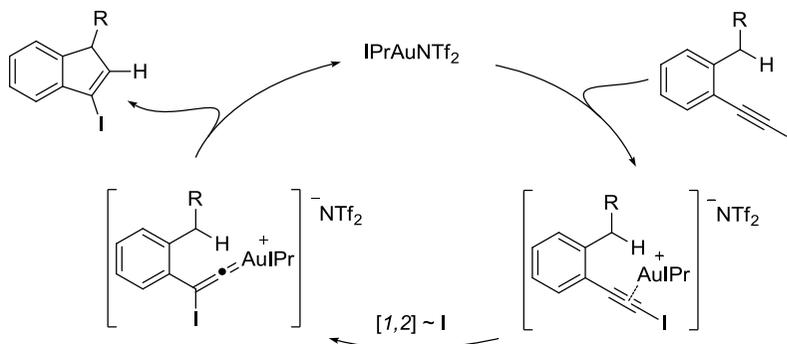
(60) a) Wang, P.; Adams, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296; b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063; c) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.

Al efectuar la cicloisomerización del sustrato **A-1g** con una relación enantiomérica de 86:14, se obtuvo el indeno **A-2g** con una relación enantiomérica de 82:18. Aunque existe una pequeña pérdida de información estereoquímica, el resultado parece indicar que la ruptura del enlace C-H se produce de forma simultánea a la formación del nuevo enlace C-C. Teniendo en cuenta que la reacción transcurre en un medio poco polar dadas las características del disolvente (1,2-dicloroetano), este resultado estereoquímico también podría deberse a la existencia de un par iónico íntimo con el anión bistriflimidato en un intermedio de reacción catiónico. Para descartar esta posibilidad, se repitió el experimento empleando el sistema catalítico IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, con un anión menos coordinante. El resultado obtenido fue la formación, en 30 min., de **A-2g** con un rendimiento del 53% y una relación enantiomérica de 81:17. La eficiencia de la transmisión de información estereoquímica es casi idéntica a pesar del cambio de anión, por lo que se puede concluir que la reacción transcurre de forma concertada.

En resumen, la información recogida con respecto al mecanismo de la reacción es la siguiente:

- La migración 1,2 de yodo se reproduce de manera consistente en todos los 1H-indenos sintetizados.
- La ausencia de intercambio hidrógeno/deuterio indica la transferencia intramolecular del átomo de hidrógeno.
- El valor de  $k_H/k_D$  concuerda con una transformación en la que se rompe el enlace C-H en el paso determinante de la velocidad de reacción.
- La transmisión de información estereoquímica indica que la ruptura del enlace C-H y la formación del nuevo C-C ocurre de forma simultánea.

De acuerdo con todos estos datos, puede descartarse la migración 1,5 de hidruro, por lo que se propone la formación de un yodovinilideno de Au(I) sobre el que se inserta el enlace C-H bencílico como mecanismo de reacción más plausible (Esquema 41).



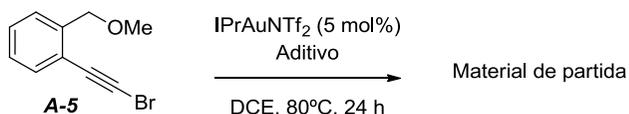
**Esquema 41.** Ciclo catalítico propuesto para la inserción C-H de yodoalquinos catalizada por Au(I).

Esta transformación supone un avance en la química de oro ya que, además de establecer una ruta sintética para una familia de compuestos de difícil acceso, confirma a los

yodoalquinos como precursores eficientes de vinilidenos de oro y documenta un proceso de inserción *C-H* catalizado por este metal de una manera consistente.

### Síntesis de 3-bromo-1*H*-indenos

Durante el estudio y la generalización de la reacción de síntesis de 3-yodo-1*H*-indenos se ensayo la cicloisomerización de derivados bromados en vez de yodados. Los ensayos realizados no dieron lugar a transformación alguna, recuperándose el material de partida inalterado (Esquema 42).

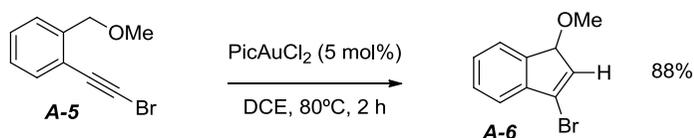


**Esquema 42.** Ensayo de la cicloisomerización de bromo alquinos. El experimento se llevó a cabo en ausencia y presencia de un 10 mol% de ttbp.

Este resultado contrasta con los resultados expuestos por Mamane *et al.*, que encuentran un comportamiento análogo para yodo y bromo en su síntesis de fenantrenos catalizada por cloruro de oro.<sup>10</sup> Chatani y colaboradores también obtienen resultados satisfactorios al emplear un bromoalquino en vez de un alquino terminal como material de partida en la cicloisomerización de 1-alkil-2-etinilbencenos catalizada por cloruros de platino y rutenio.<sup>51</sup>

Por este motivo, se decidió estudiar más detenidamente el comportamiento de esta molécula en presencia de distintas especies de oro.

Al someter al compuesto **A-5** a las condiciones de reacción en presencia de AuCl se observó la formación del producto deseado aunque de forma muy lenta y con una conversión baja (aproximadamente un 12%). Sin embargo, en presencia de una especie de Au(III) se obtuvo el compuesto **A-6** de manera eficiente (Esquema 43).



**Esquema 43.** Cicloisomerización de 1-bromoetnil-2-metoximetil benceno catalizada por cloruro de 2-piridinacarboxilato de oro (III).

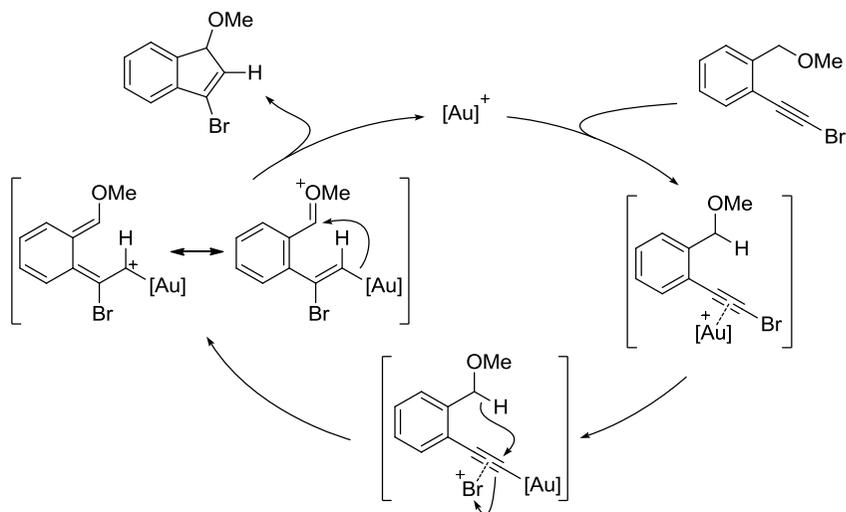
Los resultados muestran una gran diferencia en cuanto a la reactividad del sustrato frente a especies de Au(I) y de Au(III), lo que parece indicar que la reacción transcurre mediante un mecanismo diferente al de la inserción *C-H* de yodoalquinos a pesar de que la transformación sea análoga.

Las especies de Au(III), por encontrarse en un estado de oxidación más alto que las de

(10) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

(51) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471.

Au(I), son ácidos de Lewis más duros y su capacidad para estabilizar cargas positivas por retrodonación es menor. Además, la capacidad migratoria del átomo de bromo es menor a la del átomo de yodo. Por lo tanto, la formación de un intermedio de tipo vinilideno es improbable. Para esta transformación se propone, a partir del complejo  $\pi$  alquino-oro, el desplazamiento del átomo de bromo para generar un intermedio con carácter bromonio-acetiluro de Au(III). Desde este intermedio, una migración 1,5 de hidruro seguida del



**Esquema 44.** Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de bromoalquinos catalizada por Au(III), donde  $[Au]^+ = [PicAuCl]^+$ .

ataque del enlace carbono-metal sobre el carbocatión formado generaría el producto final (Esquema 44).

Para evaluar la validez de este mecanismo sería adecuado el ensayo de la transformación con un sustrato de partida en el que el hidrógeno que realiza la migración 1,5 se encuentre en un centro quiral, así como el ensayo de la reacción en presencia de especies potencialmente reactivas frente a cationes bromonio como pueden ser estirenos u otros sistemas insaturados. También queda por evaluar la generalidad de la reacción tanto en cuanto a la tolerancia frente a grupos funcionales como en cuanto a la naturaleza de los sustituyentes del carbono bencílico que permitan o favorezcan la transformación.

De esta manera, se ha desarrollado una metodología exitosa en cuanto a la activación de enlaces C-H por reacción con yodovinilidenos de oro, pero aún queda por explorar la naturaleza y el alcance de la síntesis de 3-bromo-1H-indenos. El estudio de esta nueva transformación, en comparación con la reacción protagonizada por yodoalquinos, puede arrojar nueva luz sobre la interacción de las especies electrófilas de oro con haloalquinos y sobre los intermedios de reacción que estos generan.



### **I.III Anexos**

En esta sección se incluye una copia de la publicación relacionada con la inserción C-H de vinilidenos de Au(I):

- “Intramolecular C-H Activation through Gold(I)-Catalyzed Reaction of Iodoalkynes”; Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052.



## Synthetic Methods

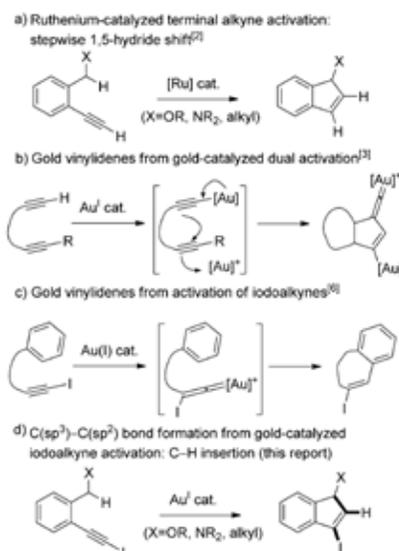
## Intramolecular C–H Activation through Gold(I)-Catalyzed Reaction of Iodoalkynes\*\*

Pablo Morán-Poladura, Eduardo Rubio, and José M. González\*

**Abstract:** The cycloisomerization reaction of 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyalkyl)arenes and related 2-alkyl-substituted derivatives gives the corresponding 3-iodo-1-substituted-1H-indene under the catalytic influence of  $\text{IPrAuNTf}_2$  [ $\text{IPr} = 1,3$ -bis(2,6-diisopropyl)phenylimidazol-2-ylidene;  $\text{NTf}_2 = \text{bis}(\text{trifluoromethanesulfonyl})\text{imide}$ ]. The reaction takes place in 1,2-dichloroethane at 80°C, and the addition of *ttbp* (2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine) is beneficial to accomplish this new transformation in high yield. The overall reaction implies initial assembly of an intermediate gold vinylidene upon alkyne activation by gold(I) and a 1,2-iodine-shift. Deuterium labeling and crossover experiments, the magnitude of the recorded kinetic primary isotopic effect, and the results obtained from the reaction of selected stereochemical probes strongly provide support for concerted insertion of the benzylic C–H bond into gold vinylidene as the step responsible for the formation of the new carbon–carbon bond.

The search for new ways to access key reactive intermediates is key to advancing synthetic methodology. A number of processes relying on catalytic generation of metal vinylidenes are known.<sup>[1]</sup>  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^2)$  catalytic coupling reactions involving intermediate ruthenium vinylidenes have been presented.<sup>[2]</sup> Gold(I) catalysis has also been shown to be successful in a scenario in which dual gold catalysis plays a prevalent role.<sup>[3]</sup> Iodoalkynes are an interesting class of acetylenes endowed with remarkable structural features<sup>[4]</sup> and reactivity,<sup>[5]</sup> and have been proposed as precursors for gold vinylidenes.<sup>[6]</sup> Herein, the merging of iodoalkynes with gold(I)-catalysis to achieve  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$  bond activation, through prior generation of iodovinylidenes, is documented (Scheme 1).

The reactivity of 2-(iodoethynyl)benzyloxy derivatives towards gold(I) catalysts was explored to determine the feasibility of product formation, arising from a gold iodovinylidene<sup>[7]</sup> intermediate, through C–H insertion chemistry rather than involving the oxygen atom in addition processes. It is worth noting that these are demanding substrates, as the



**Scheme 1.** Basis for the proposed  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$  bond activation triggered by iodovinylidene generation from gold-catalyzed iodoalkyne isomerization.

related non-iodine-substituted alkynes take part in gold(I)-catalyzed carbalkoxylation reactions.<sup>[8]</sup> Data are collected in Table 1 for gold-catalyzed reactions of **1a**, thus illustrating an initial screening in the search for efficient catalysts and reaction conditions to accomplish the desired C–H activation process.

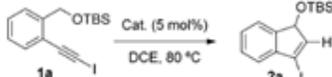
Previously, the N-heterocyclic gold complex  $\text{IPrAuNTf}_2$  was found to be an efficient and robust catalyst in the hydroarylation reaction of iodoalkynes, reactions aimed at the elaboration of heterocycles through 1,2-iodine shifts.<sup>[6b,c]</sup> The reactivity of  $\text{IPrAuNTf}_2$  was tested in the target cycloisomerization of **1a** into **2a**. At room temperature, **2a** was not observed. Heating **1a** with  $\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol %) at 80°C in 1,2-dichloroethane (DCE) gave rise to the full disappearance of the iodoalkyne, but **2a** could not be isolated from the crude reaction mixture (entry 1). At this point two different actions were undertaken. Both the reactivity of gold catalysts, based on alternative ligands, and the effect of additives were explored. While the first approach did not lead to satisfactory results (entries 2–4), the second was successful.<sup>[9]</sup> Gratifyingly, addition of the hindered *ttbp* base (*ttbp* = 2,4,6-tri-*tert*-

[\*] P. Morán-Poladura, Dr. E. Rubio, Prof. Dr. J. M. González  
 Departamento de Química Orgánica e Inorgánica and Instituto  
 Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles"  
 Universidad de Oviedo  
 C/Julián Clavería 8, Oviedo, 33006 (Spain)  
 E-mail: jmgd@uniovi.es

[\*\*] Financial support by the Spanish MINECO (Grant CTQ2013-41511-P) is acknowledged. P.M.-P. thanks the Spanish Government for a FPU predoctoral fellowship. We thank Dr. Fernando Rodríguez (Univ. of La Rioja) for the X-Ray analysis.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201409970>.

**Table 1:** Cycloisomerization of **1a** into **2a**: Influence of the experimental conditions.



Entry <sup>[a]</sup>	Catalyst	Additive (equiv)	t [h]	Conv. [%] <sup>[b]</sup>	Yield [%] <sup>[b]</sup>
1	IPrAuNTf <sub>2</sub>	–	1	100	0
2	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	–	24	10	0
3	(RO) <sub>2</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	–	24	8	0
4	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	–	24	14	0
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (1)	9	100	62
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (0.5)	3.5	100	56
7	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (0.25)	2.5	100	60
8	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (0.1)	1	100	61
9	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (0.1)	9 <sup>[c]</sup>	100	48
10	IPrAuNTf <sub>2</sub>	tbbp (0.1)	24 <sup>[d]</sup>	52	6

[a] Reaction conditions: 0.1 mmol of **1a**, 5 mol% of the catalyst, 0.1 M in DCE. [b] Yield and conversion estimated from <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixture upon addition of 1,3,5-trimethoxybenzene, as internal standard. [c] Final product decomposes under the reaction conditions. [d] Reaction temperature 50 °C. [e] Reaction temperature 20 °C. DCE = 1,2-dichloroethane, IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropyl)phenyl-imidazol-2-ylidene; NTf<sub>2</sub> = bis(trifluoromethanesulfonyl)imide, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl.

butylpyrimidine) allowed the identification of **2a** in the crude reaction mixtures (entries 5–10).<sup>[10]</sup> Further adjustment of the amount of added tbbp and the reaction time furnished an initial set of reaction conditions for the conversion of **1a** into **2a** (entry 8).<sup>[11]</sup> Decreasing the reaction temperature to 50 °C required a significantly extended reaction time for the complete consumption of **1a** and thus resulted in a lower yield (entry 9). The reaction conditions outlined in entry 8 of Table 1 were then used to obtain and isolate several products from different iodoalkynes **1**.

Interestingly, the targeted reaction is associated with the distinct reactivity of the iodine-substituted derivatives, and also provides support for the hypothesis that the iodoalkyne-iodovinylidene isomerization step takes place smoothly. The synthesized indene derivatives **2** are shown in Table 2, which also details the specific reaction conditions used for the synthesis of each of the assembled carbocyclic frames.<sup>[12]</sup> The cycloisomerization of **1** into **2** was conducted on a 0.2 mmol scale of the parent compound. The outcome for the reaction with and without addition of tbbp are reported (see methods B and A, respectively), thus highlighting the beneficial effect of this additive in accessing **2**, for all the given examples. The model compound **1a** gives rise to the desired cyclization in moderate yield, while the more sterically demanding **1b** affords the corresponding product in a significantly higher yield.<sup>[13]</sup> The acetal **1c** and the alkyl ether **1d** also react under these reaction conditions.<sup>[14]</sup>

Moreover, the activation of the benzylic C–H bond in a simple linear alkyl chain gives the indene **2e** in high yield (Table 2, entry 5). Tertiary benzylic positions and substrates showing additional remote functionality, including a carbazole ring at the benzylic position, also undergo this reaction

**Table 2:** Indene derivatives through C–H bond activation.

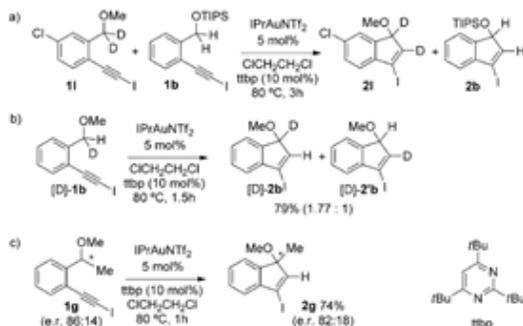
Entry	<b>1</b>	Method <sup>[a]</sup>	t	<b>2</b>	Yield [%] <sup>[b]</sup>
1		A	10 min		22
		B	1 h		57
2		A	15 min		26
		B	1 h		91
3		A	1 h		79
		B	1 h		91
4		A	10 min		45
		B	1.5 h		87
5		A	15 min		90
		B	1 h		97
6		A	1.5 h		89
		B	2.25 h		93
7		A <sup>[d]</sup>	–		–
		B	1.5 h		84
8		A <sup>[e]</sup>	4 h		28
		B <sup>[e]</sup>	18 h		84
9		A <sup>[d]</sup>	–		–
		B	40 min		78
10		A	35 min		89
		B	1 h		96
11		A	24 h		32
		B	1.5 h		78
12		A	24 h		41 <sup>[d]</sup>
		B	1.5 h		91 <sup>[d]</sup>
13		B <sup>[e]</sup>	4 h		72

[a] Method A: 0.2 mmol of **1**, IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), 0.1 M in DCE, 80 °C. Method B: The same as for Method A, but adding tbbp (10 mol%).

[b] Yield of isolated **2**. [c] The product decomposes under the reaction conditions. [d] Additional 5 mol% of IPrAuNTf<sub>2</sub> added. [e] **2k** isomerizes into **3k** using Et<sub>3</sub>N treated silica gel for the isolation.

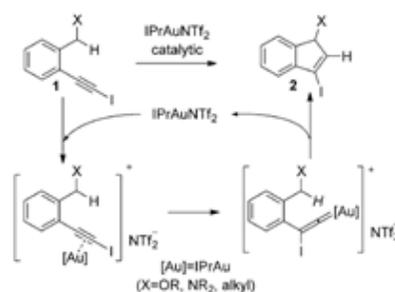
(entries 6–12). The reaction of **11**, the deuterated-benzyl analogue of **1j**, gives **21** in reasonable yield, thus retaining the deuterium, which becomes equally split between the benzylic and vinylic positions. Notably, a more sluggish reaction for **11**, in comparison to that of **1j**, was observed and required a longer reaction time and higher catalyst loading (entries 10 and 13).

The mechanism for this new reaction was analyzed by using a crossover reaction, evaluating the magnitude of the primary kinetic isotopic effect (PKIE) from an intramolecular competition experiment<sup>[15]</sup> and testing the robustness of the stereochemistry. Relevant information is depicted in Scheme 2. As depicted in Scheme 2a, H/D scrambling was



**Scheme 2.** Mechanistic insights: further experimental data. TIPS = triisopropylsilyl.

not observed when mixture of **1b** and the doubly deuterium labeled compound **11** was reacted with  $\text{IPrAuNTf}_2$ . Inspection of the crude reaction mixture by NMR spectroscopy was conclusive in this regard.<sup>[12]</sup> This result suggests an intramolecular character of the hydrogen-transfer process. In the same way, the catalytic activation of **[D]-1b** (Scheme 2b) provides a value of 1.77 for  $k_H/k_D$ , which was easily estimated upon recording NMR data for the mixture of compounds obtained.<sup>[12]</sup> Furthermore, the reaction of the enantioenriched chiral probe **1g** provides key information to assess the timing of the C–H bond-cleavage and the C–C bond-making events. Interestingly, the stereochemistry remained unaltered.<sup>[16]</sup> Overall, these data do not support alternative gold-catalyzed C–C bond-forming events involving a stepwise hydride-transfer process to give the intermediate gold vinylidene.<sup>[17]</sup> At the same time, the absence of H/D scrambling processes, the recorded PKIE value, which is in line with those reported for C–H insertion reactions involving metal carbenes,<sup>[18]</sup> or ruthenium(II) and platinum(II) vinylidenes<sup>[2a]</sup> generated from terminal alkynes, as well as the retention of stereochemistry for the enantioenriched probes are in keeping with the mechanistic proposal outlined in Scheme 3. The proposed generation of an iodovinylidene intermediate leading to product formation in one step is in accordance with collected data. The proposed mechanism differs from those documented for indene-formation processes involving metal vinyl-



**Scheme 3.** Proposed direct C–H insertion reaction into gold iodovinylidenes catalytically generated from iodoalkynes.

idenes generated upon activation of terminal alkynes using platinum<sup>[2a,19]</sup> or ruthenium.<sup>[2a,b]</sup>

In short, a new catalytic transformation of iodoalkynes is presented. The resulting iodine-substituted indenones are versatile building blocks, which are not easy to assemble using other approaches such as carbocycle iodination. From a mechanistic perspective, this study reveals a distinct reaction path for C–H insertion reactions involving metal vinylidenes, through use of an appropriate gold catalyst and switching from hydrogen to iodine as the substituent in the parent alkyne precursor. It also impacts ongoing efforts to access gold vinylidene, a growing and promising research area, by contributing to efforts in search of alternative precursors.

### Experimental Section

**Method B** (Table 2): The substrate **1** (1 equiv, 0.2 mmol) is dissolved in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon atmosphere. Then, 2,4,6-tri-*tert*-butyl pyrimidine (0.1 equiv, 0.02 mmol) and  $\text{IPrAuNTf}_2$  (0.05 equiv, 0.01 mmol) are added consecutively. The mixture is stirred and heated to 80°C until total depletion (TLC) of **1** is observed. The reaction cooled to room temperature, was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography (specific conditions for each substrate are given in the Supporting Information).

Received: October 10, 2014

Revised: November 28, 2014

Published online: January 21, 2015

**Keywords:** alkynes · C–C coupling · cyclization · gold · reaction mechanisms

- Reviews: a) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176–2203; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2232–2260; b) B. M. Trost, A. McClory, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 164–194; c) J. M. Lynam, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8238–8247.
- Representative work: a) M. Tobisu, H. Nakai, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471–5475; b) A. Odedra, S. Datta, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289–3292.
- Review: a) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876; selected foundational work: b) L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31–34; c) A. S. K. Hashmi, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Organometallics* **2012**, *31*,

- 644–661; d) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wietek, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456–4460; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4532–4536; e) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593–2598; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2653–2659; recent work: f) J. Bucher, T. Wurm, K. S. Nalivela, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3854–3858; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3934–3939; g) M. Wietek, Y. Tokimizu, M. Rudolph, F. Rominger, H. Ohno, N. Fujii, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16331–16336.
- [4] a) C. Laurence, M. Queignec-Cabanetos, T. Dziembowska, R. Queignec, C. Wojtkowiak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2567–2573; b) H. M. Yamamoto, J.-I. Yamaura, R. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5905–5913; c) A. Sun, J. W. Lauher, N. S. Goroff, *Science* **2006**, *312*, 30–34; d) O. Dumele, D. Wu, N. Trapp, N. Goroff, F. Diederich, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4722–4725.
- [5] a) J. Barluenga, J. M. González, L. Lorente, P. J. Campos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 893–894; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 928–929; b) A. Fürstner, A. Schlecker, C. W. Lehmann, *Chem. Commun.* **2007**, 4277–4279; c) J. B. Gianino, B. L. Ashfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18217–18220; d) P. Nösel, T. Lauterbach, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8634–8641.
- [6] a) V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575; b) P. Morán-Poladura, S. Suárez-Pantiga, M. Piedrafitra, E. Rubio, J. M. González, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12–15; c) P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120–2128; for proposed gold vinylidene in reactions of terminal alkynes: d) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051; e) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13569–13573.
- [7] Metal iodovinylides. Characterization: (Mn) a) C. Löwe, H.-U. Hund, H. Berke, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 311–319; (Ru) b) M. I. Bruce, M. Jevric, C. R. Parker, W. Patalinung, B. W. Skelton, A. H. White, N. N. Zaitseva, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2915–2920; postulated intermediate in catalytic processes, (W): c) T. Miura, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518–519.
- [8] a) P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062–12063; b) S. K. Pawar, C.-D. Wang, S. Bhunia, A. M. Jadhav, R. S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7559–7563; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7707–7711; c) W. Zi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600–12603; d) K. Pati, I. V. Alabugin, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3986–3990; e) H. V. Adcock, T. Langer, P. W. Davies, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7262–7266. For other C-H activation process: f) A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, M. Wölfe, C. Díez-Gil, P. Fischer, A. Laguna, M. C. Blanco, M. C. Gimeno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6184–6187; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6297–6300.
- [9] For details on reaction conditions see the Supporting Information.
- [10] Other bases with different features were tested (see page 3 in the Supporting Information). Only weak bases such as 2,6-dichloropyridine or norbornene resulted in full conversion, although less efficiently than tbbp to generate **2a**. Less hindered or more basic ones did not result in full conversion. It is likely that the role of the base implies a subtle balance between the catalyst reactivity and the decomposition of the product. Overall, the use of the base results in a robust and reproducible reaction and higher yields. Interestingly, in some cases it was possible to monitor by the formation and fast decomposition of the product (by TLC) in the absence of the base.
- [11] Different metal catalysts were tested under this experimental protocol, with AuCl and PtCl<sub>2</sub> among them. For both the consumption of **1a** occurred after reacting for 1 h and 4 h, respectively. The formation of **2a** was evident by NMR analysis of the crude reaction mixtures but, in both cases additional products were present.
- [12] For the synthesis and characterization of **1** and **2**, including copies of the spectra, and mechanistic details, see the Supporting Information.
- [13] **1a** nicely isomerizes to **2a** in high yield, however, competitive formation of minor amounts of an alternative cyclization product, likely from oxygen getting involved as nucleophile, was noticed in the crude reaction mixture. These two products turned out to be difficult to separate and **2a** was isolated in moderate yield. For the catalytic conversion of **1b** into **2b**, no evidence of alternative by-product was found by NMR analysis of the corresponding crude reaction mixture.
- [14] 1-(bromoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene, an analogue of **1d**, was tested under the same reaction conditions. No cyclization was observed and the starting material was recovered essentially unaltered. The cyclization of 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl)cyclohex-1-ene resulted in a sluggish reaction where no cycloisomerization was observed.
- [15] The magnitude of the internal intramolecular isotope effect might be slightly slower than the intermolecular isotope effect. See: K. B. Wiberg, L. H. Slaugh, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3033–3039.
- [16] A stepwise transformation involving strong ion pairing could not be safely disregarded on this basis. However, the counteranion effect was tested without noticeable deviation of the behavior as shown in Scheme 2c. Thus, when **1g** (e.r. 86:14) was treated with 5 mol% of IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> and tbbp (10 mol%) in DCE at 80°C, for 0.5 h, **2g** was isolated in 53% yield (e.r. 81:19). This result might provide additional evidence for the concerted insertion step.
- [17] Reviews on catalytic hydride transfer: a) L. Wang, J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1137–1171; b) M. C. Haibach, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010–5036; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5110–5137; gold-catalyzed C–C bond-forming involving stepwise hydrogen-transfer reactions and alkyne activation: c) I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543–3552; d) G. Cera, M. Chiarucci, F. Dosi, M. Bandini, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2227–2231; e) J. Barluenga, R. Sigleiro, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, M. A. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377–10381; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10523–10527.
- [18] This value is in good agreement with those recorded and computed for insertion reactions of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds into metal carbenes. See for instance: a) P. Wang, J. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296–3305; b) H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063–3070; c) E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181–7192.
- [19] Theoretical calculations predicted platinum vinylidene being generated in the rate-limiting step for this tertiary C–H benzylic insertion reaction. See: G. B. Bajracharya, N. K. Pahadi, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204–6210.

**Otras transformaciones de alquinos**  
**catalizadas por Au(I)**



## **Otras transformaciones de alquinos catalizadas por Au(I)**

### ***0.1 Introducción***

Los procesos y metodologías reseñados en los dos primeros apartados de esta memoria dejan entrever la existencia de un amplio abanico de posibilidades en la combinación de catálisis de oro y sustratos derivados de yodoalquinos.

Durante del proceso de descubrimiento, optimización y generalización de esos trabajos, también se han abordado otros proyectos con el fin de aumentar en el mayor grado posible el conocimiento de los patrones de reactividad de los yodovinilidenos de oro. A pesar del dispar éxito de estos esfuerzos, podemos afirmar que el trabajo realizado ha servido para desvelar el potencial de estas especies como intermedios de reacción en transformaciones de alto interés tanto sintético como conceptual.

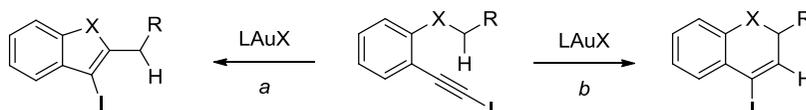
En este contexto, en este apartado se van a describir dos nuevas transformaciones derivadas de pequeñas modificaciones en la estructura de los sustratos de partida. De esta manera, se va a describir:

- Una nueva aproximación a la síntesis de benzofuranos
- Una reacción de cicloisomerización de diinos



## O.II Síntesis de benzofuranos. Migración de restos alquilo

Con los resultados ya descritos en esta memoria, pensamos que la introducción de un heteroátomo como espaciador podría conducir a la obtención de sistemas heterocíclicos a través de intermedios tipo yodovinilideno de oro. Desde un primer momento consideramos que este experimento albergaba un especial interés ya que podría dar acceso a ciclos de cinco o seis eslabones dependiendo del mecanismo que operase en su cicloisomerización (Esquema 45).

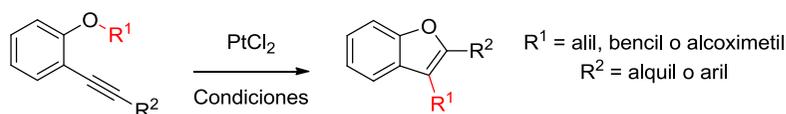


**Esquema 45.** Síntesis de heterociclos de cinco o seis eslabones catalizada por especies de Au(I).

Los dos mecanismos a los que nos referimos comenzarían con la activación del alquino por parte del centro metálico y darían lugar a un intermedio de tipo vinilideno. A continuación, la formación de ciclos de cinco eslabones tendría lugar a través de la coordinación de un par de electrones libre del heteroátomo sobre la especie organometálica, seguida de la migración 1,2 del grupo R (Esquema 45, a). A su vez, la formación de un ciclo de seis átomos se explicaría mediante una inserción C-H o una migración de hidruro análogas a las descritas en el apartado “Inserción C-H de yodovinilidenos de Au(I)” (Esquema 45, b).

El estudio de la bibliografía muestra que existen ejemplos relacionados con el modo de reacción representado en el Esquema 45, a.

La síntesis de benzo[*b*]furanos con migración de un resto alquilo desde el átomo de oxígeno es conocida. Los primeros estudios al respecto se llevaron a cabo con catalizadores de paladio y son reacciones que transcurren a través de mecanismos de adición oxidante, ciclación y eliminación reductora.<sup>61</sup> Años más tarde, los Profesores Yamamoto y Fürstner publicaron de manera simultánea la síntesis de benzo[*b*]furanos 2,3 disustituídos catalizada por cloruro de platino(II) (Esquema 46).<sup>62</sup>



**Esquema 46.** Síntesis de benzo[*b*]furanos catalizada por PtCl<sub>2</sub>

En este caso, la reacción comienza con la activación electrófila del triple enlace por

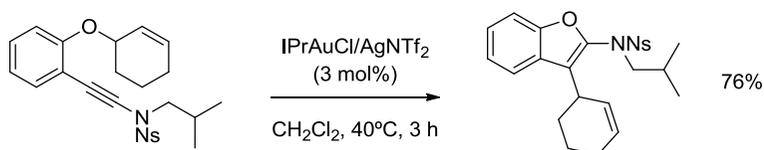
(61) a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Synlett* **1998**, 1998, 741; b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5101; c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1001; d) Monteiro, N.; Balme, G. *Synlett* **1998**, 1998, 746.

(62) a) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15022; b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15024.

parte del metal. A continuación se produce una ciclación 5-*endo* en la que se forma un nuevo enlace C-O a partir de un par de electrones libre del átomo de oxígeno. Desde ese intermedio, un catión oxonio, el resto alquilo reacciona con el enlace C-*Pt* en una migración formal 1,3.

Un año más tarde, en el 2006, de nuevo el grupo de investigación del Profesor Yamamoto describió una síntesis de benzo[*b*]tiofenos, análoga a la síntesis de furanos ya mencionada, en la que se utiliza AuCl como catalizador.<sup>63</sup> De esta manera añadió un nuevo ejemplo a las reacciones catalizadas por especies de platino en las que los catalizadores de Au(I) se muestran como una alternativa eficiente.

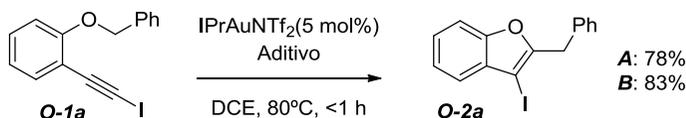
El último ejemplo que ha aparecido en la bibliografía a este respecto ha sido publicado por el grupo de investigación del Profesor Hashmi. En él describe la ciclación de inamidas catalizada por complejos de Au(I), dando lugar a benzo[*b*]furanos *N*-funcionalizados en la posición 2 (Esquema 47).<sup>64</sup>



**Esquema 47.** Síntesis de 3-alkil-2-amidobenzo[*b*]furanos catalizada por Au(I).

A la vista de estos antecedentes decidimos explorar la reactividad sustratos yodofuncionalizados en presencia de un catalizador de Au(I).

Para ello, se sintetizó y estudió la reactividad del 1-benciloxi-2-yodoetilbenceno (**O-1a**) en condiciones de reacción análogas a las descritas para la síntesis de 3-yodo-1*H*-indenos. El resultado de este experimento fue la obtención del 2-benzil-3-yodobenzo[*b*]furano (**O-2a**) que se muestra en el Esquema 48, con buen rendimiento químico y sin aparente relevancia de la presencia de ttpb como aditivo.



**Esquema 48.** Síntesis de 2-benzil-3-yodobenzo[*b*]furano catalizada por Au(I). La cicloisomerización se realiza en ausencia (A) y presencia (B) de un 10 mol% ttpb.

El análisis de la estructura del producto de reacción **O-2a** muestra que en la ciclación tanto el átomo de yodo como el resto bencilo han sufrido una migración 1,2.

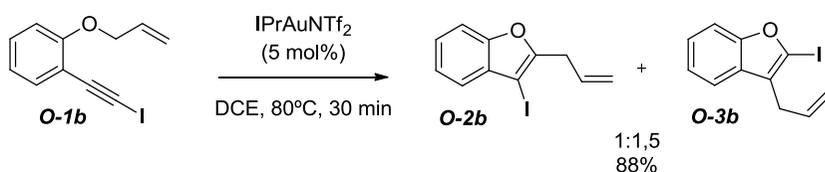
Por el contrario, en los ejemplos presentes en la bibliografía,<sup>61-62</sup> la síntesis de benzo[*b*]furanos a partir de 1-alkiloxi-2-alkinilbencenos siempre conlleva la migración

(63) Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.

(64) Blanco Jaimes, M. C.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504.

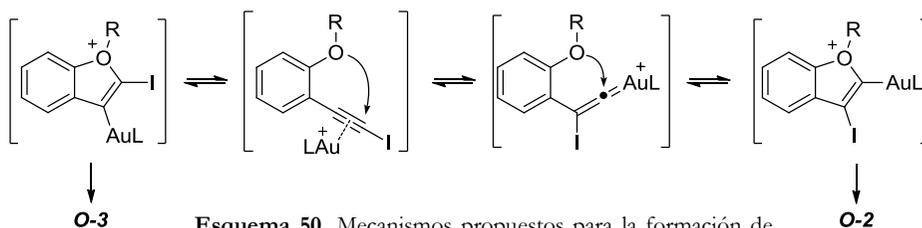
formal 1,3 del resto alquilo, lo que hace que nuestro procedimiento sea complementario a los publicados anteriormente. Por esta razón, se decidió estudiar esta transformación en mayor profundidad.

En primer lugar se decidió modificar el resto alquilo para obtener una primera impresión en cuanto a la generalidad de la transformación. Para ello, se sintetizaron compuestos análogos a **O-1a** pero con restos alilo (**O-1b**) y crotilo (**O-1c**) en vez de bencilo en el átomo de oxígeno. Cuando estos dos compuestos se sometieron a las mismas condiciones de reacción ensayadas con anterioridad (en ausencia de ttpb) se observó la formación de mezclas de los regioisómeros con y sin migración de yodo (Esquema 49).



**Esquema 49.** Cicloisomerización de 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno catalizada por Au(I). Relación de regioisómeros medida por RNM.

En el caso de la migración del resto alilo (Esquema 49), se observa la formación de los compuestos correspondientes a la migración 1,2 (**O-2b**) y 1,3 (**O-3b**) del sustituyente. En el Esquema 50 se representa una propuesta mecanística que explica la formación de estos isómeros. El complejo  $\pi$  LAu-Alquino se encuentra en equilibrio con el complejo vinilideno de oro. La formación de los productos **O-2**, que corresponden a la doble migración 1,2 de yodo y alquilo, transcurre por un mecanismo vía yodovinilideno, mientras que la formación de compuestos tipo **O-3**, con migración 1,3 de alquilo y sin migración de yodo, se explican a partir del complejo  $\pi$  (Esquema 50).



**Esquema 50.** Mecanismos propuestos para la formación de las familias de compuestos **O-2** y **O-3**.

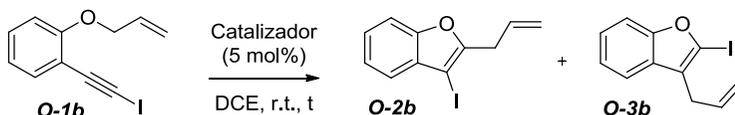
En el caso de la migración de un resto crotilo, se esperaba la formación de los regioisómeros **O-2c** y **O-2c'** por la existencia de dos posiciones reactivas no-equivalentes. Sin embargo, la formación de especies tipo **O-3** hace que la mezcla de regioisómeros sea más compleja y difícil de dilucidar (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### Estudios de optimización de las condiciones de reacción

Dado que la migración de un resto alilo presenta una mayor complejidad que la de un resto bencilo y que la relación de regioisómeros **O-2b**:**O-3b** es fácilmente observable por

RMN,<sup>65</sup> se decidió optimizar las condiciones de reacción para el sustrato **O-1b**.

En primer lugar se estudió la actividad de distintas especies de oro frente al 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno para examinar la influencia del catalizador en la relación de regioisómeros obtenida (Tabla 8).



**Tabla 8.** Estudio de catalizadores para la cicloisomerización de 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno. Rendimientos y relaciones obtenidas por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento	Relación (O-2b:O-3b)
1	AuCl	0,5	100	96	1,4:1
2	PicAuCl <sub>2</sub>	1	100	97	1,4:1
3	IPrAuNTf <sub>2</sub>	0,5	100	97	1:1,5
4	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	24	37	29	1:1,6
5	(ArO <sub>3</sub> )PAuNTf <sub>2</sub>	24	73	53	1,8:1

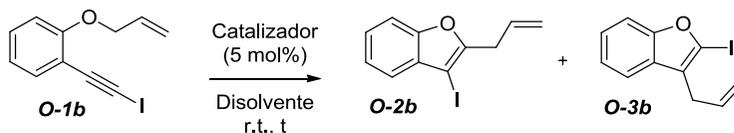
La reacción tiene lugar de forma muy eficiente en presencia de AuCl, PicAuCl<sub>2</sub> e IPrAuNTf<sub>2</sub> (entradas 1, 2 y 3) y de forma incompleta con JohnPhosAuNTf<sub>2</sub> y (ArO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entradas 4 y 5). Sin embargo, no se observan variaciones importantes en cuanto a la selectividad de la transformación, obteniéndose en todos los casos mezclas de regioisómeros. Por esta razón, se decidió continuar el estudio examinando la influencia del disolvente en la reacción utilizando como catalizador tanto AuCl como IPrAuNTf<sub>2</sub>, ya que ambos promueven la transformación de manera eficiente pero con distinta regioselectividad (Tabla 9).

Los resultados muestran cómo la modificación del disolvente lleva, en la mayoría de los casos, a una velocidad de reacción mucho más baja, conversiones incompletas tras 24 h de reacción y variaciones muy leves en cuanto a regioselectividades. Resulta llamativo el resultado obtenido al emplear 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol como disolvente e IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador (entrada 8), ya que la reacción alcanza conversión completa en 15 min y con un buen rendimiento químico, aunque un resultado muy similar al del DCE en cuanto a regioselectividad.

También cabe destacar la entrada 5, en la que se emplea THF como disolvente e IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador. En ese experimento se observó la formación de especies poliméricas de tetrahydrofurano, posiblemente debido a la presencia de especies catiónicas en el medio de reacción. Por ello, el ensayo se repitió utilizando dioxano como disolvente

(65) El espectro de RMN de protón de la mezcla de regioisómeros puede encontrarse en la información suplementaria de esta memoria.

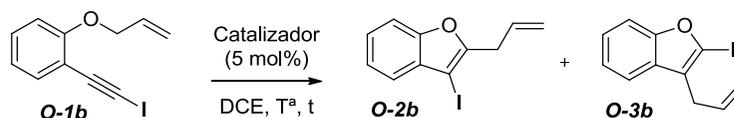
(entrada 9), dadas sus similitudes con el THF y su menor tendencia a participar en procesos de polimerización.



**Tabla 9.** Estudio de disolventes para la cicloisomerización de 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno. Rendimientos y relaciones obtenidas por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	Disolvente	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento	Relación (O-2b:O-3b)
1	AuCl	THF	24	29	-	-
2	AuCl	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	24	88	72	2,3:1
3	AuCl	MeCN	24	34	23	1:1
4	AuCl	HFIP	24	62	47	1:1,2
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	THF	24	-	-	-
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	24	61	30	1,1:1
7	IPrAuNTf <sub>2</sub>	MeCN	24	65	47	1,4:1
8	IPrAuNTf <sub>2</sub>	HFIP	0,25	100	94	1:1,5
9	IPrAuNTf <sub>2</sub>	Diox	24	21	12	1:1

Como se puede comprobar por los resultados recogidos en la Tabla 9, la modificación de dos factores fundamentales como son el catalizador y el disolvente de reacción no supuso una mejora en la regioselectividad del proceso. Por último, para terminar con el estudio de la influencia de las condiciones de reacción, comprobamos el efecto de la variación de la temperatura utilizando DCE como disolvente y de nuevo tanto AuCl como



**Tabla 10.** Estudio de la influencia de la temperatura en la cicloisomerización de 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno. Rendimientos y relaciones obtenidas por medidas de RMN utilizando como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Entrada	Catalizador	T <sup>a</sup> (°C)	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento	Relación (O-2b:O-3b)
1	AuCl	r.t.	0,5	100	96	1,4:1
2	AuCl	0	1	100	91	1,3:1
3	AuCl	-20	24	83	63	1:1
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	r.t.	0,5	100	97	1:1,4
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	0	0,25	100	99	1:1,4
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	-20	0,25	100	99	1:1,6
7	IPrAuNTf <sub>2</sub>	-60 <sup>[a]</sup>	24	100 <sup>[b]</sup>	88	1:2

IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizadores (Tabla 10).

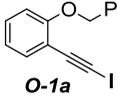
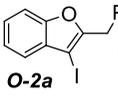
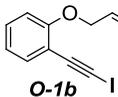
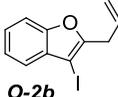
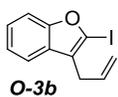
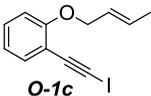
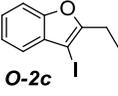
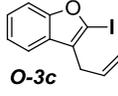
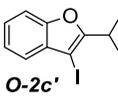
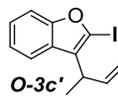
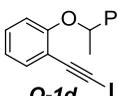
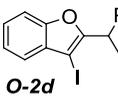
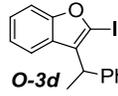
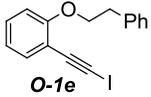
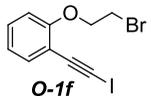
El descenso de la temperatura tampoco supone una mejoría en la regioselectividad del proceso. Las temperaturas más bajas favorecen la formación de **O-3b**, pero las diferencias son poco significativas.

Por lo que se refiere a la carga de catalizador, se realizaron varios experimentos con la finalidad de reducirla encontrando como valor óptimo un 2,5 mol% del catalizador IPrAuNTf<sub>2</sub>.

### Estudios sobre el alcance de la reacción

A continuación, se decidió explorar la generalidad de la reacción con la finalidad de obtener más información sobre el comportamiento de la misma. Para ello se seleccionaron una serie de sustratos de partida con distintos grupos alquilo precursores de cationes estabilizados.

**Tabla 11.** Generalización de la síntesis de benzo[*b*]furanos catalizada por Au(I).<sup>[a]</sup> Comportamiento de distintos restos alquilo como grupo migratorio. Se muestran rendimientos aislados como mezclas de regioisómeros y relaciones de los mismos obtenidas por medidas de RMN de protón.

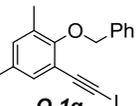
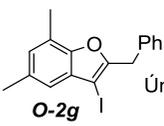
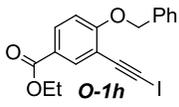
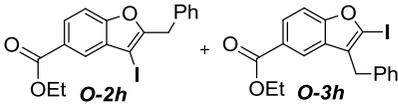
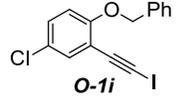
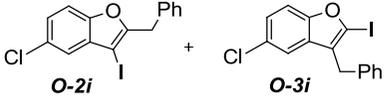
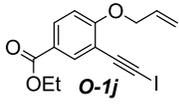
Entrada	Compuesto <b>O-1</b>	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento Relación ( <b>O-2</b> : <b>O-3</b> )	
1	 <b>O-1a</b>	0,5	 <b>O-2a</b>	91% Único isómero	
2	 <b>O-1b</b>	0,5	 <b>O-2b</b>	 <b>O-3b</b>	86% (1:1,4)
3	 <b>O-1c</b>	24	 <b>O-2c</b>	 <b>O-3c</b>	77% Mezcla compleja
			 <b>O-2c'</b>	 <b>O-3c'</b>	
4	 <b>O-1d</b>	1	 <b>O-2d</b>	 <b>O-3d</b>	87% (1:1,4)
5	 <b>O-1e</b>	-	No reactivo		
6	 <b>O-1f</b>	-	No reactivo		

[a]: Todas la reacciones se llevaron a cabo empleando un 2,5 mol% de IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, 1,2-dicloroetano como disolvente y a temperatura ambiente.

En la Tabla 11 se recogen los resultados obtenidos al modificar el resto unido al átomo de oxígeno. Las entradas 1 a 4 muestran que la transformación tolera distintos tipos de restos alílicos y bencílicos, pero solo es regioselectiva en el caso de que el resto alquilo sea un bencilo (entrada 1). En comparación, el comportamiento poco regioselectivo del compuesto **O-1d** (entrada 4), con un resto 1-feniletilo, parece indicar que la formación de un carbocatión con mayor estabilidad facilita la ciclación directa (sin previa migración de yodo y formación de yodovinilideno). Esta suposición podría contrastarse sintetizando sustratos de partida con restos tipo 1-ariletilo con sustituyentes electrón atractores y electrón dadores y comprobando su comportamiento. Por otra parte, restos alquilo precursores de otro tipo de carbocationes estabilizados, como el 2-feniletilo y el 2-bromoetilo, no mostraron reactividad en las condiciones de reacción.

Paralelamente, se exploró el comportamiento de la reacción en sustratos con anillos aromáticos sustituidos para obtener información en cuanto a la influencia de la densidad electrónica conjugada tanto con el átomo de oxígeno como con el yodoalquino de partida (Tabla 12). La transformación es eficiente tanto con anillos aromáticos activados (entrada 1) como desactivados (entradas 2 y 3), aunque en el caso de anillos desactivados se forma de manera minoritaria el compuesto tipo **O-3**. Este hecho puede ser un nuevo indicio de que la mayor labilidad del enlace C-O inicial facilita la cicloisomerización sin necesidad de transcurrir por un intermedio tipo yodovinilideno.

**Tabla 12.** Generalización de la síntesis de benzo[*b*]furanos catalizada por Au(I).<sup>[a]</sup> Efecto de la sustitución en el anillo aromático. Se muestran rendimientos aislados como mezclas de regioisómeros y relaciones de los mismos obtenidas por medidas de RMN de protón.

Entrada	Compuesto <b>O-5</b>	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento Relación ( <b>O-6</b> : <b>O-7</b> )
1		0,25		88% Único isómero
2		2 <sup>[b]</sup>		99% (3,9:1)
3		0,25		76% (4,0:1)
4		48 <sup>[b]</sup>	Conversión incompleta (aprox. 46%) Relación ( <b>O-2j</b> : <b>O-3j</b> ) = (1:1)	

[a]: Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando un 2,5 mol% de  $\text{IPrAuNTf}_2$  como catalizador, 1,2-dicloroetano como disolvente y a temperatura ambiente.

[b]: La reacción se llevó a cabo a 80°C.

Los sustratos con un grupo funcional ester (entradas 2 y 4) reaccionan de manera mucho más lenta y es necesario calentar la reacción. Este efecto puede ser debido a que los pares de electrones libres del oxígeno que ha de formar el anillo de furano se encuentran menos disponibles por estar conjugados con un carbonilo.

El ejemplo **O-1j** se diseñó con la finalidad de comprobar el efecto de un sustituyente electrón aceptor en la regioselectividad de la migración de alilo. El resultado obtenido es poco satisfactorio ya que la reacción avanza muy lentamente y no se alcanza la conversión total del sustrato de partida. De todas formas, en el crudo de reacción se puede observar la formación de los compuestos **O-2j** y **O-3j** en una relación aproximada de 1:1.

Los resultados obtenidos hasta este punto muestran tanto el potencial de la transformación, como las dificultades a la hora de mejorar la regioselectividad de la misma.

## **Conclusiones**

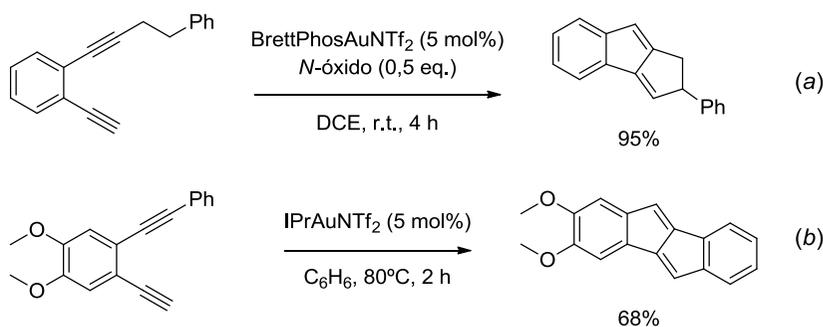
La cicloisomerización estudiada posee varias características que la hacen interesante. Desde un punto de vista conceptual, supone una nueva confirmación de que existen transformaciones en las que los yodovinilidenos de Au(I) pueden jugar un papel diferencial. Desde el punto de vista sintético, permite la obtención de una familia de moléculas fácilmente derivatizable y complementaria a las obtenidas por los métodos descritos hasta el momento.

Sin embargo, las limitaciones de la transformación aún son importantes. Las posibles alternativas para subsanar estas limitaciones pasan por la utilización de aditivos que puedan reducir la reactividad del catalizador con la finalidad de mejorar su selectividad, o por la optimización de una familia de sustituyentes adecuados para forzar la formación selectiva de uno de los productos.

Los resultados obtenidos hasta el momento, con buenos rendimientos químicos y un alcance prometedor (cuatro restos alquilo y cinco esqueletos aromáticos que resultan activos) permiten ser optimistas en cuanto a estudios futuros centrados en este procedimiento.

### O.III Cicloisomerización de diinos

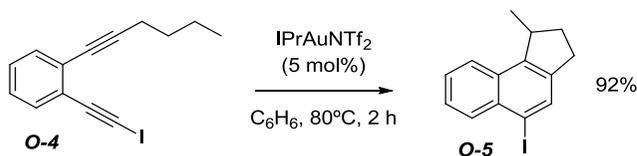
A raíz de la publicación de los trabajos de los Profesores Zhang (Esquema 51, *a*)<sup>55a</sup> y Hashmi (Esquema 51, *b*)<sup>55b</sup> anteriormente mencionados en los que se describe la cicloisomerización de dialquinos catalizada por Au(I) y en los que se propone la participación de especies de tipo vinilideno y dado que nuestro grupo de investigación ya había descrito la dimerización catalítica de yodoalquinos,<sup>66</sup> se decidió comprobar la reactividad de yodoalquinos en ese mismo ámbito.



**Esquema 51.** Cicloisomerización de (2-etinilfenil)alquinos catalizada por especies de Au(I). En la ecuación (a): N-óxido = N-óxido de 2,6-lutidina.

Para ello se sintetizó el 1-hex-1-in-1-il-2-yodoetinilbenceno **O-4**, que fue sometido a condiciones de reacción análogas a las descritas por Hashmi *et al.* (Esquema 52).

En el Esquema 52 se muestra el producto obtenido, que proviene de una ciclación inicial *6-exo*. Como puede observarse, el patrón de ciclación es diferente al representado en el Esquema 35, que proviene de una ciclación inicial *5-endo*. Estos mismos autores han realizado estudios de ciclaciones *6-exo* en sustratos relacionados (Hashmi: Esquema 53, *a*; Zhang: Esquema 53, *b*).<sup>67</sup>



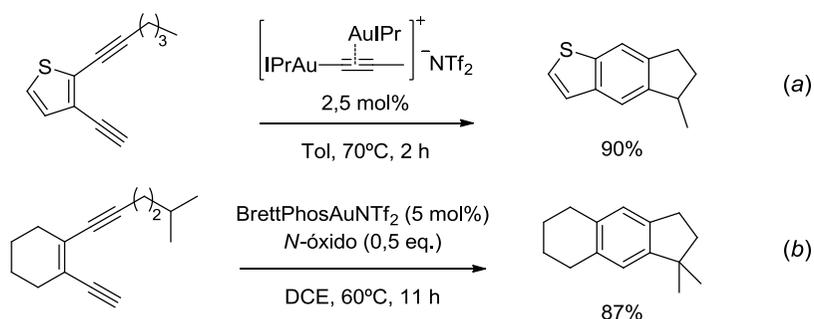
**Esquema 52.** Cicloisomerización de 1-alquini-2-yodoetinilbenceno catalizada por Au(I).

Para estas transformaciones ambos autores proponen la “*activación dual*” del diino y la ciclación *6-endo* para dar lugar a un intermedio catiónico que, tras una migración *1,2* del resto metálico, evoluciona hacia los productos finales a través de una inserción y posterior

(55) a) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31; b) Hashmi, A. S. K.; Wietek, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555.

(66) Barluenga, J.; González, J. M.; Llorente, I.; Campos, P. J. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32*, 893.

(67) a) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593; b) Wang, Y.; Yepremyan, A.; Ghorai, S.; Todd, R.; Aue, D. H.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7795.

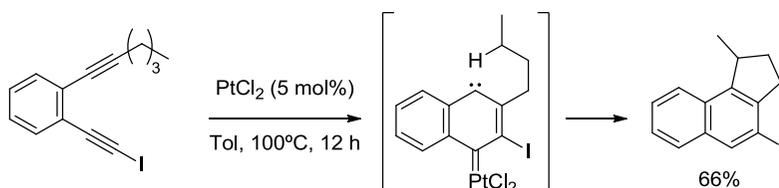


**Esquema 53.** Cicloisomerización *6-endo* de diinos catalizada por Au(I). En la ecuación *b*: N-óxido = N-óxido de 2,6-lutidina.

aromatización.

Otro resultado muy relacionado con la transformación aquí descrita fue publicado anteriormente por el grupo de investigación del Profesor Liu (Esquema 54).<sup>68</sup>

En una primera aproximación, este tipo de cicloisomerización *6-endo* fue estudiada utilizando como catalizador una especie de Ru(II)<sup>68a</sup> y posteriormente se amplió su generalidad con la introducción de halógenos en el alquino terminal y con cloruro de platino (II) como catalizador.<sup>68b</sup> El mecanismo propuesto por los autores comienza con la activación electrófila del yodoalquino y continúa con el ataque del alquino interno para formar el intermedio que se muestra en el Esquema 54. Desde ese punto, se propone una secuencia de inserción *C-H*, aromatización y protodesmetalación para dar lugar al producto final.



**Esquema 54.** Cicloisomerización *6-endo* de diinos catalizada por PtCl<sub>2</sub>.

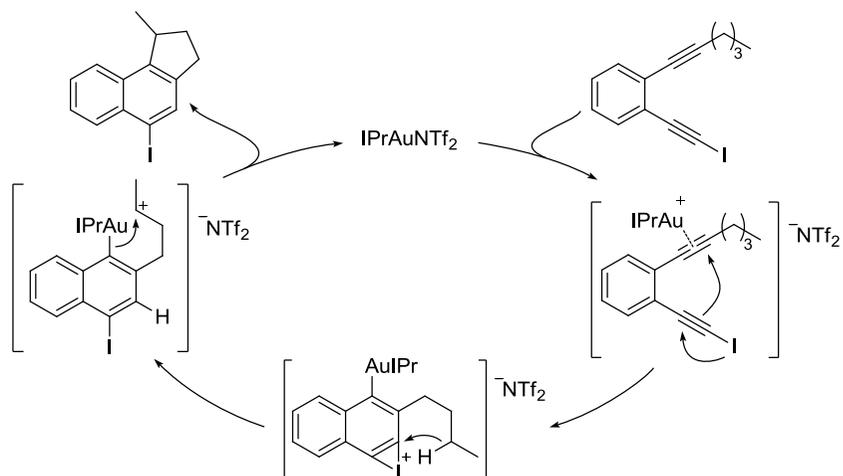
Como puede observarse, el átomo de yodo permanece unido al carbono del alquino terminal mientras que en el resultado obtenido con catálisis de Au(I) (Esquema 52) se ha producido una migración *1,2* de yodo.

Dada la diferencia estructural del producto obtenido, el mecanismo de reacción que opera en la reacción ha de ser distinto. Por ello, se propone el mecanismo representado en el Esquema 55.

La coordinación del catalizador sobre uno u otro alquino será un equilibrio. Tomando como punto de partida la activación del alquino interno, el ataque nucleófilo desde el yodoalquino está favorecido por la densidad electrónica del átomo de yodo. De esta manera

(68) a) Odedra, A.; Wu, C.-J.; Pratap, T. B.; Huang, C.-W.; Ran, Y.-F.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3406; b) Taduri, B. P.; Ran, Y.-F.; Huang, C.-W.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 883.

se forma un intermedio aromático tipo yodonio. Este tipo de especie, fuertemente electrófila, puede ser capaz de abstraer un hidruro de la cadena alifática. El intermedio carbocaciónico formado se estabiliza por interacción con el centro metálico y da lugar, vía desmetalación, al producto observado.



**Esquema 55.** Mecanismo propuesto para la cicloisomerización 6-*endo* de diinos catalizada por Au(I).

Por el momento no se han realizado estudios que permitan corroborar esta propuesta mecanística pero, como se ha mencionado anteriormente, la estructura obtenida invita a pensar en un proceso de naturaleza diferente a los publicados hasta el momento. Por ello, un comportamiento tipo yodonio desencadenado por la activación electrófila por parte del metal es una alternativa plausible.

Para alcanzar un mayor conocimiento de la naturaleza y la generalidad de esta transformación será necesario realizar estudios tanto de carácter puramente mecanístico, como de reactividad ya sea a través de la modificación de la cadena unida al alquino interno o a través de la introducción de especies que puedan actuar como nucleófilos de manera intermolecular.



## **Información suplementaria**



## Información suplementaria

En esta sección se encuentran el contenido publicado como “*supporting information*” junto con los trabajos detallados en los apartados “*Hidroarilación de yodoalquinos*” e “*Inserción C-H de vinilidenos de Au(I)*”. Además, se incluyen los datos de caracterización correspondientes a las moléculas mostradas en el apartado “*Otras transformaciones de alquinos catalizadas por oro*” y que aún no han sido objeto de ninguna publicación.

Los contenidos ya publicados se han introducido en inglés tal y como se pueden encontrar en los artículos correspondientes con la excepción de resultados o experimentos que ya se han mostrado en la discusión de resultados de esta tesis y que se han omitido por evitar su repetición.

Por otra parte, la información experimental correspondiente a los estudios descritos en el subapartado “*Síntesis de 3-bromo-1H-indenos*” y en el apartado “*Otras transformaciones de alquinos catalizadas por Au(I)*” se ha introducido en castellano siguiendo las directrices del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y empleando el patrón aplicado para los resultados ya publicados.

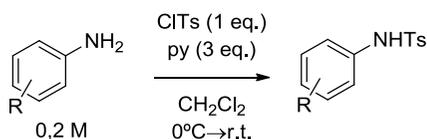


**J. Organomet. Chem. 2011, 696, 12.****General conditions**

All the reactions were carried out using oven dried glassware under nitrogen (99,99%) or argon (99,999%) atmosphere. Dichloroethane (DCE) was distilled before used from  $\text{CaH}_2$ . Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230-400) mesh. The solvents used in flash chromatography, hexane and ethyl acetate, were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Cyclization reactions were performed in a RR98030 12 place Carousel Reaction Station™ from Radleys Discovery Technologies, equipped with gas-tight threaded caps with a valve, cooling reflux head system, and digital temperature controller. All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification unless otherwise noted.  $^1\text{H}$  NMR (300, 400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5, 100 MHz) spectra were measured in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  at room temperature on a Bruker DPX-300, or Bruker AVANCE-300 MHz and 400 MHz instruments, with  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $\delta = 5,33$ ,  $^1\text{H}$  NMR;  $\delta = 54,67$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR) as internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet), coupling constants (J in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by DEPT and HSQC techniques. Melting points (m. p.) were measured on a Buchi-Totoli apparatus and are uncorrected.

**Starting materials**

Starting materials were obtained from corresponding anilines through a three step synthetic route.

**General method for the synthesis of tosylanilines**

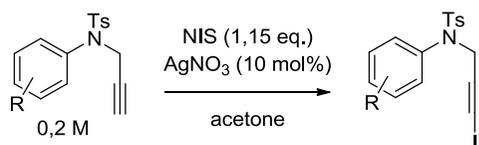
A solution of the corresponding aniline (20 mmol, 100 ml) in dry DCM (20 ml) under  $\text{N}_2$  atmosphere is prepared. The mixture is cooled to  $0^\circ\text{C}$  and pyridine is added (60 mmol, 3 eq.). After 5 minutes, tosyl chloride is added carefully (20 mmol, 1 eq.) and when it is dissolved, the mixture is allowed to warm up to room temperature. The reaction development is controlled by TLC and when it has finished, a solution of aqueous HCl (1M, c.a. 30 ml) is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 times, c.a. 15 ml). The combined organic layers were washed successively with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 times, c.a. 15 ml) solution and brine (once, c.a. 20 ml), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to afford a crude which was used without purification in the next step.

### General procedure for the propargylation of tosylanilides



To a suspension of sodium hydride (10 mmol, 1 eq.) in DMF (10 ml) is added dropwise a solution of the tosylaniline (10 mmol, 1 eq.) in DMF (20 ml). After one hour at room temperature, a solution of propargyl bromide (commercial source: 80% in toluene) (10 mmol, 1 eq.). The reaction is controlled by TLC and when it has finished, a solution of aqueous HCl (1M, c.a. 10 ml) is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 times, c.a. 15 ml). The combined organic layers were washed successively with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 times, c.a. 15 ml) solution and brine (3 times, c.a. 20 ml), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford a crude which was purified by flash chromatography to afford the products.

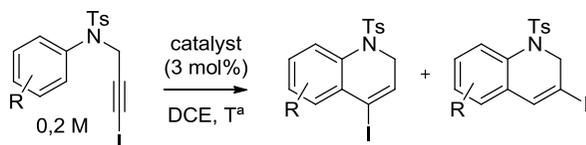
### Iodination of terminal alkynes



The starting alkyne (1 mmol, 1 eq.) is dissolved in acetone (5 ml). Then, silver nitrate (0,1 mmol, 0,1 eq.) and N-iodosuccinimide (NIS) (1,15 mmol, 1,15 eq.) are added successfully. After three hours, the reaction mixture is cooled to 0°C and filtered. The resulting crude is purified by flash chromatography.

In some cases (see conditions for each substrate), the product is not soluble in most solvents, so it is purified by redissolving it on AcOEt (c.a. 50 ml) and washing it with an aqueous solution of NaOH (1M, 4 times, c.a. 10 ml) and brine (2 times, 10 ml) successfully. The organic phase is dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the product is obtained by precipitation in the main solution.

### Cycloisomerization of N-(3-iodopro-2-ynyl)benzenesulphonamides

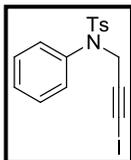


To a solution of the starting materials (0,3 mmol, 1eq.) in DCE (2 ml) under argon atmosphere the corresponding catalyst is added (IPrAuNTf<sub>2</sub> or (ArO)<sub>3</sub>PAuCl/AgBF<sub>4</sub>, 0.009 mmol, 0.03 eq.). The reaction is followed by TLC and, upon completion, it is filtered with dichloromethane (c.a. 10 ml). Solvents are evaporated and the resulting crude is purified by flash chromatography to afford the products (see conditions for each substrate).

**Characterization data for starting materials**

**J-1a) *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide**

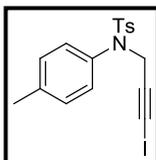
White solid; m.p.=80,2-81,7; Molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 411,26 g/mol; Yield: 94%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/6:1).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 143.66(C), 139.79(C), 135.66(C), 129.27(CH), 129.11(CH), 128.27(CH), 128.20(CH), 128.14(CH), 88.46(C), 43.08(CH<sub>2</sub>), 21.62(CH<sub>3</sub>), 2.50(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SI: 410,9790. found: 411.

**J-1b) *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methyl-*N*-*p*-tolylbenzenesulfonamide**

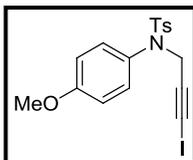
White solid; m.p.=154,2-155,4; Molecular formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 425,28 g/mol; Yield: 93%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/6:1).



<sup>1</sup>H-RMN <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 143.57(C), 138.28(C), 137.05(C), 135.80(C), 129.76(CH), 129.26(CH), 128.22(CH), 128.15(CH), 88.56(C), 43.19(CH<sub>2</sub>), 21.62(CH<sub>3</sub>), 21.16(CH<sub>3</sub>), 2.37(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI: 424,9646. found: 425.

**J-1c) *N*-(3-iodoprop-2-ynyl)-*N*-(4-methoxyphenyl)-4-methylbenzene sulfonamide**

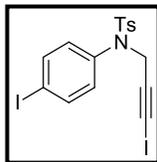
White solid; m.p.=87,6-88,9; molecular formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI; Mol. Wt.: 441,28 g/mol; Yield: 66%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/5:1).



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.77(C), 143.95(C), 136.13(C), 132.58(C), 130.35(CH), 129.65(CH), 128.58(CH), 114.65(CH), 89.00(C), 55.82(CH<sub>3</sub>), 43.75(CH<sub>2</sub>), 22.02(CH<sub>3</sub>), 2.66(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 440,9896. found: 441.

**J-1d) N-(4-iodophenyl)-N-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methylbenzene sulfonamide**

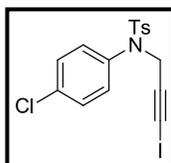
White solid; m.p.=106,3-107,7; molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SI<sub>2</sub>; Mol. Wt.: 537,15 g/mol; Yield: 78%, isolated washing with acuous NaOH (1M) and precipitated in AcOEt.



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 144.79(CH), 139.84(CH), 138.81(CH), 135.65(CH), 130.59(CH), 130.5(CH)1, 128.38(CH), 94.90(CH), 87.88(CH), 43.05(CH<sub>2</sub>), 21.97(CH<sub>3</sub>), 13.56(CH). ). LRMS (EI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SI<sub>2</sub>: 536,8756. found: 537.

**J-1e) N-(4-chlorophenyl)-N-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methylbenzene sulfonamide**

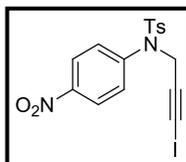
White solid; m.p.=122,8-124,1; molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SClI; Mol. Wt.: 445,70 g/mol; Yield: 90%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/5:1)



<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 144.02(C), 138.22(C), 135.20(C), 134.06(C), 129.53(CH), 129.45(CH), 129.32(CH), 128.09(CH), 88.04(C), 42.96(CH<sub>2</sub>), 21.66(CH<sub>3</sub>), 3.41(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SClI: 444,9400. found: 445.

**J-1f) N-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methyl-N-(4-nitrophenyl)benzene sulfonamide**

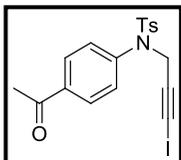
White solid; m.p.=129,1-131,6 (decomp); molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SI; Mol. Wt.: 456,25 g/mol; Yield: 57%, isolated washing with acuous NaOH (1M) and precipitated in AcOEt.



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 157.29(C), 142.59(C), 141.33(C), 137.49(C), 129.78(CH), 127.09(CH), 125.97(CH), 119.60(CH), 60.62(CH<sub>2</sub>), 21.70(CH<sub>3</sub>), 14.94(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SI: 455,9641. found: 456.

**J-1g) N-(4-acetylphenyl)-N-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methylbenzene sulfonamide**

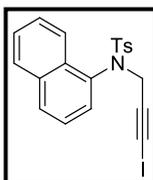
White solid; m.p.=99,3-100,6; molecular formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI; Mol. Wt.: 453,29 g/mol; Yield: 91%, isolated washing with acuouus NaOH (1M) and precipitated in AcOEt.



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196.82(C), 144.42(C), 143.92(C), 136.00(C), 135.18(C), 129.54(CH), 129.06(CH), 127.88(CH), 126.91(CH), 87.99(C), 42.49(CH<sub>2</sub>), 26.47(CH<sub>3</sub>), 21.35(CH<sub>3</sub>), 3.21(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 452,9896. found: 453.

**J-1h) N-(3-iodoprop-2-ynyl)-4-methyl-N-(naphthalen-1-yl)benzene sulfonamide**

White solid; m.p.=167,8-169,4; molecular formula: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 461,32 g/mol; Yield: 73%, isolated washing with acuouus NaOH (1M) and precipitated in AcOEt.

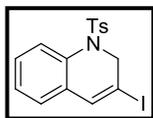


<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.70 – 7.55 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196.82(C), 144.42(C), 143.92(C), 136.00(C), 135.18(C), 129.54(CH), 129.06(CH), 127.88(CH), 126.91(CH), 87.99(C), 42.49(CH<sub>2</sub>), 26.47(CH<sub>3</sub>), 21.35(CH<sub>3</sub>), 3.21(C). LRMS (EI): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI: 460,9946. found: 461.

## Characterization data for final products

### J-3a) 3-iodo-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline

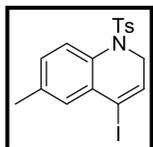
White solid; m.p.=113,2-114,8; molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 411,26 g/mol; Yield: 79%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/15:1).



<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 143.84(C), 135.29(C), 135.03(CH), 133.35(C), 130.26(C), 129.24(CH), 128.53(CH), 127.45(CH), 127.21(CH), 127.10(CH), 125.61(CH), 89.48(C), 55.21(CH<sub>2</sub>), 21.61(CH<sub>3</sub>). LRMS (EI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SI: 410,9790. found: 411.

### J-2b) 4-iodo-6-methyl-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline

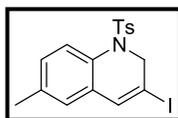
White solid; molecular formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 425,28 g/mol; Yield: 82%, in NMR.



<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.17 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H).

### J-3b) 3-iodo-6-methyl-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline

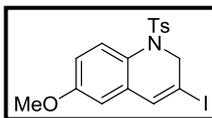
White solid; molecular formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 425,28 g/mol; Yield: 87%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/15:1).



<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 143.74(C), 137.01(C), 135.35(C), 135.15(CH), 130.81(C), 130.06(C), 129.24(CH), 127.25(CH), 126.09(CH), 89.37(C), 55.30(CH<sub>2</sub>), 21.61(CH<sub>3</sub>), 21.05(CH<sub>3</sub>). LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI: 424,9646. found: 425.

**J-3c) 3-iodo-6-methoxy-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline**

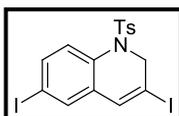
White solid; m.p.=168,5-170,1; molecular formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI;  
Mol. Wt.: 441,28 g/mol; Yield: 49%, purified by flash chromatography  
(Hex:AcOEt/5:1).



**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 440,9896. found: 442.

**J-3d) 3,6-diiodo-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline**

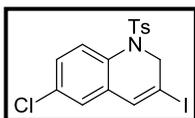
White solid; m.p.=135,2-136,7; molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SI<sub>2</sub>;  
Mol. Wt.: 537,15 g/mol; Yield: 51%, purified by flash chromatography  
(Hex:AcOEt/20:1).



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-RMN** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 144.43(C), 137.21(CH), 135.12(C), 134.21(CH), 133.71(CH), 133.21(C), 131.96(C), 129.50(CH), 128.99(CH), 127.06(CH), 91.47(C), 91.15(C), 55.12(CH<sub>2</sub>), 21.34(CH<sub>3</sub>); LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 536,8756. found: 537.

**J-3e) 6-chloro-3-iodo-1-tosyl-1,2-dihydroquinoline.**

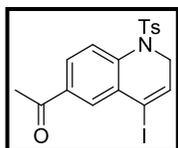
White solid; m.p.=135,2-136,7; molecular formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>SClI; Mol. Wt.: 445,70 g/mol; Yield: 80%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/15:1).



**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 144.54(C), 135.51(C), 134.35(CH), 132.98(C), 132.26(C), 131.74(C), 129.84(CH), 129.16(CH), 128.77(CH), 127.57(CH), 125.62(CH), 91.84(C), 55.62(CH<sub>2</sub>), 22.01(CH<sub>3</sub>). LRMS (EI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 444,90. found: 444.

### J-2g) 1-(3-iodo-1-tosyl-1,2-dihydroquinolin-6-yl)ethanone

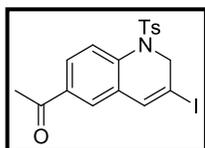
White solid; molecular formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI; Mol. Wt.: 453,29 g/mol; Yield: 52%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/10:1).



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.94 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.34 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196.80(C), 145.04(C), 139.31(C), 136.43(CH), 135.99(C), 135.75(C), 131.18(CH), 130.71(C), 130.08(CH), 129.55(CH), 127.47(CH), 127.44(CH), 93.01(C), 48.32(CH<sub>2</sub>), 26.84(CH<sub>3</sub>), 21.72(CH<sub>3</sub>). LRMS (EI): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI: 452,9896. found: 452.

### J-3g) 1-(3-iodo-1-tosyl-1,2-dihydroquinolin-6-yl)ethanone

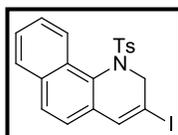
White solid; molecular formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI; Mol. Wt.: 453,29 g/mol; Yield: 72%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/5:1).



<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ(ppm): 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ(ppm): 196.57(C), 144.54(C), 137.49(C), 135.40(C), 135.28(C), 134.67(CH), 130.03(C), 129.56(CH), 128.35(CH), 126.98(CH), 126.85(CH), 125.50(CH), 90.39(C), 55.17(CH<sub>2</sub>), 26.45(CH<sub>3</sub>), 21.33(CH<sub>3</sub>).

### J-3h) 3-iodo-1-tosyl-1,2-dihydrobenzo[h]quinoline

White solid; molecular formula: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI; Mol. Wt.: 461,32 g/mol; Yield: 76%, purified by flash chromatography (Hex:AcOEt/5:1).



<sup>1</sup>H-RMN <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 18.4, 2.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 144.39(C), 135.72(CH), 134.75(C), 134.03(C), 131.20(C), 129.67(C), 129.25(CH), 129.05(C), 128.22(CH), 127.74(CH), 127.44(CH), 126.64(CH), 126.38(CH), 126.17(CH), 123.22(CH), 92.07(C), 56.19(CH<sub>2</sub>), 21.36(CH<sub>3</sub>). LRMS (EI): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>SI: 460,9946. found: 461.

*Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 2120.

### General conditions

All the reactions were carried out using oven dried glassware under nitrogen (99,99%) or argon (99,999%) atmosphere. Dioxane (Diox.) was distilled before used from sodium. Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230-400) mesh. The solvents used in flash chromatography, hexane and ethyl acetate, were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Cyclization reactions were performed in a RR98030 12 place Carousel Reaction Station™ from Radleys Discovery Technologies, equipped with gas-tight threaded caps with a valve, cooling reflux head system, and digital temperature controller. All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification unless otherwise noted. <sup>1</sup>H NMR (300, 400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (75.5, 100 MHz) spectra were measured in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature on a Bruker DPX-300, or Bruker AVANCE-300 MHz and 400 MHz instruments, with CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (δ = 5,33, <sup>1</sup>H NMR; δ = 54,67, <sup>13</sup>C NMR) as internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet), coupling constants (J in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by DEPT and HSQC techniques. Melting points (m. p.) were measured on a Buchi-Totoli apparatus and are uncorrected.

### Synthesis of starting materials

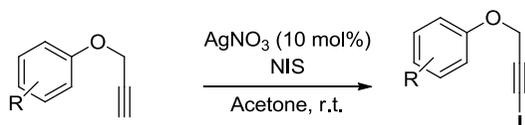
Starting materials **B-1** were obtained from corresponding phenols through a two step synthetic route.

### General procedure for the propargylation of phenols



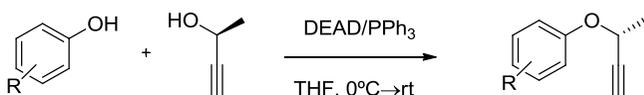
To a suspension of solution of the corresponding phenol (1 eq.; 5 mmol) in DMF (20 ml), potassium carbonate is added (2 eq.; 10 mmol) followed by a solution of propargyl bromide (commercial source: 80% in toluene) (1,5 eq.; 7,5 mmol). The reaction is controlled by TLC and when it is finished, it is diluted with Et<sub>2</sub>O (30 ml) and brine is added. The organic layer is washed in a separation funnel with brine to extract all the DMF (5 times, 15 ml), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford a crude which, in most cases, was pure enough to use in the next step without further purification.

### Iodination of terminal alkynes



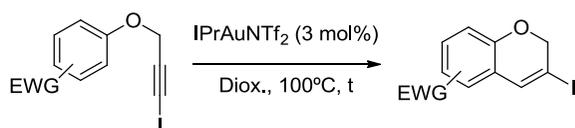
The starting alkyne (1 eq.; 2 mmol) is dissolved in acetone (10 ml). Then, silver nitrate (0,1 eq.; 0,2 mmol) and *N*-iodosuccinimide (NIS) (1,15 eq.; 2,30 mmol) are added successively. After three hours, the reaction mixture is cooled to 0°C and filtered. The resulting crude is subjected to flash chromatography to obtain compounds **B-1** substantially pure.

### Preparation of optically active terminal alkynes



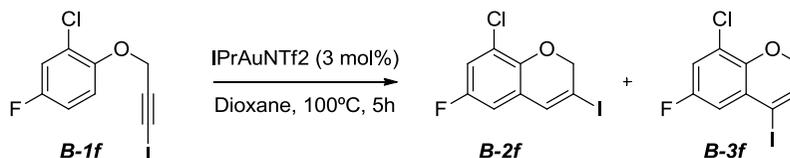
(*S*)-(-)-3-butyn-2-ol (5 mmol; commercially available, 464007 Sigma-Aldrich) is dissolved in THF (25 mL) in a flame dried round bottom flask under nitrogen atmosphere and the corresponding phenol (1,05 eq., 5,25 mmol) and triphenylphosphine (1,1 eq., 5,5 mmol) are added successively. The solution is cooled to 0°C and diethyl azodicarboxylate (1,2 eq., 6 mmol) is added dropwise. The ice bath is removed and the reaction is stirred overnight. The solvent is removed under reduced pressure and the resulting crude is subjected to flash chromatography to obtain the optically active terminal alkynes with (*R*)-configuration.

### Cycloisomerization to obtain 3-iodo-2H-chromenes with electron withdrawing groups



To a solution of the starting material **B-1** (1 eq.; 0,3 mmol) in Diox. (2 ml) under argon atmosphere, IPrAuNTf<sub>2</sub> is added (0,03 eq.; 0,009 mmol) and the reaction mixture is heated at 100°C. The reaction was monitored by TLC and, upon completion, solvents were removed under vacuum and the resulting crude is purified by flash chromatography to afford the products (see specific conditions for each substrate).

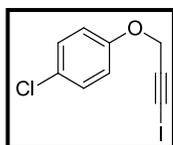
### Scaled-up cycloisomerization of 2-chloro-4-fluoro-1-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy] benzene (**B-1f**)



5 mmol of **B-1f** (1.55 g) were disposed in a flame-dried 250 mL Schlenk flask under argon and dissolved with 35 mL of dry dioxane. After complete solution of the starting material, 0.15 mmol of the catalyst (3 mol %; 0.130 g) were added and the reaction was heated at 100 °C. After 5 h, when the reaction was finished, solvents were removed in vacuum and the solid residue was purified by flash chromatography using *n*-hexane as eluent furnishing **B-2f** with >99:1 regioselectivity (**2:3**) and in 97% yield (1.50 g).

### Characterization data for compounds **B-1a**– **B-1j**

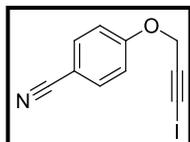
#### **B-1a**) 1-Chloro-4-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene



White solid; mp 50-52 °C (lit.: 52-53 °C; <sup>69</sup>); Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OClI: 291.9152, found: 291.9158.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 156.1 (C), 129.4 (CH), 126.6 (C), 116.2 (CH), 88.7 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 5.3 (C).

#### **B-1b**) 4-[(3-Iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzonitrile



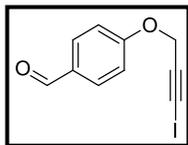
White solid; mp 160-161 °C (lit.: 161-162 °C; <sup>69</sup>); Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 20:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOI: 282.9494, found: 282.9496.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 160.7 (C), 134.0 (CH), 119.0 (C), 115.6 (CH), 105.0 (C), 87.8 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 6.5 (C).

(69) Seki, S. Nomiya, B. Owaga, H. Halopropargyl aryl ethers. JP Patent 39019791, Sep 12, 1964.

**B-1c) 4-[(3-Iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzaldehyde**

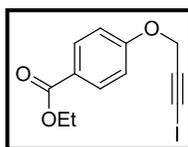
White solid; mp 154-155 °C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 20:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>I: 285.9491, found: 285.9487.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 9.93 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 190.8 (CH), 162.3 (C), 131.9 (CH), 130.6 (C), 115.1 (CH), 88.1 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 6.1 (C).

**B-1d) Ethyl 4-[(3-Iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzoate**

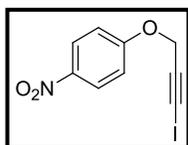
White solid; mp 90-91 °C; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>I: 329.9753, found: 329.9756.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 166.6 (C), 161.5 (C), 131.9 (CH), 124.2 (C), 114.8 (CH), 88.8 (C), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 6.1 (C).

**B-1e) 1-[(3-Iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]-4-nitrobenzene**

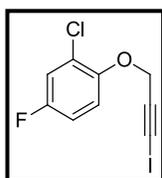
Yellow solid; decomp.: 187-189 °C (lit.: 184-185 °C; <sup>69</sup>); Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>I: 302.9392, found: 302.9395.



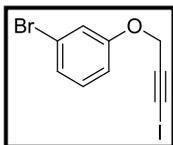
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 8.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 162.8 (C), 141.8 (C), 126.3 (CH), 115.8 (CH), 87.8 (C), 58.3 (CH<sub>2</sub>), 16.6 (C).

**B-1f) 2-Chloro-4-fluoro-1-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene**

Pale yellow solid; mp 45-46 °C; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>OFCII; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>OFCII: 309.9058, found: 309.9057.

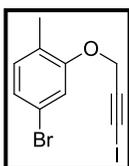


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 157.3 (d, *J* = 243.6 Hz, C), 149.7 (d, *J* = 2.3 Hz, C), 124.3 (d, *J* = 10.6 Hz, C), 117.8 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 115.9 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 114.1 (d, *J* = 22.7 Hz, CH), 88.5 (s, C), 59.1 (s, CH<sub>2</sub>), 6.0 (s, C); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: -119.8.

**B-1g) 1-Bromo-3-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene**

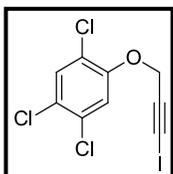
Colourless oil; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OBrI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OBrI: 335.8647, found: 335.8649.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.23-7.12 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 158.2 (C), 130.6 (CH), 124.8 (CH), 122.8 (C), 118.4 (CH), 113.7 (CH), 88.5 (C), 57.5 (CH<sub>2</sub>), 5.6 (C).

**B-1h) 4-Bromo-2-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]-1-methylbenzene**

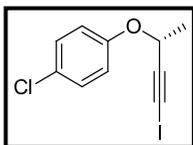
White solid; mp 77-78 °C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI: 349.8803, found: 349.8802.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.12-7.03 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 156.8 (C), 132.3 (CH), 126.8 (C), 124.6 (CH), 119.6 (C), 115.5 (CH), 89.3 (C), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 5.1 (C).

**B-1i) 1,2,4-Trichloro-5-[(3-iodoprop-2-yn-1-yl)oxy]benzene**

White solid; mp 114-115 °C (lit.: 114-115 °C; <sup>69</sup>); Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>OCl<sub>3</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>OCl<sub>3</sub>I: 359.8372, found: 359.8374.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.49 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.91 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 152.5 (C), 131.6 (C), 131.5 (CH), 125.8 (C), 123.0 (C), 116.3 (CH), 87.9 (C), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 7.5 (C).

**B-1j) (R)-1-Chloro-4-[(4-iodobut-3-yn-2-yl)oxy]benzene**

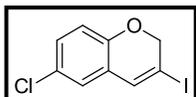
White solid; mp 79-80 °C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI: 305.9308, found: 305.9300; Specific rotation (T = 25,8 °C; c = 0,0100 g/mL in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [α]<sub>D</sub> = 201,40 deg·cm<sup>3</sup>/g·dm.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.93 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 156.3 (C), 129.7 (CH), 126.8 (C), 117.5 (CH), 93.7 (C), 65.9 (CH), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 4.1 (C).

## Characterization data for compounds *B-2a*–*B-2j*

### *B-2a*) 6-Chloro-3-iodo-2*H*-chromene

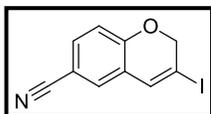
White solid; mp 79-80 °C; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OClI: 291.9152, found: 291,9153.



<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 150.9 (C), 132.7 (CH), 129.2 (CH), 126.2 (C), 125.2 (CH), 124.2 (C), 117.2 (CH), 89.7 (C), 73.8 (CH<sub>2</sub>).

### *B-2b*) 3-Iodo-2*H*-chromene-6-carbonitrile

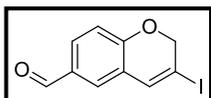
White solid; mp 94-95 °C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 30:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOI: 282.9494, found: 282.9493.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.46 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 156.1 (C), 134.3 (CH), 132.3 (CH), 129.8 (CH), 123.5 (C), 119.0 (C), 117.2 (CH), 105.3 (C), 90.7 (C), 74.5 (CH<sub>2</sub>).

### *B-2c*) 3-Iodo-2*H*-chromene-6-carbaldehyde

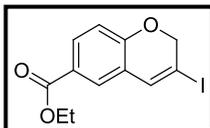
White solid; mp 120-121 °C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 30:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>I: 285.9491, found: 285.9490.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 9.83 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 190.6 (CH), 157.8 (C), 133.1 (CH), 132.6 (CH), 131.1 (C), 127.3 (CH), 123.1 (C), 116.8 (CH), 89.7 (C), 74.5 (CH<sub>2</sub>).

**B-2d) Ethyl 3-iodo-2H-chromene-6-carboxylate**

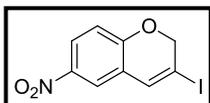
White solid; mp 72-73 °C; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>I;  
Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for  
C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>I: 329.9753, found: 329.9750; .



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.84 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 165.6 (C), 156.0 (C), 133.0 (CH), 131.4 (CH), 127.3 (CH), 124.0 (C), 122.3 (C), 115.7 (CH), 88.6 (C), 74.0 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**B-2e) 3-Iodo-6-nitro-2H-chromene**

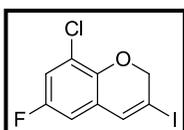
Yellow solid; mp 112-113 °C; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>I;  
Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1); HRMS (EI):  
calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>I: 302.9392, found: 302.9394.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO), δ: 8.03 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO), δ: 158.2 (C), 142.2 (C), 131.8 (CH), 126.4 (CH), 123.3 (C), 122.1 (CH), 117.2 (CH), 93.5 (C), 74.6 (CH<sub>2</sub>).

**B-2f) 8-Chloro-6-fluoro-3-iodo-2H-chromene**

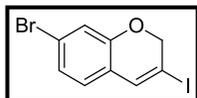
White solid; mp 129-130 °C; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>OFCI<sub>2</sub>I;  
Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for  
C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>OFCI<sub>2</sub>I: 309.9058, found: 309.9053.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.04 (bs, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 156.8 (d, *J* = 242.4 Hz, C), 144.9 (d, *J* = 2.6 Hz, C), 132.9 (d, *J* = 2.0 Hz, CH), 125.0 (d, *J* = 9.2 Hz, C), 121.8 (d, *J* = 10.9 Hz, C), 117.1 (d, *J* = 26.3 Hz, CH), 111.2 (d, *J* = 24.0 Hz, CH), 91.3 (s, C), 74.6 (s, CH<sub>2</sub>); **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: -121.2.

**B-2g) 7-bromo-3-iodo-2H-chromene**

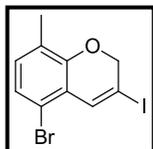
Unseparable regioisomeric mixture of **2g**-(7-bromo-3-iodo-2H-chromene) and **2g'**-(5-bromo-3-iodo-2H-chromene) (**2g:2g'**, 3:1); Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OBrI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>OBrI: 335.8647, found: 335.8630.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.41 (bs, 1H-**2g**), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H-**2g**), 7.10 – 6.95 (m, 3H-**2g**, 1H-**2g**), 6.85 – 6.75 (m, 1H-**2g**, 1H-**2g**), 4.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H-**2g**), 4.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H-**2g**); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 153.55(C-**2g**), 152.9 (C-**2g**), 133.0 (CH-**2g**), 132.5 (CH-**2g**), 130.1 (CH-**2g**), 126.7 (CH-**2g**), 125.6 (CH-**2g**), 124.6 (CH-**2g**), 122.8 (C-**2g**), 122.1 (C-**2g**), 121.9 (C-**2g**), 120.1 (C-**2g**), 119.1 (CH-**2g**), 115.4 (CH-**2g**), 89.9 (C-**2g**), 88.2 (C-**2g**), 73.8 (CH<sub>2</sub>-**2g**), 73.7 (CH<sub>2</sub>-**2g**).

**B-2h) 5-Bromo-3-iodo-8-methyl-2H-chromene**

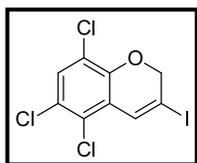
White solid; decomp.:160-162°C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI: 349.8803, found: 349.8798.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ: 7.38 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 151.5 (C), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 125.1 (C), 124.8 (CH), 122.2 (C), 117.2 (C), 89.5 (C), 73.6 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

**B-2i) 5,6,8-Trichloro-3-iodo-2H-chromene**

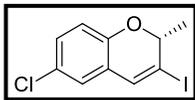
White solid; m.p. =119-120°C; Molecular formula: C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>OCl<sub>3</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI) calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>OCl<sub>3</sub>I: 359.8372, found: 359.8370.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 7.46 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ: 147.6 (C), 129.9 (2 x CH), 126.7 (C), 125.2 (C), 123.1 (C), 120.4 (C), 91.8 (C), 73.9 (CH<sub>2</sub>).

**B-2j) (R)-6-Chloro-3-iodo-2-methyl-2H-chromene**

Pale yellow oil; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI: 305.9308, found: 305.9306; Specific rotation ( $T = 25,8^{\circ}\text{C}$ ;  $c = 0,0108 \text{ g/mL}$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $[\alpha]_{\text{D}} = -109,50 \text{ deg}\cdot\text{cm}^3/\text{g}\cdot\text{dm}$ .

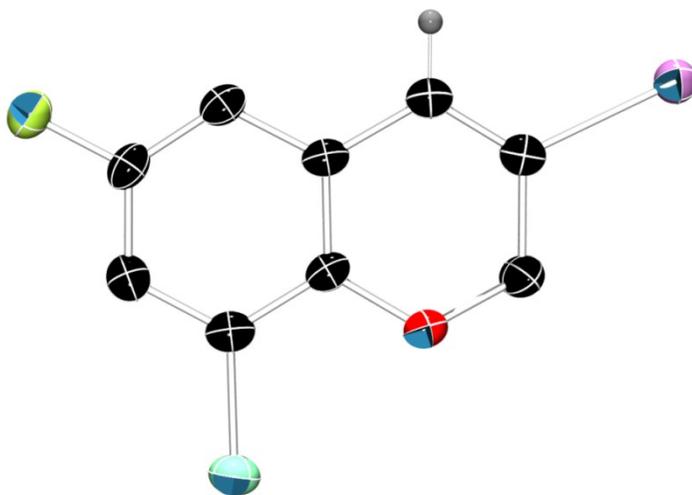


**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$ : 7.13 (dd,  $J = 8.6, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.07 (qd,  $J = 6.6, 0.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.48 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$ : 150.1 (C), 132.7 (CH), 129.6 (CH), 126.3 (C), 125.4 (CH), 124.4 (C), 118.3 (CH), 96.4 (C), 79.4 (CH), 19.1 (CH<sub>3</sub>).

### X-ray molecular structure for *B-2f*

CCDC 939930 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.cam.ac.uk/data_request/cif).

The most relevant crystal and refinement data for *8-chloro-6-fluoro-3-iodo-2H-chromene* is as follows:



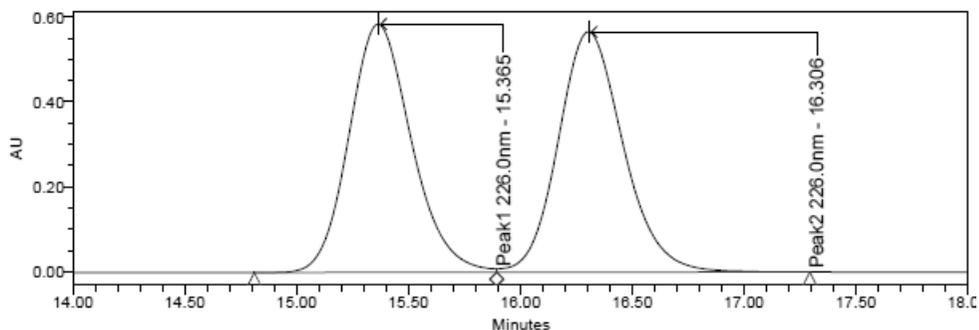
Empirical formula  $C_9H_5ClFIO$ ,  $M_r = 310.49$ ,  $T = 173 (2) \text{ K}$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , crystal system, space group: triclinic, 'P -1', unit cell dimensions:  $a = 4.3434 (3)$ ,  $b = 9.8103 (9)$ ,  $c = 11.5211 (10) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 111.092 (3)$ ,  $\beta = 91.559 (5)$ ,  $\gamma = 93.498 (5)^\circ$ ,  $V = 456.53 (7) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{calcd}} = 2.259 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 3.767 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 292$  crystal size:  $0.45 \times 0.30 \times 0.10 \text{ mm}$ ,  $\theta$  range data collection:  $4.17 - 27.48^\circ$ , index ranges:  $-5 \leq h \leq 5$ ,  $-12 \leq k \leq 11$ ,  $-0 \leq l \leq 14$ , reflections collected/unique =  $2071/2071$  [ $R_{\text{int}} = 0.0000$ ], completeness to  $2\theta = 27.48$  (98.4 %), absorption correction: semi-empirical from equivalents, max. and min. transmission =  $0.7103$  and  $0.1494$ , refinement method: full matrix least-squares on  $F^2$ , data/restraints/parameters =  $2071/0/118$ , goodness-of-fit on  $F^2 = 1.058$ , final  $R$  indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:  $R1 = 0.0336$ ,  $wR2 = 0.0855$ ,  $R$  indices (all data):  $R1 = 0.0389$ ,  $wR2 = 0.0879$ ; largest difference peak and hole =  $0.896$  and  $-1.021 \text{ e \AA}^{-3}$ .

## HPLC chromatograms for *B-1j* and *B-2j*

The compound (*R*)-*B-1j* was obtained from commercially available (*S*)-3-butyn-2-ol using standard Mitsunobu-type chemistry, which is known to yield the desired aryl-substituted ether arising from clean inversion of configuration.

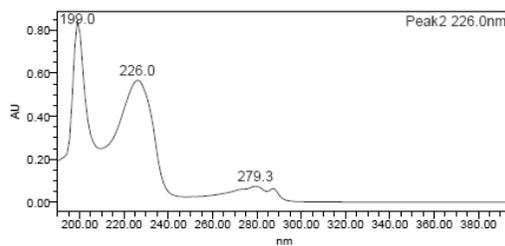
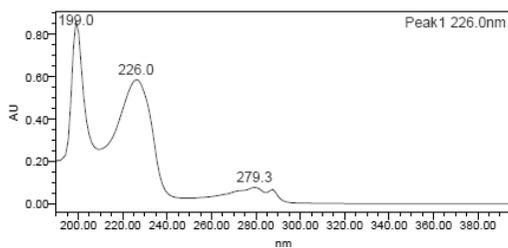
### HPLC chromatogram for (*R*)-1-chloro-4-((4-iodobut-3-yn-2-yl)oxy)benzene (*B-1j*)

CHIRALCEL OD-H: *n*-Hexane: Isopropanol; 99:1; Flow 0.4 ml/min;  $\lambda = 226.0$  nm.

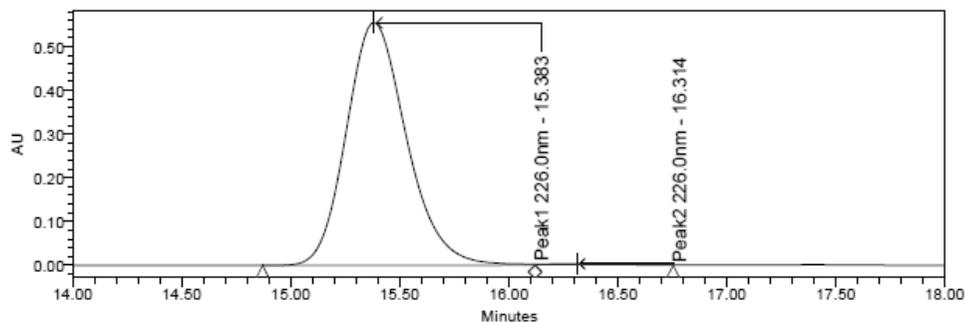


Peak Results					
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 226.0nm	15.365	11381765	586015	49.82
2	Peak2 226.0nm	16.306	11462488	567378	50.18

Chromatogram for racemic *B-1j*  
and peak results



UV spectra at retention times 15,365 and 16,306 respectively

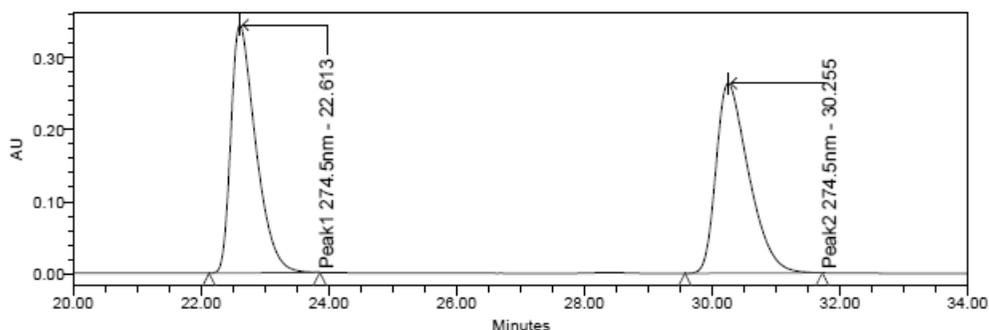


Peak Results					
	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 226.0nm	15.383	10666512	555485	99.37
2	Peak2 226.0nm	16.314	67968	3173	0.63

Chromatogram for non-racemic *B-1j*  
and peak results

## HPLC chromatogram for (R)-6-chloro-3-iodo-2-methyl-2H-chromene (B-2j)

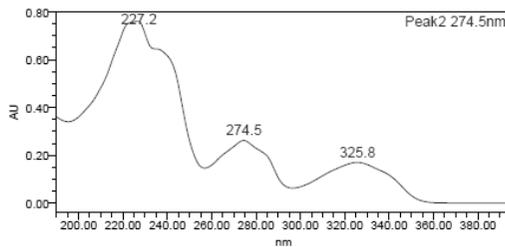
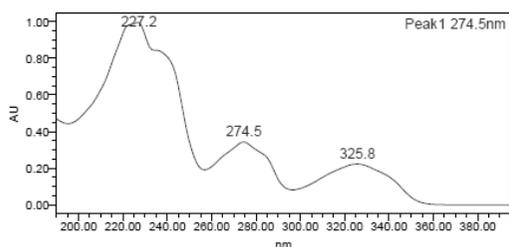
CHIRALCEL OD-H; n-Hexane; 100; Flow 0,6 ml/min;  $\lambda = 274,5 \text{ nm}$



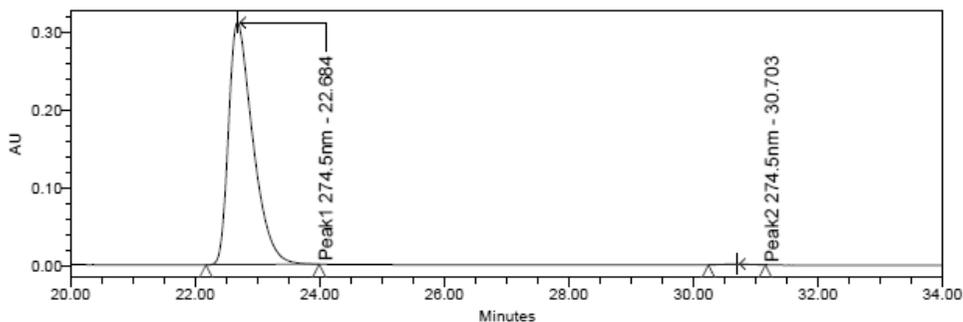
Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 274.5nm	22.613	9288718	343388	49.88
2	Peak2 274.5nm	30.255	9334772	262805	50.12

Chromatogram for racemic **B-2j**  
and peak results



UV spectra at retention times 22,613 and 30,255 respectively



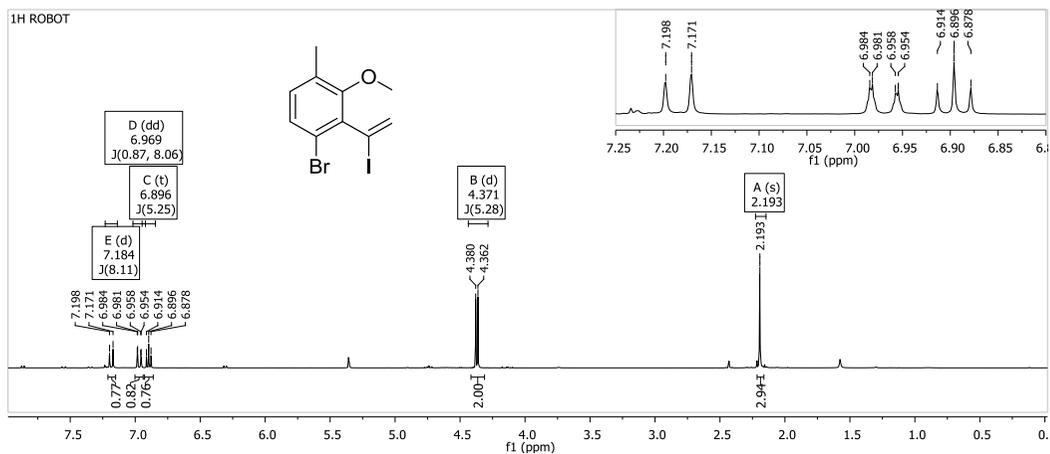
Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Peak1 274.5nm	22.684	8421813	311024	99.56
2	Peak2 274.5nm	30.703	37201	1307	0.44

Chromatogram for (R)-**B-2j**  
and peak results

Structural assignment for compounds **B-3**

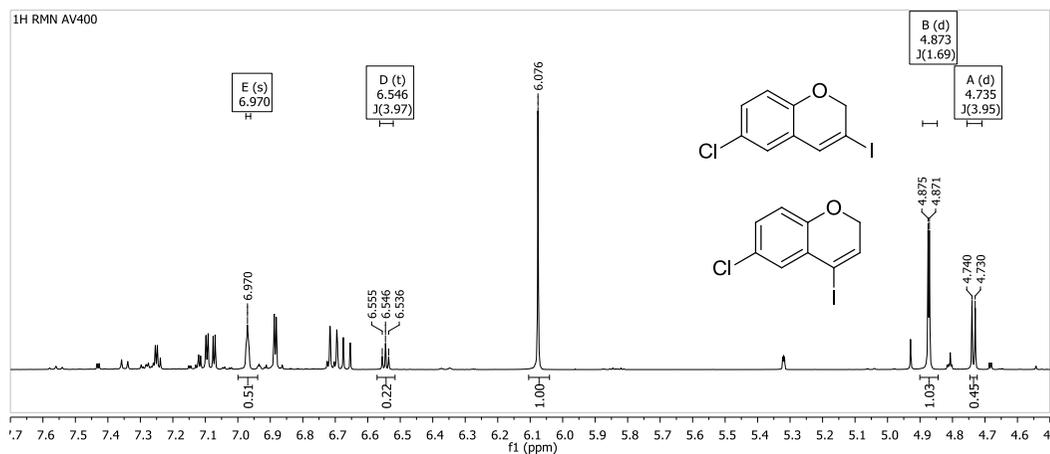
The products **B-3** are formed as minor components from the gold-catalyzed cyclization reactions of the starting **B-1**. Although in general compounds **B-3** were not isolated from crude reaction mixtures containing compounds **B-2** as the major regioisomers, some of them were isolated. Thus, below is shown the  $^1\text{H}$  NMR spectrum for compound **B-3h**, which was separable from **B-2h**.



The signals at  $\delta$ : 4.34 and 6.87 ppm are characteristic for the presence of compounds **B-3**. They always show coupling constants in the range of 4.5 Hz (higher values than those associated to compounds **B-2**) and lower chemical shifts than the corresponding signals in compounds **B-2**.

On this basis, regioisomeric ratios were determined from crude reaction mixtures upon inspection by  $^1\text{H}$  NMR. A representative case is discussed in the next paragraph.

The given  $^1\text{H}$  NMR corresponds to the reaction depicted in Table B-1 for entry 9. It is possible to clearly distinguish and assign the signals for the allylic hydrogens of **B-2a** ( $\delta = 4.88$  ppm;  $J = 1.67$  Hz) and **B-3a** ( $\delta = 4.75$  ppm;  $J = 3.98$  Hz); and also for the vinylic hydrogen of **B-2a** ( $\delta = 6.98$  ppm; broad singlet) and **B-3a** ( $\delta = 6.56$  ppm;  $J = 3.97$  Hz).



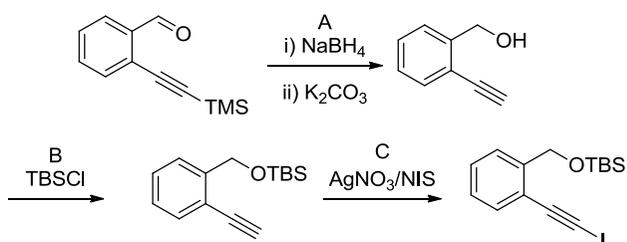
## Angew. Chem., Int. Ed. 2015, 54, 3052

### General information

All the reactions were carried out using oven dried glassware under nitrogen (99,99%) or argon (99,999%) atmosphere. 1,2-Dichloroethane was distilled before used from calcium hydride. Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230–400) mesh. The solvents used in flash chromatography, hexane, ethyl acetate and triethylamine, were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Cyclization reactions were performed in a RR98030 12 place Carousel Reaction Station™ from Radleys Discovery Technologies, equipped with gas-tight threaded caps with a valve, cooling reflux head system, and digital temperature controller. All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification unless otherwise noted. <sup>1</sup>H NMR (300, 400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (75.5, 100 MHz) spectra were measured in CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> at room temperature on a Bruker DPX-300, or Bruker AVANCE-300 MHz and 400 MHz instruments, with CHCl<sub>3</sub> (δ = 7.26, <sup>1</sup>H NMR; δ = 77.16, <sup>13</sup>C NMR), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (δ = 5.33, <sup>1</sup>H NMR; δ = 54.84, <sup>13</sup>C NMR) or C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (δ = 7.16, <sup>1</sup>H NMR; δ = 128.06, <sup>13</sup>C NMR) as internal standards. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet), coupling constants (*J* in Hz) and integration. Carbon multiplicities were assigned by DEPT and HSQC techniques. Melting points (mp) were measured on a Büchi–Totoli apparatus and are uncorrected.

### Synthesis of starting materials

#### A-1a) *tert*-butyl((2-(iodoethynyl)benzyl)oxy)dimethylsilane



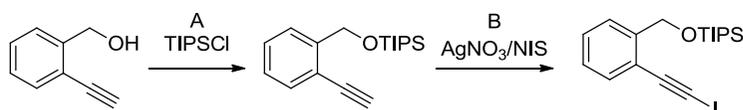
A. Commercially available 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (50 mmol; 10.1 g) is dissolved in MeOH (250 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium borohydride (50 mmol, 1.9 g) is added in portions over 30 minutes while vigorously stirring. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and when the starting material has completely disappeared potassium carbonate (500 mmol, 6.9 g) is added. The reaction is stirred vigorously at room temperature and followed by TLC (Hex:AcOEt, 5:1) until the second spot has also disappeared. The reaction mixture is concentrated in vacuum down to 20–25 ml and the resulting mixture is dissolved with ethyl acetate (100 ml) and washed with brine

(4x25 ml). The combined organic layers are dried with sodium sulfate and solvents are evaporated providing (2-ethynylphenyl) methanol (84 % yield) pure enough for the next step.

B. (2-ethynylphenyl)methanol (5 mmol, 0.66 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dimethyl formamide (20 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (7 mmol, 1.06 g) and imidazole (12.5 mmol, 0.85 g) are added and the ice bath is removed after 5 minutes. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, ammonium chloride (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Brine (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 15 ml). The combined organic layers are washed with brine (5x15 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing the desired product (79% yield).

C. *tert*-butyl((2-ethynylbenzyl)oxy)dimethylsilane (2 mmol, 0.493 g) is dissolved in acetone (10 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.2 mmol, 0.034 g) and *N*-iodosuccinimide (2.3 mmol, 0.52 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (5 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing *tert*-butyl((2-(iodoethynyl) benzyl)oxy) dimethylsilane (**A-1a**) as a yellowish oil (76% yield).

### **A-1b) ((2-(iodoethynyl)benzyl)oxy)triisopropylsilane**

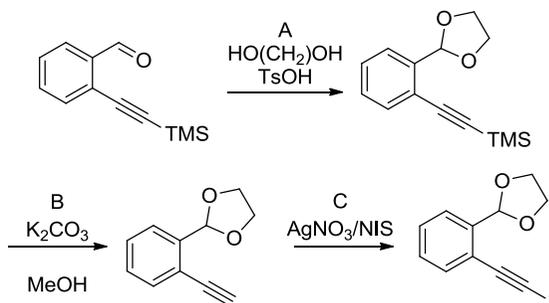


A. (2-ethynylphenyl)methanol (5 mmol, 0.66 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dimethyl formamide (20 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Chloro triisopropylsilane (7 mmol, 1.5 ml) and imidazole (12.5 mmol, 0.85 g) are added and the ice bath is removed after 5 minutes. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, ammonium chloride (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Brine (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 15 ml). The combined organic layers are washed with brine (5x15 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing the desired product (96% yield).

B. ((2-ethynylbenzyl)oxy)triisopropylsilane (2 mmol, 0.577 g) is dissolved in acetone (10 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.2 mmol, 0.034 g) and *N*-iodosuccinimide (2.3 mmol, 0.52 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (5 ml). The crude mixture is filtered through a

celite pud with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing ((2-(iodoethynyl)benzyl)oxy)triisopropylsilane (**A-1b**) as a yellowish oil (83% yield).

### **A-1c** 2-(2-(iodoethynyl)phenyl)-1,3-dioxolane

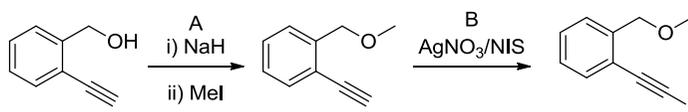


A. Commercially available 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (5 mmol; 1.01 g) is placed in a two necked flask under nitrogen atmosphere equipped with a Dean-Stark and a condenser. It is dissolved in dry toluene (50 ml) and ethylene glycol (20 mmol, 1.12 ml) and *p*-toluenesulphonic acid (0.05 mmol, 0.01 g) are added. The reaction is heated to reflux and stirred overnight. After cooling it to room temperature, solvents are evaporated and the crude material is ready for the next step.

B. ((2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (5 mmol, 1.23 g) is dissolved in methanol (25 ml) and potassium carbonate is added (5 mmol, 0.69 g). The reaction is vigorously stirred and followed by TLC. When the starting material has completely disappeared, the reaction is concentrated in vacuum (until approx. 10 ml) diluted with ethyl acetate (20 ml) and the organic layer is washed with brine (3x 10 ml). Solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1) (76% yield for steps A+B).

C. 2-(2-ethynylphenyl)-1,3-dioxolane (3.8 mmol, 0.66 g) is dissolved in acetone (19 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.38 mmol, 0.065 g) and *N*-iodosuccinimide (4.37 mmol, 0.983 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (10 ml). The crude mixture is filtered through a celite pud with ethyl acetate as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1) providing 2-(2-(iodoethynyl)phenyl)-1,3-dioxolane (**A-1c**) as a white solid (82% yield).

### **A-1d** 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene

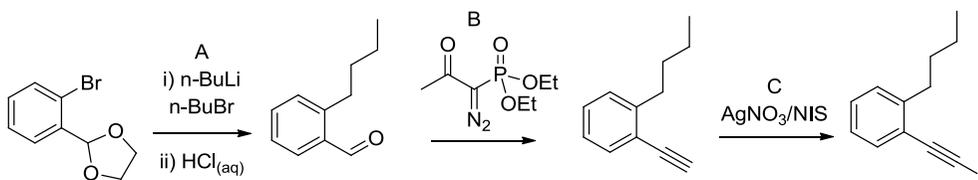


A. (2-ethynylphenyl)methanol (10 mmol, 1.32 g) is placed in a two necked flask under

argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (50 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium hydride (11 mmol, 0.26 g) is carefully added while vigorously stirring and the ice bath is removed after 5 minutes. 15 minutes later iodomethane (30 mmol, 1.87 ml) is added and the reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, water (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Aqueous saturated ammonium chloride (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 20 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x20 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing the desired product (80% yield).

B. 1-ethynyl-2-(methoxymethyl)benzene (8 mmol, 1.17 g) is dissolved in acetone (40 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.8 mmol, 0.13 g) and N-iodosuccinimide (9.2 mmol, 2.07 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (20 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene (**A-1d**) as a white solid (87% yield).

### **A-1e) 1-butyl-2-(iodoethynyl)benzene**



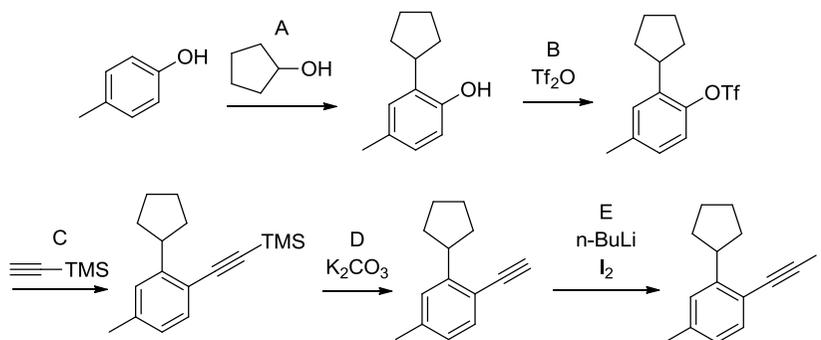
A. Commercially available 2-bromobenzaldehyde ethylene acetal (15 mmol, 2.24 g) is placed in a schlenk flask under argon, dissolved in dry diethyl ether (30 ml) and cooled to -60 °C. *n*-Butyl lithium (16.5 mmol, 10.31 ml) is added dropwise and the reaction is stirred during 1 hour. Still at -60 °C, a solution of *n*-butyl bromide (19.5 mmol, 2.09 ml) in tetrahydrofuran (20ml) is added through a dropping funnel and the -60 °C bath is removed. After 4 hours at room temperature the reaction is quenched cautiously with 1M hydrochloric acid (20 ml) and vigorously stirred. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the reaction ends, brine (20 ml) is added and the organic layer is washed with more brine (2x10 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 20:1) providing the desired product (58% yield).

B. 2-butylbenzaldehyde (3 mmol, 0.490 g) is dissolved in dry methanol (45 ml), diethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (3.6 mmol, 0.793 g) and potassium carbonate (3 mmol, 0.829 g) are added. After 10 hours the reaction is diluted with diethyl ether (30 ml) and the organic layer is washed with (5%) sodium hydrogencarbonate (3x30 ml), dried with sodium sulfate and organic solvents are evaporated. The reaction product is purified by flash

chromatography (Hex) providing 1-butyl-2-ethynylbenzene as a colourless oil (59% yield).

C. 1-butyl-2-ethynylbenzene (1.77 mmol, 0.281 g) is dissolved in acetone (8.85 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.18 mmol, 0.031 g) and *N*-iodosuccinimide (2.04 mmol, 0.46 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (4 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex) providing 1-butyl-2-(iodoethynyl)benzene (**A-1e**) as a yellowish oil (81% yield).

### A-1f) 2-cyclopentyl-1-(iodoethynyl)-4-methylbenzene



A. Commercially available *p*-cresol (50 mmol, 5.25 ml) is mixed with cyclopentanol (100 mmol, 9.07 ml) and (85%) orthophosphoric acid (25 ml) and heated at 100°C overnight. After cooling at room temperature, the reaction is diluted with water (100 ml) and extracted with diethyl ether (3x50 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x30 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. The crude product is used in the next step without further purification.

B. 2-cyclopentyl-4-methylphenol (10 mmol, 1.76 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dichloromethane (30 ml) and cooled to 0°C in an ice bath. Then, first pyridine (15 mmol, 1.21 ml) and then trifluoromethanesulfonic anhydride (12 mmol, 2.02 ml) are added dropwise. The ice bath is removed and the reaction followed by TLC. After finished, the reaction is quenched with water (10 ml). The reaction is diluted with ethyl acetate (30 ml) and the organic layer is washed with (1M) hydrochloric acid (3x15 ml), dried with sodium sulfate and organic solvents are evaporated. The reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing 2-cyclopentyl-4-methyl phenyl trifluoromethanesulfonate as a colourless oil (95% yield).

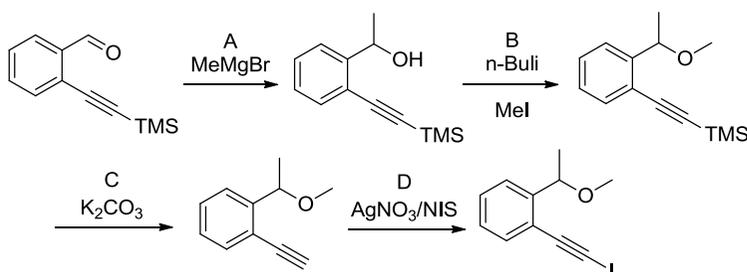
C. 2-cyclopentyl-4-methylphenyl trifluoromethanesulfonate (5 mmol, 1.54 g) is dissolved in dry dimethylformamide (5 ml) in a schlenk flask under argon atmosphere. Bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.25 mmol, 0.175 g), triethylamine (12.5 mmol, 1.73 ml) and trimethylsilyl acetylene (15 mmol, 2.12 ml) are consecutively added and the mixture is heated at 100°C overnight and followed by GC-MS. The crude product is

diluted with brine (5 ml) and filtered through a celite/silica gel pad with hexane as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex) providing ((2-cyclopentyl-4-methylphenyl)ethynyl)trimethylsilane among other unidentified compounds.

D. ((2-cyclopentyl-4-methylphenyl)ethynyl)trimethylsilane (aprox. 5 mmol, crude from step C) is dissolved in methanol (25 ml) and potassium carbonate is added (5 mmol, 0.69 g). The reaction is vigorously stirred and followed by TLC. When evolution has finished, the reaction is concentrated in vacuum (until aprox. 10 ml) diluted with hexanes (20 ml) and the organic layer is washed with brine (3x 10 ml). Solvents are evaporated and the reaction product is purified first by flash chromatography (Hex) and finally by distillation at reduced pressure in a Kugelroth oven (41% yield for steps C+D).

E. 2-cyclopentyl-1-ethynyl-4-methylbenzene (2.05 mmol, 0.378 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (4 ml) in a schlenk flask under argon atmosphere and cooled to -78°C. *n*-Butyl lithium (1.88 mmol, 1.18 ml) is added dropwise and 5 minutes later a solution of iodine (3.08 mmol, 0.780 g) in tetrahydrofuran (3 ml) is added. After 30 minutes the bath is removed and the reaction is allowed to warm up to room temperature. After 1 hour the reaction is quenched with water (5 ml) and diluted with ethyl ether (10 ml). The organic layer is washed with (5%) sodium thiosulfate solution (2x10 ml) and brine (10 ml) and dried with sodium sulfate. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex) providing 2-cyclopentyl-1-(iodoethynyl)-4-methylbenzene (**A-1f**) as a yellowish oil (82% yield).

### **A-1g) 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl)benzene**



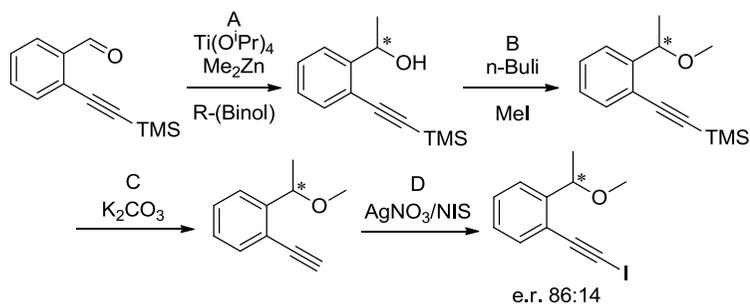
A. Commercially available 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (4 mmol; 0.809 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (20 ml) in a schlenk flask under argon atmosphere. It is cooled to 0°C in an ice bath and methylmagnesium bromide (6 mmol, 2 ml) is added dropwise. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and when the starting material has completely disappeared the reaction is quenched with saturated ammoniumchloride (10 ml), diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with brine (2x15 ml). The combined organic layers are dried with sodium sulfate and solvents are evaporated providing 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethanol. The final product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1) (89 % yield).

B. 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethanol (3.56 mmol, 0.777 g) is placed in a schlenk flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (14 ml) and cooled to -78 °C. *n*-Butyl Lithium (3.56 mmol, 2.23 ml) is carefully added and 5 minutes later iodomethane (10.68 mmol, 0.66 ml) is added and the reaction is allowed to warm up to room temperature and followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). After 72 hours, water (10 ml) is added and the mixture is diluted with ethyl acetate (15 ml). The organic layer is washed with saturated ammonium chloride (10 ml) and brine (10 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1 to 10:1) providing the desired product (61% yield) and recovering part of the starting material (20%).

C. ((2-(1-methoxyethyl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (2.17 mmol, , 0.504 g) is dissolved in methanol (10 ml) and potassium carbonate is added (2.17 mmol, 0.30 g). The reaction is vigorously stirred and followed by TLC. When evolution has finished, the reaction is concentrated in vacuum (until aprox. 5 ml) diluted with ethyl ether (15 ml) and the organic layer is washed with brine (3x 10 ml). Solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) (85% yield).

D. 1-ethynyl-2-(1-methoxyethyl)benzene (1.85 mmol, 0.296 g) is dissolved in acetone (9.25 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.18 mmol, 0.030 g) and *N*-iodosuccinimide (2.13 mmol, 0.48 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (4 ml). The crude mixture is filtered through a celite pud with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl)benzene (**A-1g**) as a white solid (77% yield).

**A-1g\*) Enantiomerically enriched 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl)benzene**



A. Titanium tetraisopropoxide (3.6 mmol, 1.07 ml) is dissolved in dry toluene (15 ml) in a schlenk flask under argon atmosphere, at room temperature. *R*-1,1'-Bi(2-naphthol) (0.6 mmol, 0.172 g) is added and the mixture is cooled to 0°C. After 10 minutes, 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (3 mmol, 0.607 g) and dimethylzinc solution (9 mmol, 7.5 ml) are added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and carefully

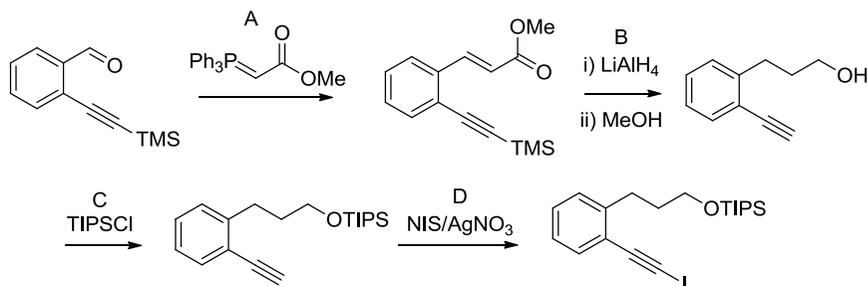
quenched with water (5 ml). The crude is filtered through a celite pad with ethyl acetate and the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 20:1 to 10:1) providing 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethanol with *e.r.* 86:14 (79% yield).

B. 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethanol (2.38 mmol, 0.519 g) is placed in a schlenk flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (12 ml) and cooled to -78 °C. *n*-Butyl Lithium (2.62 mmol, 1.66 ml) is carefully added and 5 minutes later iodomethane (7.14 mmol, 0.44 ml) is added and the reaction is allowed to warm up to room temperature and followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). After 72 hours, water (10 ml) is added and the mixture is diluted with ethyl acetate (15 ml). The organic layer is washed with saturated ammonium chloride (10 ml) and brine (10 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1 to 10:1) providing the desired product (57% yield) and recovering part of the starting material (20%).

C. ((2-(1-methoxyethyl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (1.37 mmol, 0.318 g) is dissolved in methanol (7 ml) and potassium carbonate is added (1.37 mmol, 0.19 g). The reaction is vigorously stirred and followed by TLC. When evolution has finished, the reaction is concentrated in vacuum (until approx. 3 ml) diluted with ethyl ether (15 ml) and the organic layer is washed with brine (3x 10 ml). Solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) (93% yield).

D. 1-ethynyl-2-(1-methoxyethyl)benzene (1.27 mmol, 0.203 g) is dissolved in acetone (6 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.13 mmol, 0.022 g) and *N*-iodosuccinimide (1.46 mmol, 0.33 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (4 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl) benzene (**A-1g\***) as a white solid (80% yield).

### **A-1h) (3-(2-(iodoethynyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane**



A. Commercially available 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (15 mmol; 3.03 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (30 ml) in a two necked flask under argon atmosphere, methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (19.5 mmol, 6.52 g) is added and the mixture is refluxed overnight. The reaction is cooled to room temperature, solvents are removed and

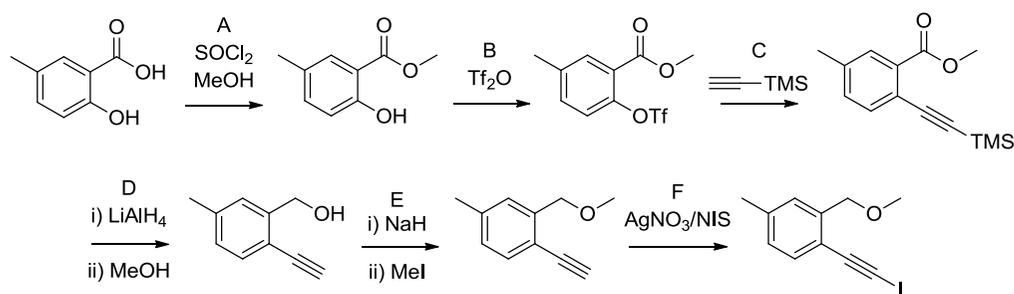
the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 20:1 to 10:1) (69% yield).

B. A suspension of lithium aluminum hydride (20.7 mmol, 0.79 g) in dry ethyl ether (30 ml) is prepared in a two necked flask under argon atmosphere. The suspension is cooled to 0°C and a solution of methyl 3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)acrylate (10.35 mmol, 2.67 g) in tetrahydrofuran (10 ml) is added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and quenched with MeOH (30 ml). The new process is also monitored by TLC (Hex:AcOEt, 5:1) and when it finishes, water (20 ml) is added and the reaction mixture is filtered through a celite pad with ethyl acetate. The final product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 5:1 to 2:1) providing 3-(2-ethynylphenyl)propan-1-ol (58% yield).

C. 3-(2-ethynylphenyl)propan-1-ol (2.5 mmol, 0.401 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dimethyl formamide (10 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Chloro triisopropylsilane (3.5 mmol, 0.75 ml) and imidazole (6.25 mmol, 0.43 g) are added and the ice bath is removed after 5 minutes. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 5:1). When the starting material is finished, ammonium chloride (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Brine (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 15 ml). The combined organic layers are washed with brine (5x15 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing the desired product (56% yield).

D. (3-(2-ethynylphenyl)propoxy)triisopropylsilane (1.4 mmol, 0.442 g) is dissolved in acetone (7 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.14 mmol, 0.024 g) and *N*-iodosuccinimide (1.61 mmol, 0.36 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (5 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing (3-(2-(iodoethynyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (**A-1h**) as a yellowish oil (94% yield).

### **A-1i) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene**



A. Commercially available 5-methylsalicylic acid (30 mmol, 4.56 g) is placed in a two necked flask and dissolved in dry methanol (150 ml). Freshly distilled thionyl chloride (33 mmol, 2.39 ml) is added and the reaction is refluxed for one week. The reaction mixture is

cooled to room temperature, concentrated in vacuum (until 30 ml) and diluted with ethyl ether (100 ml). The organic layer is washed with aqueous saturated sodium hydrogencarbonate (3x30 ml), brine (30 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated providing methyl 5-methylsalicylate (92% yield), which needs no further purification.

B. Methyl 5-methylsalicylate (15 mmol, 2.49 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dichloromethane (30 ml) and cooled to 0°C in an ice bath. Then, first pyridine (22.5 mmol, 1.82 ml) and then trifluoromethanesulfonic anhydride (21 mmol, 3.53 ml) are added dropwise. The ice bath is removed and the reaction followed by TLC. After finished, the reaction is quenched with water (10 ml). The reaction is diluted with ethyl acetate (30 ml) and the organic layer is washed with (1M) hydrochloric acid (3x15 ml), dried with sodium sulfate and organic solvents are evaporated. The reaction product needs no further purification (96% yield).

C. Bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.27 mmol, 0.19 g) and copper(I) iodide (0.40 mmol, 0.08 g) are placed in a two necked flask and dissolved in a mixture of dimethylformamide (38.5 ml) and triethylamine (15.4 ml). The solution is degassed and methyl 5-methyl-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzoate (14.43 mmol, 4.30 g) and trimethylsilyl acetylene (28.85 mmol, 3.59 ml) are added. The reaction is heated to 110°C overnight, cooled to room temperature and quenched with brine. The reaction mixture is filtered through a celite/silica gel pad with ethyl acetate (50 ml) and washed with brine (3x30 ml). The organic layer is dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. The product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 30:1) (55% yield).

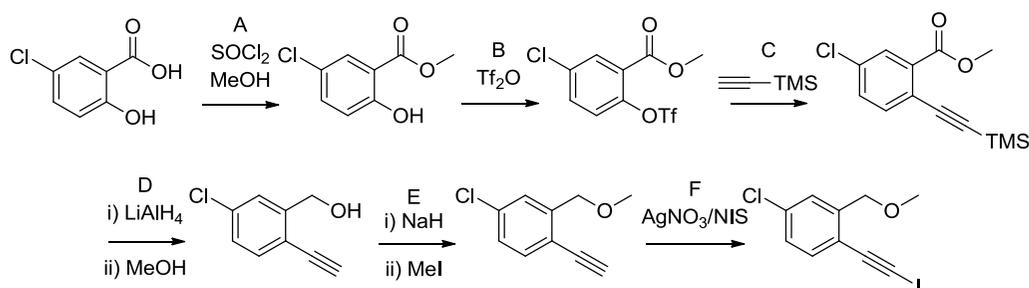
D. A suspension of lithium aluminum hydride (15.8 mmol, 0.60 g) in dry ethyl ether (30 ml) is prepared in a two necked flask under argon atmosphere. The suspension is cooled to 0°C and a solution of methyl 5-methyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (7.91 mmol, 1.95 g) in tetrahydrofuran (20 ml) is added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and quenched with MeOH (30 ml). The new process is also monitored by TLC (Hex:AcOEt, 5:1) and when it finishes, water (20 ml) is added and the reaction mixture is filtered through a celite pad with ethyl acetate. The final product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1 to 5:1) providing (2-ethynyl-5-methylphenyl)methanol (83% yield).

E. (2-ethynyl-5-methylphenyl)methanol (2.5 mmol, 0.365 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (12.5 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium hydride (2.75 mmol, 0.066 g) is carefully added while vigorously stirring and the ice bath is removed after 5 minutes. 15 minutes later iodomethane (7.5 mmol, 0.47 ml) is added and the reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, water (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Aqueous saturated ammonium chloride (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 20 ml). The combined organic layers are washed with brine

(2x20 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing the desired product (74% yield).

F. 1-ethynyl-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene (1.84 mmol, 0.295 g) is dissolved in acetone (9.2 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.18 mmol, 0.030 g) and *N*-iodosuccinimide (2.11 mmol, 0.475 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (20 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene (**A-1i**) as a white solid (88% yield).

### **A-1j) 4-chloro-1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene**



A. Commercially available 5-chlorosalicylic acid (30 mmol, 5.18 g) is placed in a two necked flask and dissolved in dry methanol (150 ml). Freshly distilled thionyl chloride (33 mmol, 2.39 ml) is added and the reaction is refluxed for one week. The reaction mixture is cooled to room temperature, concentrated in vacuum (until 30 ml) and diluted with ethyl ether (100 ml). The organic layer is washed with aqueous saturated sodium hydrogencarbonate (3x30 ml), brine (30 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated providing methyl 5-methylsalicylate (94% yield), which needs no further purification.

B. Methyl 5-chlorosalicylate (14 mmol, 2.62 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dichloromethane (30 ml) and cooled to 0°C in an ice bath. Then, first pyridine (22.5 mmol, 1.82 ml) and then trifluoromethanesulfonic anhydride (21 mmol, 3.53 ml) are added dropwise. The ice bath is removed and the reaction followed by TLC. After finished, the reaction is quenched with water (10 ml). The reaction is diluted with ethyl acetate (30 ml) and the organic layer is washed with (1M) hydrochloric acid (3x15 ml), dried with sodium sulfate and organic solvents are evaporated. The reaction product needs no further purification (96% yield).

C. Bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.27 mmol, 0.19 g) and copper(I) iodide (0.40 mmol, 0.08 g) are placed in a two necked flask and dissolved in a mixture of dimethylformamide (38.5 ml) and triethylamine (15.4 ml). The solution is degassed and methyl 5-chloro-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzoate (13.46 mmol, 4.29 g) and

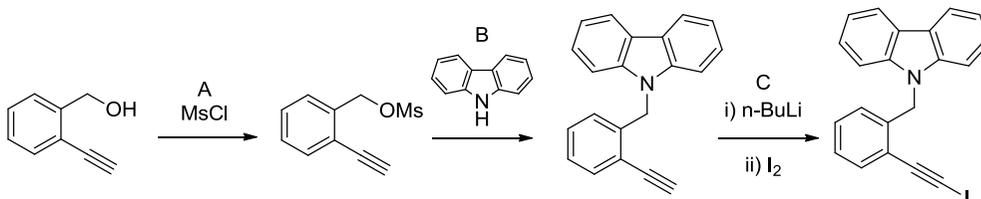
trimethylsilyl acetylene (26.92mmol, 3.35 ml) are added. The reaction is heated to 110°C overnight, cooled to room temperature and quenched with brine. The reaction mixture is filtered through a celite/silica gel pud with ethyl acetate(50 ml) and washed with brine (3x30 ml). The organic layer is dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. The product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 30:1) (81% yield).

D. A suspension of lithium aluminum hydride (10 mmol, 0.38 g) in dry ethyl ether (20 ml) is prepared in a two necked flask under argon atmosphere. The suspension is cooled to 0°C and a solution of methyl methyl 5-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (5 mmol, 1.33 g) in tetrahydrofuran (20 ml) is added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and quenched with MeOH (30 ml). The new process is also monitored by TLC (Hex:AcOEt, 5:1) and when it finishes, water (20 ml) is added and the reaction mixture is filtered through a celite pud with ethyl acetate. The final product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1 to 5:1) providing (2-ethynyl-5-methylphenyl)methanol (89% yield).

E. (5-chloro-2-ethynylphenyl)methanol (2.5 mmol, 0.417 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (12.5 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium hydride (2.75 mmol, 0.066 g) is carefully added while vigorously stirring and the ice bath is removed after 5 minutes. 15 minutes later iodomethane (7.5 mmol, 0.47 ml) is added and the reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, water (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Aqueous saturated ammonium chloride (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 20 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x20 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing the desired product (84% yield).

F. 4-chloro-1-ethynyl-2-(methoxymethyl)benzene (2.11 mmol, 0.381 g) is dissolved in acetone (10.55 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.21 mmol, 0.036 g) and *N*-iodosuccinimide (2.43 mmol, 0.547 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (20 ml). The crude mixture is filtered through a celite pud with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene (**A-1j**) as a white solid (92% yield).

### **A-1k) 9-(2-(iodoethynyl)benzyl)-9H-carbazole**

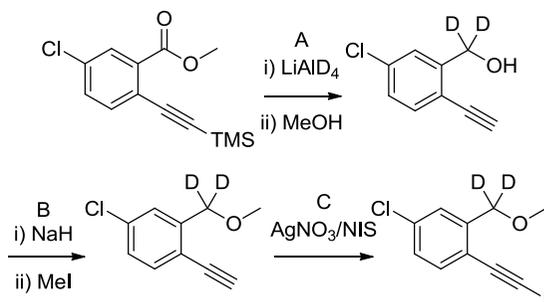


A. (2-ethynylphenyl)methanol (4 mmol, 0.54 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry dichloromethane (20 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Triethylamine (8 mmol, 1.13 ml) and methanesulfonyl chloride (4.4 mmol, 0.35 ml) are added and the ice bath is removed after 5 minutes. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 5:1). When the starting material is finished, ammonium chloride (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. The reaction is diluted with diethyl ether (20 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x15 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. The product is used in the next step without further purification.

B. Carbazole (6 mmol, 1.03 g) is placed in a schlenk flask under argon atmosphere, dissolved in tetrahydrofuran (12 ml) and cooled to 0°C in an ice bath. *n*-BuLi (6 mmol, 6.8 ml) is added carefully. The reaction is cooled to -78°C and a solution of 2-ethynylbenzyl methanesulfonate (4 mmol) in tetrahydrofuran (4 ml) is added dropwise. The reaction is allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction is quenched with water (10 ml), diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with brine (2x10 ml). The organic layer is dried with sodium sulfate, solvents are evaporated and the final product is isolated by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1 to 20:1) providing 9-(2-ethynylbenzyl)-9H-carbazole (41% yield for A+B).

C. 9-(2-ethynylbenzyl)-9H-carbazole (1.64 mmol, 0.461 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (2 ml) in a schlenk flask under argon atmosphere and cooled to -78°C. *n*-Butyl lithium (1.80 mmol, 1.13 ml) is added dropwise and 5 minutes later a solution of iodine (2.46 mmol, 0.624 g) in tetrahydrofuran (2.5 ml) is added. After 30 minutes the bath is removed and the reaction is allowed to warm up to room temperature. After 1 hour the reaction is quenched with water (5 ml) and diluted with ethyl ether (10 ml). The organic layer is washed with (5%) sodium thiosulfate solution (2x10 ml) and brine (10 ml) and dried with sodium sulfate. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing 9-(2-(iodoethynyl)benzyl)-9H-carbazole (**A-1k**) as a yellowish oil (89% yield).

#### **A-1l) 4-chloro-1-(iodoethynyl)-2-(dideuteromethoxymethyl)benzene**



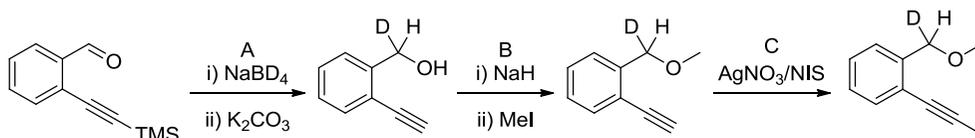
A. A suspension of lithium aluminum deuterio (2.5 mmol, 2.5 ml (1M)) in dry

tetrahydrofuran (10 ml) is prepared in a two necked flask under argon atmosphere. The suspension is cooled to 0°C and methyl 5-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (2.5 mmol, 0.667 g) is added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and quenched with MeOH (10 ml). The new process is also monitored by TLC (Hex: AcOEt, 5:1) and when it finishes, water (20 ml) is added and the reaction mixture is filtered through a celite pud with ethyl acetate. The final product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1 to 5:1) providing (2-ethynyl-5-methylphenyl)dideuteromethanol (95% yield).

B. (5-chloro-2-ethynylphenyl)dideuteromethanol (2.38 mmol, 0.402 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (12 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium hydride (2.62 mmol, 0.063 g) is carefully added while vigorously stirring and the ice bath is removed after 5 minutes. 15 minutes later iodomethane (7.14 mmol, 0.44 ml) is added and the reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, water (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Aqueous saturated ammonium chloride (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 20 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x20 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing the desired product (61% yield).

C. 4-chloro-1-ethynyl-2-(dideuteromethoxymethyl)benzene (1.45 mmol, 0.265 g) is dissolved in acetone (7.5 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.15 mmol, 0.025 g) and N-iodosuccinimide (1.67 mmol, 0.376 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (10 ml). The crude mixture is filtered through a celite pud with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene (**A-11**) as a white solid (56% yield).

#### **A-D-1b) 1-(iodoethynyl)-2-(deuteromethoxymethyl)benzene**



A. Commercially available 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (2 mmol; 0.404 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (4 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium borodeutero (1 mmol, 0.042 g) is added. The reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1) and when the starting material has completely disappeared the reaction is diluted with methanol (4 ml) and potassium carbonate (2 mmol, 0.28 g) is added. The reaction is stirred vigorously at room temperature and followed by TLC (Hex:AcOEt, 5:1) until the second spot has also disappeared. The reaction mixture is concentrated in vacuum down to 2-3 ml

and the resulting mixture is dissolved with ethyl acetate (10 ml) and washed with brine (3x10 ml). The organic layer is dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. The product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1) providing (2-ethynylphenyl)deuteromethanol (79 % yield).

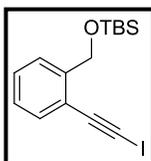
B. (2-ethynylphenyl)deuteromethanol (1.58 mmol, 0.210 g) is placed in a two necked flask under argon, dissolved in dry tetrahydrofuran (8 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath. Sodium hydride (1.74 mmol, 0.042 g) is carefully added while vigorously stirring and the ice bath is removed after 5 minutes. 15 minutes later iodomethane (4.47 mmol, 0.28 ml) is added and the reaction is followed by TLC (Hex:AcOEt, 10:1). When the starting material is finished, water (10 ml) is added and the mixture is vigorously stirred for 20 minutes. Aqueous saturated ammonium chloride (30 ml) is added and the reaction is extracted with diethyl ether (3x 20 ml). The combined organic layers are washed with brine (2x20 ml), dried with sodium sulfate and solvents are evaporated. Finally, the product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1) providing the desired product (61% yield).

C. 1-ethynyl-2-(deuteromethoxymethyl)benzene (0.96 mmol, 0.141 g) is dissolved in acetone (5 ml) and in the absence of light. Silver nitrate (0.10 mmol, 0.017 g) and *N*-iodosuccinimide (1.10 mmol, 0.25 g) are consecutively added. The reaction is stirred during 3 hours and quenched with brine (20 ml). The crude mixture is filtered through a celite pad with diethyl ether as solvent. Organic solvents are evaporated and the reaction product is purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1) providing 1-(iodoethynyl)-2-(deuteromethoxymethyl)benzene (**A-D-1b**) as a white solid (71% yield).

## Characterization data for starting materials

### A-1a) *tert*-butyl((2-(iodoethynyl)benzyl)oxy)dimethylsilane

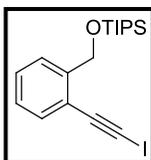
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>OSiI: 372.0406, found: 372.0404.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.57 (d, *J*=7.5, 1H), 7.43 (dd, *J*=7.7, 1.3, 1H), 7.38 (td, *J*=7.6, 1.3, 1H), 7.22 (td, *J*=7.5, 1.3, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.17 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 144.65(C), 133.00(CH), 129.38(CH), 126.85(CH), 126.44(CH), 120.75(C), 92.29(C), 63.52(CH<sub>2</sub>), 26.41(CH<sub>3</sub>), 18.84(C), 10.60(CI), -4.83(CH<sub>3</sub>).

### A-1b) ((2-(iodoethynyl)benzyl)oxy)triisopropylsilane

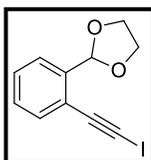
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>OSiI: 414.0876, found: 414.0872



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 18H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 144.57(C), 132.33(CH), 129.00(CH), 126.29(CH), 125.68(CH), 120.03(C), 91.79(C), 63.27(CH<sub>2</sub>), 18.06(CH<sub>3</sub>), 12.04(CH), 10.14(CI).

### A-1c) 2-(2-(iodoethynyl)phenyl)-1,3-dioxolane

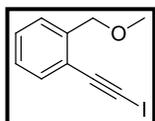
White solid; Melting point: 57-58°C; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>I: 299.9647, found: 299.9659



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.73 (dd, *J*=7.8, 1.3, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.7, 1.4, 1H), 7.09 (td, *J*=7.7, 1.3, 1H), 6.95 (td, *J*=7.6, 1.4, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.44 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 140.98(C), 133.47(CH), 128.70(CH), 128.65(CH), 126.43(CH), 123.02(C), 101.95(CH), 91.98(C), 65.23(CH<sub>2</sub>), 11.60(CI).

### A-1d) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene

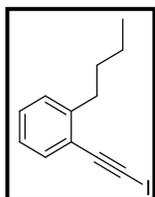
White solid; Melting point: 47-48°C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OI: 271.9698, found: 271.9707.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (td, *J*=7.6, 1.4, 1H), 7.25 (td, *J*=7.6, 1.2, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 141.10(C), 132.89(CH), 128.98(CH), 127.34(CH), 127.19(CH), 121.92(C), 91.92(C), 72.41(CH<sub>2</sub>), 58.62(CH<sub>3</sub>), 10.18(Cl).

### A-1e) 1-butyl-2-(iodoethynyl)benzene

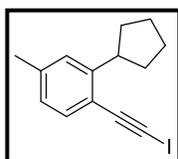
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I: 284.0062, found: 284.0041.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.43 (dd, *J*=7.6, 1.4, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.5, 1.4, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.9, 1.5, 1H), 7.15 (td, *J*=7.5, 1.5, 1H), 2.80 (d, *J*=7.7, 2H), 1.64 (tt, *J*=7.8, 6.5, 2H), 1.41 (h, *J*=7.3, 2H), 0.98 (t, *J*=7.4, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.07(C), 132.96(CH), 128.78(CH), 128.67(CH), 125.48(CH), 122.76(C), 93.19(C), 34.10(CH<sub>2</sub>), 32.88(CH<sub>2</sub>), 22.48(CH<sub>2</sub>), 14.01(CH<sub>3</sub>), 8.33(Cl).

### A-1f) 2-cyclopentyl-1-(iodoethynyl)-4-methylbenzene

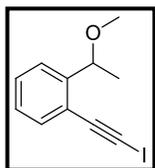
Colourless oil; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>I: 310.0219, found: 310.0221.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.43 (d, *J*=7.8, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (d, *J*=7.8, 1H), 3.70 (q, *J*=8.3, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 – 1.54 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 149.24(C), 138.95(C), 133.48(CH), 126.45(CH), 126.44(CH), 120.35(C), 93.88(C), 43.78(CH), 34.01(CH<sub>2</sub>), 25.83(CH<sub>2</sub>), 21.33(CH<sub>3</sub>), 8.45(Cl).

### A-1g) 1-(iodoethynyl)-2-(1-methoxyethyl)benzene

White solid; Melting point: 70-71°C; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI: 285.9855, found: 285.9843.

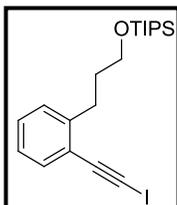


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.58 (dd, *J*=7.9, 1.2, 1H), 7.42 (dd, *J*=7.7, 0.9, 1H), 7.13 (td, *J*=7.7, 1.3, 1H), 6.94 (td, *J*=7.6, 1.3, 1H), 4.99 (q, *J*=6.4, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=6.4, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 147.72(C), 133.51(CH), 129.72(CH), 127.19(CH), 125.46(CH), 122.21(C),

92.69(C), 77.43(CH), 56.60(CH<sub>3</sub>), 23.49(CH<sub>3</sub>), 11.45(Cl).

### A-1h) 3-(2-(iodoethynyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane

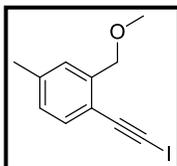
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>OSiI: 443.1262, found: 443.1260.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.45 (dd, *J*=7.7, 1.2, 1H), 7.14 (d, *J*=7.7, 1H), 7.05 (td, *J*=7.5, 1.5, 1H), 6.92 (td, *J*=7.5, 1.3, 2H), 3.73 (t, *J*=6.3, 2H), 3.02 (t, *J*=7.8, 2H), 1.99 (dtdd, *J*=9.5, 7.6, 6.9, 5.5, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 21H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 145.48(C), 133.25(CH), 128.81(CH), 128.79(CH), 125.70(CH), 123.15(C), 93.30(C), 62.83(CH<sub>2</sub>), 33.89(CH<sub>2</sub>), 30.99(CH<sub>2</sub>), 18.13(CH<sub>3</sub>), 12.14(CH), 9.65(Cl).

### A-1i) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)-4-methylbenzene

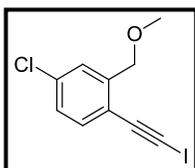
White solid; Melting point: 49-50°C; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI: 285.9855, found: 285.9869.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.9, 1H), 6.77 (dd, *J*=7.8, 1.0, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 142.12(C), 139.41(C), 133.18(CH), 128.34(CH), 128.11(CH), 119.29(C), 92.83(C), 72.62(CH<sub>2</sub>), 58.34(CH<sub>3</sub>), 21.55(CH<sub>3</sub>), 10.27(Cl).

### A-1j) 4-chloro-1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene

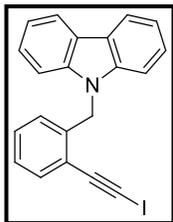
White solid; Melting point: 104-105°C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI: 305.9308, found: 305.9317.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.64 (d, *J*=2.1, 1H), 7.06 (d, *J*=8.3, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.3, 2.1, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.10 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 144.27(C), 135.61(C), 134.29(CH), 127.50(CH), 127.44(CH), 120.07(C), 91.41(C), 71.86(CH<sub>2</sub>), 58.38(CH<sub>3</sub>), 12.96(Cl).

### A-1k) 9-(2-(iodoethynyl)benzyl)-9H-carbazole

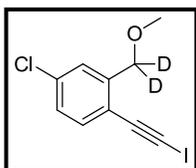
White solid; Melting point: 192-193°C (decomp.); Molecular formula: C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI: 407.0171, found: 407.0172.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 8.18 (dd, *J*=6.7, 1.7, 2H), 7.42 (dd, *J*=7.7, 1.1, 1H), 7.34 (pd, *J*=7.2, 1.4, 4H), 7.05 (dd, *J*=7.0, 1.3, 2H), 6.79 (dd, *J*=7.6, 1.0, 1H), 6.57 (td, *J*=7.7, 1.3, 1H), 6.46 (d, *J*=7.4, 1H), 5.39 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 140.81(C), 140.19(C), 133.04(CH), 129.38(CH), 126.85(CH), 126.02(CH), 125.61(CH), 123.34(C), 121.39(C), 120.43(CH), 119.48(CH), 109.05(CH), 92.03(C), 44.74(CH<sub>2</sub>), 13.10(CI).

### A-1l) 4-chloro-1-(iodoethynyl)-2-(dideuteromethoxymethyl)benzene

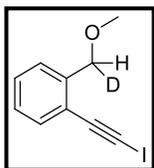
White solid; Melting point: 110-111°C; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>D<sub>2</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>D<sub>2</sub>OClI: 307.9493, found: 307.9423.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.64 (d, *J*=2.1, 1H), 7.06 (d, *J*=8.3, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.2, 2.2, 1H), 3.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 143.74(C), 135.20(C), 133.91(CH), 127.18(CH), 127.10(CH), 119.77(C), 91.02(C), 57.91(CH<sub>3</sub>), 12.57(CI).

### A-D-1b) 1-(iodoethynyl)-2-(deuteromethoxymethyl)benzene

Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>DOI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>DOI: 272.9761, found: 272.9775.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.57 (d, *J*=7.8, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.7, 0.9, 1H), 7.10 (td, *J*=7.7, 1.1, 1H), 6.94 (td, *J*=7.5, 0.9, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 142.27(C), 133.21(CH), 129.25(CH), 127.48(CH), 127.28(CH), 122.15(C), 92.64(C), 72.20(t, *J*=21.72, CHD), 58.28(CH<sub>3</sub>), 11.43(CI).

---

**General method for catalytic cycloisomerization of compounds "A-1"**

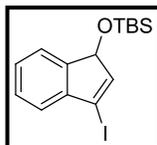
Method A: To a solution of the corresponding starting material "A-1" (1 equiv, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (2 ml), under argon atmosphere IPrAuNTf<sub>2</sub> was added (0.05 eq.; 0.01 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C. The reaction progress was monitored by TLC and, upon completion, the reaction was cooled down to room temperature, solvents were removed under vacuum and the resulting crude was subjected to flash chromatography to afford the products (see specific conditions for each substrate).

Method B: To a solution of the corresponding starting material "A-1" (1 equiv, 0.2 mmol) in dichloroethane (2 ml), under argon atmosphere, 2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine (0.1 eq., 0.02 mmol) and IPrAuNTf<sub>2</sub> were added (0.05 equiv; 0.01 mmol) consecutively. The reaction mixture was heated at 80°C. The reaction progress was monitored by TLC and, upon completion, the reaction was cooled down to room temperature, solvents were removed under vacuum and the resulting crude was subjected to flash chromatography to afford the products (see specific conditions for each substrate).

## Characterization data for final products

### A-2a) 1-(iodoethynyl)-2-(methoxymethyl)benzene

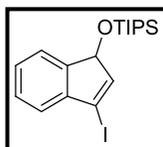
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1), followed by distillation under reduced pressure; HRMS (ESI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>OSiI: 372.0406, found: 372.0409.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.40 (d, *J*=7.2, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0, 1H), 7.19 (t, *J*=7.5, 1H), 7.11 (t, *J*=7.1, 1H), 6.71 (d, *J*=2.1, 1H), 5.01 (d, *J*=2.0, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 145.50(CH), 144.45(C), 143.03(C), 128.45(CH), 127.06(CH), 122.78(CH), 122.69(CH), 97.24(CI), 78.77(CH), 25.68(C), 18.06(CH<sub>3</sub>), -4.39(CH<sub>3</sub>), -4.47(CH<sub>3</sub>).

### A-2b) ((3-iodo-1H-inden-1-yl)oxy)triisopropylsilane

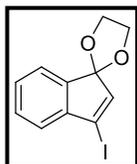
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>OSiI: 414.0876, found: 414.0903.



<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.52 (d, *J*=7.1, 1H), 7.28 (d, *J*=7.2, 1H), 7.20 (td, *J*=7.5, 1.1, 1H), 7.14 (td, *J*=7.5, 1.3, 1H), 6.84 (d, *J*=2.1, 1H), 5.16 (d, *J*=2.0, 1H), 1.15 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 145.46(CH), 144.68(C), 142.97(C), 128.44(CH), 127.12(CH), 122.72(2xCH), 97.61(CI), 78.90(CH), 18.03(CH<sub>3</sub>), 17.98(CH<sub>3</sub>), 12.51(CH).

### A-2c) 3'-iodospiro[[1,3]dioxolane-2,1'-indene]

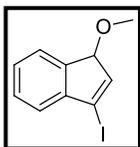
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 10:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>I: 300.9720, found: 300.9716.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.32 (d, *J*=7.0, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 3H), 6.57 (s, 3H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.47 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 142.85(C), 142.69(CH), 141.70(C), 130.02(CH), 127.88(CH), 123.14(CH), 121.95(CH), 114.61(C), 99.84(CI), 65.17(2xCH<sub>2</sub>).

**A-2d) 3-iodo-1-methoxy-1H-indene**

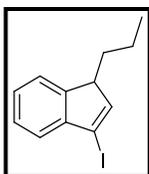
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OI: 271.9698, found: 271.9693.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.37 (d, *J*=7.3, 1H), 7.28 (d, *J*=7.6, 1H), 7.18 (td, *J*=7.5, 0.7, 1H), 7.08 (td, *J*=7.3, 0.9, 1H), 6.64 (d, *J*=2.1, 1H), 4.81 (d, *J*=2.0, 1H), 3.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 143.90(C), 143.16(CH), 141.29(C), 128.77(CH), 127.04(CH), 123.27(CH), 122.77(CH), 98.18(CI), 84.64(CH), 53.48(CH<sub>3</sub>).

**A-2e) 3-iodo-1-propyl-1H-indene**

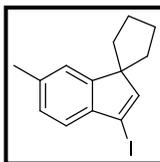
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I: 284.0062, found: 284.0037.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.02 (d, *J*=2.1, 1H), 3.61 (ddd, *J*=7.9, 5.5, 2.0, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 1H), 1.65 – 1.36 (m, 3H), 1.00 (t, *J*=7.2, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 146.75(CH), 145.92(C), 144.70(C), 126.87(CH), 125.95(CH), 122.42(CH), 122.00(CH), 92.95(CI), 52.52(CH), 33.44(CH<sub>2</sub>), 20.76(CH<sub>2</sub>), 14.05(CH<sub>3</sub>).

**A-2f) 3'-iodo-6'-methylspiro[cyclopentane-1,1'-indene]**

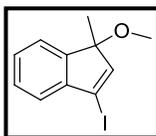
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>I; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>I: 310.0219, found: 310.0220.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.38 (d, *J*=7.7, 1H), 7.07 (d, *J*=7.8, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.86 – 1.57 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 150.63(CH), 150.51(C), 141.64(C), 136.16(C), 127.72(CH), 122.20(CH), 121.77(CH), 91.24(CI), 62.84(C), 35.34(CH<sub>2</sub>), 25.72(CH<sub>2</sub>), 21.32(CH<sub>3</sub>).

**A-2g) 3-iodo-1-methoxy-1-methyl-1H-indene**

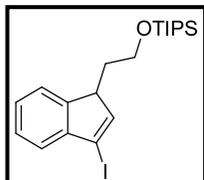
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI: 285.9855, found: 285.9867.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (td, *J*=7.1, 1.1, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 149.01(CH), 145.06(C), 143.38(C), 128.70(CH), 127.33(CH), 122.94(CH), 121.51(CH), 95.84(CI), 88.27(C), 51.48(CH<sub>3</sub>), 23.30(CH<sub>3</sub>).

### A-2h) (2-(3-iodo-1H-inden-1-yl)ethoxy)triisopropylsilane

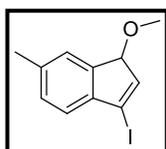
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>OSiI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (ESI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>OSiI: 443.1262, found: 443.1268.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.50 (d, *J*=8.2, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (td, *J*=7.4, 1.2, 1H), 6.97 (d, *J*=2.0, 1H), 3.81 – 3.57 (m, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 1H), 1.25 – 1.03 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 146.35(CH), 145.79(C), 144.99(C), 127.18(CH), 126.07(CH), 122.51(CH), 122.46(CH), 93.59(CI), 61.67(CH<sub>2</sub>), 49.67(C), 34.45(CH<sub>2</sub>), 18.03(CH<sub>3</sub>), 12.03(CH).

### A-2i) 3-iodo-1-methoxy-6-methyl-1H-indene

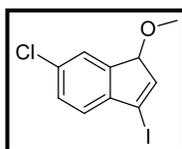
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>OI: 285.9855, found: 285.9854.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.23 (d, *J*=7.9, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.03 (d, *J*=8.4, 1H), 6.63 (d, *J*=2.1, 1H), 4.87 (d, *J*=2.0, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 142.17(CH), 141.54(C), 141.53(C), 136.96(C), 129.30(CH), 124.35(CH), 122.47(CH), 98.14(CI), 84.59(CH), 53.43(CH<sub>3</sub>), 21.02(CH<sub>3</sub>).

### A-2j) 6-chloro-3-iodo-1-methoxy-1H-indene

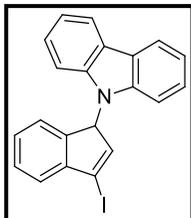
Yellowish oil; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 40:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClI: 305.9308, found: 305.9310.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.36 (d, *J*=1.8, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.0, 1.9, 1H), 6.95 (d, *J*=8.0, 1H), 6.52 (d, *J*=2.1, 1H), 4.60 (d, *J*=2.0, 1H), 2.91 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 143.93(CH), 143.39(C), 142.74(C), 134.10(C), 129.16(CH), 124.24(CH), 124.01(CH), 97.10(CI), 84.78(CH), 54.10(CH<sub>3</sub>).

**A-2k) 9-(3-iodo-1H-inden-1-yl)-9H-carbazole**

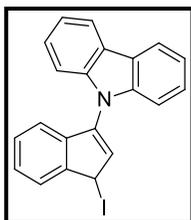
White solid; Melting point: 175-176°C; Molecular formula: C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI; Purified by flash chromatography (Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI: 407.0171, found: 407.0176.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 8.15 (d, *J*=7.7, 1H), 8.04 (d, *J*=7.7, 1H), 7.54 (ddd, *J*=8.3, 7.3, 1.2, 1H), 7.45 (d, *J*=7.6, 1H), 7.38 (t, *J*=7.5, 1H), 7.28 (d, *J*=7.2, 3H), 7.21 (t, *J*=7.5, 1H), 7.12 (td, *J*=7.6, 1.0, 1H), 7.00 (ddd, *J*=8.3, 7.3, 1.2, 2H), 6.86 (td, *J*=7.5, 0.9, 1H), 6.72 (d, *J*=7.4, 1H), 6.63 (d, *J*=8.2, 1H), 6.32 (d, *J*=2.2, 1H), 5.71 (d, *J*=2.1, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 144.21(C), 142.96(CH), 141.68(C), 141.61(C), 139.89(C), 129.14(CH), 127.78(CH), 126.48(CH), 126.33(CH), 124.28(C), 124.16(C), 123.57(CH), 123.38(CH), 121.01(CH), 120.56(CH), 120.15(CH), 120.00(CH), 111.13(CH), 108.93(CH), 97.36(Cl), 63.18(CH).

**A-3k) 9-(1-iodo-1H-inden-3-yl)-9H-carbazole**

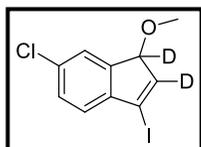
Yellow-orange oil; Molecular formula: C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI; Purified by flash chromatography (Deactivated with Et<sub>3</sub>N silica-gel)(Hex); HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI: 407.0171, found: 407.0172.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 8.19 – 8.07 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (dd, *J*=7.5, 0.9, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.06 (ddd, *J*=7.5, 6.6, 2.0, 1H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.28 (d, *J*=2.2, 1H), 5.70 (d, *J*=2.1, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 147.08(C), 140.89(C), 140.62(C), 138.40(C), 138.01(C), 132.95(CH), 128.15(CH), 127.74(CH), 126.77(CH), 126.41(CH), 126.36(CH), 124.59(C), 124.51(C), 122.12(CH), 121.04(CH), 120.95(CH), 120.91(CH), 120.78(CH), 111.55(CH), 111.45(CH), 20.29(Cl).

**A-2l) 6-chloro-1,2-dideutero-3-iodo-1-methoxy-1H-indene**

Colourless oil; Molecular formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>D<sub>2</sub>OClI; Purified by flash chromatography (Hex:AcOEt, 80:1); HRMS (EI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>D<sub>2</sub>OClI: 307.9493, found: 307.9423.



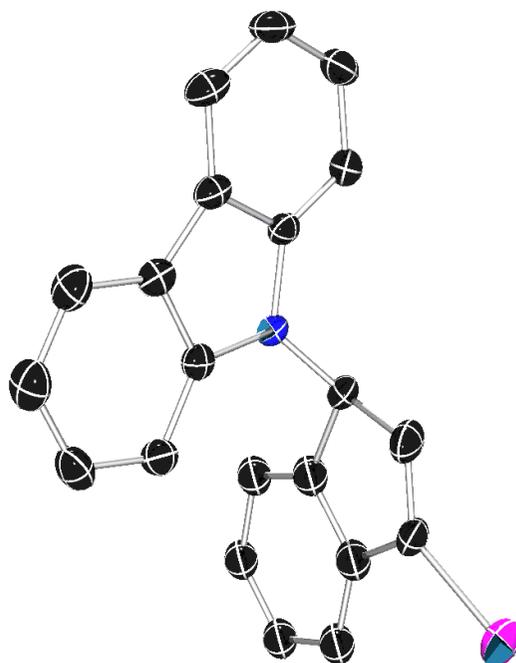
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.36 (d, *J*=1.9, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.0, 1.9, 1H), 6.95 (d, *J*=8.0, 1H), 2.89 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 143.21(t, *J*=27.32, CD), 142.93(C), 142.40(C), 133.71(C), 128.78(CH), 123.87(CH), 123.62(CH), 96.62(Cl), 83.88(t, *J*=21.58, CD), 53.56(CH<sub>3</sub>).

## X-Ray molecular structure for *A-2k*

CCDC 1024240 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.cam.ac.uk/data_request/cif).

The most relevant crystal and refinement data for *9-(3-iodo-1H-inden-1-yl)-9H-carbazole* (**A-2k**) is as follows:

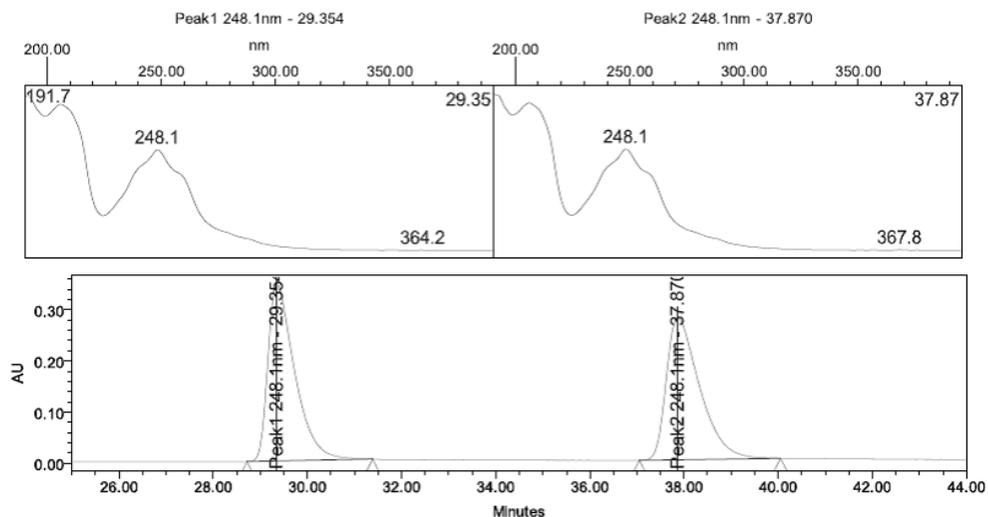
Empirical formula C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NI, *M<sub>r</sub>* = 407.23, *T* = 173 (2) K,  $\lambda$  = 0.71073 Å, crystal system, space group: monoclinic, 'P 21/n', unit cell dimensions: *a* = 9.3967 (3), *b* = 7.6202 (3), *c* = 23.0177 (7) Å,  $\alpha$  = 90,  $\beta$  = 91.7748 (18),  $\gamma$  = 90 Å, *V* = 1647.40 (10) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4,  $\rho_{\text{calcd}}$  = 1.642 gcm<sup>-3</sup>,  $\mu$  = 1.942 mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 800.0, crystal size: 0.40 x 0.40 x 0.35,  $\theta$  range data collection: 2.37 – 27.41°, index ranges: -12 ≤ *h* ≤ 10, -9 ≤ *k* ≤ 9, -29 ≤ *l* ≤ 29, reflections collected/unique = 16477/3727 [*R*<sub>int</sub> = 0.0419], completeness to  $2\theta$  = 27.41 (99.5 %), absorption correction: multi-scan, max. and min. transmission = 0.3820 and 0.3255, refinement method: full matrix least-squares on *F*<sup>2</sup>, data/restraints/parameters = 3727/0/182, goodness-of-fit on *F*<sup>2</sup> = 1.060, final *R* indices [*I* > 2 $\sigma$  (*I*): *R*<sub>1</sub> = 0.0420, *wR*<sub>2</sub> = 0.1053, *R* indices (all data): *R*<sub>1</sub> = 0.0525, *wR*<sub>2</sub> = 0.1120; largest difference peak and hole = 2.245 and -0.804 e Å<sup>-3</sup>.



## HPLC chromatography of enantiomerically enriched compounds *A-1g* and *A-2g*

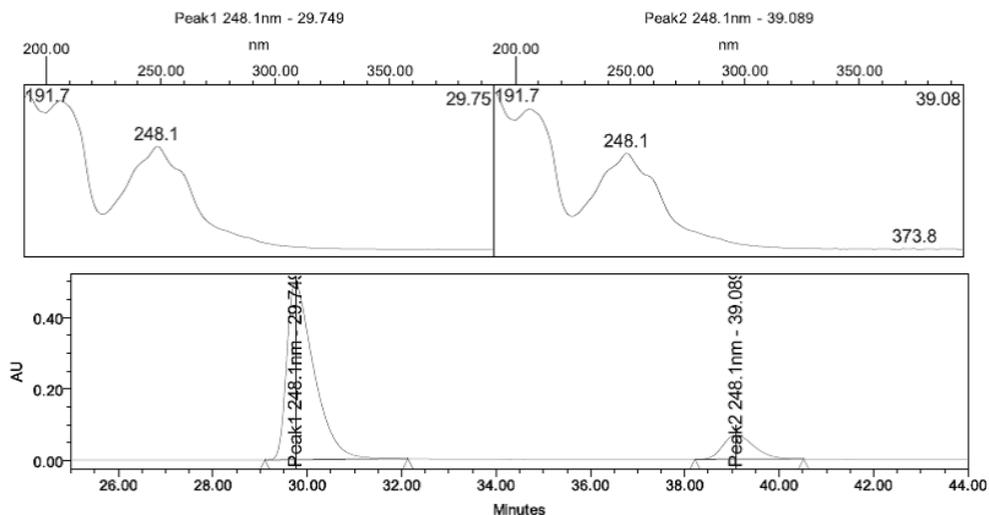
### *A-1g* 1-(iodoethyl)-2-(1-methoxyethyl)benzene

CHIRALCEL OD-H: n-Hexane; 100; Flow 0,8 ml/min;  $\lambda = 248,1$  nm.



#### Processed Channel Descr.: PDA 248.1 nm

Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 248.1 nm	Peak1 248.1nm	29.354	13682849	50.06	346769
2 PDA 248.1 nm	Peak2 248.1nm	37.870	13647521	49.94	278935

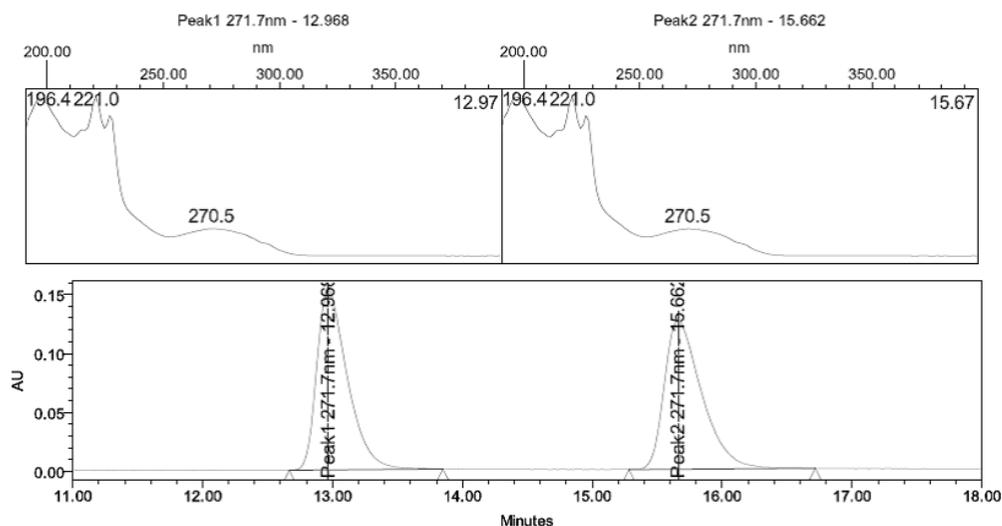


#### Processed Channel Descr.: PDA 248.1 nm

Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 248.1 nm	Peak1 248.1nm	29.749	19836935	86.44	495444
2 PDA 248.1 nm	Peak2 248.1nm	39.089	3111799	13.56	68215

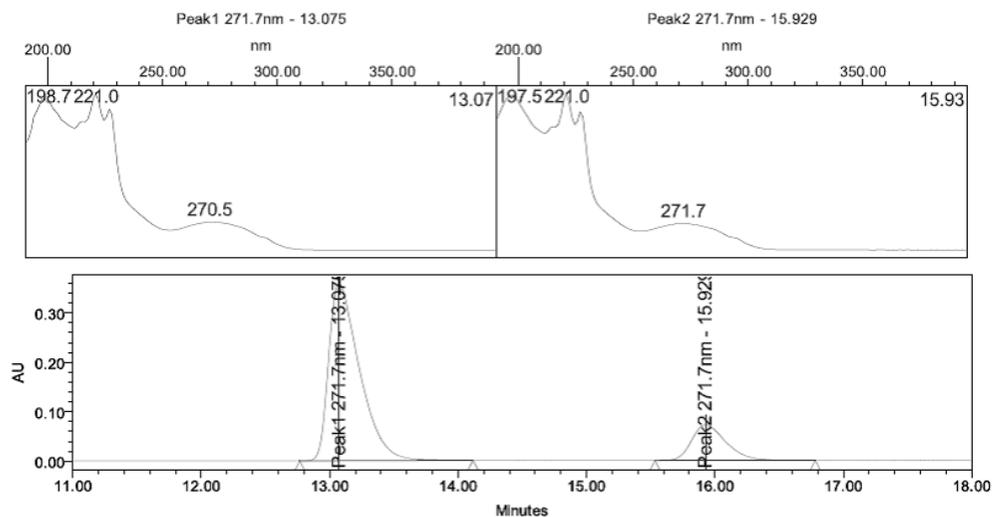
**A-2g) 3-iodo-1-methoxy-1-methyl-1H-indene (IPrAuNTf<sub>2</sub> as catalyst)**

CHIRALCEL OD-H; n-Hexane; 100; Flow 0,8 ml/min;  $\lambda = 271,7$  nm.



Processed Channel Descr.: PDA 271.7 nm

Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 271.7 nm	Peak1 271.7nm	12.968	2508908	49.91	152761
2 PDA 271.7 nm	Peak2 271.7nm	15.662	2517536	50.09	125949

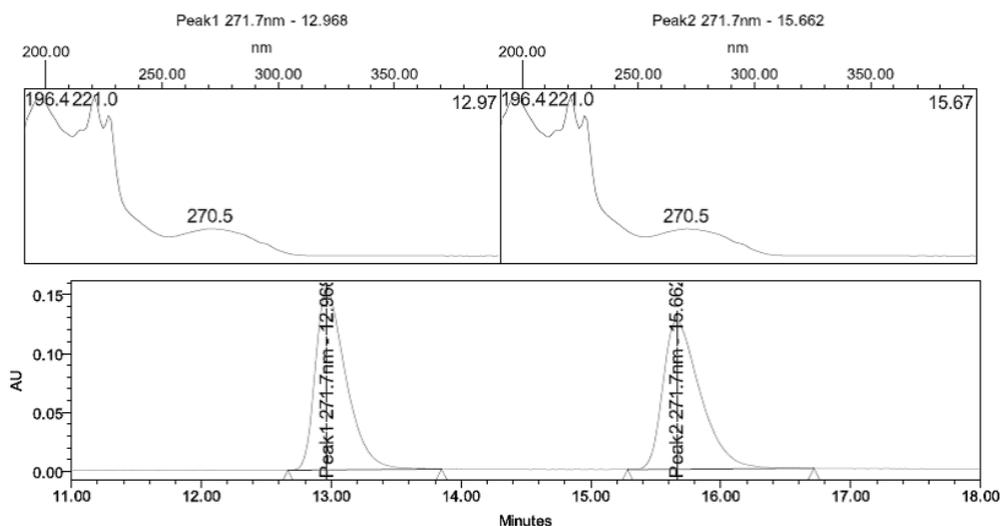


Processed Channel Descr.: PDA 271.7 nm

Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 271.7 nm	Peak1 271.7nm	13.075	5984325	81.73	360168
2 PDA 271.7 nm	Peak2 271.7nm	15.929	1337412	18.27	71629

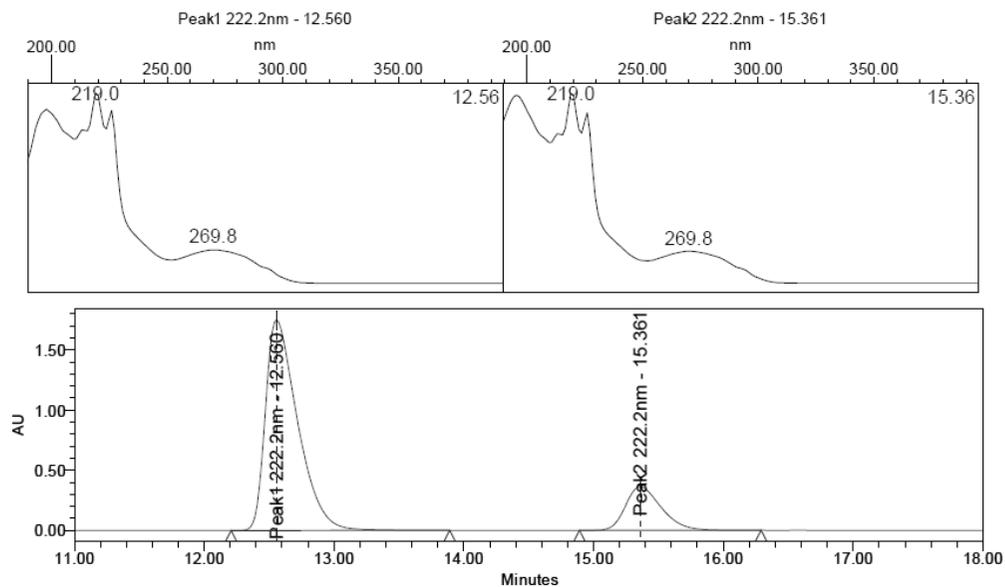
**A-2g) 3-iodo-1-methoxy-1-methyl-1H-indene (IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> as catalyst)**

CHIRALCEL OD-H: n-Hexane; 100; Flow 0,8 ml/min;  $\lambda = 271,7$  nm.



**Processed Channel Descr.: PDA 271.7 nm**

	Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 271.7 nm	Peak1 271.7nm	12.968	2508908	49.91	152761
2	PDA 271.7 nm	Peak2 271.7nm	15.662	2517536	50.09	125949



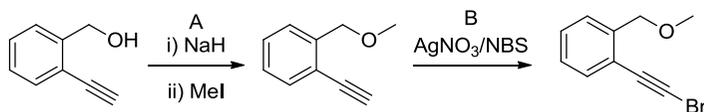
**Peak Results**

	Name	RT	Area	% Area	Height
1	Peak1 222.2nm	12.560	30135443	81.28	1752709
2	Peak2 222.2nm	15.361	6940849	18.72	363408

## Otras transformaciones

## Síntesis de los materiales de partida

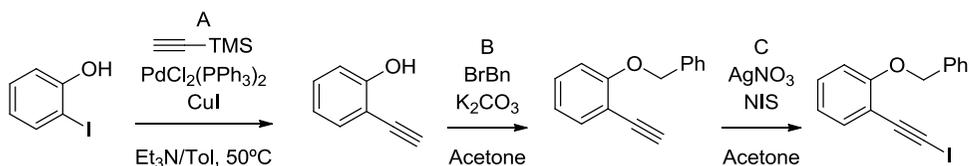
## A-5) 1-bromoetil-2-metoximetilbenceno



A. El compuesto (2-etinilfenil)metanol (4,5 mmol, 0,59 g) se disuelve en tetrahidrofurano seco (22,5 ml) en un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte. La mezcla se enfría a 0°C y se adiciona hidruro de sodio (4,95 mmol, 0,12 g) con agitación vigorosa. Tras 5 min, la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 15 min y transcurrido ese tiempo se añade yodometano (13,5 mmol, 0,84 ml). El seguimiento de la reacción se realiza mediante TLC (Hex:AcOEt, 10:1) hasta la total desaparición del producto de partida. Posteriormente, se mantiene la agitación durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de cloruro amónico (15 ml) y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (70%) utilizando como eluyente Hex:AcOEt (40:1).

B. Sobre una disolución 1-etinil-2-(metoximetil)benceno (3,14 mmol, 0,46 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (3,14 mmol, 0,53 g) y *N*-bromosuccinimida (4,4 mmol, 0,78 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min transcurridos los cuales, se adiciona una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra sobre celita con éter etílico (20 ml). La fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1), aislándose el producto final 1-(bromoetil)-2-(metoximetil)benceno (**O-3**) como un aceite amarillo y con 72% de rendimiento.

## O-1a) 1-(benzyloxy)-2-(iodoetil)benzene



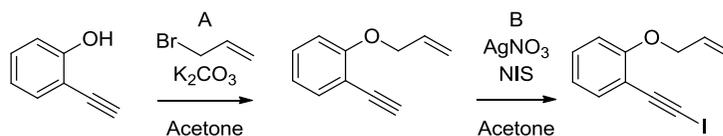
A. A una disolución del producto comercial 2-yodofenol (30 mmol, 6,6 g) en una mezcla tolueno:triethyl amina (4:1, 60 ml) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se le añaden sucesivamente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,6 mmol, 0,42 g), yoduro de cobre (0,6 mmol, 0,11 g) y trimetilsililacetileno (60 mmol, 8,48 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 50 °C durante la noche. A continuación, se añade una

disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se filtra a través de celita con acetato de etilo (60 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava con una disolución de hidróxido de sodio 2 M (3x30ml) y a la fase acuosa se le adiciona ácido clorhídrico 3 M (aprox. 60 ml) para extraer, posteriormente con acetato de etilo (3x30 ml). Todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran, obteniendo 2-etinilfenol (75%) suficientemente puro para ser utilizado como sustrato de partida en la siguiente etapa de la reacción.

B. Sobre una disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en acetona (20 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de bencilo (7,5 mmol, 0,89 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente Hex:AcOEt (80:1) (91%).

C. Sobre una disolución de 1-(benziloxi)-2-etinilbenceno (4,55 mmol, 0,95 g) en acetona (22,75 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,46 mmol, 0,078 g) y *N*-yodosuccinimida (5,23 mmol, 1,18 g). La mezcla resultante, se agita a temperatura ambiente durante 3 h transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1) aislándose el producto final 1-(benciloxi)-2-(yodoetil)fenol (**O-5a**) como un aceite amarillo con 87% de rendimiento.

### **O-1b) 1-aliloxi-2-yodoetilfenol**

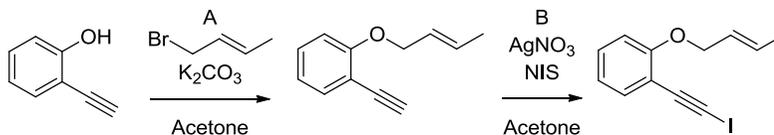


A. A una disolución de 2-etinilfenol (10 mmol, 1,18 g) en acetona (40 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (20 mmol, 2,76 g) y bromuro de alilo (15 mmol, 1,3 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente Hex:AcOEt (40:1) (74%).

B. Sobre una disolución de 1-(aliloxi)-2-etinilbenceno (7,4 mmol, 1,17 g) en acetona (30 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,74 mmol, 0,13 g) y *N*-yodosuccinimida (8,5 mmol, 1,91 g). La mezcla resultante, se agita a temperatura ambiente durante 3 h transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio, una disolución

saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1), aislándose el producto final 1-(aliloxi)-2-(yodoetil)benzeno (**O-5b**) como un aceite amarillo con 84% de rendimiento.

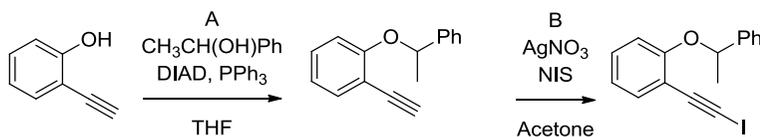
### O-1c) 1-crotiloxi-2-yodoetilbenzeno



A. A una disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de crotilo (7,5 mmol, 0,77 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatografía (Hex:AcOEt, 40:1) (43%).

B. Sobre una disolución de 1-crotiloxi-2-etinilbenzeno (2,15 mmol, 0,37 g) en acetona (10,75 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,22 mmol, 0,037 g) y *N*-yodosuccinimida (2,59 mmol, 0,58 g). La mezcla resultante, se agita a temperatura ambiente durante 3 h transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1) aislándose el producto final 1-(crotiloxi)-2-(yodoetil)benzeno (**O-5c**) como un aceite amarillo con 71% de rendimiento.

### O-1d) 2-(1-feniletoksi)-1-yodoetilbenzeno

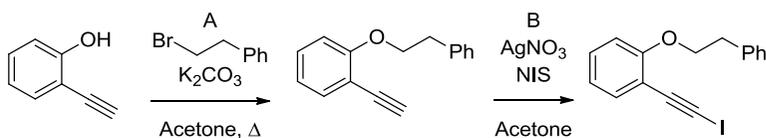


A. Sobre una disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml) bajo atmósfera de argón se añaden sucesivamente 1-feniletanol (5,5 mmol, 0,67 g) y trifetilfosfina (5,5 mmol, 1,44 g). A continuación, la reacción se enfría a 0 °C y se añade, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Transcurrido este tiempo, se evaporan los disolventes y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 40:1) y destilación a presión reducida (47%).

B. Sobre una disolución de 1-etinil-2-(1-feniletoksi)benzeno (2,33 mmol, 0,52 g) en acetona (12 ml) protegida de la luz se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,23 mmol, 0,039 g) y *N*-yodosuccinimida (2,68 mmol, 0,60 g). La mezcla resultante, se agita a

temperatura ambiente durante 3 h, transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 40:1), aislándose el producto final 2-(1-feniletoksi)-1-(yodoetil)benzeneo (**O-5d**) como un aceite amarillo con 72% de rendimiento.

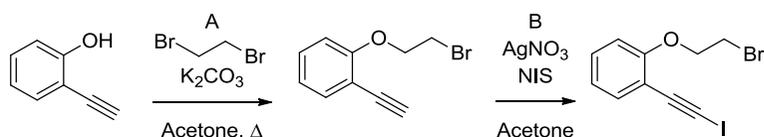
### **O-1e) 2-fenetil-1-yodoetilbenzeneo**



A. A disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y 1-bromo-2-feniletano (7,5 mmol, 1,02 ml). La reacción se agita vigorosamente a reflujo ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 40:1) (53%).

B. Sobre una disolución de 1-etinil-2-fenetoxibenceno (2,67 mmol, 0,59 g) en acetona (13,5 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,27 mmol, 0,046 g) y *N*-yodosuccinimida (3,07 mmol, 0,69 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1), aislándose el producto final 2-fenetoxi-1-yodoetilbenzeneo (**O-5e**) como un aceite amarillo (65%).

### **O-1f) 1-(2-bromoetoxi)-2-yodoetilbenzeneo**

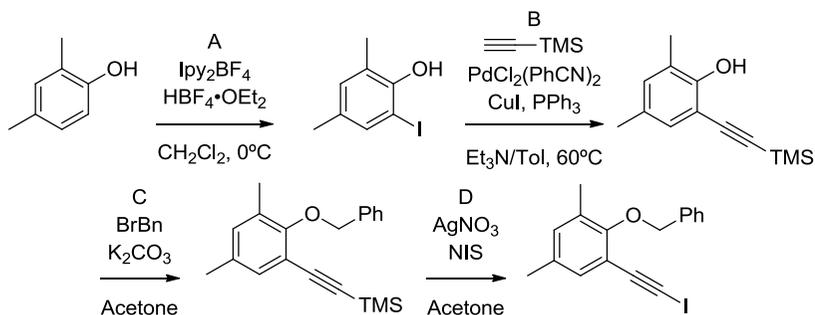


A. A disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en acetona (20 mL) se añaden A una disolución de 2-etinilfenol (5 mmol, 0,59 g) en acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y 1,2-dibromoetano (7,5 mmol, 0,65 ml). La reacción se agita vigorosamente a reflujo durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 80:1) (35%).

B. Sobre una disolución de 1-(2-bromoetoxi)-2-etinilbenzeneo (1,8 mmol, 0,40 g) en

acetona (10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (0,18 mmol, 0,031 g) y *N*-yodosuccinimida (2,07 mmol, 0,47 g). La mezcla resultante, se agita a temperatura ambiente durante 3 h transcurridas las cuales se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico como eluyente. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 80:1), aislándose el producto final 1-(bromoetoxi)-2-(2-yodoetil)benzene (**O-5f**) como un aceite amarillo (80%).

### **O-1g) 2-benciloxi-3,5-dimetil-1-yodoetilbenzene**



A. A una disolución del producto comercial 2,4-dimetilfenol (24 mmol, 2,9 ml) en diclorometano (500 ml) a 0°C se añaden sucesivamente el complejo de ácido tetrafluorobórico y éter etílico (22 mmol, 3 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (20 mmol, 7,4 g, adición en porciones durante 30 min). La mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y, tras 1 hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (hasta unos 100 ml) y a la fase acuosa se le añade ácido clorhídrico 1 M (aprox. 50 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita/silica utilizando una mezcla Hex:AcOEt (2:1) como eluyente y se concentra, obteniendo el producto suficientemente puro para ser utilizado como sustrato de partida en la siguiente etapa.

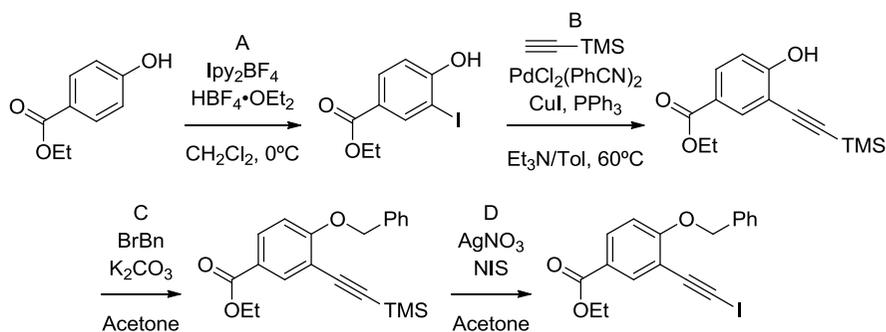
B. A una disolución 4,6-dimetil-2-yodofenol (20 mmol) en una mezcla tolueno:triethyl amina seca (50 ml, 4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmosfera inerte y a temperatura ambiente, se le añaden sucesivamente cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0,4 mmol, 0,15 g), trifenilfosfina (1,2 mmol, 0,31 g), yoduro de cobre (0,4 mmol, 0,08 g) y trimetilsililacetileno (40 mmol, 5,6 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 60°C durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita/silica con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex:AcOEt, 20:1) aislando el producto deseado con un 70% de rendimiento.

C. A una disolución de 2,4-dimetil-6-((trimetilsilil)etil)fenol (5 mmol, 1,09 g) en

acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de bencilo (7,5 mmol, 0,89 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 80:1) (83%).

D. Sobre una disolución de ((2-(benziloxi)-3,5-dimetilfenil)etil)trimetilsilano (2 mmol, 0,62 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) protegida de la luz, se añade, sucesivamente, nitrato de plata (2 mmol, 0,34 g) y *N*-yodosuccinimida (2,6 mmol, 0,58 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, transcurridos los cuales, se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico (15 ml) como eluyente. Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 80:1) aislándose el producto final 2-(benziloxi)-3,5-dimetil-1-(yodoetil)-benceno (**O-5g**) como un aceite amarillo (78%).

### **O-1h) ethyl 4-(benzyloxy)-3-(iodoethynyl)benzoate**



A. Sobre una disolución del producto comercial 4-hidroxibenzoato de etilo (24 mmol, 4 g) en diclorometano (500 ml) a 0°C se añaden sucesivamente el complejo de ácido tetrafluorobórico y éter etílico (22 mmol, 3 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (20 mmol, 7,4 g, adición en porciones durante 30 min). La mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y, tras 1 hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (100 ml) y a la fase acuosa se añade ácido clorhídrico 1 M (aprox. 50 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita/silica con una mezcla de Hex:AcOEt (1:1) como eluyente y se concentra. El producto obtenido está suficientemente puro para ser utilizado como sustrato de partida en la siguiente etapa.

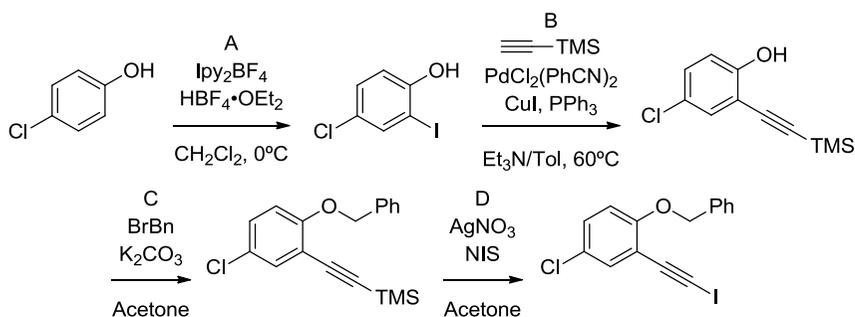
B. A una disolución 4-hidroxi-3-yodobenzoato de etilo (20 mmol, 5,84 g) en una mezcla tolueno:trietil amina seca (50 ml, 4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de

argón y a temperatura ambiente, se le añaden sucesivamente cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0,4 mmol, 0,15 g), trifenilfosfina (1,2 mmol, 0,31 g), yoduro de cobre (0,4 mmol, 0,08 g) y trimetilsililacetileno (40 mmol, 5,6 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 60°C durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita/silica con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 20:1 a 10:1) aislando el producto deseado con un 85% de rendimiento.

C. A una disolución de 4-hidroxi-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de etilo (5 mmol, 1,31 g) en acetona (20 ml) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de bencilo (7,5 mmol, 0,89 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 80:1) (78%).

D. Sobre una disolución de 4-(benciloxi)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de etilo (2 mmol, 0,81 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (2 mmol, 0,34 g) y *N*-yodosuccinimida (2,6 mmol, 0,58 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras los cuales, se adiciona una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico (15 ml) como eluyente. Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 40:1 a 20:1) aislándose el producto final 4-(benciloxi)-3-(yodoetnil)benzoato de etilo (**O-5h**) como un aceite amarillo (82%).

### **O-1i) 2-benciloxi-4-cloro-1-yodoetnilbenceno**



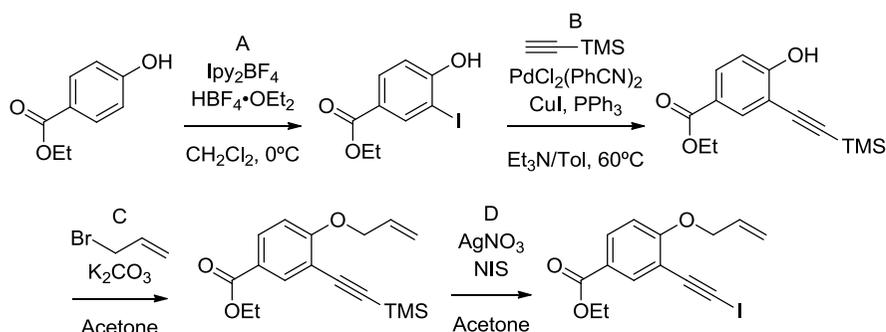
A. A una disolución del producto comercial 4-clorofenol (24 mmol, 3,1 g) en diclorometano (500 ml) a 0°C se añaden sucesivamente el complejo de ácido tetrafluorobórico y éter etílico (22 mmol, 3 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (20 mmol, 7,4 g, adición en porciones durante 30 min). La mezcla se deja alcanzar la

temperatura ambiente y, tras 1 hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (hasta unos 100 ml) y a la fase acuosa se le añade ácido clorhídrico 1 M (aprox. 50 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita/silica con (Hex:AcOEt, 2:1) como eluyente y se concentra, obteniendo el producto suficientemente puro para ser utilizado como sustrato de partida en la siguiente etapa de la reacción.

B. A una disolución 4-cloro-2-yodofenol (20 mmol, 5,09 g) en una mezcla tolueno:triethyl amina seca (50 ml, 4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente se le añaden sucesivamente cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0,4 mmol, 0,15 g), trifenilfosfina (1,2 mmol, 0,31 g), yoduro de cobre (0,4 mmol, 0,08 g) y trimetilsililacetileno (40 mmol, 5,6 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 60 °C durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita/silica con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 40:1 a 20:1) aislando el producto deseado con un 69% de rendimiento.

C. A una disolución de 4-cloro-6-((trimetilsilil)etil)fenol (5 mmol, 1,12 g) en acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de bencilo (7,5 mmol, 0,89 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 80:1) (87%).

D. Sobre una disolución de ((2-(benciloxi)-4-clorofenil)etil)trimetilsilano (2 mmol, 0,63 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (2 mmol, 0,34 g) y *N*-yodosuccinimida (2,6 mmol, 0,58 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, transcurridos los cuales, se adiciona sobre el medio, una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico (15 ml) como eluyente. Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando con un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 40:1 a 80:1) aislándose el producto final 2-benciloxi-4-cloro-1-yodoetilbenceno (**O-5i**) como un aceite amarillo y con un 85% de rendimiento.

**0-1j) 4-aliloxi-3-yodoetilbenzoato de etilo**

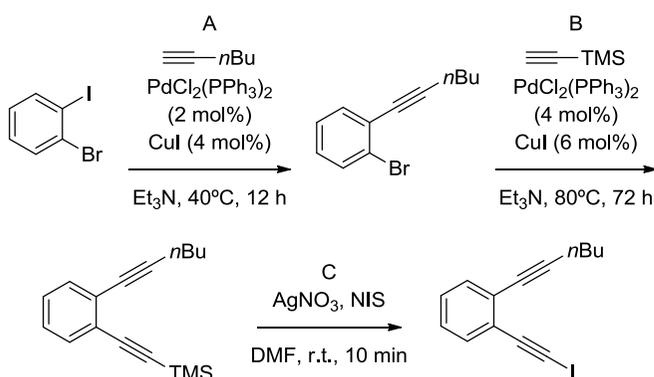
A. A una disolución del producto comercial 4-hidroxibenzoato de etilo (24 mmol, 4.0 g) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se añade, sucesivamente, el complejo de ácido tetrafluorobórico y éter etílico (22 mmol, 3 ml) y tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (20 mmol, 7,4 g, adición en porciones durante 30 min). La mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente y, tras 1 hora, se adiciona una disolución de tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml). Seguidamente, se concentra (100 ml) y a la fase acuosa se le añade ácido clorhídrico 1 M (aprox. 50 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), tiosulfato de sodio (5% w/v) (100 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El crudo se filtra a través de celita/silica con una mezcla Hex:AcOEt (1:1) como eluyente y se concentra obteniendo el producto suficientemente puro para ser utilizado como sustrato de partida en la siguiente etapa de la reacción.

B. A una disolución 4-hidroxi-3-yodobenzoato de etilo (20 mmol, 5,84 g) en una mezcla tolueno:triethyl amina seca (50 ml, 4:1) en un matraz de dos bocas, bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente se le añaden sucesivamente cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0,4 mmol, 0,15 g), trifenilfosfina (1,2 mmol, 0,31 g), yoduro de cobre (0,4 mmol, 0,08 g) y trimetilsililacetileno (40 mmol, 5,6 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 minutos entre la adición de cada compuesto. La reacción se agita a 60°C durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se filtra a través de celita/silica con acetato de etilo (50 ml) como eluyente. La mezcla se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 20:1 a 10:1), aislando el producto deseado con un 83% de rendimiento.

C. A una disolución de 4-hidroxi-2-((trimetilsilil)etnil)benzoato de etilo (5 mmol, 1,31 g) en acetona (20 mL) se añaden sucesivamente carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y bromuro de alilo (7,5 mmol, 0,65 ml). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrae con éter etílico (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente Hex:AcOEt (20:1) (62%).

D. Sobre una disolución de 4-(aliloxi)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de etilo (2 mmol, 0,61 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) protegida de la luz, se añaden sucesivamente nitrato de plata (2 mmol, 0,34 g) y *N*-yodosuccinimida (2,6 mmol, 0,58 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras los cuales, se adiciona sobre el medio una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra a través de celita con éter etílico (15 ml) como eluyente. Seguidamente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 20:1 a 10:1) aislándose el producto final 4-aliloxi-3-yodoetnilbenzoate de etilo (**O-5j**) como un aceite amarillo (72%).

#### **O-4) 1-(hex-1-in-1-il)-2-yodoetnilbenceno**



A. El compuesto comercial 1-bromo-2-yodobenceno (30 mmol, 3,85 ml) se disuelve en trietil amina recién destilada (60 ml) en un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón. A continuación, se adicionan sucesivamente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,6 mmol, 0,42 g), ioduro de cobre (1,2 mmol, 0,23 g) y 1-hexino (45 mmol, 5,17 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 min entre cada compuesto. La reacción se agita a 40°C durante la noche y transcurrido ese tiempo, se filtra sobre celita/sílica con una mezcla Hex:AcOEt (10:1). El producto deseado (79%) se aísla tras la eliminación del disolvente y la purificación del crudo mediante cromatografía de columna (Hex).

B. Sobre una disolución de 1-bromo-2-(hex-1-in-1-il)benceno (15 mmol, 3,56 g) en trietil amina seca (30 ml) en un schlenk bajo atmósfera de argón se añaden sucesivamente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,6 mmol, 0,42 g), ioduro de cobre (0,9 mmol, 0,18 g) y trimetilsililacetileno (45 mmol, 6,36 ml) con agitación vigorosa e intervalos de 5 min entre cada compuesto. La reacción se agita a 80°C durante tres días y transcurrido ese tiempo se filtra sobre celita/sílica con una mezcla Hex:AcOEt (10:1). El producto deseado (41%) se aísla tras la eliminación del disolvente y la purificación del crudo mediante cromatografía de columna (Hex).

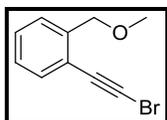
C. Sobre una disolución ((2-(hex-1-in-1-il)fenil)etnil)trimetilsilano (5 mmol, 1,27 g) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) protegida de la luz se añaden sucesivamente nitrato de plata

(5 mmol, 0,85 g) y *N*-yodosuccinimida (6 mmol, 1,35 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min, transcurridos los cuales se adiciona una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se filtra sobre celita con éter etílico. La fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (4x10 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex) aislándose el producto final 1-(hex-1-in-1-il)-2-(yodoetil)benzeno (**O-1**) como un aceite amarillo y con 71% de rendimiento.

## Caracterización de los materiales de partida

### A-5) 1-bromoetil-2-metoximetilbenzeno

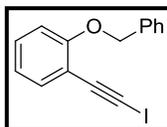
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OBr; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1 a 40:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OBr: 223,9837, encontrada: 223,9832.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.57 (d, *J*=7.8, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.7, 0.8, 1H), 7.12 (td, *J*=7.7, 1.2, 1H), 6.95 (t, *J*=7.6, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 142.02(C), 132.91(CH), 129.22(CH), 127.57(CH), 127.39(CH), 121.27(CH), 78.78(C), 72.58(CH<sub>2</sub>), 58.33(CH<sub>3</sub>), 54.51(CBr).

### O-1a) 1-benziloxi-2-yodoetilbenzeno

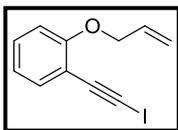
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>OI: 333,9855, encontrada: 333,9853.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.44 (dd, *J*=7.6, 1.8, 1H), 7.37 (d, *J*=7.4, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 6.95 (td, *J*=8.4, 8.0, 1.6, 1H), 6.67 (t, *J*=7.6, 1H), 6.56 (d, *J*=8.4, 1H), 4.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 160.60(C), 137.11(C), 134.28(CH), 129.83(CH), 128.46(CH), 127.60(CH), 126.77(CH), 120.53(CH), 113.84(C), 112.69(CH), 90.79(C), 69.97(CH<sub>2</sub>), 10.43(CI).

**O-1b) 1-aliloxi-2-yodoetilbenceno**

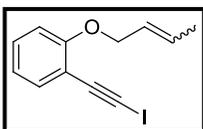
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>OI: 283,9698, encontrada: 283,9696.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.43 (d, J=7.6, 1H), 7.01 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 6.69 (t, J=7.6, 1H), 6.52 (d, J=8.4, 1H), 5.80 (ddt, J=17.3, 10.0, 4.8, 1H), 5.38 (dt, J=17.2, 1.5, 1H), 5.11 (dt, J=10.4, 1.4, 1H), 4.18 (dt, J=4.5, 1.7, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 160.46(C), 134.31(CH), 132.97(CH), 129.81(CH), 120.36(CH), 116.68(CH<sub>2</sub>), 113.59(C), 112.17(CH), 90.76(C), 68.68(CH<sub>2</sub>), 10.27(Cl).

**O-1c) 1-crotiloxi-2-yodoetilbenceno**

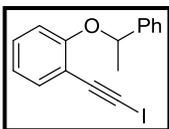
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>OI: 297,9855, encontrado: 297,9854.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.43 (dd, J=7.6, 1.7, 1H), 7.04 (ddd, J=8.3, 7.5, 1.8, 1H), 6.71 (td, J=7.5, 1.0, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 1.0, 1H), 5.82 – 5.48 (m, 2H), 1.53 – 1.53 (m, 2H), 4.44 (E) (d, J=6.0, 2H), 4.29 (Z) (d, J=5.3, 2H), 1.56 (Z) (dd, J=6.0, 1.2, 3H), 1.51 (E) (ddt, J=6.9, 1.6, 0.9, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 160.68(C), 134.45(CH), 129.81(CH), 129.26(CH), 126.10(CH), 120.19(CH), 113.62(C), 112.21(CH), 90.92(C), 68.84 (Z) (CH<sub>2</sub>), 64.33 (E) (CH<sub>2</sub>), 17.54 (Z) (CH<sub>3</sub>), 13.03 (E) (CH<sub>3</sub>), 10.13(Cl).

**O-1d) 2-(1-feniletoksi)-1-yodoetilbenceno**

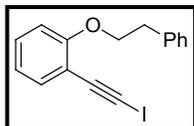
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 40:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI: 348,0011, encontrada: 348,0013.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.42 (d, J=7.6, 1H), 7.32 (d, J=7.4, 2H), 7.18 (t, J=7.3, 2H), 7.09 (t, J=7.2, 1H), 6.85 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 1H), 5.10 (q, J=6.4, 1H), 1.56 (d, J=6.4, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 159.99(C), 143.01(C), 134.34(CH), 129.75(CH), 128.62(CH), 127.43(CH), 125.54(CH), 120.46(CH), 114.43(CH), 114.25(C), 91.13(C), 76.91(CH), 24.40(CH<sub>3</sub>), 10.15(Cl).

### ***O-1e) 2-fenetil-1-yodoetilbenceno***

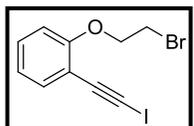
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI: 348,0011, encontrado: 348,0013.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.42 (dd, *J*=7.4, 1.9, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 5H), 6.99 (dd, *J*=8.8, 7.0, 1H), 6.67 (t, *J*=7.5, 1H), 6.43 (d, *J*=8.3, 1H), 3.76 (t, *J*=6.9, 2H), 2.88 (t, *J*=6.8, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 160.79(C), 138.39(C), 134.16(CH), 129.83(CH), 129.47(CH), 128.41(CH), 126.48(CH), 120.16(CH), 113.39(C), 111.54(CH), 90.94(C), 69.02(CH<sub>2</sub>), 35.72(CH<sub>2</sub>), 10.00(CI).

### ***O-1f) 1-(2-bromoetoxi)-2-yodoetilbenceno***

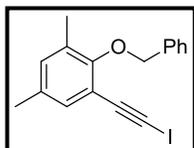
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OBrI: 349,8803, encontrado: 349,8802.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.39 (d, *J*=7.5, 1H), 6.94 (t, *J*=7.8, 1H), 6.67 (t, *J*=7.2, 1H), 6.33 (d, *J*=8.2, 1H), 3.70 (t, *J*=6.4, 2H), 3.06 (t, *J*=6.5, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 159.86(C), 134.40(CH), 129.84(H), 120.96(CH), 113.82(C), 112.47(CH), 90.36(C), 68.19(CH<sub>2</sub>), 28.39(CH<sub>2</sub>), 10.76(CI).

### ***O-1g) 2-benciloxi-3,5-dimetil-1-yodoetilbenceno***

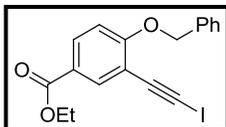
Sólido blanco-amarillento; Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>OI: 362,0168, encontrado: 362,0163.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.55 (d, *J*=6.9, 2H), 7.37 – 7.15 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 157.67(C), 137.95(C), 132.81(CH), 132.65(C), 132.48(CH), 131.29(C), 128.40(CH), 128.36(CH), 127.87(CH), 117.08(C), 91.60(C), 75.21(CH<sub>2</sub>), 20.17(CH<sub>3</sub>), 16.12(CH<sub>3</sub>), 10.30(CI).

**O-1h) 4-benciloxi-3-yodoetilbenzoato de etilo**

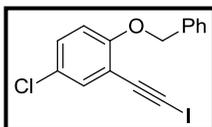
Sólido blanco-amarillento; Fórmula molecular:  $C_{18}H_{15}O_3I$ ; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 40:1 to 10:1); HRMS (EI): calcd. para  $C_{18}H_{15}O_3I$ : 406,0066, encontrado: 406,0068.



$^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 8.47 (d,  $J=2.2$ , 1H), 8.06 (dd,  $J=8.7$ , 2.2, 1H), 7.41 – 7.10 (m, 5H), 6.46 (d,  $J=8.7$ , 1H), 4.67 (s, 2H), 4.19 (q,  $J=7.1$ , 2H), 1.10 (t,  $J=7.1$ , 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 164.96(C), 163.49(C), 136.34(C), 135.89(CH), 131.85(CH), 128.52(CH), 127.82(CH), 126.75(CH), 123.39(C), 113.63(C), 111.90(CH), 89.75(C), 69.96(CH<sub>2</sub>), 60.56(CH<sub>2</sub>), 14.05(CH<sub>3</sub>), 11.90(CI).

**O-1i) 2-benciloxi-4-cloro-1-yodoetilbenceno**

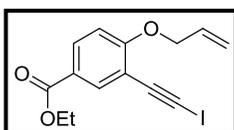
Sólido blanco-amarillento; Fórmula molecular:  $C_{15}H_{10}OClI$ ; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1 to 40:1); HRMS (EI): calcd. para  $C_{15}H_{10}OClI$ : 367,9465, encontrado: 367,9458.



$^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 7.42 – 7.12 (m, 6H), 6.89 (dd,  $J=8.9$ , 2.7, 1H), 6.24 (d,  $J=8.9$ , 1H), 4.63 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 159.01(C), 136.61(C), 133.73(CH), 129.65(CH), 128.50(CH), 127.77(CH), 126.75(CH), 125.29(C), 115.17(C), 113.75(CH), 89.33(C), 70.22(CH<sub>2</sub>), 12.64(CI).

**O-1j) 4-aliloxi-3-yodoetilbenzoato de etilo**

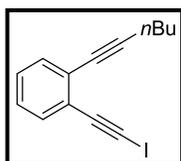
Aceite amarillo; Fórmula molecular:  $C_{14}H_{13}O_3I$ ; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 20:1 to 10:1); HRMS (EI): calcd. para  $C_{14}H_{13}O_3I$ : 355,9909, encontrada: 355,9902.



$^1H$  NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 8.46 (d,  $J=2.2$ , 1H), 8.12 (dd,  $J=8.8$ , 2.2, 1H), 6.39 (d,  $J=8.8$ , 1H), 5.72 (ddt,  $J=17.2$ , 10.6, 4.8, 1H), 5.32 (dq,  $J=17.2$ , 1.7, 1H), 5.09 (dd,  $J=10.5$ , 1.6, 1H), 4.20 (q,  $J=7.1$ , 2H), 4.04 (d,  $J=4.8$ , 2H), 1.11 (t,  $J=7.1$ , 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  = 164.98(C), 163.39(C), 135.93(CH), 132.20(CH), 131.82(CH), 123.25(C), 117.07(CH<sub>2</sub>), 113.43(C), 111.47(CH), 89.70(C), 68.72(CH<sub>2</sub>), 60.54(CH<sub>2</sub>), 14.05(CH<sub>3</sub>), 11.69(CI).

### O-4) 1-(hex-1-in-1-il)-2-yodoetilbenceno

Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex); HRMS (EI): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I: 308,0062, encontrada: 308,0065.

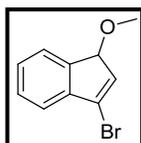


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.51 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.10 (m, 2H), 2.51 (t, *J*=6.7, 2H), 1.72 – 1.44 (m, 4H), 1.01 (t, *J*=7.1, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 132.92(CH), 131.98(CH), 128.77(CH), 128.00(C), 127.44(CH), 126.16(C), 95.58(C), 93.55(C), 79.40(C), 31.19(CH<sub>2</sub>), 22.41(CH<sub>2</sub>), 19.71(CH<sub>2</sub>), 14.23(CH<sub>2</sub>), 10.02(CD).

## Caracterización de los productos finales

### A-6) 3-bromo-1-metoxi-1H-indeno

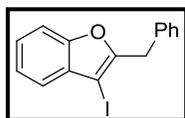
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OBr; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1 to 40:1); HRMS (EI): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OBr: 223,9837, encontrado: 223,9833.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.18 (td, *J*=7.4, 1.4, 1H), 7.10 (td, *J*=7.5, 1.2, 1H), 6.35 (d, *J*=2.1, 1H), 4.82 (d, *J*=2.1, 1H), 3.01 (d, *J*=0.7, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 141.96(C), 141.68(C), 134.41(CH), 128.71(CH), 127.11(CH), 124.35(CBr), 123.55(CH), 120.63(CH), 83.03(CH), 53.46(CH<sub>3</sub>).

### O-2a) 2-bencil-3-yodobenzofurano

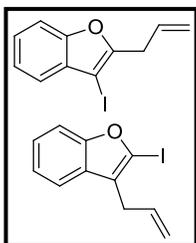
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 1:0 to 80:1); HRMS (ESI): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>OI: 333,9855, encontrado: 333,9850.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.41 (dd, *J*=7.7, 1.4, 1H), 7.31 – 6.99 (m, 8H), 4.02 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 157.17(C), 154.74(C), 136.87(C), 131.19(C), 128.68(CH), 128.66(CH), 126.79(CH), 124.97(CH), 123.39(CH), 121.12(CH), 111.20(CH), 63.96(CD), 34.10(CH<sub>2</sub>).

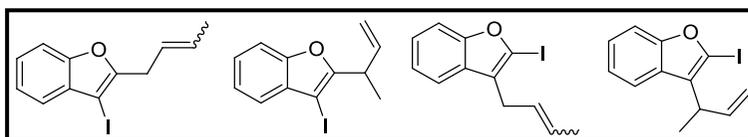
**O-2b y O-3b) Mezcla de: 2-aliloxi-3-yodoetnilbenceno y 3-aliloxi-2-yodoetnilbenceno**

Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Mezcla de isómeros:** δ = 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.8, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 5.92 – 5.71 (m, 1H), 5.17 – 4.98 (m, 2H), 3.42 (dt, J=6.2, 1.6, 2H), 3.22 (dt, J=6.1, 1.6, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Mezcla de isómeros:** δ = 158.47(C), 156.23(C), 154.63(C), 134.24(CH), 132.17(CH), 131.25(C), 128.32(C), 124.89(CH), 124.68(C), 124.19(CH), 123.38(CH), 122.68(CH), 120.99(CH), 118.98(CH), 117.32(CH<sub>2</sub>), 116.07(CH<sub>2</sub>), 111.09(CH), 110.96(CH), 98.35(CI), 63.38(CI), 32.34(CH<sub>2</sub>), 30.10(CH<sub>2</sub>).

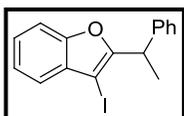
**O-2c, O-2c', O-3c y O-3c') 2-crotil-3-yodobenzofurano, 2-(but-3-en-2-il)-3-yodobenzofurano, 3-crotil-2-yodobenzofurano y 3-(but-3-en-2-il)-2-yodobenzofurano**



Mezcla compleja. Para mas información ver los espectros de NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C del crudo, adjuntos en el formato informático de esta memoria.

**O-2d) 2-(1-feniletil)-3-yodobenzofurano**

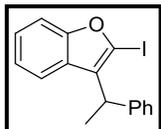
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 1:0 to 40:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.15 – 7.02 (m, 3H), 4.54 (q, J=7.3, 1H), 1.64 (d, J=7.3, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 160.65(C), 154.94(C), 142.83(C), 131.58(C), 129.06(CH), 127.76(CH), 127.21(CH), 125.27(CH), 123.81(CH), 121.57(CH), 111.64(CH), 63.15(CI), 39.36(CH), 19.42(CH<sub>3</sub>).

### O-3d) 3-(1-feniletil)-2-yodobenzofurano

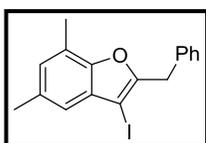
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 1:0 a 40:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.3, 2H), 1.63 (d, J=7.3, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 158.86(C), 146.97(C), 143.07(C), 130.63(C), 128.43(CH), 127.27(CH), 126.38(CH), 124.07(CH), 122.56(CH), 119.77(CH), 111.12(CH), 98.14(CI), 37.42(CH), 18.70(CH<sub>3</sub>).

### O-2g) 2-bencil-5,7-dimetil-3-yodobenzofurano

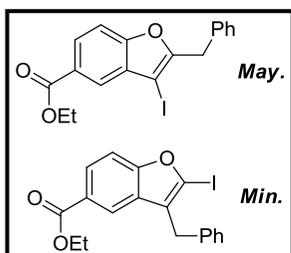
Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>OI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.23 – 7.07 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.31 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ = 157.22(C), 152.61(C), 137.53(C), 133.21(C), 131.16(C), 129.07(CH), 128.99(CH), 127.81(CH), 127.13(CH), 121.20(C), 119.05(CH), 64.67(CI), 34.57(CH<sub>2</sub>), 21.40(CH<sub>3</sub>), 14.74(CH<sub>3</sub>).

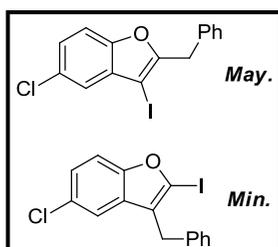
### O-2h y O-3h) Mezcla de: 2-bencil-3-yodobenzofuran-5-il-carboxilato de etilo y 3-bencil-2-yodobenzofuran-5-il-carboxilato de etilo

Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>I; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 40:1 a 10:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Isómero may.:** δ = 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.7, 1H), 7.30 – 7.00 (m, 7H), 4.27 (q, J=7.1, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.14 (t, J=7.1, 3H). **Isómero min.** 8.35 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.7, 1H), 7.30 – 7.00 (m, 7H), 4.18 (q, J=7.2, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.08 (t, J=7.1, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Isómero may.:** δ = 166.20(C), 158.94(C), 157.51(C), 136.87(CH), 131.70(C), 129.53(C), 129.14(CH), 129.08(CH), 128.80(CH), 127.36(CH), 123.78(CH), 111.52(CH), 64.57(CI), 61.15(CH<sub>2</sub>), 34.48(CH<sub>2</sub>), 14.52(CH<sub>3</sub>).

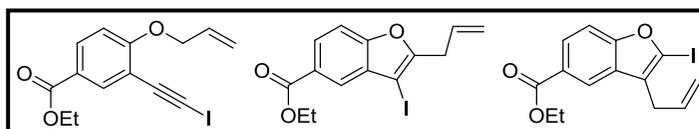
**0-2i y 0-3i) Mezcla de: 2-bencil-5-cloro-3-yodobenzofurano and 3-bencil-5-cloro-2-yodobenzofurano**



Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>OClI; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex:AcOEt; 80:1 a 40:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Isómero may.:** 7.33 – 7.04 (m, 6H), 6.99 (d, *J*=8.4, 1H), 6.83 (d, *J*=8.5, 2H), 3.92 (s, 2H); **Isómero min.:** δ = 7.44 (s, 1H), 7.33 – 7.04 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 3.67 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) **Isómero may.** δ = 158.69(C), 152.95(C), 136.47(C), 132.59(C), 128.72(CH), 128.67(C), 128.64(CH), 128.29(C), 126.96(CH), 125.12(CH), 120.90(CH), 112.19(CH), 62.85(Cl), 34.07(CH<sub>2</sub>).

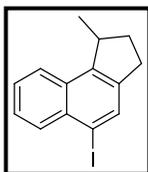
**0-1j, 0-2j y 0-3j) Mezcla de: 4-aliloxi-3-yodoetilbenzoato de etilo y 2-alil-3-yodobenzofuran-5-il-carboxilato de etilo y 3-alil-2-yodobenzofuran-5-il-carboxilato de etilo**



Mezcla compleja. Para mas información ver los espectros de NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C del crudo adjuntados en el formato informático de esta memoria.

**0-5) 1-metil-5-yodo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[*a*]naftaleno**

Aceite amarillo; Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I; Purificado mediante cromatografía de columna (Hex); HRMS (EI): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>I; 308,0062, encontrado: 308,0060.



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.23 – 8.11 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 3.24 (ddd, *J*=17.1, 10.3, 7.9, 1H), 2.98 (ddd, *J*=16.1, 9.2, 1.8, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 1.96 (ddt, *J*=12.6, 7.9, 1.7, 1H), 1.36 (d, *J*=7.0, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.00(C), 141.87(C), 135.55(CH), 133.67(C), 133.31(CH), 130.92(C), 127.08(CH), 126.75(CH), 125.10(CH), 98.00(Cl), 38.50(CH), 33.89(CH<sub>2</sub>), 31.58(CH<sub>2</sub>), 20.78(CH<sub>3</sub>).

### **Síntesis del compuesto 3-bromo-1*H*-indeno a partir de “A-5”**

Sobre una disolución del sustrato de partida “**A-5**” (1 equiv, 0,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml), y bajo atmosfera de argón se añade PicAuCl<sub>2</sub> (0,05 eq., 0,01 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C. En este caso, el seguimiento de la reacción no se puede realizar mediante TLC ya que ambos productos poseen el mismo Rf. Tras 24 h, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente de eluyentes (Hex:AcOEt, 80:1 a 40:1), aislándose el producto final **A-6** como un aceite amarillo (88%).

### **Síntesis de benzo[*b*]furanos a partir de los compuestos “O-1”**

Sobre una disolución del sustrato de partida “**O-1**” (1 equiv, 0,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml), y bajo atmosfera de argón se añade IPrAuNTf<sub>2</sub> (0,025 eq., 0,005 mmol). El seguimiento de la reacción se realiza mediante TLC hasta la total desaparición del producto de partida. A continuación, elimina el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (ver condiciones específicas para cada sustrato).

### **Procedimiento para la cicloisomerización del compuesto “O-4”**

Sobre una disolución del sustrato de partida “**O-4**” (1 equiv, 0,3 mmol) en benceno (3 ml), y bajo atmosfera de argón se añade IPrAuNTf<sub>2</sub> (0,05 eq.; 0,015 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y el seguimiento de la reacción se realiza mediante TLC (Hex) hasta la total desaparición del producto de partida. A continuación, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se concentra. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente Hex, aislándose el producto final **O-5** como un aceite amarillo (92%).

## **Conclusiones**



## Conclusiones

Los estudios realizados a lo largo de esta tesis doctoral han contribuido al mejor conocimiento de la reactividad de las especies tipo “yodoalquino” en presencia de catalizadores de Au(I).

Además se han desarrollado metodologías de síntesis de heterociclos mediante la **hidroarilación de yodoalquinos** con sistemas aromáticos *con sustituyentes electrón atractores*. Esta peculiaridad las hace novedosas y las diferencia de otras metodologías descritas con anterioridad que se centran en la reactividad de sistemas aromáticos ricos en densidad electrónica.

También se ha estudiado y desarrollado un ejemplo de **inserción C-H de yodovinilidenos** de Au(I). Este tipo de fenómeno había sido propuesto en determinadas transformaciones como una de las etapas de reacción. Sin embargo, el estudio realizado por nuestro grupo de investigación es el primero en ofrecer datos experimentales que respalden esta hipótesis.

Finalmente, se ha adquirido el conocimiento necesario tanto de las metodologías a emplear, como de la naturaleza y comportamiento de estas especies, lo cual ha permitido llegar a conocer una variedad más amplia de transformaciones químicas que transcurren a través de yodovinilidenos de Au(I), estableciendo una nueva vía de investigación que seguirá dando frutos en el futuro.



## **Bibliografía**



**Bibliografía**

- (1) Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.
- (2) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- (3) a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.
- (4) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- (5) a) Pyykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412; b) Fürstner, A.; Davies, Paul W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; c) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
- (6) Schwerdtfeger, P.; Hermann, H. L.; Schmidbaur, H. *Inorganic Chemistry* **2003**, *42*, 1334.
- (7) a) *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Fleming, I., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2010; b) *Frontier Orbitals: A Practical Manual*; Anh, N. T., Ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2007.
- (8) a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) Hong C, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885; c) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.
- (9) a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; c) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858.
- (10) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.
- (11) a) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; b) Hashmi, A. Stephen K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; c) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; d) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat Chem* **2009**, *1*, 482.
- (12) a) Fañanás-Mastral, M. n.; Aznar, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 666; b) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 879; c) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807; d) Brooner, R. E. M.; Widenhofer, R. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2420; e) Harris, R. J.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9369; f) Hussong, M. W.; Rominger, F.; Krämer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372.
- (13) a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; b) Fürstner, A. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 3208; c) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612; d) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; e) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657; f) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Accounts of Chemical Research* **2011**.
- (14) Strozier, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340.
- (15) a) Wu, J.; Kroll, P.; Dias, H. V. R. *Inorganic Chemistry* **2008**, *48*, 423; b) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779; c) Flügge, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558; d) Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Rocchigiani, L.; Tarantelli, F.; Macchioni, A. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49*, 3080; e) Hooper, T. N.; Green, M.; Russell, C. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313; f) Brown, T. J.; Widenhofer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*,

1216.

(16) *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. Sixth Edition*; Smith, M. B.; March, J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2007.

(17) *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; Lou, Y.-R., Ed.; Taylor & Francis Group, LLC, 2007.

(18) a) Laurence, C.; Queignec-Cabanetos, M.; Dziembowska, T.; Queignec, R.; Wojtkowiak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2567; b) Yamamoto, H. M.; Yamaura, J.-I.; Kato, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5905; c) Webb, J. A.; Klijn, J. E.; Hill, P. A.; Bennett, J. L.; Goroff, N. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 660; d) Moss, W. N.; Goroff, N. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 802; e) Sun, A.; Lauher, J. W.; Goroff, N. S. *Science* **2006**, *312*, 1030; f) Dumele, O.; Wu, D.; Trapp, N.; Goroff, N.; Diederich, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4722.

(19) Wu, W.; Jiang, H. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 2483.

(20) a) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32*, 311; b) King, R. B. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 1531; c) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176; d) *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis*; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.

(21) Wakatsuki, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4092.

(22) Schneider, D.; Werner, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1991**, *30*, 700.

(23) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.

(24) Baum, M.; Mahr, N.; Werner, H. *Chemische Berichte* **1994**, *127*, 1877.

(25) Miller, D. C.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 79.

(26) Hill, A. F.; Hulkes, A. G.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 371.

(27) a) Horvath, I. T.; Palyi, G.; Marko, L.; Andreetti, G. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 1054; b) Löwe, C.; Hund, H.-U.; Berke, H. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 311.

(28) a) Otsuka, M.; Tsuchida, N.; Ikeda, Y.; Kimura, Y.; Mutoh, Y.; Ishii, Y.; Takano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17746; b) Mutoh, Y.; Imai, K.; Kimura, Y.; Ikeda, Y.; Ishii, Y. *Organometallics* **2010**, *30*, 204; c) Ikeda, Y.; Yamaguchi, T.; Kanao, K.; Kimura, K.; Kamimura, S.; Mutoh, Y.; Tanabe, Y.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16856.

(29) Trost, B. M.; McClory, A. *Chemistry – An Asian Journal* **2008**, *3*, 164.

(30) a) Markownikow, V. V. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *153*, 228; b) Markownikow, V. V. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1875**, *85*, 668.

(31) a) Miura, T.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518; b) Miura, T.; Murata, H.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *213*, 59.

(32) a) Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344; b) Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928.

(33) a) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 4542; b) Huang, G.; Cheng, B.; Xu, L.; Li, Y.; Xia, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5401.

(34) Lin, M.-Y.; Maddirala, S. J.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1745.

- (35) a) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876; b) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538.
- (36) a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725; b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Bull. Soc. Chim. France* **1877**, *27*, 530.
- (37) a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2005**, *2005*, 167; b) Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3527; c) Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1111; d) Yamamoto, Y. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 1575.
- (38) Reetz, Manfred T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485.
- (39) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.
- (40) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.
- (41) a) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901; b) Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2334.
- (42) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.
- (43) Un estudio detallado de la generalidad de la hidroarilación de yodoalquinos puede encontrarse en los artículos “*Regiocontrolled gold(I)-catalyzed cyclization reactions of N-(3-iodoprop-2-ynyl)-N-tosylanilines*” y “*Gold(I)-catalyzed hydroarylation reaction of aryl (3-iodoprop-2-yn-1-yl) ethers: synthesis of 3-iodo-2H-chromene derivatives*” que se han incluido en la sección “*H.III Anexos*” de esta memoria.
- (44) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12.
- (45) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120.
- (46) *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Murai, S., Ed., 1999; Vol. 3.
- (47) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 154.
- (48) Bajracharya, G. B.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204.
- (49) Bajracharya, G. B.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 892.
- (50) Odedra, A.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289.
- (51) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471.
- (52) Wang, Y.; Liao, W.; Huang, G.; Xia, Y.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5684.
- (53) a) Dube, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062; b) Zi, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600; c) Wang, C.-D.; Hsieh, Y.-F.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 144; d) Adcock, H. V.; Langer, T.; Davies, P. W. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7262.
- (54) Shu, C.; Chen, C.-B.; Chen, W.-X.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5542.
- (55) a) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31; b) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.;

Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555.

(56) a) Braun, I.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. *ACS Catalysis* **2013**, 1902;  
b) Hashmi, A. S. K. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 864.

(57) a) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456; b) Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8634; c) Hansmann, M. M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chemical Science* **2013**, *4*, 1552; d) Wieteck, M.; Tokimizu, Y.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Ohno, H.; Fujii, N.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16331; e) Hansmann, M. M.; Tšupova, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2215.

(58) El estudio de la generalidad de la inserción C-H de yodoalquinos completo puede encontrarse en el artículo “*Intramolecular C-H Activation through Gold(I)-Catalyzed Reaction of Iodoalkynes*” que se ha incluido en la sección “*A.III Anexos*” de esta memoria.

(59) Datta, S.; Odedra, A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11606.

(60) a) Wang, P.; Adams, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296; b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063; c) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.

(61) a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Synlett* **1998**, *1998*, 741; b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5101; c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001; d) Monteiro, N.; Balme, G. *Synlett* **1998**, *1998*, 746.

(62) a) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022; b) Furstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

(63) Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.

(64) Blanco Jaimes, M. C.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504.

(65) El espectro de RMN de protón de la mezcla de regioisómeros puede encontrarse en la información suplementaria de esta memoria.

(66) Barluenga, J.; González, J. M.; Llorente, I.; Campos, P. J. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32*, 893.

(67) a) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593; b) Wang, Y.; Yepremyan, A.; Ghorai, S.; Todd, R.; Aue, D. H.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7795.

(68) a) Odedra, A.; Wu, C.-J.; Pratap, T. B.; Huang, C.-W.; Ran, Y.-F.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3406; b) Taduri, B. P.; Ran, Y.-F.; Huang, C.-W.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 883.

(69) Seki, S. Nomiya, B. Owaga, H. Halopropargyl aryl ethers. JP Patent 39019791, Sep 12, 1964.

## INFORME SOBRE EL FACTOR DE IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES

A continuación se recogen los datos relativos al factor de impacto de las publicaciones de la Memoria según consta en la última edición del Journal Citation Report, al que se puede acceder en el siguiente enlace:

<http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR?wsid=P126tQB2wAaUOpyWoYW&ssid=WDuANm0wsFMw0wJkG3Hldx2BOgj6UHFBS-e-18x2dyBvVKRFx2BldV6ZPQtUZbfUAx3Dx3DvKNqQcSPWiZN3rHXx2Fx2FD5Qwx3Dx3D-YwBaX6hN5JZpnPCj2IZNMAx3Dx3D-jywguyb6iMRLFJm7wHskHQx3Dx3D&SID=P126tQB2wAaUOpyWoYW&SID=P126tQB2wAaUOpyWoYW>

Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	JCR Data 					
	Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life
<a href="#">ANGEW CHEM INT EDIT</a>	215408	11.336	11.700	2.401	2337	5.7

Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	JCR Data 					
	Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life
<a href="#">J ORGANOMET CHEM</a>	22549	2.302	2.109	0.494	468	>10.0

Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	JCR Data 					
	Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life
<a href="#">BEILSTEIN J ORG CHEM</a>	2119	2.820	2.656	0.430	321	2.5



