

ROCÍO VELASCO NIÑO
TESIS DOCTORAL
AÑO 2017

**REACCIONES DE LITIACIÓN SELECTIVA
EN ARIL BENCIL ÉTERES: APLICACIÓN A
LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS
OXIGENADOS FUNCIONALIZADOS**

UNIVERSIDAD DE BURGOS

Departamento de Química

Área de Química Orgánica

rvnino@ubu.es

Códigos Unesco 2306-05/10/11/92

I. INTRODUCTION	1
II. ANTECEDENTES GENERALES	5
1. Los compuestos organolíticos	7
1.1. Historia.....	7
1.2. Estructura y propiedades.....	7
2. Formación de compuestos organolíticos	10
2.1. Desprotonación	10
2.1.1. Desprotonación en α a heteroátomos	11
2.1.2. Reacciones de <i>orto</i> -litiación	12
2.1.3. Litiación lateral	13
2.1.4. Superbases	13
2.2. Transmetalación.....	14
2.3. Intercambio halógeno-litio.....	15
2.4. Litiación reductora	16
2.4.1. Litiación reductora con litio metal.....	16
2.4.2. Litiación reductora promovida por arenos.....	16
2.5. Carbolitiación.....	17
3. Organolíticos en síntesis.....	17
3.1. Reactividad general frente a electrófilos.....	17
3.2. Química de organolíticos en síntesis total.....	19
3.2.1. Etilnilestradiol: adición de alquinillitio	19
3.2.2. Fredericamicina: <i>orto</i> y α -litiación.....	20
3.2.3. Fenarimol: intercambio halógeno-litio	20
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	21
<i>Capítulo 1: α-Litiación selectiva de aril bencil éteres. Inhibición del reagrupamiento [1,2] de Wittig y estudio de su mecanismo.....</i>	23
1.1. Antecedentes bibliográficos	23
1.1.1. Reacciones de litiación en α a heteroátomos distintos de oxígeno.....	23
1.1.1.1. Litiación en α a nitrógeno.....	23
1.1.1.2. Litiación en α a azufre.....	25
1.1.1.3. Litiación en α a silicio	25
1.1.1.4. Litiación en α a halógenos: carbenoides de litio	26

1.1.2. Litiación en α a oxígeno.....	27
1.1.2.1. Organolíticos α -oxigenados cíclicos	28
1.1.2.2. Organolíticos α -oxigenados acíclicos	33
1.1.3. Reagrupamiento [1,2] de Wittig	37
1.1.3.1. Definición.....	37
1.1.3.2. Mecanismo	37
1.1.3.3. Estabilidad de aril bencil éteres α -metalados.....	42
1.1.3.4. Estereoquímica	44
1.1.3.5. Aplicaciones sintéticas	46
1.2. Objetivo.....	49
1.3. Síntesis de los aril bencil éteres 1	49
1.4. Estudio de las condiciones para la α -litiación selectiva de los aril bencil éteres 1 ...	52
1.4.1. α -Litiación selectiva del bencil fenil éter (1a)	52
1.4.1.1. Estabilidad del organolítico 2a	54
1.4.1.2. Efecto del disolvente en la α -litiación de 1a	55
1.4.2. α -Litiación selectiva de otros aril bencil éteres 1	57
1.4.2.1. Éteres 1b-u funcionalizados en el resto arílico	57
1.4.2.2. Éteres 1v-δ funcionalizados en el resto bencilico	61
1.4.2.3. Éteres 1ϵ-κ funcionalizados en ambos restos aromáticos.....	63
1.4.2.4. <i>6H</i> -Benzo[<i>c</i>]cromeno 1λ	64
1.5. Estabilidad de los aniones 2 frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig y estudio de su mecanismo	66
1.5.1. Estabilidad térmica de los organolíticos 2	66
1.5.1.1. Éteres 1b-u funcionalizados en el resto arílico	66
1.5.1.2. Éteres 1v-z funcionalizados en el resto bencilico.....	70
1.5.1.3. Conclusiones	71
1.5.2. Cálculos teóricos	72
1.6. Conclusiones	77

Capítulo 2: Reactividad de aril α -litiobencil éteres. Síntesis de éteres funcionalizados..... 79

2.1. Objetivo.....	79
2.2. Reactividad frente a compuestos carbonílicos, halogenuros, iminas, epóxidos y nitrilos.....	79
2.2.1. Reactividad del fenil α -litiobencil éter (2a)	79

2.2.2. Reactividad de otros aril α -litiobencil éteres 2	82
2.3. Reactividad de los aniones 2 en Et ₂ O.....	83
2.4. Homoacoplamiento oxidante de los aril α -litiobencil éteres 2	83
2.4.1. Antecedentes bibliográficos.....	84
2.4.2. Resultados experimentales.....	87
2.4.2.1. Optimización del reactivo oxidante	87
2.4.2.2. Alcance de la reacción	89
2.4.2.3. Propuesta mecanística.....	89
2.5. Reactividad frente a ésteres carboxílicos	91
2.5.1. Síntesis de las α -ariloxicetonas 9	91
2.5.2. Propuesta mecanística. Obtención de las cetonas 10	92
2.5.2.1. Síntesis estereoselectiva de los 1,3-dioles 11	93
2.5.3. Reducción selectiva de las cetonas 9	95
2.5.4. Reactividad frente a cloroformiato de etilo	97
2.6. Dimetoxifenil α -litiobencil éteres: reactividad frente a compuestos carbonílicos y síntesis de derivados de 2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]furano	98
2.6.1. Reactividad frente a compuestos carbonílicos.....	101
2.6.2. Síntesis de los 2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]furanos 14	102
2.6.2.1. Estudio de la diastereoselectividad en la formación de 14d	103
2.7. Síntesis de los alcoholes bencílicos α -funcionalizados 15 y las aciloínas aromáticas 16	107
2.7.1. Funcionalización de los bencil 4-metoxifenil éteres 1e y 1μ	108
2.7.2. Desprotección de los éteres funcionalizados 7 y 9	109
2.8. Conclusiones	112

**Capítulo 3: Reacciones de carbolitiación intramolecular de *o*-(alquil)fenil bencil
 éteres. Síntesis de derivados de benzo[*b*]furano..... 113**

3.1. Antecedentes bibliográficos	113
3.1.1. Reacciones de carbolitiación.....	113
3.1.1.1. Reacciones de carbolitiación intermolecular	113
3.1.1.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular	115
3.1.2. Síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos a partir de <i>o</i> -(alquil)fenil éteres	130
3.2. Objetivo	135
3.3. Síntesis de los <i>o</i> -(alquil)fenil bencil éteres 18	136

3.4. Estudio de las condiciones para la carbolitiación intramolecular de los <i>o</i> -(alquil)fenil bencil éteres 18	136
3.4.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular.....	136
3.4.1.1. Carbolitiación intramolecular en el éter modelo 18a	136
3.4.1.2. Carbolitiación intramolecular en los éteres 18b-d	139
3.4.2. Estereoquímica de la carbolitiación: adición <i>sin</i> vs. adición <i>anti</i>	142
3.5. Síntesis de derivados de los derivados de benzo[<i>b</i>]furano funcionalizados 21 y 23	145
3.6. Conclusiones.....	149

Capítulo 4: Reacciones de dilitiación en aril bencil éteres: α -litiobenciloxilo como nuevo grupo director. Aplicación a la síntesis de heterociclos funcionalizados..... 151

4.1. Antecedentes bibliográficos.....	151
4.1.1. Reacciones de <i>orto</i> -litiación.....	151
4.1.1.1. Clasificación de los grupos directores.....	153
4.1.1.2. Competencia de grupos directores.....	165
4.1.2. Síntesis de heterociclos a partir de dianiones.....	165
4.2. Objetivo.....	169
4.3. Estudio de la reacción de α / <i>o</i> -litiación en los aril bencil éteres 1b y 1a	169
4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción para la dilitiación del bencil <i>p</i> -tolil éter (1b).....	169
4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción para la dilitiación del bencil fenil éter (1a).....	172
4.4. Competencia de grupos <i>orto</i> -directores: regioselectividad de la <i>orto</i> -litiación....	174
4.4.1. Síntesis de los aril bencil éteres 1π , 1ρ , 1ω , 1σ y 1τ	174
4.4.2. Estudio de las condiciones de reacción para la dilitiación de otros aril bencil éteres 1	175
4.4.3. Capacidad directora del sustituyente α -litiobenciloxilo en la <i>orto</i> -litiación.....	176
4.5. Funcionalización de los dianiones 24	178
4.5.1. Síntesis de los aril bencil éteres difuncionalizados 25	178
4.5.2. Síntesis del dihidrobenzo[<i>b</i>]furano 28ia y los benzo[<i>b</i>]furanos 29	180
4.5.3. Síntesis de los oxametalaciclos 30	182
4.6. Efecto cooperativo en la reacción de α -litiación/ <i>o</i> -litiación en aril bencil éteres alcoxfuncionalizados.....	183

4.6.1. Estudio de las condiciones de reacción para la dilitiación de los aril bencil éteres 1f , 1q y 1r	183
4.6.2. Funcionalización selectiva de las posiciones α y <i>orto</i> en los aril bencil éteres 1f , 1q y 1r	185
4.7. Conclusiones	188
IV. CONCLUSIONS	189
V. EXPERIMENTAL PART	195
1. General Information	197
2. Synthesis of starting aryl benzyl ethers 1	198
2.1. Synthesis of aryl benzyl ethers 1b-v	198
2.2. Synthesis of diethers 1s-u	206
2.3. Synthesis of 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]chromene 1λ	208
2.4. Synthesis of aryl benzyl ether 1σ	208
2.5. Synthesis of aryl benzyl ether 1τ	209
2.6. Synthesis of aryl benzyl ether 1ω	209
3. Synthesis of α -deuteriated aryl benzyl ethers 1-D , alcohols 4 and ciclopropane derivative 6	210
4. Synthesis of fluorenol derivatives 4λ-D and 4λ-E	219
5. Synthesis of functionalized aryl benzyl ethers 7	220
6. Synthesis of stilbenes 5a y 5v	236
7. Synthesis of dimers 8	236
8. Synthesis of ketones 9 and 10	239
8.1. Characterization data for ketones 9	239
8.2. Characterization data for ketones 10	244
9. Synthesis of 1,3-diols 11 y acetals 12	245
9.1. Synthesis of 1,3-diols 11	245
9.2. Synthesis of acetals 12	246
10. Reduction of ketones 9 : diastereoselective synthesis of alcohols 7ag , 7ah and 7ai	247
10.1. Synthesis of <i>anti</i> -alcohols 7	247
10.2. Synthesos of <i>syn</i> -alcohols 7	247
11. Synthesis of ketone 13	248

12. Synthesis of 2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>]furan derivatives 14	249
12.1. Synthesis of dihydrobenzofurans derivatives 14a , 14d and 14e (Method A)	249
12.2. Synthesis of dihydrobenzofuran derivative 14b (Method B).....	250
12.3. Synthesis of dihydrobenzofurans derivatives 14c and 14f (Method C).....	251
13. Synthesis of benzylic alcohols 15 and asymmetric aromatic aciloinis 16	252
14. Synthesis of <i>o</i> -(akynyl)phenyl benzyl ethers 18	254
15. Synthesis of dihydrobenzo[<i>b</i>]furan derivatives 21 and benzo[<i>b</i>]furan derivatives 23	256
16. Synthesis of difunctionalized ethers 25 and 27	265
17. Synthesis of dihydrobenzo[<i>b</i>]furan derivative 28ia and benzo[<i>b</i>]furan derivatives 29	273
18. Synthesis of oxametallacycles 30	276
19. Synthesis of oxasilacycles 31	279
20. Synthesis of selectively difunctionalized ethers 33	281

I. INTRODUCTION

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

The preparation and synthetic use of functionalized organolithium reagents have been one of the main goals of our research group since its beginning.¹ The area of organolithium chemistry has undergone a rich evolution in recent years. Nonetheless, organolithium compounds continue to advance in power and scope and to develop in new directions at a remarkable pace. Indeed, once generated by C–H deprotonation or carbolithiation, as will be reported in this *Thesis*, they can be exposed to a wide range of electrophilic reagents in order to provide products of varied complexity, intermediates and target substances.

Within the large family of organolithium compounds, α -heterosubstituted organolithiums, especially α -oxygenated ones, have been attracting particular attention as the heteroatom significantly affects the properties of the related lithiated species, their chemical stability and the stereochemistry of their reactions. With regard to the organolithiums α -lithiated to oxygen, it has been described that α -alkoxyorganolithiums are capable to rearrange to alkoxides by 1,2-migration of an alkyl group from oxygen to carbon. This reaction was first published by Wittig in 1942 and it is nowadays known as the [1,2]-Wittig rearrangement.

Following our interest in the synthesis and further applications of functionalized organolithium compounds, and taking into account previous results from our research group related to the preparation of α -lithiobenzyl 2-lithiophenyl ethers from benzyl 2-halophenyl ethers,^{1e} we set as our first objective to carry out a deep study on the selective α -lithiation of a wide variety of aryl benzyl ethers, as well as on the behavior of the corresponding organolithium intermediates towards the [1,2]-Wittig rearrangement, in order to elucidate the mechanism of the aryl migration.

In light of the above, the experimental results reported in this *Thesis* have been organized in four chapters. The first one is focused on the generation of different aryl α -lithiobenzyl ethers and the subsequent evaluation of their stability towards the [1,2]-Wittig rearrangement, as well as on the study in depth of the mechanism of the mentioned rearrangement by means of experimental results along with computational methods.²

¹(a) R. Sanz: PhD Thesis (Univ. de Oviedo, 1997). (b) Y. Fernández: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2003). (c) J. M. Ignacio: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2004). (d) C. Marcos: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2005). (e) D. Miguel: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2009). (f) M. P. Castroviejo: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2009). (g) V. Guilarte: PhD Thesis (Univ. de Burgos, 2012).

²Computational methods have been carried out in collaboration with O. Nieto-Faza and C. Silva-López from Universidade de Vigo.

Chapter 2 is devoted to a comprehensive study about the reactivity of α -lithiobenzyl phenyl ethers against electrophilic reagents and the development of synthetic applications. Moreover, in chapter 3, attention will be focused on carbolithiation reactions of *o*-(alkynyl)phenyl benzyl ethers and the synthesis of benzo[*b*]furan derivatives.

Finally, fourth chapter is centered on the study of the α -lithiobenzyloxy group as a new directing group in *ortho*-lithiation reactions, and its usefulness in the preparation of difunctionalized products and a wide range of heterocycles.

Prior to the discussion of the performed research, a brief review about those aspects of organolithium chemistry more closely related to our results will be presented.

II. ANTECEDENTES GENERALES

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

1. LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

1.1. HISTORIA

Los reactivos organolíticos son aquellos compuestos organometálicos que contienen enlaces C–Li.³ Los inicios de la química de organolíticos se remontan a principios del siglo XX cuando, en 1917, Schlenk y Holtz demostraron por primera vez la existencia de un compuesto organolítico obtenido por transmetalación de dimetilmercurio con litio. Posteriormente, en 1928, se publicó el primer ejemplo de una metalación llevada a cabo por un compuesto organolítico: la reacción de etillitio con fluoreno para dar como resultado 9-fluorenilitio y etano. Poco tiempo después, distintos métodos para la preparación de estos reactivos aparecieron de la mano de autores como Ziegler, Wittig y Gilman.

1.2. ESTRUCTURA Y PROPIEDADES

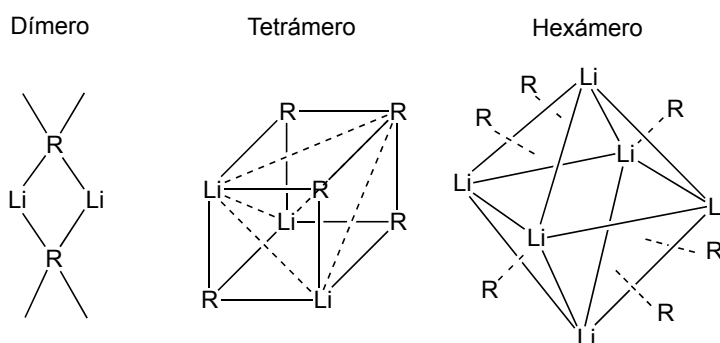
La naturaleza del enlace C–Li es todavía hoy un dilema debido a su inusual comportamiento en los diferentes compuestos organolíticos. Aunque la diferencia de electronegatividades sugiere un enlace esencialmente iónico, la solubilidad de algunos organolíticos en disolventes apolares como el benceno hace esta situación mucho más compleja, y puede llevar a pensar en un cierto carácter covalente de este enlace. Por otro lado, la naturaleza del enlace C–Li es diferente a la de los complejos organometálicos que contienen otros metales alcalinos, siendo los enlaces C–Na y C–Cs mucho más iónicos que el enlace C–Li.

Los reactivos organolíticos, con excepción de metillitio y fenillitio, son perfectamente solubles en disolventes hidrocarbonados, y la mayoría de ellos están disponibles comercialmente como disoluciones a distintas concentraciones. Metillitio y fenillitio son estables de manera indefinida a

³(a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon Press: Amsterdam, **2002**. (b) D. M. Hodgson, *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*; Springer: Heidelberg, **2003**. (c) Z. Rappoport, I. Marek, *The Chemistry of Organolithium Compounds (Vol. 1 and 2)*; Wiley: Chichester, **2004**. (d) R. Luisi, V. Capriati, *Lithium Compounds in Organic Synthesis*; Wiley: Weinheim, **2014**.

temperatura ambiente en presencia de éteres y se solubilizan por adición de dietiléter o tetrahydrofurano.

Es conocido que los compuestos organolíticos existen en forma de agregados en disolventes hidrocarbonados (Esquema A.1). La estructura de estos agregados se puede deducir, hasta cierto punto, a partir de las estructuras cristalinas de estos compuestos, o bien mediante cálculos teóricos. Históricamente, la determinación del estado de agregación se basaba en la medida de las propiedades coligativas en disolución, sin embargo, técnicas como la cristalografía de rayos X y la resonancia magnética nuclear también han aportado información importante en los últimos años.⁴



Esquema A.1

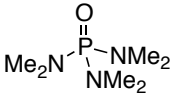
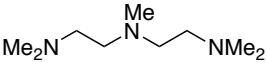
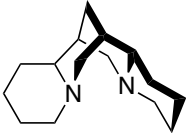
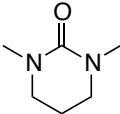
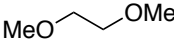
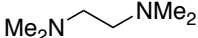


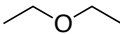
El estado de agregación de los organolíticos simples no funcionalizados depende principalmente de su impedimento estérico. Los organolíticos primarios son hexámeros en disolución de hidrocarburos, excepto cuando están ramificados en posición β con respecto al átomo de litio, que son tetrameros. Los organolíticos secundarios y terciarios son tetrameros, mientras que el bencillitio y los alquillitios muy voluminosos, como el mentillitio, son dímeros.

Los ligandos coordinantes como las aminas o los éteres, o incluso los alcóxidos metálicos, pueden ser una fuente alternativa de densidad electrónica para los átomos de litio, los cuales tienen una naturaleza electrón deficiente. Estos ligandos pueden estabilizar los agregados mediante la coordinación a los átomos de litio que se encuentran en los vértices y, posteriormente, permitir al compuesto organolítico disminuir su estado de agregación a otro más favorecido entrópicamente resultando, en algunas ocasiones, en la completa disgregación hasta los correspondientes monómeros.

⁴T. Rathman, J. A. Schwindeman, *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 1192.

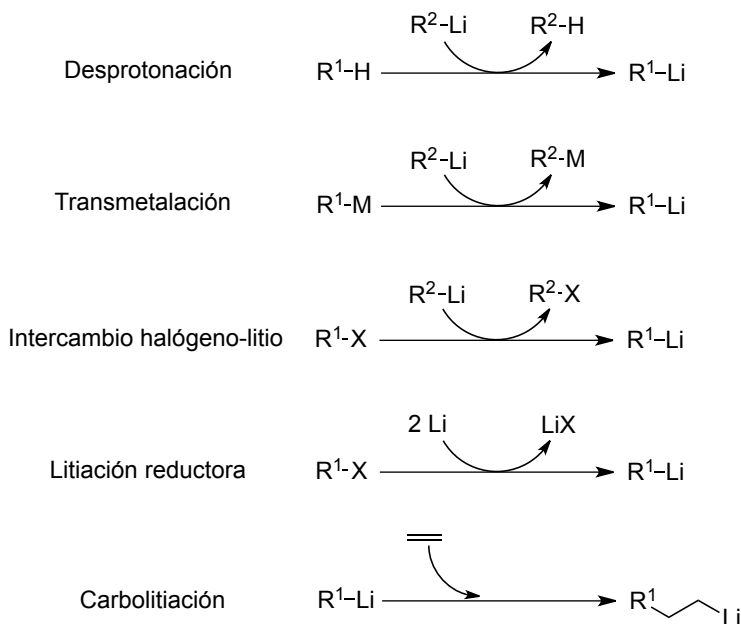
Adicionalmente, los disolventes coordinantes incrementan en gran medida la reactividad de los compuestos organolíticos resultando indispensables en la mayoría de las reacciones. Los disolventes más comúnmente empleados se detallan a continuación (Tabla A.1).

Tabla A.1.

HMPA		<i>N,N,N',N'',N''',N''''</i> -hexametilfosforamida
PMDTA		<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametildietilentriamina
(-)-esparteína		
DMPU		<i>N,N'</i> -dimetilpropilidenurea
DME		1,2-dimetoxietano
TMEDA		<i>N,N, N',N',</i> -tetrametiletendiamina
THF		tetrahidrofurano
<i>t</i> -BuOMe		<i>t</i> -butil metil éter
Et ₂ O		dietil éter

2. FORMACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Los principales métodos para la preparación de compuestos organolíticos son: desprotonación, transmetalación, intercambio halógeno-metal, litación reductora y reacciones de carbolitaci3n (Esquema A.2).



Esquema A.2

2.1. DESPROTONACI3N

Muchos organolíticos funcionalizados pueden ser f3cilmente preparados por intercambio H-Li usando alquillitios o amiduros de litio. Los reactivos organolíticos est3ndar tales como *n*-BuLi, *s*-BuLi o *t*-BuLi pueden desprotonar los hidr3genos relativamente 3cidos de los derivados de 1,4-dieno, diarilmetano, fluoreno, indeno y ciclopentadieno, as3 como todos los acetilenos terminales. Sin embargo, el *n*-BuLi por s3 solo es incapaz de desprotonar al tolueno, aunque en presencia de TMEDA y a 80°C, da lugar a bencillitio.⁵

⁵(a) G. G. Eberhardt, W. A. Butte, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2928. b) G. G. Eberhardt, *Organomet. Chem. Rev.* **1966**, *1*, 491.

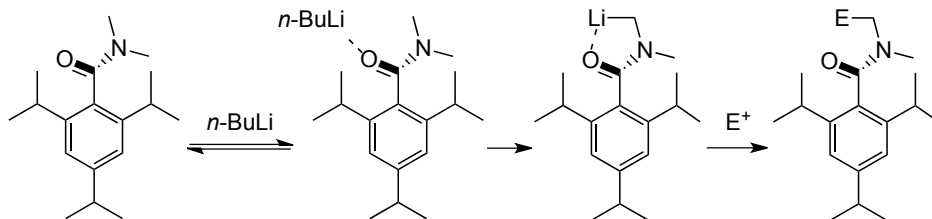
Para introducir uno o varios átomos de litio en hidrocarburos menos reactivos es necesaria la presencia de otros grupos funcionales vecinos o de las denominadas superbases.

La litiación por desprotonación de un enlace C–H está mucho más favorecida y, por lo tanto, tiene lugar a una velocidad mayor si se cumplen dos características importantes: que exista una coordinación intramolecular del átomo de litio a un heteroátomo en el organolítico resultante y que haya una estabilización del enlace C–Li por un orbital vacío cercano o un grupo atractor de electrones.

2.1.1. Desprotonación en α a heteroátomos⁶

La litiación en una posición adyacente a un heteroátomo está favorecida por la existencia de grupos electrón atractores como arilsulfonil, arilsulfinil o dialquilsfosfonil, pero también puede tener lugar en la posición α a átomos de oxígeno o de nitrógeno (aunque estos átomos aparentemente disminuyan la acidez de los protones vecinos), ya que éstos son capaces de coordinarse fuertemente al reactivo organolítico. Por otro lado, elementos como silicio, fósforo o azufre son capaces de acidificar los protones adyacentes debido a efectos de resonancia del orbital *d* o de polarización. La acidez de un protón también se ve incrementada si éste es bencílico, alílico, vinílico, o está unido a un heterociclo aromático.

La litiación directa de la 2,4,6-triisopropil-*N,N*-dimetilbenzamida ha sido tomada como modelo para estudiar el mecanismo de las α -litiaciones.⁷ Los estudios demuestran que el complejo amida-organolítico se forma mucho más rápido de lo que la amida es litiada. Por lo tanto, la formación de este complejo intermedio representa el primer paso en la secuencia de la reacción (Esquema A.3).



Esquema A.3

⁶Ver referencia 3(a) p. 10–23.

⁷(a) M. Al-Aseer, P. Beak, D. Hay, D. J. Kempf, S. Mills, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2080. (b) D. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.

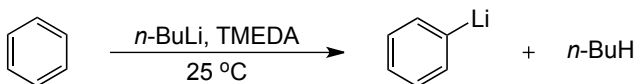
La velocidad de rotación del enlace C–N en la 2,4,6-triisopropil-*N,N*-dimetilbenzamida funcionalizada es tan lenta que los grupos *cis* y *trans* con respecto al oxígeno no se intercambian, por lo que estos compuestos muestran isomería geométrica. La litiación ocurre siempre en *sin* con respecto al átomo de oxígeno, lo que es consistente con una coordinación previa del organolítico al oxígeno de la amida.

Este apartado será discutido en mayor profundidad en los antecedentes bibliográficos del *Capítulo 1*.

2.1.2. Reacciones de *orto*-litiación⁸

Las reacciones de *orto*-litiación fueron descubiertas simultánea e independientemente por Gilman y Wittig en la primera mitad del siglo XX, cuando describieron la metalación del anisol en posición *orto* por acción del *n*-BuLi.⁹ Actualmente, el término *orto*-litiación se define como la metalación directa de un anillo aromático en una posición adyacente a un grupo funcional que contiene algún heteroátomo.

La desprotonación del benceno con *n*-BuLi está favorecida termodinámicamente pero no así cinéticamente, por lo que la reacción es demasiado lenta debido al estado de agregación que presenta el organolítico en disolución. La adición de un reactivo que coordine al átomo de litio, como la TMEDA, es suficiente para romper estos agregados y hacer que la reacción transcurra a una velocidad razonable (Esquema A.4).¹⁰



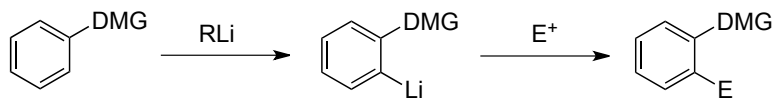
Esquema A.4

Sin embargo, cuando el anillo aromático presenta otros sustituyentes capaces de interaccionar con el reactivo organometálico, la reacción de *orto*-litiación se ve favorecida. Estos grupos funcionales se denominan grupos directores (DMG: *directed metalating groups*) y se emplean habitualmente para introducir sustituyentes de forma regioselectiva en anillos aromáticos (Esquema A.5).

⁸Ver referencias 3(a) p. 28–72 y 3(d) p. 516–517.

⁹(a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109. (b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.

¹⁰M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127.

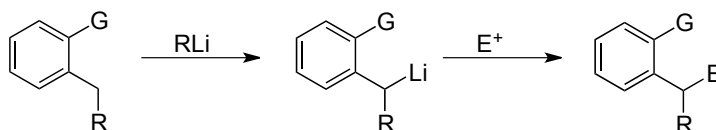


Esquema A.5

Este apartado será discutido en mayor profundidad en los antecedentes bibliográficos del *Capítulo 4*.

2.1.3. Litiación lateral

Las reacciones de litiación lateral son aquellas en las que se produce la desprotonación selectiva en la posición bencílica que se encuentra en *orto* con respecto a un grupo director en un anillo aromático. Los sustituyentes que contienen heteroátomos son capaces de dirigir la metalación hacia la posición bencílica más cercana a través de la coordinación con el reactivo organolítico correspondiente, además de incrementar la acidez de dichos protones por efecto inductivo (Esquema A.6).¹¹



Esquema A.6

2.1.4. Superbases¹²

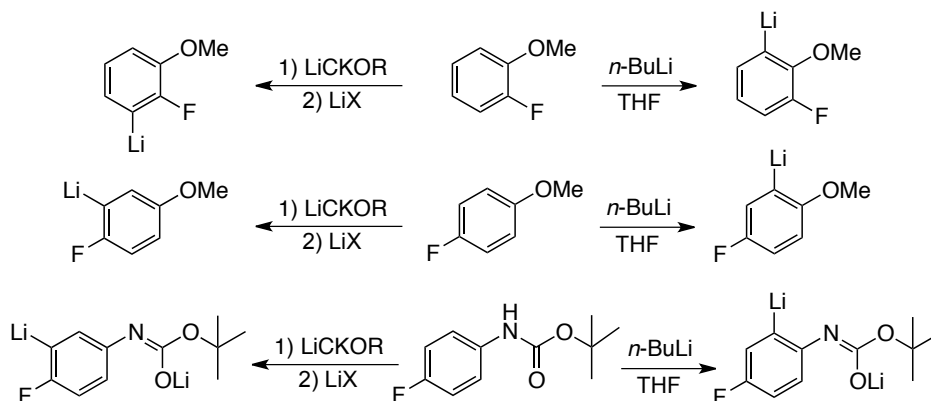
Se denomina superbase a la combinación de un alquil litio con un alcóxido metálico, lo cual incrementa notablemente la basicidad de la especie resultante. La superbase más ampliamente utilizada es la que se obtiene utilizando cantidades estequiométricas de $n\text{-BuLi}$ y $t\text{-BuOK}$ y se conoce como "LiCKOR" ($\text{Li-C} + \text{KOR}$). Esta superbase es mucho más potente que el $n\text{-BuLi}$ por sí solo y es capaz de funcionalizar familias de hidrocarburos que, en otras condiciones, serían totalmente inertes.

Normalmente, las superbases no dependen de los efectos de coordinación sino que simplemente desprotonan el hidrógeno más ácido. Esta característica puede ser explotada cuando se busca una selectividad alternativa en las reacciones de litiación en anillos aromáticos polisustituidos.

¹¹R. D. Clark, A. Jahangir, *Org. React.* **1995**, *47*, 1.

¹²Ver referencias 3(c) p. 457-459 y 3(d) p. 87-89.

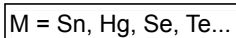
De esta manera, la superbases LiCKOR es capaz de metalar en posición *orto* con respecto al átomo de flúor, incluso en presencia de otros grupos habitualmente considerados como grupos directores más potentes, como metoxilo o anilida (Esquema A.7).¹³



Esquema A.7

2.2. TRANSMETALACIÓN

También es posible emplear otros reactivos organometálicos para preparar compuestos organolíticos vía transmetalación (Esquema A.8).



Esquema A.8

Esta reacción es un equilibrio en el que el átomo de litio, más electropositivo que el otro metal empleado, se unirá al carbanión más estable. Las transmetalaciones más frecuentes incluyen intercambio Sn–Li, Hg–Li, Se–Li y Te–Li, las cuales se producen a gran velocidad y a baja temperatura.

La ventaja de los intercambios Sn–Li frente a otras transmetalaciones es que los tetraalquilestannanos generados tras el intercambio no dan lugar a reacciones laterales (Esquema A.9).¹⁴

¹³G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731.

¹⁴J. S. Sawyer, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3376.



Esquema A.9

2.3. INTERCAMBIO HALÓGENO-LITIO¹⁵

El intercambio Hal-Li es uno de los métodos más eficaces y comúnmente utilizados para la generación de organolíticos. Estas reacciones son procesos de equilibrio en los que se favorece la formación del compuesto litiado más estable y, por lo tanto, menos básico (Esquema A.10).¹⁶



Esquema A.10

El orden de reactividad de los halógenos es $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl} \gg \text{F}$, y la velocidad de reacción se ve incrementada con el uso de disolventes como el Et_2O o el THF, incluso a temperaturas inferiores a -78°C .

El intercambio Hal-Li se utiliza normalmente para la preparación de derivados de (hetero)arillitio,¹⁷ vinillitio¹⁸ y, en situaciones particulares, de alquillitio.¹⁹ En el caso de haluros alifáticos la reacción está muy limitada debido al equilibrio que se establece entre los dos alquillitios, por lo que para estos organolíticos se prefiere normalmente la litiación reductora.²⁰

En muchos de los procedimientos descritos en la bibliografía se utilizan dos equivalentes de *t*-BuLi ya que, de esta manera, el yoduro o bromuro de *t*-butilo formado en el intercambio Hal-Li reacciona con el segundo equivalente de *t*-BuLi generando 2-metilpropeno, 2-metil propano y LiX, desplazando así el equilibrio totalmente hacia la derecha y evitando las posibles reacciones laterales que puede provocar el nuevo halogenuro formado tras el intercambio (Esquema A.11).

¹⁵Ver referencia 3(d) p. 515-516.

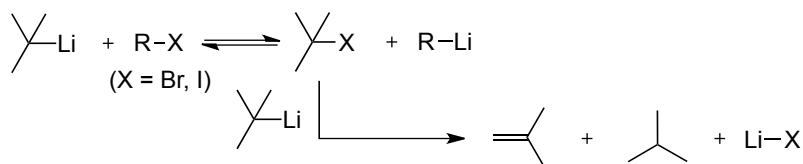
¹⁶(a) H. Gilman, R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1441. (b) D. E. Applequist, D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743.

¹⁷(a) H. Gilman, R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2217. (b) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2704. (c) M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5347.

¹⁸(a) H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785. (b) T. Yokoo, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Utimoto, *Synlett* **1994**, 645. (c) H. Shinokubo, H. Miki, T. Yokoo, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11681.

¹⁹E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406.

²⁰Ver apartado 2.4.

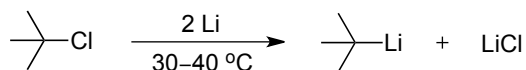


Esquema A.11

2.4. LITIACIÓN REDUCTORA²¹

2.4.1. Litiación reductora con litio metal

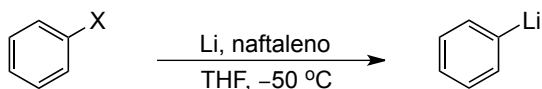
Los organolíticos más simples, particularmente aquellos que son comerciales, se preparan normalmente por litiación reductora de haluros de alquilo con litio metal (Esquema A.12). Las temperaturas necesarias para llevar a cabo estas reacciones suelen ser superiores a 25 °C, por lo que el mayor inconveniente de este método es que los organolíticos formados pueden atacar a los haluros de partida formándose productos de acoplamiento. Por este motivo, los mejores sustratos de partida son los cloruros de alquilo, ya que con ioduros o bromuros las reacciones de acoplamiento son tan rápidas que la reacción global no resulta sintéticamente útil.



Esquema A.12

2.4.2. Litiación reductora promovida por arenos

En el año 1972 Screttas describió la litiación reductora de haluros de arilo y, en menor medida de haluros de alquilo, a -50 °C mediante el uso de litio metal en THF, en presencia de una cantidad estequiométrica de naftaleno (Esquema A.13).²²



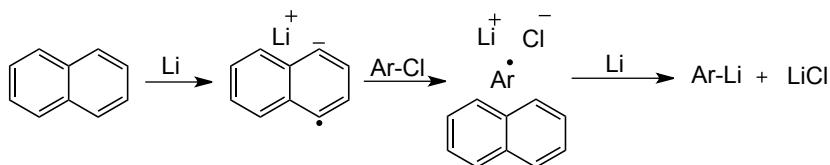
Esquema A.13

El naftaleno actúa como aceptor de un primer electrón proveniente del átomo de litio, y el anión radical resultante reduce rápidamente al haluro de

²¹Ver referencia 3(a) p. 148-154.

²²C. G. Screttas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 869.

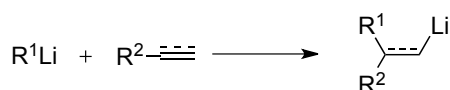
arilo para generar otro radical que acepta un segundo electrón del átomo de litio para formar el arillitio final (Esquema A.14).



Esquema A.14

2.5. CARBOLITIACIÓN²³

Las reacciones de carbolitiación son aquellas en las que se produce la adición de un reactivo organolítico a un enlace π C-C no activado resultando en la formación de un nuevo enlace C-C y otro C-Li, generándose de esta manera un nuevo compuesto organolítico (Esquema A.15).



Esquema A.15

Para que la reacción tenga utilidad sintética, el nuevo organolítico formado debe ser menos reactivo frente al compuesto insaturado que el organolítico inicial para evitar procesos de polimerización. Este apartado será discutido en mayor profundidad en los antecedentes bibliográficos del *Capítulo 3*.

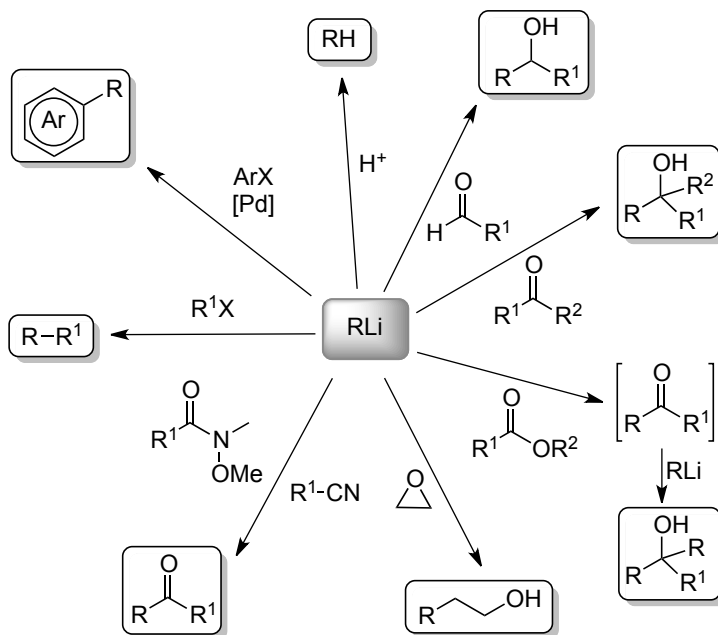
3. ORGANOLÍTICOS EN SÍNTESIS

Los reactivos organolíticos son compuestos muy versátiles capaces de llevar a cabo multitud de transformaciones en condiciones suaves debido a la alta polaridad del enlace C-Li. Son especialmente útiles en Química Orgánica para la formación de enlaces C-C y, a pesar de su elevada reactividad, también se han aplicado en la síntesis total de moléculas con actividad biológica.

3.1. REACTIVIDAD GENERAL FRENTE A ELECTRÓFILOS

A continuación se va a exponer de manera general la reactividad de los compuestos organolíticos frente a compuestos electrofílicos (Esquema A.16).

²³Ver referencia 3(c), Vol. 2, p. 295-379.



Esquema A.16

La reacción de un reactivo organolítico con un compuesto carbonílico implica el ataque nucleofílico al carbono carbonílico para dar lugar a alcoholes. La adición a formaldehído conlleva la formación de un alcohol primario, mientras que con otros aldehídos y con cetonas se obtienen alcoholes secundarios y terciarios, respectivamente.

Recientemente, se ha descrito la adición de organolíticos alquílicos a cetonas, tanto aromáticas como alifáticas, utilizando DES (*Deep Eutectic Solvents*) como disolventes "verdes".²⁴ Los DES resultan de la combinación de una sal de amonio cuaternaria y un disolvente prótico como urea, glicerol o incluso agua, y, sorprendentemente, se pueden utilizar en las reacciones de organolíticos con carbonilos e iminas sin que éstos se vean afectados.

Por otro lado, cuando el ataque del organolítico se produce sobre el carbono carbonílico de un éster tiene lugar la formación de una cetona intermedia mediante la eliminación del correspondiente alcóxido de litio. Esta cetona es, en general, más reactiva que el éster inicial por lo que se produce un segundo ataque nucleofílico que conduce a un alcohol terciario. La obtención de alcoholes es posible también mediante la apertura de epóxidos.

²⁴(a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969. (b) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145.

Sin embargo, si el objetivo es la obtención de cetonas mediante química de organolíticos existen varias opciones: uso de nitrilos como electrófilos y posterior hidrólisis ácida, o bien mediante la reacción con amidas de Weinreb.

Los reactivos organolíticos sólo son capaces de reaccionar eficientemente con halogenuros de alquilo en casos particulares. Dichos halogenuros deben carecer de hidrógenos adyacentes que puedan dar lugar a reacciones competitivas de eliminación. Además, es necesario que estén poco impedidos estéricamente y que posean buenos grupos salientes sobre carbonos con hibridación sp^3 , lo que se traduce habitualmente en yoduros o bromuros de metilo, alilo y bencilo. Recientemente, Feringa y col. han desarrollado una metodología que permite el acoplamiento de reactivos organolíticos y halogenuros aromáticos, de manera eficiente, mediante el uso de catalizadores de paladio.²⁵

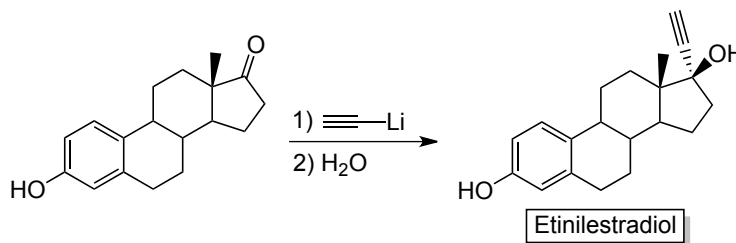
Cabe destacar que los reactivos organolíticos son capaces de actuar también como bases y como carbenoides, lo que será explicado con más detalle en los antecedentes bibliográficos del *Capítulo 1*.

3.2. QUÍMICA DE ORGANOLÍTICOS EN SÍNTESIS TOTAL

A continuación se mencionarán algunas síntesis de moléculas biológicamente activas en las que intervienen compuestos organolíticos en algunos de los pasos clave de la secuencia sintética.

3.2.1. Etinilestradiol: adición de alquinillitio²⁶

El fármaco inhibidor de la ovulación más común presente en las píldoras anticonceptivas actuales es un compuesto llamado etinilestradiol que puede ser sintetizado mediante la adición de etinillitio a la hormona sexual femenina denominada estrona.



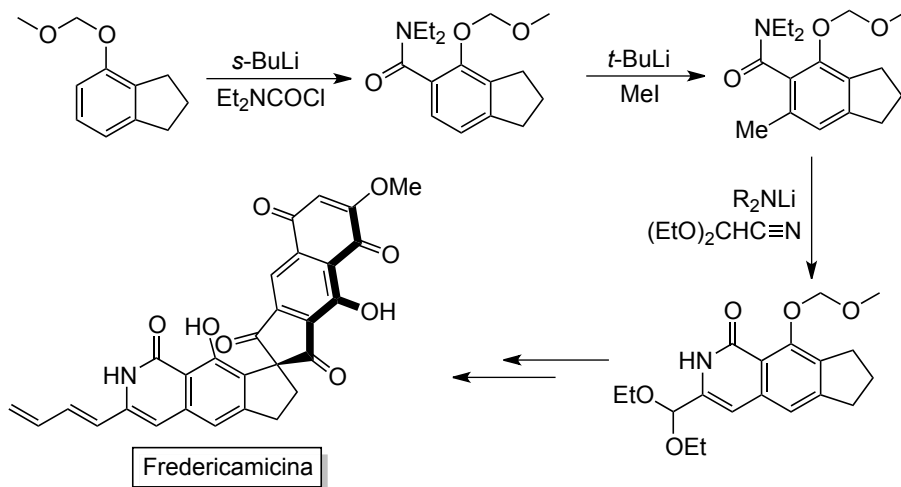
Esquema A.17

²⁵(a) M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 667. (b) V. Hornillos, M. Giannerini, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1394. (c) S. Guduguntla, V. Hornillos, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2015**, *18*, 252.

²⁶J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2001**.

3.2.2. Fredericamicina: orto y α -litiación²⁷

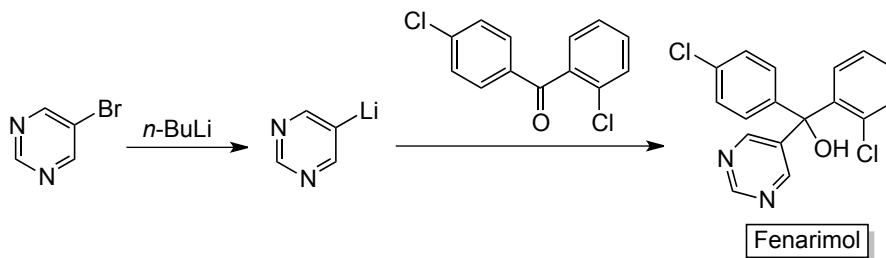
La fredericamicina es un compuesto aromático que se extrae de la bacteria *Streptomyces griseus* y que posee una excepcional actividad anticancerígena y antibiótica. Su primera síntesis total se apoya en la química de organolíticos para la preparación de una parte importante de la molécula (Esquema A.18).



Esquema A.18

3.2.3. Fenarimol: intercambio halógeno-litio²⁸

El fenarimol es un potente fungicida capaz de inhibir la biosíntesis de importantes moléculas esteroides. Uno de los pasos fundamentales de su preparación incluye la reacción de una arilcetona con un organolítico formado mediante un intercambio Hal-Li sobre un derivado heteroaromático (Esquema A.19).



Esquema A.19

²⁷T. R. Kelly, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, S. H. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6471.

²⁸H. M. Taylor, C. D. Jones, J. D. Davenport, K. S. Hirsch, T. J. Kress, D. Weaver, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1359.

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

CAPÍTULO 1. α -LITIACIÓN SELECTIVA DE ARIL BENCIL ÉTERES. INHIBICIÓN DEL REAGRUPAMIENTO [1,2] DE WITTIG Y ESTUDIO DE SU MECANISMO

1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se van a tratar los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación realizado en este *Capítulo*. Inicialmente, se describirán las reacciones de litiación mediante desprotonación en posición α respecto a distintos heteroátomos. A continuación la discusión se centrará en la formación de compuestos organolíticos α -oxígeno-funcionalizados y se mostrarán algunos ejemplos de su reactividad. Por último se explicará en qué consiste el reagrupamiento [1,2] de Wittig, así como algunas de sus aplicaciones sintéticas.

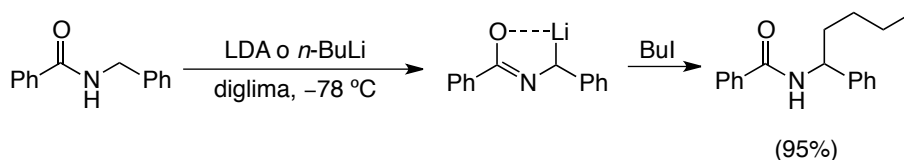
1.1.1. Reacciones de litiación en α a heteroátomos distintos de oxígeno

Como ya se ha descrito brevemente en el apartado 2.1.1. de los *Antecedentes Generales*, la litiación en una posición adyacente a un heteroátomo puede estar favorecida por la existencia de un grupo electrón atractor capaz de acidificar el protón adyacente, o bien por aquellos heteroátomos que, aunque tengan carácter electrón dador, puedan coordinarse a un átomo de litio.

1.1.1.1. Litiación en α a nitrógeno

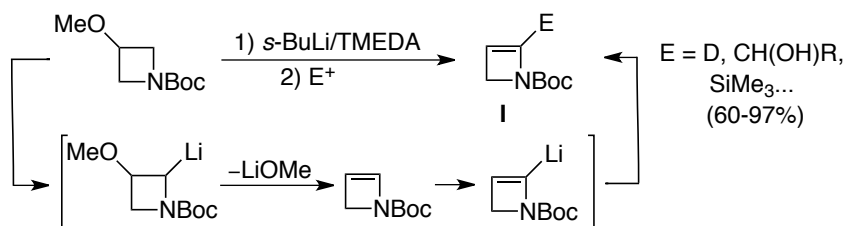
Aunque los pares solitarios del átomo de nitrógeno son capaces de coordinar a un reactivo organolítico, también pueden desestabilizar el enlace C–Li adyacente con interacciones de tipo antienlazante. Por este motivo, la α -litiación directa no suele ser posible a menos que los pares de electrones solitarios del átomo de nitrógeno se encuentren conjugados con un grupo carbonilo o deslocalizados en un anillo aromático, o bien se usen superbases.

En el caso de las amidas, la α -litiación no sólo se ve favorecida por la conjugación con el grupo carbonilo, sino también por la estabilización adicional del organolítico generado a través de la coordinación O–Li. Dichas amidas deben ser voluminosas para evitar el ataque del reactivo organolítico al grupo carbonilo y otras posibles reacciones laterales.²⁹ Los organolíticos intermedios que provienen de la α -litiación de *N*-bencil o *N*-alil amidas, primarias o secundarias, son lo suficientemente estables como para reaccionar con distintos electrófilos y, además, en estas reacciones no existe *orto*-litiación competitiva, al contrario de lo que sucede con las amidas que contienen grupos etilo o isopropilo (Esquema 1.1).³⁰



Esquema 1.1

En este contexto, recientemente se ha descrito la síntesis de las azetinas **I** funcionalizadas en posición 2, mediante una secuencia de reacciones α -litiación/eliminación/ α -litiación, llevada a cabo con *s*-BuLi, a partir de *N*-Boc azetidinas (Esquema 1.2).³¹



Esquema 1.2

Adicionalmente, también ha sido posible llevar a cabo la litiación en posición α con respecto al grupo *t*-butoxitiocarbonilo en *N*-tiopivaloilazetidinas.³²

²⁹P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.

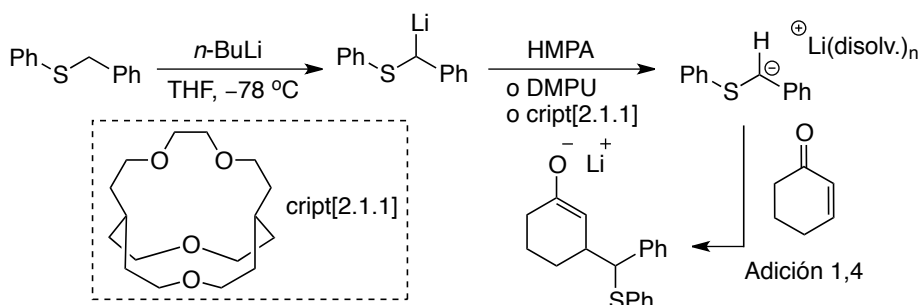
³⁰(a) R. R. Fraser, G. Bousard, I. D. Potescu, J. J. Whiting, Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1109. (b) A. N. Tischler, M. H. Tischler, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3407. (c) A. N. Tischler, M. H. Tischler, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3.

³¹D. M. Hodgson, C. I. Pearson, M. Kazmi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 856.

³²D. M. Hodgson, C. L. Mortimer, J. M. McKenne, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 330.

1.1.1.2. Litiación en α a azufre

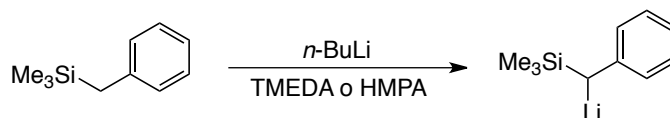
La formación de organolíticos con grupos funcionales sulfurados adyacentes está favorecida debido a la acidificación de los protones contiguos al átomo de azufre. Estos α -tioorganolíticos se forman de manera mucho más sencilla cuando existe una estabilización adicional en la molécula en forma de coordinación o conjugación, como por ejemplo otro átomo de azufre adicional o bien un grupo fenilo. En este sentido, es conocido que el feniltiobencillitio se forma fácilmente por tratamiento del bencil fenil tioéter con $n\text{-BuLi}$ ³³ y, como un ejemplo de aplicación cabe mencionar que, tras la coordinación con HMPA, DMPU o criptando [2.1.1], es capaz de reaccionar de manera selectiva mediante adición 1,4 a una cetona α,β -insaturada (Esquema 1.3).³⁴



Esquema 1.3

1.1.1.3. Litiación en α a silicio

La litiación en posición α con respecto a un átomo de silicio resulta muy difícil sin la existencia de una estabilización adicional en la molécula. De esta manera, es posible llevar a cabo la α -metalación del benciltrimetilsilano por tratamiento con $n\text{-BuLi}$ en presencia de TMEDA o HMPA (Esquema 1.4).³⁵



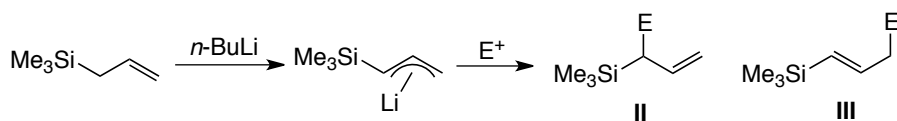
Esquema 1.4

Adicionalmente, la litiación de alilsilanos y posterior reacción de los organolíticos generados con reactivos electrofílicos puede dar lugar a la formación de los aductos alílicos **II**, o bien de los vinílicos **III** (Esquema 1.5).

³³S. Song, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1161.

³⁴M. M. Biddle, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4031.

³⁵D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.

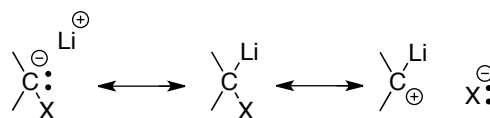


Esquema 1.5

La regioselectividad del ataque por parte del organolítico intermedio determina la formación de uno u otro compuesto y, así, el producto **II** proviene de un ataque por la posición α , mientras que el producto **III** proviene de un ataque por la posición γ , selectividad que depende del electrófilo empleado en la reacción.³⁶

1.1.1.4. Litiación en α a halógenos: carbenoides de litio³⁷

En general, se denomina carbenoide de litio a una especie organometálica que contiene un átomo de litio y otro átomo electronegativo sobre el mismo carbono, normalmente un halógeno. Estos carbenoides se caracterizan por su sensibilidad térmica y por su comportamiento anfifílico (como nucleófilos o como electrófilos), que tiene su origen en la coexistencia de un sustituyente electrón atractor y otro electrón dador sobre el mismo carbono. Este carácter camaleónico se puede explicar en base a sus estructuras de resonancia. La extrema polarización de los enlaces podría llevar, en principio, a la generación de un carbocatión o de un carbanión (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

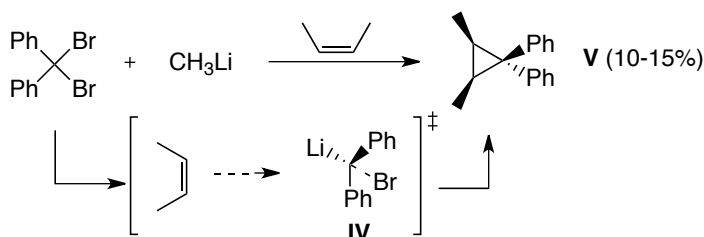
El carácter electrofílico de tipo carbenoide de estas moléculas se puso de manifiesto por primera vez en 1962, cuando G. L. Closs y L. E. Closs describieron la reacción del difenildibromometano con metillitio en presencia de olefinas (Esquema 1.7).³⁸ Estos autores observaron que en dicha reacción se obtenía el ciclopropano **V** y, en base a esta observación, propusieron que el

³⁶(a) E. Ehlinger, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5004. (b) E. Schaumann, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4281. (c) G. Fraenkel, J. H. Duncan, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 432.

³⁷Para ampliar información sobre carbenoides de litio ver: (a) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 697. (b) M. Braun, *The Chemistry of Organolithium Compounds*; John Wiley, Chichester, England, **2004**; p. 829–900. (c) V. Capriati, S. Florio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4152. (d) V. Pace, N. Holzer, N. De Kimpe, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2061. (e) V. Pace, L. Castoldi, S. Monticelli, M. Rui, S. Collina, *Synlett* **2017**, *28*, 879.

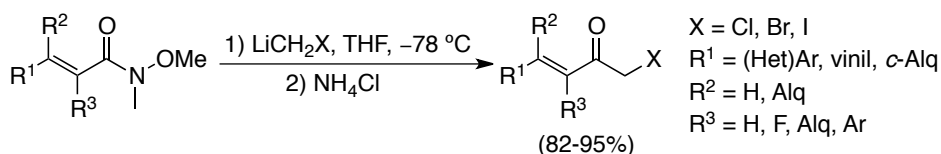
³⁸(a) G. L. Closs, L. E. Closs, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 431. (b) El primer carbenoide de Li/Hal (LiCH₂Br) fue documentado por primera vez por G. Wittig (G. Wittig, H. Witt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1474) en la reacción del CH₂Br₂ con PhLi.

intermedio de tipo carbenoide **IV** reaccionaba con la Z-olefina a través de un "estado de transición muy similar al de una reacción SN_2 ".



Esquema 1.7

No obstante, los carbenoides de Li/Hal se comportan como nucleófilos en la mayoría de reacciones. En este contexto, dichos carbenoides son reactivos muy versátiles que pueden participar en las llamadas reacciones de homologación sobre ésteres, amidas de Weinreb (Esquema 1.8), cetonas cíclicas, isocianatos, disulfuros y diseleniuros.^{37d,e} Las amidas de Weinreb α,β -insaturadas han demostrado ser agentes acilantes con un comportamiento excepcional en las reacciones de halometilación.³⁹



Esquema 1.8

Así, estas reacciones tienen lugar con una alta quimioselectividad sin que se produzca una doble adición del carbenoide, como en el caso de los ésteres, ni tampoco reacciones de ciclopropanación competitivas.⁴⁰

1.1.2. Litiación en α a oxígeno

Aunque la desprotonación en posición α respecto a un átomo de oxígeno esté desfavorecida debido a la interacción antienlazante que ejercen los pares de electrones solitarios del oxígeno sobre el enlace C–Li (lo cual sobrepasa el efecto electrón atractor del propio heteroátomo), es posible llevar a cabo la reacción de α -litiación en moléculas oxigenadas debido a la existencia de otros

³⁹V. Pace, L. Castoldi, W. Holder, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7764.

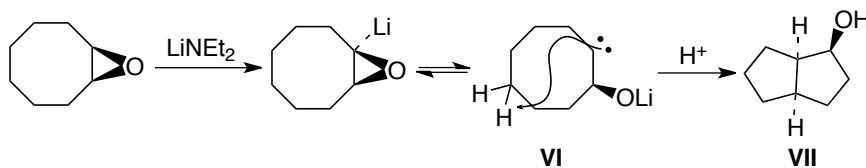
⁴⁰Z. Ke, Y. Zhou, H. Gao, C. Zhao, D. L. Phillips, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6724.

factores adicionales. Por un lado, dicha repulsión puede ser minimizada si estos electrones están conjugados con un grupo carbonilo o deslocalizados en un anillo aromático y, además, el átomo de oxígeno es capaz de coordinarse fuertemente al reactivo organolítico, lo que hace que este tipo de reacciones puedan tener lugar de manera directa.

1.1.2.1. Organolíticos α -oxigenados cíclicos

A. Oxiranos

En los años 50, Cope y col. postularon por primera vez la existencia de oxiranos α -litiados como intermedios en la reacción de litiación del óxido de ciclooctatetraeno por tratamiento con LiNEt_2 .⁴¹ Posteriormente, estos mismos autores describieron una reacción de transanulación utilizando óxido de *cis*-cicloocteno como sustrato de partida (Esquema 1.9).⁴² El primer paso de esta reacción consiste en la desprotonación de uno de los átomos de carbono del epóxido seguida de la ruptura del enlace C–O, generándose así el intermedio de tipo carbeno **VI** que, posteriormente, forma un nuevo enlace C–C por inserción C–H, obteniéndose finalmente el alcohol bicíclico **VII**.



Esquema 1.9

Desde entonces se han desarrollado numerosas metodologías que utilizan oxiranillitios en reacciones con distintas aplicaciones sintéticas.⁴³

Recientemente, Hodgson y col. han demostrado que el *s*-BuLi, en presencia de distintos ligandos de tipo diamina, es capaz de desprotonar epóxidos terminales dando lugar a los correspondientes intermedios *trans*-oxiranillitios **VIII** con control de la estereoquímica, los cuales reaccionan con ciertos reactivos electrofílicos obteniéndose los productos monofuncionalizados **IX** con buenos rendimientos (Esquema 1.10).⁴⁴

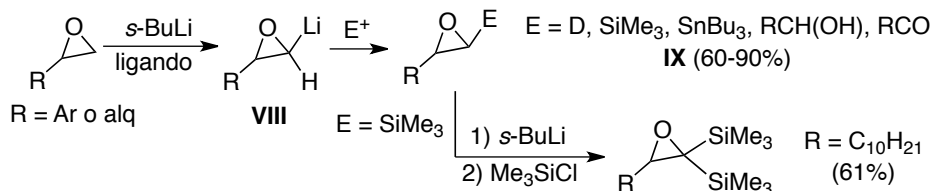
⁴¹A. C. Cope, B. D. Tiffany, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4158.

⁴²A. C. Cope, G. A. Berchtold, P. E. Peterson, S. H. Sharman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6370.

⁴³(a) D. M. Hodgson, E. Gras, *Synthesis* **2002**, *12*, 1625. (b) V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *Synlett* **2005**, *9*, 1359. (c) D. M. Hodgson, P. G. Humphreys, S. P. Hughes, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 269. (d) V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1918.

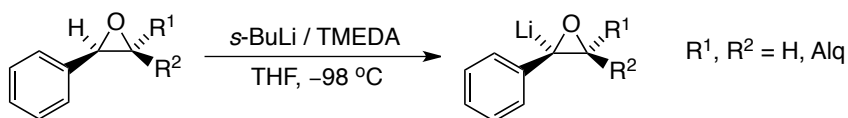
⁴⁴(a) D. M. Hodgson, S. L. M. Norsikian, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 461. (b) D. M. Hodgson, E. H. M. Kirson, S. M. Miles, S. L. M. Norsikian, N. J. Reynolds, S. J. Coote, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1893.

En algunos casos, tras una litiación adicional y subsiguiente tratamiento con un electrófilo, se pueden obtener productos difuncionalizados.



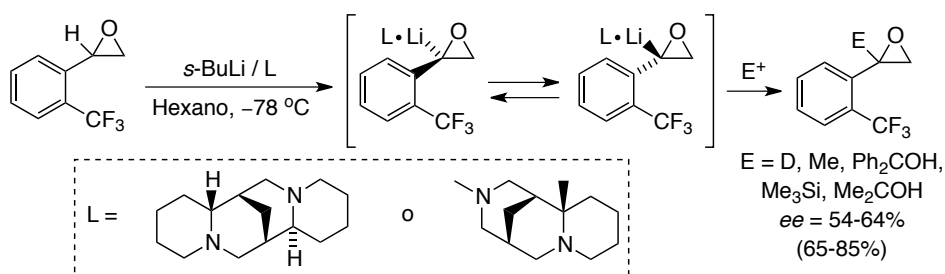
Esquema 1.10

De entre los aniones oxirani, los más ampliamente estudiados han sido los α -litiaril oxiranos, que se preparan de manera sencilla a partir de ariloxiranos por tratamiento con *s*-BuLi/TMEDA en THF (Esquema 1.11). Como nucleófilos han demostrado ser configuracionalmente estables, y pueden reaccionar con electrófilos para generar epóxidos con una funcionalización adicional.^{43b,d}



Esquema 1.11

Se ha estudiado que los patrones de sustitución del anillo aromático en los óxidos de estireno α -litiados, generados de manera enantioselectiva a partir de epóxidos racémicos, influyen en gran medida en su estabilidad configuracional.⁴⁵ De esta manera, mientras que los grupos electrón dadores como metilo o metoxilo no tienen ningún efecto en THF, la presencia de grupos electrón atractores, como cloro o trifluorometilo, provocan una racemización que transcurre a una velocidad dependiente de la posición que ocupe el sustituyente en el anillo aromático (Esquema 1.12).



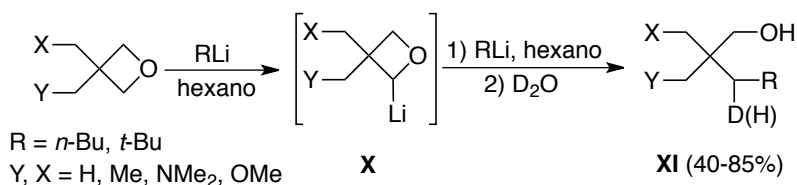
Esquema 1.12

⁴⁵Ver referencia 3(d) p. 164-166.

En presencia de TMEDA esta racemización es lenta en disolventes coordinantes como el THF, pero la velocidad aumenta drásticamente en disolventes no coordinantes como el hexano. Sin embargo, cuando se utilizan otros ligandos diamino, se puede inhibir este proceso obteniéndose excesos enantioméricos moderados (Esquema 1.12).⁴⁶

B. Oxetanos

La reactividad de oxetanos disustituídos en posición 3 fue estudiada por primera vez en los años 80 por Klumpp y col. (Esquema 1.13).⁴⁷ En un disolvente apolar como el hexano, se observó que la sustitución nucleofílica en el C-2 competía con la α -litiación y, por este motivo, los intentos de obtener oxetanos deuterados en α no tuvieron éxito. Esto ocurría porque, tan pronto como se formaban los intermedios α -litiados **X**, éstos eran atacados por el propio reactivo organolítico (RLi) para dar los productos de sustitución **XI**, poniendo de manifiesto el carácter de tipo carbenoide de dichos intermedios.



Esquema 1.13

Más recientemente, Capriati y col. han descrito la desprotonación regioselectiva en posición α del 2-feniloxetano con *s*-BuLi en THF, y las especies carbaniónicas intermedias se han hecho reaccionar con multitud de reactivos electrofílicos de manera eficiente, demostrando así el carácter nucleofílico de los oxetanos α -litiados intermedios (Esquema 1.14-I).⁴⁸ Sin embargo, en comparación con las especies α -litiadas derivadas de óxidos de estireno, estos intermedios organolíticos son inestables configuracionalmente tanto en THF como en hexano/TMEDA.

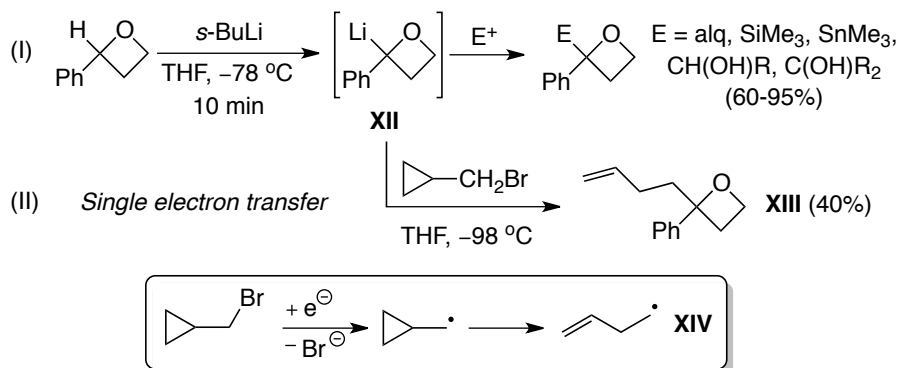
Estos autores observaron además procesos radicalarios competitivos cuando hicieron reaccionar el organolítico **XII** con bromuro de metilciclopropilo (Esquema 1.14-II). El hecho de que se obtuviera el producto **XIII**, derivado del acoplamiento del radical **XIV** (que proviene de la apertura del anillo de ciclopropilo) con el radical proveniente del intermedio **XII**, apoya la existencia

⁴⁶R. Mansueto, A. Salomone, F. M. Perna, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Comm.* **2013**, 49, 4911.

⁴⁷M. Schakel, J. J. Vrieling, G. W. Klumpp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5747.

⁴⁸D. I. Coppi, A. Salomone, F. M. Perna, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9918.

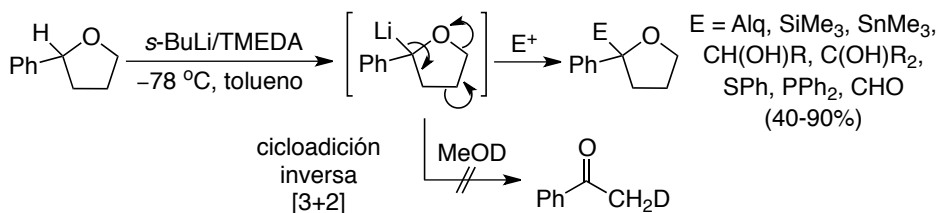
de un mecanismo SET (*single electron transfer*) para esta reacción. Este mecanismo había sido observado previamente en compuestos α -aminoorganolíticos,⁴⁹ pero nunca en α -alcoxiorganolíticos.



Esquema 1.14

C. Otros éteres cíclicos

Es conocida la susceptibilidad del THF de ser atacado por reactivos organolíticos y, por este motivo, las reacciones con organolíticos que utilizan dicho disolvente deben llevarse a cabo a baja temperatura ya que, de lo contrario, una vez litiado en posición α respecto al átomo de oxígeno, el THF puede sufrir reacciones de cicloadición inversa⁵⁰ o de α -eliminación.⁵¹ Sin embargo, recientemente se ha demostrado que algunos derivados del THF, como el 2-feniltetrahidrofurano, son menos propensos a la cicloadición inversa y que, una vez que se ha llevado a cabo la reacción de α -litiación, el organolítico intermedio puede ser atrapado de manera eficaz con electrófilos (Esquema 1.15).⁵²



Esquema 1.15

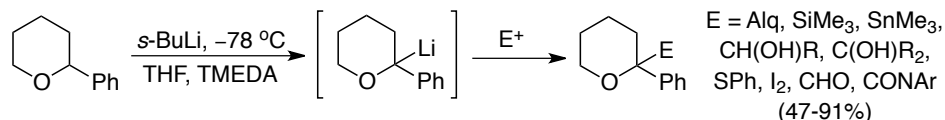
⁴⁹R. E. Gawley, E. Low, Q. Zhang, R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3344.

⁵⁰R. E. Bates, L. M. Kroposki, D. E. Potter, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 560.

⁵¹I. Fleming, S. R. Mack, B. P. Clark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 713.

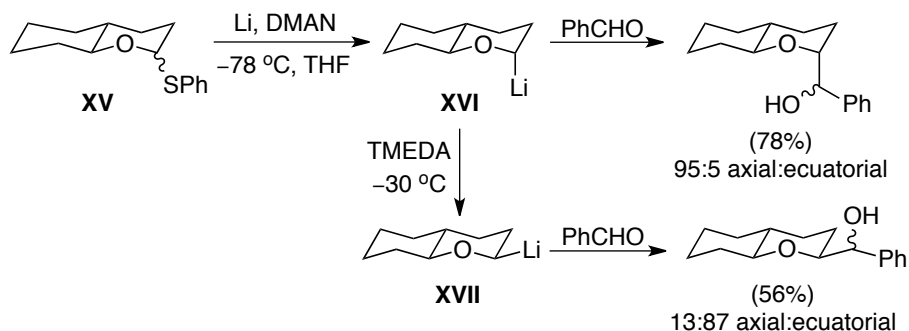
⁵²R. Mansueto, V. Mallardo, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10160.

Por otro lado, los tetrahidropiranos son más resistentes que sus homólogos de 5 eslabones y pueden ser litiados en posición α respecto al átomo de oxígeno sin que tengan lugar reacciones de descomposición posteriores. Y así, recientemente, Capriati y Perna han llevado a cabo una metalación directa del 2-feniltetrahidropirano utilizando *s*-BuLi/TMEDA, en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.⁵³ El organolítico intermedio es capaz de reaccionar con una amplia gama de reactivos electrofílicos con buenos rendimientos (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Este tipo de α -alcoxiorganolíticos cíclicos de 6 eslabones ya habían sido descritos previamente.⁵⁴ Así, Cohen y col. fueron capaces de generarlos a partir del α -tioacetal cíclico **XV**, por tratamiento con Li metal y DMAN (dimetilaminonaftaleno) (Esquema 1.17).^{54a}



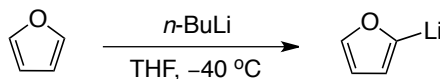
Esquema 1.17

Estos autores observaron que, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y partiendo de una mezcla de diastereoisómeros del producto **XV**, se obtenía únicamente el organolítico **XVI** con el átomo de litio en posición axial, el cual podía ser atrapado con benzaldehído manteniendo su estereoquímica. Sin embargo, al aumentar la temperatura hasta $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y añadiendo TMEDA, el organolítico intermedio **XVI** epimerizaba hacia el isómero **XVII**, termodinámicamente más estable, el cual contiene el átomo de litio en posición ecuatorial.

⁵³L. Cicco, V. Addante, A. Temperini, C. A. Donau, K. Karaghiosoff, F. M. Perna, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3157.

⁵⁴(a) T. Cohen, M. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130. (b) P. Lesimple, J.-M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 894.

En este contexto, cabe destacar también que otros compuestos cíclicos aromáticos oxigenados, como furanos o benzo[*b*]furanos, pueden ser metalados de manera directa en la posición α al heteroátomo por tratamiento con *n*-BuLi (Esquema 1.18).⁵⁵

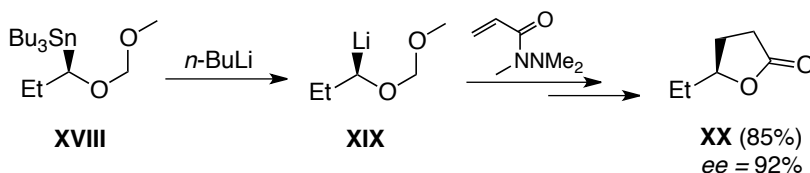


Esquema 1.18

1.1.2.2. Organolíticos α -oxigenados acíclicos

A. Alquillitios α -oxigenados

Cabe mencionar en este punto que la estrategia más comúnmente utilizada para la formación de éteres alquílicos α -litiados es la transmetalación de α -alcoxiestannanos, que fue descrita por primera vez en 1980 por Still y col.⁵⁶ Esta reacción procede de manera estereoespecífica, y los organolíticos intermedios generados son configuracionalmente estables durante un cierto período de tiempo.⁵⁷ En este contexto, la transmetalación del compuesto enantioméricamente puro **XVIII** con *n*-BuLi genera el organolítico intermedio **XIX**, el cual da lugar a la lactona **XX** con un exceso enantiomérico del 92%, tras la reacción con una hidrazida α,β -insaturada (Esquema 1.19).⁵⁸



Esquema 1.19

Sin embargo, otros α -alcoxiorganolíticos alquílicos puede ser generados mediante desprotonación directa. En este contexto, los grupos carbamato pueden servir como grupos activantes para dicha desprotonación, la cual se ve favorecida por la formación de un quelato O–Li. Por ese motivo, los alquillitio con grupos *O*-carbamoilo en posición α presentan una gran estabilidad

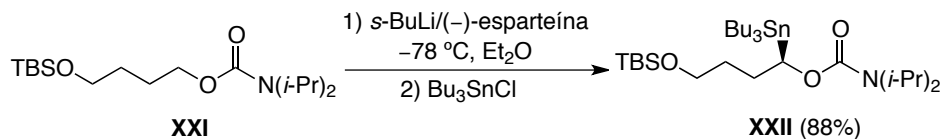
⁵⁵(a) W. Kantlehner, J. J. Kapassakalidis, *Synthesis* **1981**, 6, 480. (b) K. Y. Jen, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1449.

⁵⁶W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1201.

⁵⁷(a) V. S. Jephcote, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 800. (b) P. C. Chang, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5584. (c) D. S. Matteson, P. B. Tripathy, A. Sarkar, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4399.

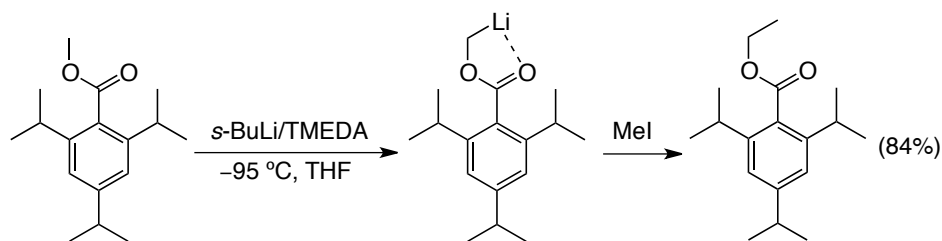
⁵⁸J. M. Chong, E. K. Mar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1981.

configuracional.⁵⁹ Así, por ejemplo, la síntesis asimétrica del estannano **XXII** se puede llevar a cabo por desprotonación directa del carbamato alquílico **XXI** con el complejo quiral *s*-BuLi/esparteína seguida de la adición de Bu₃SnCl (Esquema 1.20).⁶⁰



Esquema 1.20

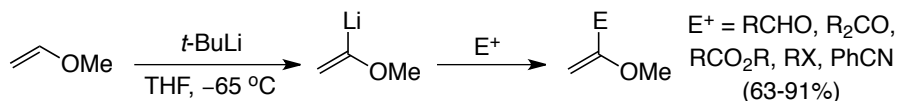
Incluso los ésteres alquílicos pueden ser litiados en posición α siempre que haya suficiente impedimento estérico como para inhibir el ataque del reactivo organolítico al carbono carbonílico (Esquema 1.21).⁶¹



Esquema 1.21

B. Vinil y alilios α -oxigenados

Por el contrario, llevar a cabo la α -litiación de éteres vinílicos acíclicos por desprotonación es relativamente sencillo, tal y como sucede con los derivados de furano. Por ejemplo, el metoxivinillitio, equivalente sintético del anión acilo, se genera mediante el tratamiento del metil vinil éter con *t*-BuLi a -65 °C, y puede ser capturado con una variedad de reactivos electrofílicos (Esquema 1.22).⁶²



Esquema 1.22

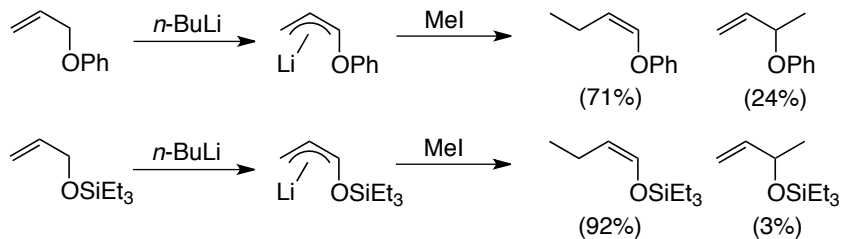
⁵⁹D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guarnieri, S. Kolczewski, T. Hense, I. Hoppe, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479.

⁶⁰G. Gralla, B. Wibbeling, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2193.

⁶¹P. Beak, B. G. McKinnie, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5213.

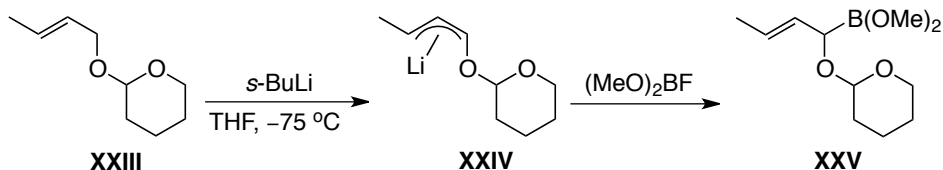
⁶²J. E. Baldwin, G. A. Höfle, O. W. Lever, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7125.

Asimismo, también es posible litiar éteres y acetales alílicos. Por ejemplo, el alil fenil éter puede ser metalado por tratamiento con *n*-BuLi, pero se ha demostrado que el intermedio fenoxialililitio reacciona con mala regioselectividad frente a electrófilos y, por ello, es preferible el uso de aliltrialquilil éteres α -litiados para obtener selectivamente el producto derivado del ataque por la posición γ (Esquema 1.23).⁶³



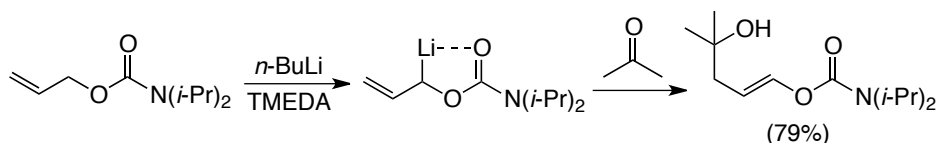
Esquema 1.23

Sin embargo, el organolítico **XXIV**, que proviene de la α -metalación del acetal alílico **XXIII**, sí que es capaz de reaccionar regioselectivamente por la posición α con fluoroboranos para dar lugar, por ejemplo, al alil boronato **XXV** (Esquema 1.24).⁶⁴



Esquema 1.24

De igual manera, los intermedios litiados provenientes de *O*-carbamatos alílicos reaccionan regioselectivamente frente a aldehídos y cetonas, aunque la selectividad es más moderada frente a otros reactivos electrofílicos (Esquema 1.25).⁶⁵



Esquema 1.25

⁶³W. C. Still, T. L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5561.

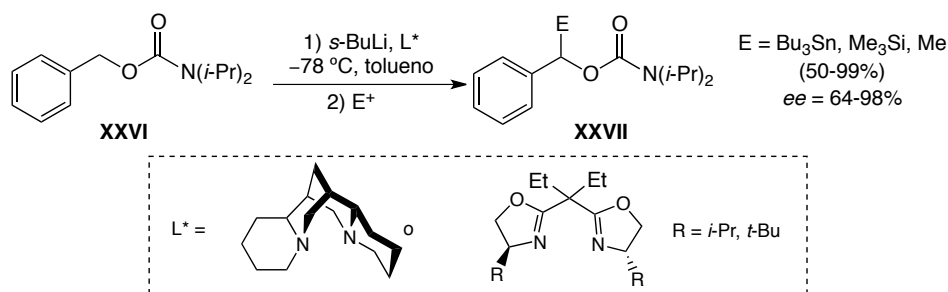
⁶⁴E. Moret, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4491.

⁶⁵(a) D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932. (b) D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 160. (c) O. Zschage, J.-R. Scharck, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8377.

Al contrario de lo que sucedía con los α -organolíticos derivados de carbamatos alquílicos, estos intermedios son configuracionalmente lábiles.⁶⁶ No obstante, se ha demostrado que el aumento de la sustitución en la posición alílica incrementa en gran medida dicha estabilidad configuracional.⁶⁷

D. Bencillitios α -oxigenados

La α -metalación de carbamatos de *O*-bencilo secundarios y primarios también es posible mediante el tratamiento de los correspondientes sustratos de partida con reactivos organolíticos habituales, en presencia de ligandos de tipo diamina. Mientras que los primeros se mantienen configuracionalmente estables a -70 °C, no sucede así con los carbamatos bencílicos primarios α -litiados, aunque ambos tipos de organolíticos son capaces de reaccionar con una variedad de electrófilos.⁶⁸ Utilizando esparteína o bis(oxazolinas) como ligandos quirales en la α -litiación del carbamato **XXVI**, la formación de un enantiómero se ve favorecida sobre la del otro y, tras reacción con distintos electrófilos, se obtienen los productos **XXVII** enriquecidos enantioméricamente (Esquema 1.26).⁶⁹ La sustitución electrofílica tiene lugar con inversión o retención de la configuración en función del electrófilo empleado.



Esquema 1.26

Por otro lado, los α -litiobencil éteres también se pueden generar por desprotonación a partir de los correspondientes éteres bencílicos mediante su tratamiento con distintos reactivos organolíticos. Sin embargo, en este punto cabe destacar que, además de la inestabilidad configuracional, los éteres litiados en posición α , ya sean alquílicos, vinílicos, alílicos o bencílicos, son susceptibles de sufrir reagrupamientos aniónicos, como el reagrupamiento [1,2] de Wittig, del que se hablará con más detalle a continuación.

⁶⁶D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 69.

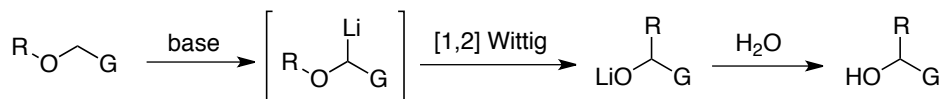
⁶⁷D. Hoppe, W. Zeng, R. Fröhlic, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3281.

⁶⁸D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282.

⁶⁹H. Lange, R. Huenerbein, R. Fröhlic, D. Hoppe, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 78.

1.1.3. Reagrupamiento [1,2] de Wittig1.1.3.1. *Definición*

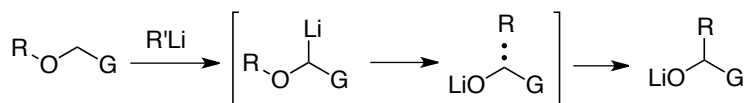
El reagrupamiento [1,2] de Wittig es un proceso mediante el cual se produce la isomerización de éteres litiados en posición α respecto al átomo de oxígeno, a sus correspondientes alcóxidos de litio para dar lugar, tras la hidrólisis, a alcoholes (Esquema 1.27). Fue descrito por primera vez en el año 1942 por Wittig y Löhmann.⁷⁰



Esquema 1.27

1.1.3.2. *Mecanismo*

El reagrupamiento [1,2] de Wittig fue objeto de numerosos estudios en los años 1950-80 para tratar de determinar el mecanismo por el que tiene lugar.⁷¹ De entre todas las propuestas mecanísticas que se propusieron la más aceptada actualmente, por ser la que mejor acomoda los datos experimentales, es aquella que consiste en la homólisis del anión intermedio y la posterior recombinación de los fragmentos radical y anión radical (Esquema 1.28).



Esquema 1.28

De esta manera, que un α -alcoxiorganolítico experimente o no el reagrupamiento [1,2] de Wittig depende en gran medida de la estabilidad conferida a los radicales por los grupos R y G. De hecho, la mayoría de los carbaniones estables generados por desprotonación experimentan este proceso. En el caso de los carbaniones inestables es necesario un grupo que migre (R) capaz de estabilizar radicales, como el grupo bencilo (Tabla 1.1).

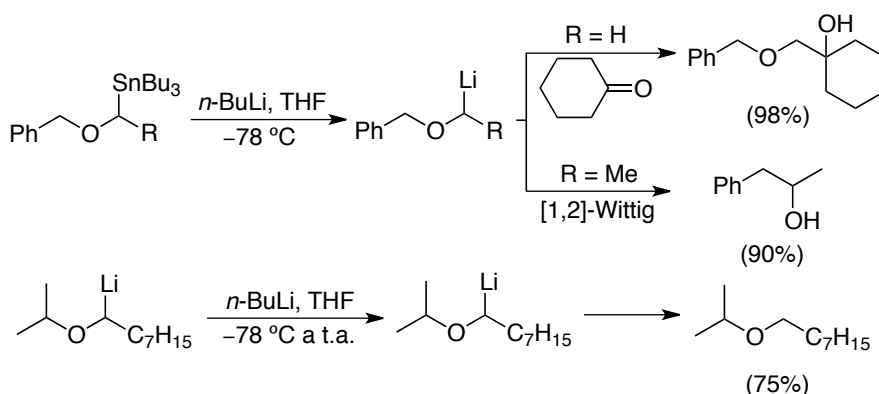
⁷⁰G. Wittig, L. Löhmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 550, 260. Para ampliar información sobre el reagrupamiento [1,2] de Wittig ver las siguientes reviews: (a) U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 763. (b) J. A. Marshall, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: London, **1991**, 3, 975. (c) K. Tomooka, T. Nakai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1996**, 54, 1000. (d) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 7, 1275.

⁷¹(a) C. R. Hauser, S. W. Kantor, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1437. (b) Y. Makisumi, S. Notzumoto, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 51, 6393. (c) P. T. Lansbury, V. A. Pattinson, J. D. Sidler, J. B. Bieber, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 78. (d) H. Schäfer, U. Schöllkopf, D. Walter, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2809. (e) U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 763. (f) J. F. Garst, C. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1526.

Tabla 1.1

Grupo que migra R	Sustituyente G			
	H	<i>n</i> -alquilo	vinilo	Ph
Me	X	X	X	X
Et	X	X	✓	✓
<i>i</i> -Pr	X	X	✓	✓
Bn	X	✓	✓	✓

Por ejemplo, el benciloximetilitio, generado por intercambio Sn–Li, no experimenta el reagrupamiento [1,2] de Wittig y puede ser capturado con ciclohexanona, mientras que su homólogo con etilo sí lo hace, obteniéndose únicamente 1-fenil-2-propanol. Por otro lado, cuando la reacción se lleva a cabo con el (1-isopropoxi)-1-octil)lito dicho reagrupamiento no tiene lugar (Esquema 1.29).⁷²



Esquema 1.29

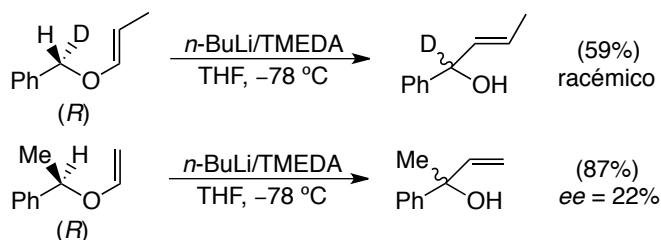
La mayor parte de los ejemplos existentes en bibliografía implican la migración de grupos alquilo y bencilo, mientras que la migración de grupos vinilo⁷³ o arilo⁷⁴ no es tan habitual. Así, Nakai y col. postularon que la migración 1,2 del grupo vinilo en organolíticos α -viniloxibencilicos y alílicos transcurre mediante una ruptura radicalaria y posterior recombinación, rechazando la idea de un posible mecanismo de carbolitiación intramolecular debido a que no observaron retención de la configuración en el estereocentro

⁷²K. Tomooka, T. Igarashi, T. Nakai, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5927.

⁷³(a) V. Rautenstrauch, G. Büchi, H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2576. (b) K. Tomooka, T. Inoue, T. Nakai, *Chem. Lett.* **2000**, 418.

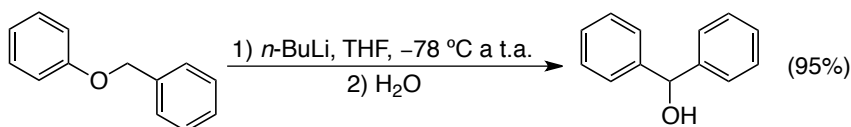
⁷⁴S. Kiyooka, T. Tsutsui, T. Kira, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8903.

que soporta el átomo de litio, aunque sí en el resto vinílico que migra, partiendo de bencil vinil éteres enantioméricamente puros (Esquema 1.30).^{73b}



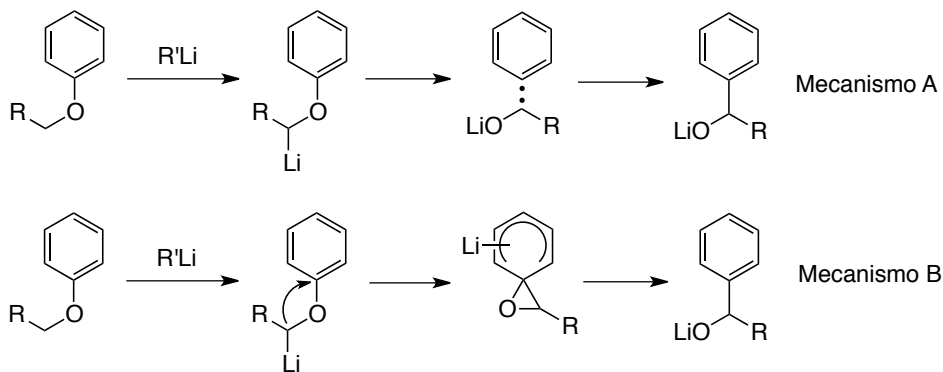
Esquema 1.30

Por otro lado, se ha descrito también que el tratamiento del bencil fenil éter con *n*-BuLi a -78°C conduce a la obtención del difenilmetanol, cuando se deja evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente (Esquema 1.31).⁷⁵



Esquema 1.31

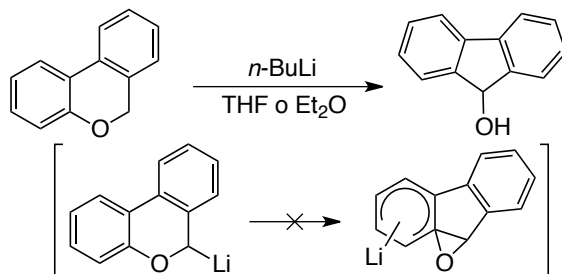
Sin embargo, en cuanto a la migración de grupos arilo existe cierta controversia con respecto a su mecanismo y se han planteado dos propuestas. La primera (Mec. A) está basada en intermedios radicalarios y es similar a la planteada para la migración de restos alquílicos (Ver esquema 1.28), mientras que en la segunda (Mec. B) se propone una secuencia de adición/eliminación intramolecular (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

⁷⁵J. Eisch, C. A. Kovacs, S. Rhee, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 289.

En el año 1974, Eisch y col. hicieron un estudio sobre el reagrupamiento [1,2] de Wittig en aril bencil éteres α -metalados.⁷⁵ Para intentar elucidar cuál de los dos posibles mecanismos estaba operando llevaron a cabo una serie de pruebas con distintos aril bencil éteres. Estos autores observaron que el tratamiento del 6*H*-benzo[*c*]cromeno con *n*-BuLi, tanto en THF como en Et₂O, daba lugar a la formación del 9-fluorenol tras la hidrólisis (Esquema 1.33).



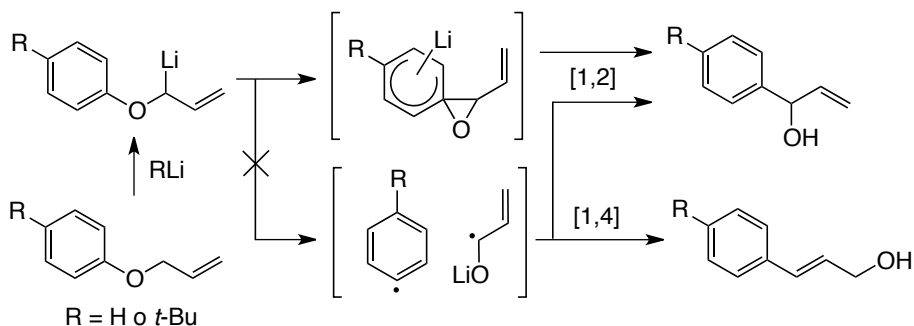
Esquema 1.33

Este resultado les hizo rechazar la opción de un posible mecanismo de adición/eliminación intramolecular (Esquema 1.32, Mec. B),⁷⁶ dado que éste conllevaría la formación de un intermedio cíclico muy tensionado. Además, dicha propuesta mecanística implicaría el ataque de un carbanión a una nube π de un grupo ariloxi rico en condiciones suaves. En base a estas observaciones postularon un mecanismo intramolecular basado en un proceso de fragmentación homolítica y posterior recombinación de los fragmentos radicalarios (Esquema 1.32, Mec. A).

Posteriormente, Schlosser y Strunk llevaron a cabo otro estudio sobre el reagrupamiento [1,2] de Wittig en alil aril éteres α -metalados.⁷⁷ Estos autores observaron que la velocidad a la que se produce el reagrupamiento cuando el grupo arilo presenta un sustituyente *t*-butilo, que es un grupo capaz de estabilizar radicales y desestabilizar carbaniones, es 10 veces inferior a la de un alil fenil éter no sustituido. Esta observación les llevó a postular que la migración de grupos arilo procede a través de un mecanismo de adición/eliminación intramolecular (Esquema 1.32, Mec. B). Asimismo, argumentaron que el hecho de que no se observara en ningún momento los alcoholes derivados del reagrupamiento [1,4] de Wittig descartaba la idea de una ruptura radicalaria, ya que si el proceso transcurriera a través de una fragmentación deberían producirse tanto migraciones 1,2 como 1,4, y ésta última no tenía lugar (Esquema 1.34).

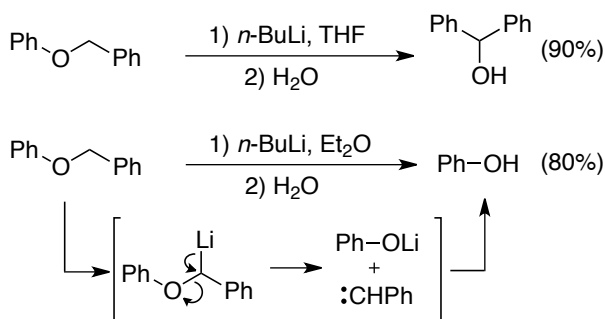
⁷⁶E. Grovenstein, K. W. Black, S. G. Goel, R. L. Hughes, J. H. Northrop, D. L. Streeter, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1671.

⁷⁷S. Strunk, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4393.



Esquema 1.34

Una de las reacciones laterales que puede competir con el reagrupamiento [1,2] de Wittig es la α -eliminación. Así, por ejemplo, mientras que el bencil éter da lugar al reagrupamiento [1,2] de Wittig por tratamiento con *n*-BuLi en THF, en Et₂O se obtienen únicamente productos derivados de la α -eliminación, como es el fenol (Esquema 1.35).⁷⁵

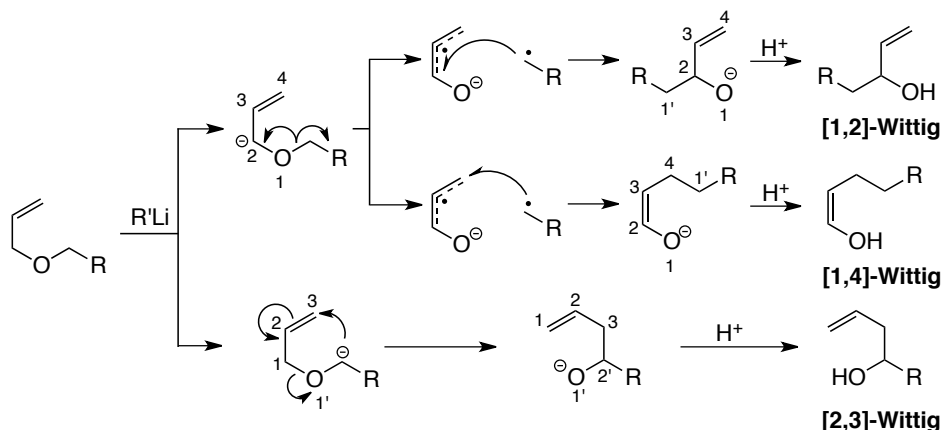


Esquema 1.35

Por otro lado, con éteres alílicos, se pueden dar dos procesos diferentes según la posición en la que tenga lugar la desprotonación por parte del reactivo organolítico (Esquema 1.36). En el caso de que el anión sea generado en la posición alílica, podría haber problemas de selectividad, compitiendo los reagrupamientos [1,2] y [1,4] de Wittig.⁷⁸ Sin embargo, en el caso de que el anión se forme en la otra posición en α al átomo de oxígeno y se produzca la migración del resto alílico, el proceso que tiene lugar de forma exclusiva o mayoritaria es el reagrupamiento [2,3] de Wittig, un proceso sigmatrópico permitido por las reglas de Woodward-Hoffmann (Esquema 1.36).⁷⁹

⁷⁸(a) H. Felkin, A. Tambuté, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 821. (b) L. M. Mori-Quiroz, R. E. Maleczka Jr., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1163.

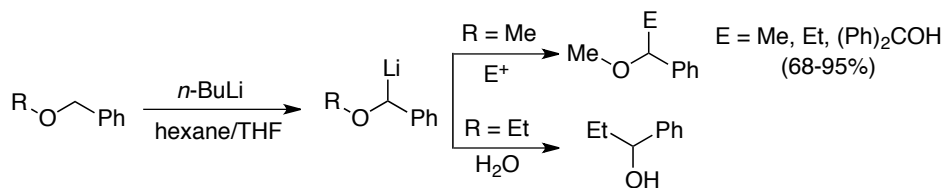
⁷⁹(a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511. (b) R. Bach, S. Harthong, J. Lacour, *Comprehensive Organic Synthesis II, C-C α -Bond formation*; I. Marek, Elsevier: Amsterdam **2014**.



Esquema 1.36

1.1.3.3. Estabilidad de aril bencil éteres α -metalados

En 1994, Azzena y col. demostraron que los carbaniones que provienen de la α -litiación de bencil metil éteres son estables y pueden ser funcionalizados con diferentes electrófilos, al contrario de lo que sucede con los etil α -litiobencil éteres que sufren el reagrupamiento [1,2] de Wittig (Esquema 1.37).⁸⁰ Este hecho concuerda con un mecanismo de tipo radicalario ya que el radical que debería formarse en el caso del éter metílico es primario y, por tanto, muy inestable, mientras que el carbono que soporta el radical en el caso del etilo es secundario.

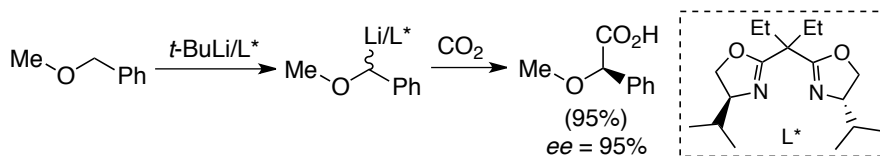


Esquema 1.37

Además, se han llevado a cabo reacciones de funcionalización enantioselectivas en este tipo de éteres, aprovechando la estabilidad configuracional que presentan sus carbaniones tras la α -metalación. Así, utilizando una bisoxazolona como auxiliar quiral, el bencil metil éter se puede metalar enantioselectivamente y, posteriormente, hacerle reaccionar con CO_2

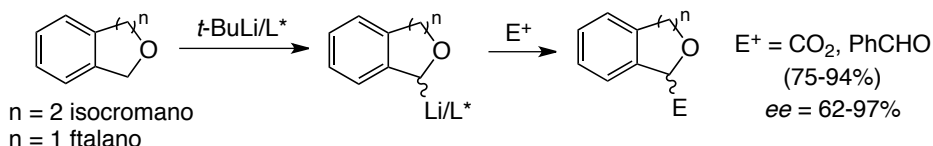
⁸⁰(a) U. Azzena, G. Melloni, L. Pisano, B. Sechi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6759. (b) U. Azzena, S. Demartis, M. G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5641.

para obtener ácidos α -metoxifenil acéticos con elevados excesos enantioméricos (Esquema 1.38).⁸¹



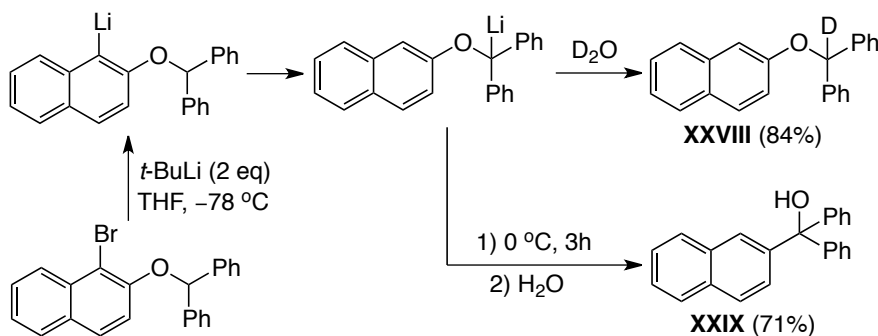
Esquema 1.38

Siguiendo esta metodología también se prepararon enantioselectivamente derivados α -sustituídos del isocromano y del ftalano, mediante su tratamiento con el mismo complejo quiral anterior t -BuLi/ L^* y subsiguiente reacción con una variedad de reactivos electrofílicos (Esquema 1.39). En este caso tampoco tiene lugar el reagrupamiento [1,2] de Wittig, lo que podría justificarse considerando que la migración se vería impedida al tratarse de un compuesto cíclico.⁸²



Esquema 1.39

Por otro lado, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la reactividad que presentan alil y bencil o -litioaril éteres en THF (Esquema 1.40).⁸³



Esquema 1.40

Se ha demostrado que estos organolíticos, formados por intercambio Hal-metal, experimentan una migración del átomo de litio desde la posición

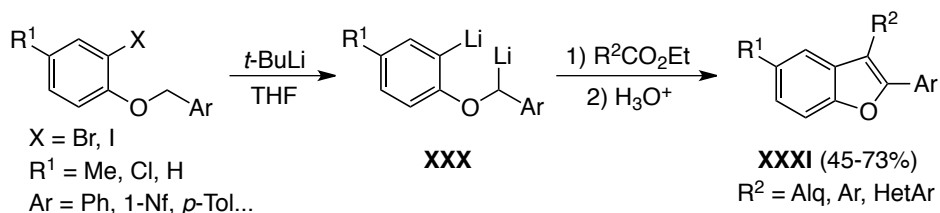
⁸¹N. Komine, L. F. Wang, T. Tomooka, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6809.

⁸²K. Tomooka, L.-F. Wang, T. Okazaki, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6121.

⁸³J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, M. Trabada, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1587.

orto del anillo aromático hasta la posición α respecto al átomo de oxígeno, en un proceso conocido como intercambio aniónico ("*anion traslocation*"). Posteriormente, estos aniones dan lugar al reagrupamiento [1,2] de Wittig al aumentar la temperatura, generándose, por ejemplo, el alcohol bencilíco **XXIX** tras la hidrólisis, mientras que a baja temperatura se mantienen estables por lo que pueden ser atrapados mediante deuteriólisis, obteniéndose el producto **XXVIII**. Este proceso funciona especialmente bien con naftil éteres.

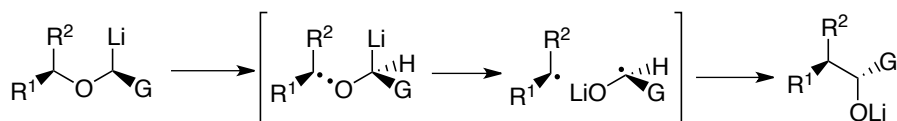
Además, nuestro grupo también ha demostrado que la existencia de un segundo átomo de litio en posición *orto*, además de en posición α respecto al átomo de oxígeno, en aril bencil éteres, inhibe totalmente el reagrupamiento [1,2] de Wittig. Esta estabilidad de los α -litiobencil *o*-litiofenil éteres fue aplicada a la síntesis de benzo[*b*]furanos. De esta manera, el tratamiento de bencil 2-halofenil éteres con 3 equivalentes de *t*-BuLi conduce a la formación de los dianiones **XXX**, derivados del intercambio Hal–Li y de una α -litiación posterior, los cuales se mantienen estables frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig y pueden ser atrapados con ésteres carboxílicos para conducir, tras un tratamiento ácido, a los benzo[*b*]furanos 2,3-disustituidos **XXXI** (Esquema 1.41).⁸⁴



Esquema 1.41

1.1.3.4. Estereoquímica

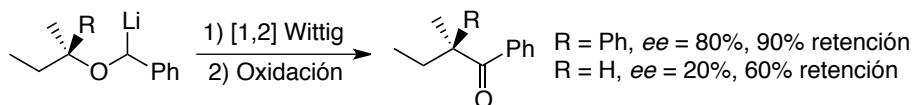
A pesar de que el reagrupamiento [1,2] de Wittig parece transcurrir a través de un mecanismo radicalario, el proceso tiene lugar, preferentemente, con retención de la configuración en el átomo de carbono del grupo que migra y con inversión de la configuración en el átomo de carbono unido al centro metálico (Esquema 1.42).



Esquema 1.42

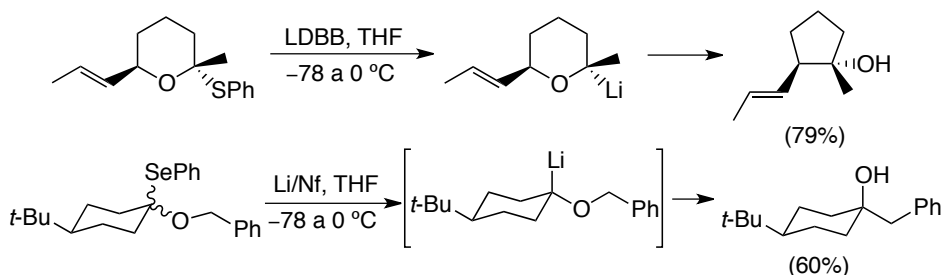
⁸⁴R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, A. Pérez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4024.

Así, Schöllkopf y col. describieron que el (*S*)-bencil 2-fenil-2-butil éter y el (*S*)-bencil 2-butil éter experimentaban el reagrupamiento, una vez α -litiados, mayoritariamente con retención de la configuración en el átomo de carbono del resto que migra, aunque sin completa estereoespecificidad.⁸⁵ Estos resultados muestran que el grado de retención depende en gran medida de la naturaleza del grupo que migra (Esquema 1.43).



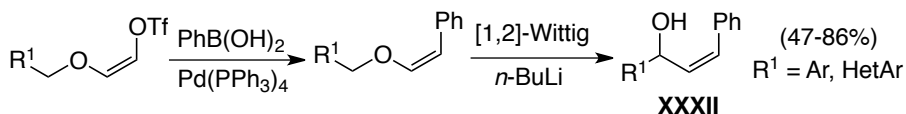
Esquema 1.43

Por otro lado, tanto Cohen y Verner como Brückner y col. presentaron evidencias por primera vez de la inversión de la configuración en el centro metálico que soporta inicialmente el átomo de Li durante sus respectivos estudios sobre el reagrupamiento de Wittig en α -oxoaniones cíclicos (Esquema 1.44).⁸⁶



Esquema 1.44

Recientemente, Ukaji y col. han desarrollado una metodología para la síntesis estereoselectiva de alcoholes vinílicos en la que combinan distintas reacciones de acoplamiento con un posterior reagrupamiento [1,2] de Wittig del éter resultante (Esquema 1.45).⁸⁷ De esta manera, el hecho de que el resto vinílico migre con retención de la configuración durante el reagrupamiento les permite obtener los alcoholes finales **XXXII** exclusivamente como isómeros *Z*.



Esquema 1.45

⁸⁵(a) U. Schöllkopf, W. Fabian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 642, 1. (b) U. Schöllkopf, H. Schäfer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 663, 22.

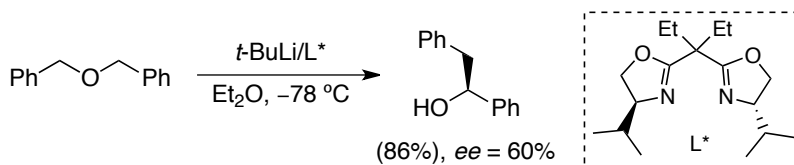
⁸⁶(a) E. J. Verner, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 375. (b) R. Hoffmann, T. Rückert, R. Brückner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 297.

⁸⁷F. Kurosawa, T. Nakano, T. Soeta, K. Endo, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5696.

1.1.3.5. Aplicaciones sintéticas

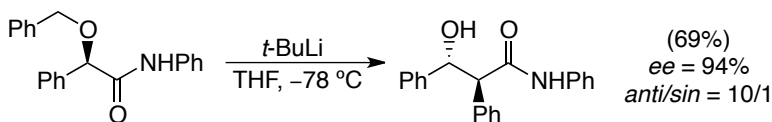
En general, el reagrupamiento [1,2] de Wittig tiene limitadas aplicaciones en síntesis debido a que sus rendimientos son moderados y a que sólo es aplicable a un restringido número de sustratos. A pesar de ello, en la bibliografía existen varios ejemplos de aplicaciones sintéticas, algunas de las cuales se comentarán brevemente a continuación.

En 1999 Tomooka y col. describieron el primer ejemplo de un reagrupamiento [1,2] de Wittig enantioselectivo a partir de un éter no quiral, como el dibencil éter, llevando a cabo el proceso en presencia de un ligando quiral externo. Así, la reacción de litiación de dicho sustrato en presencia de una bisoxazolina quiral conduce al (*S*)-1,2-difeniletanol, aunque con un exceso enantiomérico moderado (Esquema 1.46).⁸⁸



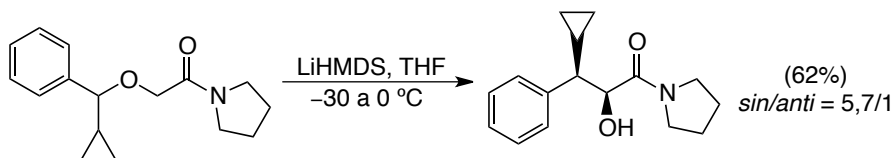
Esquema 1.46

Adicionalmente se ha estudiado la preparación de β -hidroxicarboxamidas ópticamente activas mediante el tratamiento de las correspondientes α -benciloxicarboxamidas quirales con *t*-BuLi (Esquema 1.47).⁸⁹



Esquema 1.47

Análogamente, Cossy y col. también han aplicado el reagrupamiento [1,2] de Wittig a la síntesis de α -hidroxiamidas partiendo de (benciloxi)acetamidas (Esquema 1.48).⁹⁰



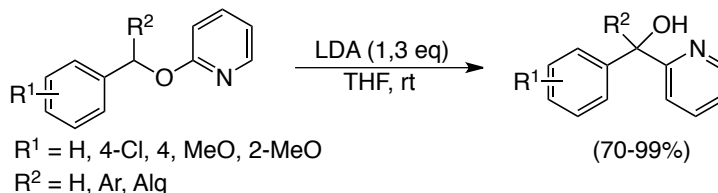
Esquema 1.48

⁸⁸K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3741.

⁸⁹O. Kitagawa, S. Momose, Y. Yamada, M. Shiro, T. Taguchi, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 4865.

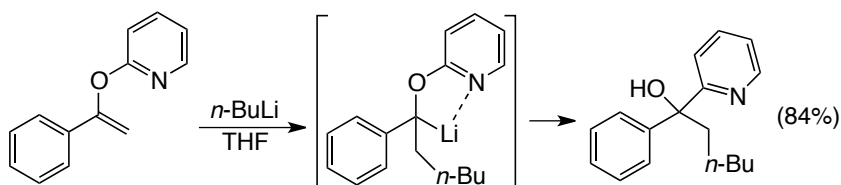
⁹⁰T. Hameury, J. Guillemont, L. V. Hijfte, V. Bellosta, J. Cossy, *Synlett* **2008**, 2345.

También se ha estudiado el reordenamiento aniónico de 2-benciloxipiridinas y, posteriormente, esta metodología ha sido aplicada a la síntesis total de la carbinoxamina, un potente antihistamínico.⁹¹ Así, una vez metalada la posición bencílica, tiene lugar la migración 1,2 del resto piridina mediante un mecanismo asociativo de adición/eliminación similar al propuesto por Schlosser y Strunk (Esquema 1.49).⁷⁷



Esquema 1.49

Estos mismos autores demostraron posteriormente que la adición de alquililitios, como el *n*-BuLi, a α -(2-piridiloxi)estirenos puede desencadenar un reagrupamiento aniónico en el que se produce la migración 1,2 del resto piridina, generándose así piridilcarbinoles terciarios con buenos rendimientos.⁹² Este proceso se puede explicar en base a una carbolitiación inicial del enol éter de partida, promovida por la formación de un organolítico intermedio en el que el átomo de Li se encuentra coordinado al átomo de N del anillo de piridina (Esquema 1.50).



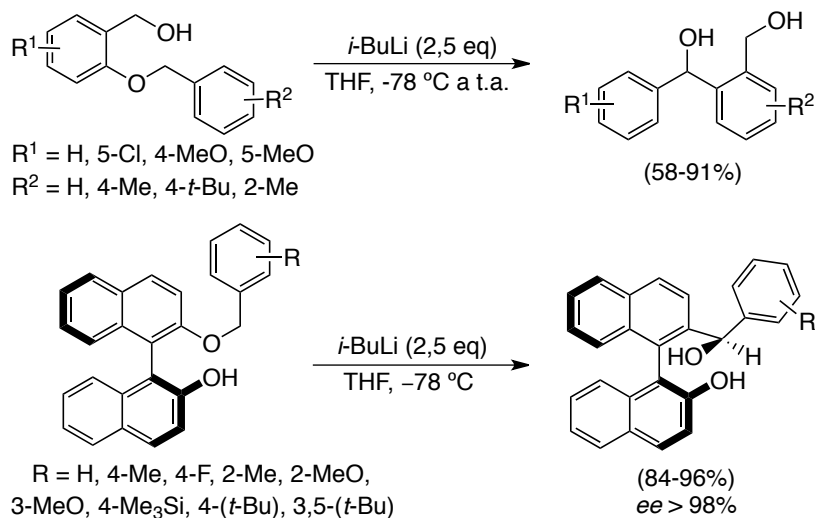
Esquema 1.50

Recientemente, Xu y col. han desarrollado una metodología en la que partiendo de éteres bencílicos y binaftoles monoalquilados quirales son capaces de acceder a 1,4 dioles diarílicos y a derivados de binaftoles enantioméricamente puros, haciendo uso del reagrupamiento [1,2] de Wittig (Esquema 1.51).⁹³

⁹¹J. Yang, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7998.

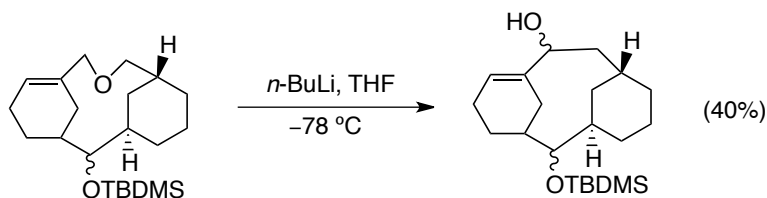
⁹²J. Yang, G. B. Dudley, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3438.

⁹³G. Gao, F.-L. Gu, J.-X. Jiang, K. Jiang, C.-Q. Sheng, G.-Q. Lai, L.-W. Xu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2698.



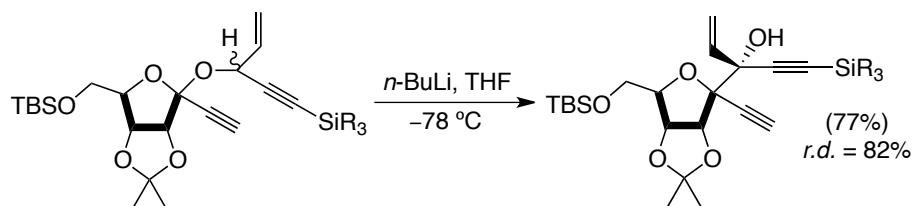
Esquema 1.51

El reagrupamiento [1,2] de Wittig también ha sido utilizado en la síntesis de productos naturales. Así, Yadav y col. han construido el ciclo de 8 eslabones del esqueleto del taxano, un potencial agente anticancerígeno, aunque con un rendimiento moderado (Esquema 1.52).⁹⁴



Esquema 1.52

En este contexto, Tomooka y col. describieron también la síntesis de C-glucósidos funcionalizados a partir de O-glucósidos derivados del etinil vinil metanol, los cuales experimentan, tras la α -metalación, dicho reagrupamiento de forma diastereoselectiva (Esquema 1.53).⁹⁵



Esquema 1.53

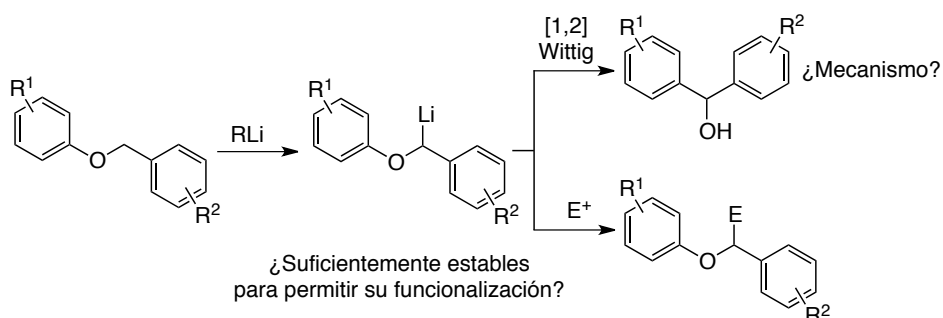
⁹⁴J. S. Yadav, R. Ravishankar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2629.

⁹⁵K. Tomooka, K. Yamamoto, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4500.

1.2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta toda la bibliografía que se ha comentado hasta ahora, el primer objetivo que nos propusimos en este *Capítulo* fue el estudio de la reacción de litiación selectiva en posición α respecto al átomo de oxígeno en aril bencil éteres.

Además, se pretendió llevar a cabo un estudio en profundidad de la estabilidad de los aril α -litiobencil éteres intermedios frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig en función de los diferentes patrones de sustitución en ambos anillos aromáticos, y de su posible funcionalización con diferentes reactivos electrofílicos (Esquema 1.54).



Esquema 1.54

Con este objetivo en mente, en el apartado 1.3 del presente *Capítulo* se abordará la síntesis de los distintos aril bencil éteres **1** que se emplearán como sustratos de partida en los *Capítulos 1* y **2**. Posteriormente, en el apartado 1.4 se detallará el estudio llevado a cabo sobre las condiciones de las reacciones de α -litiación. Finalmente, en el apartado 1.5 se expondrán los resultados obtenidos sobre el reagrupamiento [1,2] de Wittig en aril bencil éteres α -metalados y se postulará un posible mecanismo para la migración de grupos arilo, apoyado por cálculos teóricos.

1.3. SÍNTESIS DE LOS ARIL BENCIL ÉTERES **1**

La preparación de los aril bencil éteres de partida **1** se llevó a cabo mediante la síntesis de Williamson. Para ello, se hicieron reaccionar los correspondientes fenoles (1,1 eq) con diferentes haluros de bencilo (1 eq) en acetonitrilo a reflujo, usando carbonato potásico (1,1 eq) como base y NaI como catalizador, en el caso de que se emplearan cloruros de bencilo.

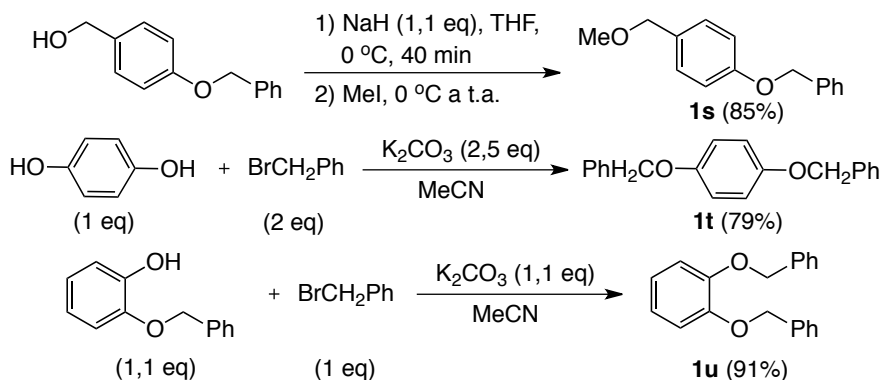
De esta manera se sintetizaron inicialmente aquellos aril bencil éteres que presentan sustitución en el resto arílico (Tabla 1.2).

Tabla 1.2

Entrada	Éter 1	R	Rto. (%) ^a
1	1a	H	— ^b
2	1b	4-Me	91
3	1c	4- <i>t</i> -Bu	98
4	1d	4-Me ₂ N	90
5	1e	4-MeO	90
6	1f	3-MeO	87
7	1g	2-MeO	90
8	1h	4-Br	88
9	1i	4-Cl	90
10	1j	3-Cl	87
11	1k	2-Cl	74
12	1l	2-F	87
13	1m	4-Ph	94
14	1n	3-Ph	99
15	1ñ	2,3-(CH) ₄ ^c	87
16	1o	3,4-(CH) ₄ ^d	93
17	1p	2,3-(MeO) ₂	83
18	1q	3,5-(MeO) ₂	70
19	1r	3,4-(MeO) ₂	76

^aRendimiento del producto aislado referido a los correspondientes haluros de partida. ^bProducto comercial. ^c1-Naftil. ^d2-Naftil.

Por otro lado, para la síntesis de los aril bencil éteres **1s-u**, los cuales contienen un grupo éter adicional en el resto arílico, fue necesario partir de otros fenoles comerciales con distinta estructura y también modificar ligeramente las condiciones de reacción de la síntesis de Williamson (Esquema 1.55).



Esquema 1.55

Análogamente, los éteres **1v-δ**, sustituidos en el anillo aromático del resto bencílico, y los éteres **1ε-κ**, que presentan sustitución en ambos anillos aromáticos, fueron preparados mediante la síntesis de Williamson (Tabla 1.3).

Tabla 1.3

Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	Rto. (%) ^a
1	1v	H	4-Me	96
2	1w	H	4-MeO	80
3	1x	H	3-MeO	82
4	1y	H	2-MeO	94

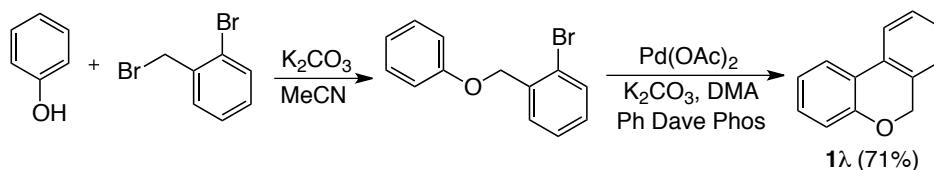
5	1z	H	4-Cl	93
6	1α	H	3-Cl	81
7	1β	H	2-Cl	85
8	1γ	H	3-F	82
9	1δ	H	2-F	85

10	1ε	4-Me	2-MeO	93
11	1η	4-Me	4-Br	60
12	1θ	4-Me	2-Cl	65
13	1κ	4-Me	2-F	72
14	1μ	4-MeO	4-Me	89

^aRendimiento del producto aislado referido a los haluros de partida.

En general, los rendimientos de los productos **1b-μ** obtenidos mediante la síntesis de Williamson oscilaron entre buenos y excelentes. En todos los casos, tanto los alcoholes como los haluros de bencilo de partida fueron adquiridos comercialmente.

Adicionalmente, se sintetizó el 6*H*-benzo[*c*]cromeno (**1λ**) a través de una secuencia de dos reacciones conocidas (Esquema 1.56). La primera es una síntesis de Williamson análoga a las comentadas anteriormente y la segunda consiste en la ciclación intramolecular del 2-bromobencil fenil éter intermedio catalizada por Pd(OAc)₂, que ha sido descrita por Fagnou y col.⁹⁶



Esquema 1.56

1.4. ESTUDIO DE LAS CONDICIONES PARA LA *α*-LITIACIÓN SELECTIVA DE LOS ARIL BENCIL ÉTERES 1

Una vez sintetizados los aril bencil éteres **1** nos dispusimos a estudiar las condiciones para una posible litiación selectiva en posición *α*, utilizando como sustrato modelo el bencil fenil éter (**1a**).

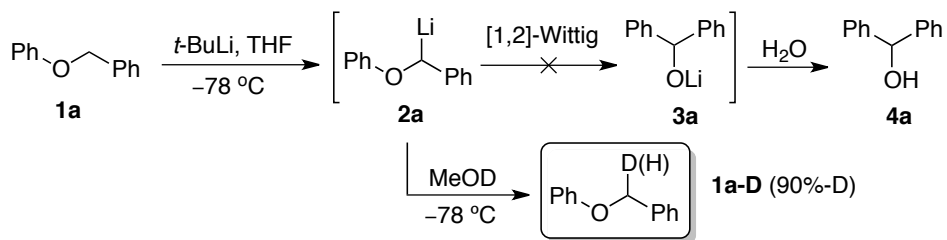
1.4.1. *α*-Litiación selectiva del bencil fenil éter (**1a**)

Elegimos como sustrato modelo un compuesto comercial fácilmente accesible como es el bencil fenil éter (**1a**) ya que no posee ningún sustituyente en los anillos aromáticos.

Basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en reacciones que implican la utilización de reactivos organolíticos para la metalación de la posición bencílica en bencil *o*-halofenil éteres, decidimos usar *t*-BuLi como agente metalante y THF como disolvente.⁹⁷ Comenzamos nuestro estudio haciendo reaccionar el éter **1a** con 1 equivalente de *t*-BuLi en THF a -78 °C durante 20 minutos, lo que permitió obtener, tras la adición de metanol deuterado, el éter **1a-D** con una deuteración parcial del 90% en la posición *α* (Esquema 1.57).

⁹⁶L.-C. Campeau, M. Parisien, M. LeBlanc, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186.

⁹⁷Ver p. 44, Esquema 1.41.



Esquema 1.57

La estabilidad del fenil α -litiobencil éter (**2a**) a baja temperatura parecía constrastrar con los resultados obtenidos por Eisch y col.,⁷⁵ quienes habían descrito que el tratamiento del bencil fenil éter (**1a**) con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior evolución hasta temperatura ambiente daba lugar al difenilmetanol (**4a**) mediante el reagrupamiento [1,2] de Wittig del intermedio **2a**, el cual evolucionaba hacia el alcóxido **3a**.

A continuación, con el objetivo de conseguir una metalación completa en posición α , procedimos a optimizar la cantidad de reactivo organolítico utilizado en la reacción (Tabla 1.4).

Tabla 1.4

Entrada	<i>t</i> -BuLi (eq)	% Metalación ^a
1	1	90
2	1,1	95
3	1,3	100
4	4	100

^aEl % de metalación se determinó por integración de la señal correspondiente a la posición bencílica del éter **1a** en el espectro de ^1H -RMN realizado tras la deuterólisis de la reacción. En todos los casos los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos.

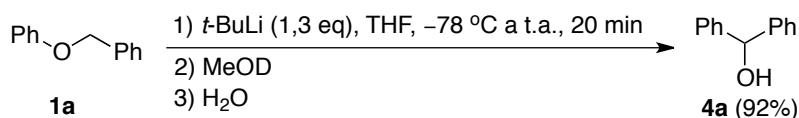
Con la primera prueba realizada (Tabla 1.4, entrada 1), ya se había que con 1 equivalente de *t*-BuLi la α -metalación era del $\sim 90\%$, obteniéndose un rendimiento prácticamente cuantitativo. Al añadir un ligero exceso de 1,1 equivalentes de *t*-BuLi tuvo lugar una metalación casi completa (entrada 2). Ésta se alcanzó con la adición de 1,3 equivalentes de *t*-BuLi, lo que permitió obtener el éter **1a-D** deuterado completamente en posición α (entrada 3).

Se comprobó además que, aumentando considerablemente la cantidad de agente metalante a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, no se producían metalaciones adicionales en el sustrato de partida (entrada 4).

Asimismo observamos que, mientras que la disolución inicial del éter **1a** en THF es prácticamente incolora, cuando se forma el monoanión **2a**, ésta se torna naranja brillante, perdiendo el color tras la adición de metanol deuterado. Estas observaciones también nos sirvieron como guía cualitativa para seguir el transcurso de la reacción.

Tras la realización de estas pruebas podemos concluir que la monolitiación en posición α con respecto al átomo de oxígeno en el bencil fenil éter (**1a**) es completa mediante su tratamiento con *t*-BuLi (1,3 eq) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. La deuteriólisis del anión intermedio **2a** permite la obtención del éter deuterado **1a-D** con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Adicionalmente, decidimos realizar una prueba bajo condiciones similares a las utilizadas por Eisch y col. (1,3 eq *t*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.).⁷⁵ De esta manera pudimos comprobar que, tal y como habían descrito dichos autores, al dejar evolucionar la reacción hasta temperatura ambiente se obtenía únicamente difenilmetanol (**4a**) con un rendimiento del 92% tras la hidrólisis (Esquema 1.58). Este resultado parece indicar que el anión **2a** es estable a baja temperatura mientras que experimenta el reagrupamiento [1,2] de Wittig al aumentar ésta.



Esquema 1.58

1.4.1.1. Estabilidad del organolítico **2a**

Una vez determinadas las condiciones óptimas para la α -litiación del bencil fenil éter (**1a**), el siguiente paso consistió en evaluar la estabilidad del monoanión **2a** frente a la temperatura y, así, poder determinar cuándo comienza a producirse el reagrupamiento [1,2] de Wittig.

Con este objetivo en mente, una vez formado el monoanión **2a** bajo las condiciones anteriormente descritas, se realizaron varias pruebas en las que se aumentaba la temperatura de reacción, manteniéndose ésta durante 20 minutos.

Finalmente se analizaron los espectros de RMN de los productos obtenidos tras deuteriólisis para determinar la relación éter deuterado **1a-D**/difenilmetanol (**4a**) (Tabla 1.5).

Tabla 1.5

$\text{Ph-O-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow[-78\text{ }^\circ\text{C a T, 20 min}]{t\text{-BuLi (1,3 eq), THF}} \xrightarrow{\text{MeOD}} \text{Ph-O-CH(D)-Ph} + \text{Ph-CH(OH)-Ph}$		
1a		1a-D + 4a
Entrada	T (°C) ^a	Relación 1a-D/4a ^b
1	-78	1/0
2	-60	1/0
3	-40	1/0
4	-30	15/1
5	-20	5/1
6	t.a	0/1

^aEn todos los casos se añadieron 1,3 equivalentes de *t*-BuLi a -78 °C, se aumentó la temperatura hasta T y se mantuvo 20 minutos, para finalmente añadir unas gotas de MeOD. ^bDeterminado mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción. Rendimientos globales prácticamente cuantitativos.

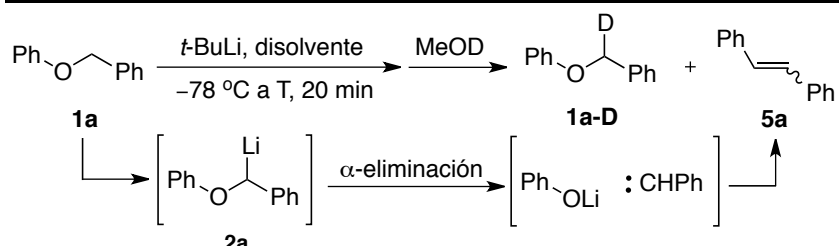
Así, cuando se mantuvo la mezcla de reacción durante 20 minutos a -78, -60 y -40 °C, no se detectó la presencia de difenilmetanol (**4a**) (entradas 1-3). Al permitir al monoanión **2a** alcanzar -30 °C se empezó a detectar la formación de **4a**, producto derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig (entrada 4). Finalmente, dejando subir la temperatura de la mezcla de reacción, la cantidad de difenilmetanol (**4a**) fue aumentando hasta convertirse en el único producto obtenido a temperatura ambiente (entradas 5 y 6).

Podemos concluir, por tanto, que la estabilidad del α-litiobencil fenil éter (**2a**) frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig depende principalmente de la temperatura y que dicho reagrupamiento comienza a producirse, aproximadamente, a -30 °C.

1.4.1.2. Efecto del disolvente en la α-litiación de **1a**

Para completar el estudio con el sustrato modelo **1a** decidimos llevar a cabo la reacción de α-litiación en otros disolventes distintos al THF, manteniendo fija la cantidad de *t*-BuLi en 1,3 equivalentes (Tabla 1.6).

Tabla 1.6



Entrada	Disolvente	T (°C) ^a	Relación 1a-D / 5a ^b
1	Hexano	-78	No reacción
2	Hexano	t.a.	No reacción
3	Tolueno	-78	No reacción
4	Tolueno	t.a.	No reacción
5	Et ₂ O	-78	1°/0
6	Et ₂ O	-30	1/0
7	Et ₂ O	t.a.	0/1 ^d
8	<i>i</i> -Pr ₂ O	-78	No reacción
9	<i>i</i> -Pr ₂ O	-25	1°/0
10	<i>i</i> -Pr ₂ O	-10	1/0
11	<i>i</i> -Pr ₂ O	t.a.	-

^aEn todos los casos se añadieron 1,3 equivalentes de *t*-BuLi a -78 °C, se aumentó la temperatura hasta T y se mantuvo 20 minutos para finalmente añadir unas gotas de MeOD. ^bDeterminado mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción. ^c60% de deuteración en **1a-D**. ^dAdemás de estilbeno se obtendría fenol que, probablemente, se pierde en la extracción básica. ^e~75%-D en **1a-D**.

En disolventes apolares como hexano o tolueno se comprobó que la reacción no tenía lugar ya que no se detectaron cantidades apreciables de ninguno de los posibles productos ni por RMN ni por GC-MS, tanto a -78 °C como a temperatura ambiente (Tabla 1.6, entradas 1-4). Este resultado es razonable dado que la capacidad de este tipo de disolventes para coordinar reactivos organolíticos es muy baja, lo que disminuye considerablemente su reactividad.

Sin embargo, cuando el disolvente utilizado era Et₂O sí que había metalación, pero hasta que la reacción no alcanzaba una temperatura de ~ -30 °C no se producía la litiación completa en la posición bencílica (entradas 5 y 6). Además, a esta temperatura no tiene lugar el reagrupamiento [1,2] de Wittig, lo que parece indicar que la estabilidad del intermedio organolítico **2a** es mayor en

Et₂O que en THF. Cuando la mezcla de reacción alcanza temperatura ambiente, **2a** prefiere evolucionar mediante una reacción de α -eliminación que da lugar a una mezcla 1:1 de *cis*- y *trans*- estilbeno (**5a**) con un rendimiento del 48%, no detectándose el alcohol **4a** derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig (entrada 7).

El comportamiento de la reacción en *i*-Pr₂O es similar al que tiene lugar en Et₂O, aunque en este caso son necesarias temperaturas aún mayores para que se produzca la metalación completa en la posición bencílica (entradas 8-10). Por su parte, cuando se alcanza temperatura ambiente, se obtiene una mezcla de estilbenos y productos de descomposición desconocidos (entrada 11).

De este estudio cabe destacar que, cuando el disolvente empleado no es THF, en ningún caso se detectó la presencia de difenilmetanol (**4a**), producto del reagrupamiento [1,2] de Wittig sobre el fenil α -litiobencil éter (**2a**).

1.4.2. α -Litiación selectiva de otros aril bencil éteres **1**

Una vez encontradas las condiciones ideales (reactivo organolítico, temperatura, tiempo y disolvente) para llevar a cabo la α -litiación selectiva en el sustrato modelo **1a**, decidimos ampliar el estudio al resto de aril bencil éteres **1** que presentan diversos sustituyentes, tanto en el resto arílico como en el anillo aromático del resto bencílico. Los éteres **1** se eligieron con el fin de tener la mayor variedad estructural posible, pero teniendo en cuenta además que los grupos funcionales debían ser compatibles con el compuesto organolítico empleado. En todos los casos el estudio se centró únicamente en la temperatura de reacción, manteniéndose fijos el disolvente (THF), la cantidad de reactivo organolítico (1,3 eq de *t*-BuLi) y el tiempo (20 min).

A continuación se expondrán los resultados obtenidos en función de si el sustituyente se encuentra en el resto arílico o en el anillo aromático del resto bencílico en el éter de partida.

1.4.2.1. Éteres **1b-u** funcionalizados en el resto arílico

El estudio llevado a cabo consistió en determinar la temperatura mínima (T) a la que tenía lugar la α -litiación completa en los éteres **1b-u**, que presentan sustitución en el resto arílico. En la mayoría de los casos, tras la deuteriólisis, se obtuvieron los correspondientes éteres deuterados **1-D** con rendimientos prácticamente cuantitativos (Tabla 1.7).

Tabla 1.7

Entrada	Éter 1	R	T (°C) ^a	Éter 1-D	Rto. (%) ^b
1	1b	4-Me	-78	1b-D	91
2	1c	4- <i>t</i> -Bu	-78	1c-D	89
3	1d	4-Me ₂ N	-78	1d-D	98
4	1e	4-MeO	-78	1e-D	86
5	1f	3-MeO	-78	1f-D	95
6	1g	2-MeO	-78	1g-D	94
7 ^c	1h	4-Br → 4-Li	-78	1h-D ^d	91
8	1i	4-Cl	-78	1i-D	97
9	1j	3-Cl	-	- ^e	-
10	1k	2-Cl	-70	1k-D	90
11	1l	2-F	-60	1l-D	89
12	1m	4-Ph	-65	1m-D	85
13	1n	3-Ph	-78	1n-D	89
14	1ñ	2,3-(CH) ₄ ^f	-	- ^g	-
15	1o	3,4-(CH) ₄ ^h	-78	1o-D	91
16	1p	2,3-(MeO) ₂	-55	1p-D	87
17	1q	3,5-(MeO) ₂	-78	1q-D	90
18	1r	3,4-(MeO) ₂	-20	1r-D _o ⁱ	-

^aTemperatura mínima a la que tiene lugar una α -litiación completa. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter **1**. ^cSe utilizaron 3,3 eq de *t*-BuLi en la reacción. ^d4-Deuteriofenil- α -deuteriobencil éter. ^eNo se obtuvo el éter **1j-D** debido a procesos de eliminación competitivos. ^f1-Naftil. ^gEl anión **2ñ** no es estable frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig, obteniéndose siempre distintas mezclas de éter **1ñ** y alcohol **4ñ** incluso a bajas temperaturas. ^h2-Naftil. ⁱÉter deuterado únicamente en posición *orto*.

A. Sustituyentes dadores de carga: éteres **1b-h**

Si nos fijamos en los sustratos con sustituyentes dadores podemos observar que su comportamiento es similar al del sustrato modelo **1a**. A -78 °C se produce la metalación completa en la posición bencílica, obteniéndose los correspondientes éteres deuterados **1(b-g)-D** con rendimientos excelentes tras la deuteriólisis (Tabla 1.7, entradas 1-6).

Por otra parte, cuando se llevó a cabo la reacción de litiación en el éter **1h**, que contiene un átomo de bromo en posición *para*, se produjo únicamente el intercambio Br–Li cuando se utilizaron 2,3 equivalentes de *t*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, al utilizar 3,3 equivalentes a la misma temperatura, tuvo lugar la formación del dianión α -litiobencil *p*-litiofenil éter (**2h**), que posteriormente dio lugar al correspondiente éter dideuterado **1h-D₂** tras la adición de MeOD (entrada 7).

Estos resultados parecen indicar que la presencia de un sustituyente dador de carga en el resto arílico en los aril bencil éteres **1** no influye de manera significativa en la temperatura a la que tiene lugar la reacción de α -litiación, en comparación con el éter modelo **1a**.

B. Sustituyentes aceptores de carga: éteres **1i-o**

En cuanto a los sustratos con sustituyentes aceptores (entradas 8-15), el comportamiento general con respecto a la temperatura a la que se produce la α -litiación es similar al caso anterior. Para la mayoría de los éteres estudiados, **1i** (4-Cl), **1k** (2-Cl), **1l** (2-F), **1m** (4-Ph), **1n** (3-Ph) y **1o** (2-naftilo), sí fue posible obtener los correspondientes éteres deuterados a bajas temperaturas sin que se produjeran reacciones laterales (entradas 8, 10-13 y 15). Cabe mencionar que con sustituyentes en posición *orto* fue necesario aumentar ligeramente la temperatura de la reacción para conseguir una metalación completa, probablemente debido a impedimentos estéricos (entradas 10 y 11).

Sin embargo, con el éter **1j**, que contiene un átomo de cloro en posición *meta*, se observó únicamente la descomposición del producto inicial, lo que podría deberse a la formación de bencinos mediante *orto*-litiación y posterior eliminación de LiCl (entrada 9).

Por su parte, con el 1-naftil éter **1ñ**, sí que se produjo de manera selectiva la litiación en la posición α respecto al átomo de oxígeno, pero sin embargo no fue posible aislar el éter deuterado **1ñ-D** (entrada 14). A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se producía litiación alguna en la posición bencílica, mientras que a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtenía una mezcla 1:1 del éter de partida y el alcohol **4ñ**, producto del reagrupamiento [1,2] de Wittig. A temperatura ambiente se obtenía selectivamente el alcohol **4ñ**. Se concluye así que para el bencil 1-naftil éter (**1ñ**) es necesaria una temperatura más alta para que se produzca la α -litiación completa y, además, el correspondiente anión **2ñ** es inestable frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig incluso a la temperatura a la que se inicia la metalación, por lo que no es posible aislar el éter deuterado **1ñ-D** en ningún rango de temperaturas.

Este comportamiento contrasta con el del bencil 2-naftil éter (**1o**) que metala eficazmente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, siendo el anión **2o** estable a dicha temperatura (entrada 14 vs. 15).

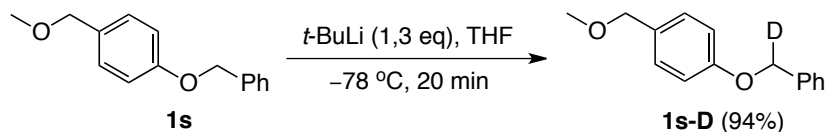
C. Dimetoxifuncionalizados: éteres **1p-r**

Además, también se ha estudiado la α -litiación en una serie de éteres **1p-r** funcionalizados con 2 grupos metoxilo en el resto arílico (entradas 16-18). Y así, cuando se hicieron reaccionar los éteres **1p** y **1q** con 1,3 equivalentes de *t*-BuLi a -55 y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente, se formaron tras la deuterólisis los correspondientes éteres **1p-D** y **1q-D**, deuterados selectivamente en posición α sin que hubiera competencia de posibles reacciones laterales de *orto*-litiación (entradas 16 y 17). Estos resultados concuerdan con lo descrito hasta ahora, ya que habíamos observado que la presencia de grupos dadores o aceptores en el resto arílico no influía de manera significativa en la temperatura de α -litiación, a no ser que existiera un sustituyente en la posición *orto*, en cuyo caso era necesaria una temperatura mayor para la completa metalación.

Por el contrario, la reacción de litiación del bencil 3,4-dimetoxifenil éter (**1r**) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduce a un intermedio metalado tanto en la posición bencílica ($\sim 20\%$ -D) como en la posición *orto* al grupo benciloxi ($\sim 80\%$ -D). La metalación en posición *orto* va aumentando conforme aumenta la temperatura de la reacción hasta que, a temperaturas por encima de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ el éter **1r-D_o** se encuentra deuterado únicamente en posición *orto*.

D. Díéteres **1s-u**

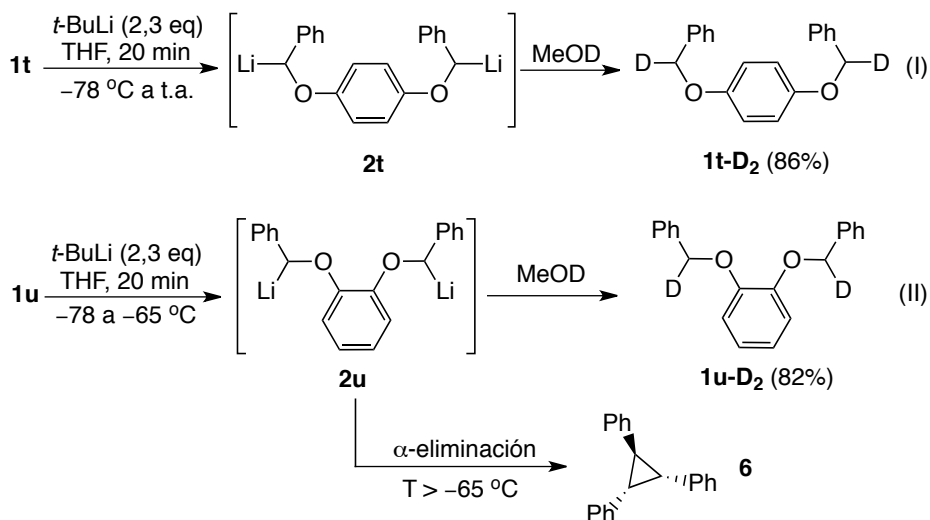
La reacción del bencil 4-metoximetil fenil éter (**1s**) dio lugar al éter **1s-D** deuterado selectivamente en la posición bencílica en α al fenilo no sustituido con un rendimiento del 94% (Esquema 1.59). Sorprendentemente, a pesar de tener dos posiciones bencílicas en α a átomos de oxígeno susceptibles de ser metaladas y teniendo en cuenta que la litiación del bencil metil éter es conocida,⁸⁰ cuando se añadió un exceso de *t*-BuLi (2,3 eq) y se aumentó la temperatura hasta $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ el único producto formado fue, de nuevo, el éter **1s-D**, por lo que puede concluir que el resto α -litiobenciloxilo en *para* desfavorece una posterior litiación bencílica en el bencil metil éter *p*-sustituido.



Esquema 1.59

Por otro lado, cuando se evaluaron los diéters simétricos **1t** y **1u** se observó que, tras la adición de 2,3 equivalentes de *t*-BuLi, no se producía litiación alguna en ninguno de los dos casos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, cuando la mezcla de reacción con el éter **1t**, que contiene los dos sustituyentes benciloxilo en *para*, se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente, se formó el dianión **2t** que se mantuvo estable, permitiendo obtener, tras la deuteriólisis, el éter dideuterado **1t-D₂** (Esquema 1.60-I).

Sorprendentemente, cuando los dos grupos benciloxilo se encuentran en posición *orto*, a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ es posible aislar el diéter **1u-D₂** dideuterado completamente en ambas posiciones α , pero si se sigue aumentando la temperatura empiezan a observarse trazas del derivado de ciclopropano **6**, el cual podría provenir de una reacción de α -eliminación y posterior ciclopropanación del estilbeno **5** (Esquema 1.60-II). Si se deja evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente se obtienen mayoritariamente productos de descomposición.

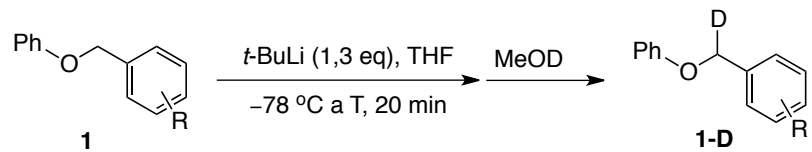


Esquema 1.60

1.4.2.2. Éteres *1v-δ* funcionalizados en el resto bencilico

A continuación se describirán las reacciones de α -litiación que se han llevado a cabo sobre aquellos aril bencil éteres **1** que presentan una sustitución únicamente en el anillo aromático del resto bencilico y, al igual que en el apartado 1.4.2.1, se dividirá la discusión en función del tipo de sustituyentes (Tabla 1.8).

Tabla 1.8



Entrada	Éter 1	R	T (°C) ^a	Éter 1-D	Rto. (%) ^b
1	1v	4-Me	-60	1v-D	93
2	1w	4-MeO	-40	1w-D ^c	93
3	1x	3-MeO	-78	1x-D	99
4	1y	2-MeO	-70	1y-D	95
<hr/>					
5	1z	4-Cl	-78	1z-D	94
6	1α	3-Cl	-78	1α-D	90
7	1β	2-Cl	-78	1β-D	92
8	1γ	3-F	-78	1γ-D	88
9	1δ	2-F	-78	1δ-D	96

^aTemperatura mínima a la que tiene lugar una α -litiación completa. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida **1**. ^c~95%-D.

A. Sustituyentes dadores de carga: éteres **1v-y**

Al contrario de lo que sucedía en los éteres **1b-h**, los sustituyentes dadores en el anillo aromático del resto bencílico sí que tienen influencia en la temperatura de la reacción de α -litiación, en comparación con el éter modelo **1a**. La tendencia general es que sea necesaria una temperatura más alta para conseguir una α -litiación completa, probablemente debido a que la acidez de los protones en posición α con respecto al átomo de oxígeno se ve disminuida por el efecto desestabilizador que tiene la presencia de estos sustituyentes electrón-dadores en posiciones *orto* y *para* sobre el anión bencílico (Tabla 1.8, entradas 1, 2 y 4).

Este efecto es más pronunciado cuando el sustituyente se encuentra en posición *para*, como es el caso del éter **1w** que contiene un grupo metoxilo en dicha posición (entrada 2). En este caso, a -78 °C no se observaba metalación alguna y no fue hasta -40 °C cuando se obtuvo el éter **1w-D** con una incorporación de deuterio del ~95%. Sin embargo, si se sube más la temperatura empieza a competir el reordenamiento [1,2] de Wittig.

Si comparamos el 4-metilfenil éter **1v** con el 2-metoxifenil éter **1y** (entrada 1 vs. 4) observamos que, aunque se esperarí una menor acidez del protón

bencílico en el último caso, la temperatura necesaria para la metalación completa de **1y** es más baja. Este efecto podría deberse a una coordinación estabilizante del anión bencílico con el grupo metoxilo en posición *orto*.

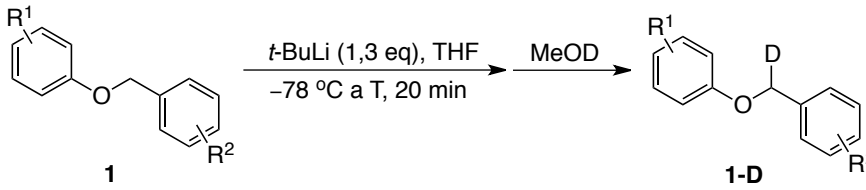
B. Sustituyentes aceptores de carga: éteres **1z-δ**

Por otro lado, cuando existen sustituyentes halogenados en el resto bencílico (entradas 5-9), en todos los casos estudiados se produjo la metalación completa en posición α a -78 °C. Es posible que, dado que estos sustituyentes pueden aumentar ligeramente la acidez de los protones bencílicos, sean capaces también de disminuir la temperatura de α -litiación con respecto al éter modelo **1a**, pero no se han evaluado estas reacciones por debajo de -78 °C como para poder afirmarlo con rotundidad.

1.4.2.3. Éteres **1ε-k** funcionalizados en ambos restos aromáticos

A continuación se describirán las reacciones de α -litiación que se han llevado a cabo sobre aquellos aril bencil éteres **1** que presentan sustitución en ambos anillos aromáticos (Tabla 1.9).

Tabla 1.9



Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	T (°C) ^a	Éter 1-D	Rto. (%) ^b
1	1ε	4-Me	2-MeO	-78	1ε-D	90
2 ^c	1η	4-Me	4-Br → 4-Li	-78	1η-D_p ^d	94
3	1θ	4-Me	2-Cl	-78	1θ-D	89
4	1κ	4-Me	2-F	-78	1κ-D	98

^aTemperatura mínima a la que tiene lugar una α -litiación completa. ^bRendimiento del producto aislado referido a los éteres de partida **1**. ^c Se utilizaron 3,3 equivalentes de *t*-BuLi. ^d4-Deuteriobencil fenil éter.

Cuando se evaluaron los éteres **1ε-k** bajo las condiciones anteriormente descritas, se observó que en la mayoría de ellos se producía una metalación completa en la posición bencílica a -78 °C (Tabla 1.9, entradas 1, 3 y 4). Estos resultados concuerdan con los observados anteriormente, dado que se había comprobado que ni el sustituyente 4-Me en el resto arílico, ni los sustituyentes

no dadores en el resto bencílico, tenían un efecto significativo sobre la temperatura de α -litiación en comparación con el éter modelo **1a**. Además, también se había observado que un sustituyente 2-MeO en el resto bencílico no aumentaba la temperatura de la α -litiación debido a una posible coordinación con el átomo de litio (entrada 1).

Por el contrario, el éter **1η**, que contiene un átomo de bromo en posición *para* en el resto bencílico, representa un caso límite de la desestabilización que ejercen los grupos dadores sobre el anión bencílico (entrada 2). Al añadir 3,3 equivalentes de *t*-BuLi se produce inicialmente el intercambio Br-Li dando lugar al fenil 4-litiobencil éter y, tras las deuteriólisis, se obtiene el éter **1η-D_p**, deuterado únicamente en posición *para*. Este resultado parece indicar que un átomo de litio en posición *para* en el resto bencílico de un aril bencil éter es capaz de impedir una segunda litiación en la posición bencílica.

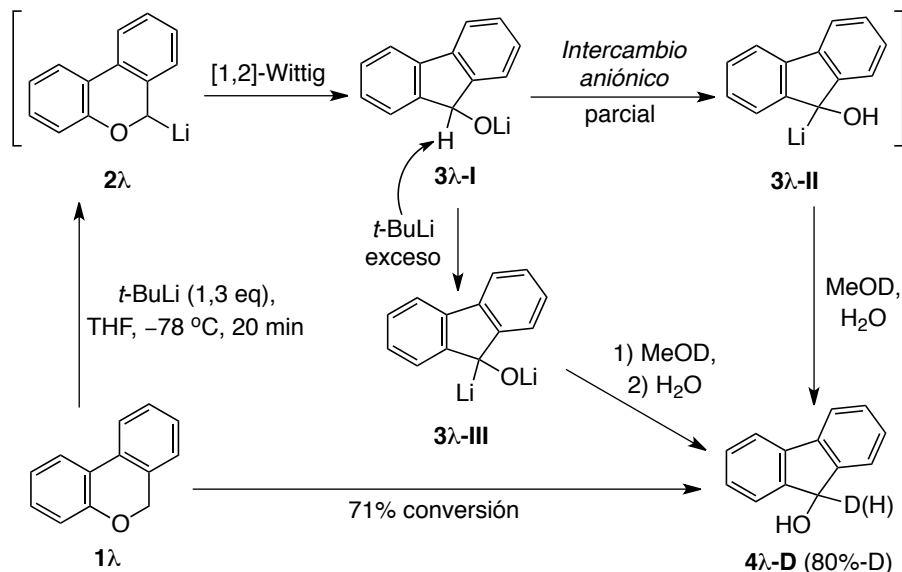
Como resumen general del estudio llevado a cabo sobre las condiciones de reacción para la α -litiación en los éteres **1b-η**, podemos concluir que se ha demostrado que en la mayoría de estos éteres, funcionalizados en el resto arílico y/o en el anillo aromático del resto bencílico, no sólo es posible llevar a cabo una litiación selectiva en la posición bencílica, sino también que los organolíticos intermedios generados pueden ser lo suficientemente estables frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig como para permitir aislar los correspondientes éteres deuterados **1-D** con rendimientos excelentes.

1.4.2.4. 6*H*-Benzo[*c*]cromeno **1λ**

Por último, se decidió estudiar la metalación del benzo[*c*]cromeno **1λ**, la cual ya había sido descrita previamente en bibliografía.⁷⁵ Eisch y col. afirmaban en su estudio que el tratamiento del éter **1λ** con *n*-BuLi a baja temperatura, tanto en THF como en Et₂O, y posterior evolución hasta temperatura ambiente conducía únicamente a la obtención del fluorenol tras la hidrólisis.

Sorprendentemente, cuando hicimos reaccionar **1λ** con 1,3 equivalentes de *t*-BuLi a -78 °C obtuvimos, tras la deuteriólisis, una mezcla ~2,5:1 de fluorenol **4λ-D**, parcialmente deuterado en posición α con respecto al grupo hidroxilo y benzocromeno de partida **1λ** (Esquema 1.61). Este resultado indica, por un lado, que la metalación no es completa a -78 °C ya que todavía quedaba un ~29% de producto de partida. Por otro lado, la obtención del alcohol **4λ-D** deuterado (~80%-D) parece indicar también que, después de producirse el reagrupamiento [1,2] de Wittig que daría lugar al alcóxido **3λ-I**, puede tener lugar un intercambio aniónico en el que el átomo de litio migra desde el oxígeno hasta el

átomo de carbono adyacente para generar el anión **3λ-II**. Esta migración podría estar favorecida por la formación del anión fluorenilo, que posee carácter aromático. Sin embargo, este proceso no tiene lugar al 100% dado que la deuteración en el producto final no es completa.

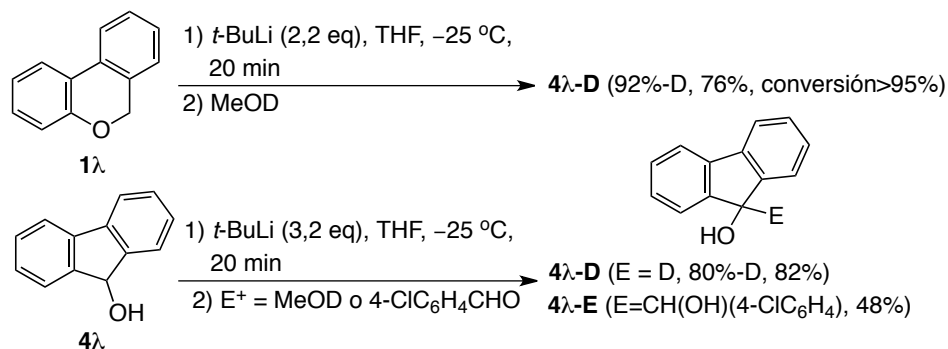


Esquema 1.61

Alternativamente, se podría pensar también que el exceso de *t*-BuLi empleado que no ha reaccionado con el éter de partida sea capaz de desprotonar la posición α del oxianión intermedio **3λ-I** para dar lugar a un posible dianión **3λ-III**, pero el tanto por ciento de incorporación de deuterio en el producto final no apoya que esto sea así, al menos no completamente, aunque bien podría ser un proceso competitivo con el intercambio aniónico planteado anteriormente.

Con el aumento de la temperatura de reacción hasta -30 °C se observó un aumento de la conversión hasta el 80%, pero no de la cantidad de deuterio incorporado en el producto **4λ-D** final. Se siguieron haciendo pruebas con el objeto de forzar una conversión y una deuteración completas, comprobándose que con 2,2 equivalentes de *t*-BuLi a -25 °C la conversión era prácticamente completa y el fluorenol **4λ-D** estaba deuterado al ~92% (Esquema 1.62).

Por otro lado, también se comprobó que es posible llevar a cabo la síntesis de fluorenos funcionalizados en posición α partiendo de fluorenol comercial (**4λ**) en vez de del benzo[*c*]cromeno **1λ**, pero en este caso es necesaria una mayor cantidad de *t*-BuLi para obtener resultados similares (Esquema 1.62).



Esquema 1.62

1.5. ESTABILIDAD DE LOS ANIONES 2 FRENTE AL REAGRUPAMIENTO [1,2] DE WITTIG Y ESTUDIO DE SU MECANISMO

Una vez establecidas las condiciones necesarias para conseguir la litiación selectiva en posición α en los aril bencil éteres **1**, procedimos al estudio de la estabilidad de los correspondientes organolíticos **2** frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig, con el fin de evaluar la influencia de los sustituyentes presentes en el grupo arilo que migra y postular un posible mecanismo. Para ello, aunque también se evaluaron algunos de los éteres más representativos sustituidos en el anillo aromático del resto bencilico, el estudio se centró principalmente en aquellos éteres de partida sustituidos en el resto arílico en los que no se produce ninguna reacción lateral que no sea el propio reagrupamiento.

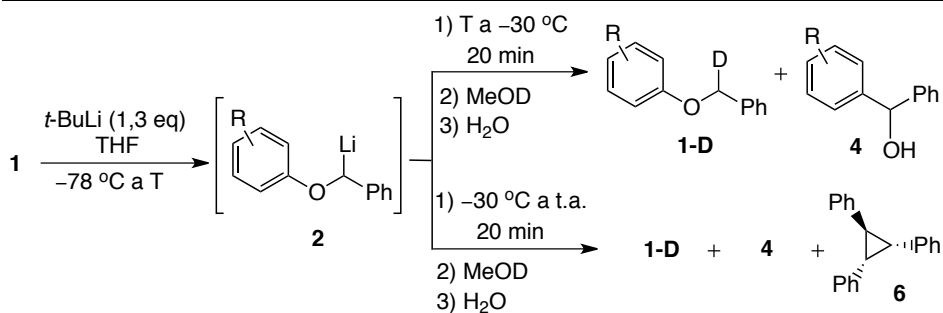
1.5.1. Estabilidad térmica de los organolíticos **2**

Para llevar a cabo este estudio se hicieron una serie de pruebas de manera sistemática. Teniendo en cuenta que el éter **1a**, el cual no contiene sustituyentes en ningún anillo aromático, comienza a sufrir el reagrupamiento [1,2] de Wittig a una temperatura de -30 °C y que, una vez alcanza temperatura ambiente, el único producto obtenido es difenilmetanol (**4a**), decidimos exponer al resto de los organolíticos **2** a las mismas condiciones y observar su comportamiento.

1.5.1.1. Éteres **1b-u** funcionalizados en el resto arílico

Los organolíticos **2b-u** provenientes de los éteres **1b-u** funcionalizados en el resto arílico, se expusieron a las condiciones comentadas anteriormente, es decir, sendas reacciones a -30 °C y a temperatura ambiente durante 20 minutos (Tabla 1.10). Asimismo, también se ha estudiado el comportamiento del benzo[*c*]cromeno **1λ**.

Tabla 1.10



Entrada	Éter	R	T (°C)	Productos (T a -30 °C) ^a	Productos (-30 °C a t.a.) ^a
1	1a	H	-78	1a-D+4a (15/1)	4a
2	1b	4-Me	-78	1b-D	1b-D+4b+6 (10/5/1)
3	1c	4- <i>t</i> -Bu	-78	1c-D	1c-D+4c (1/1,6)
4	1d	4-Me ₂ N	-78	1d-D	1d-D
5	1e	4-MeO	-78	1e-D	1e-D
6	1f	3-MeO	-78	1f-D^b	1f-D_o^c+4f (3/1)
7	1g	2-MeO	-78	1g-D+4g (12/1)	4g
8 ^d	1h	4-Br → 4-Li	-78	1h-D₂^e	1h-D₂^e+4a (3/1)
9	1i	4-Cl	-78	1i-D^f+4i (1/1,6)	4i+1i (5/1)
10	1k	2-Cl	-70	1k-D+4k (11/1)	4k
11	1m	4-Ph	-65	1m-D+4m (1/15)	4m
12	1n	3-Ph	-78	1n-D+4n (5/1)	4n
13	1ñ	2,3-(CH) ₄ ^g	-	4ñ	4ñ
14	1o	3,4-(CH) ₄ ^h	-78	4o	4o
15	1p	2,3-(MeO) ₂	-55	1p-D+4p (2/1)	4p
16	1q	3,5-(MeO) ₂	-78	1q-Dⁱ	1q-D^j+4q
17	1t	4-CH ₂ OPh	t.a.	1t-D	1t-D
18	1u	2-CH ₂ OPh	-65	1u-D+6 (4/1)	6^k
19 ^l	1λ			1λ+4λ (1/4)	4λ

^aDeterminado mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción. En todos los casos los rendimientos de los crudos de reacción fueron prácticamente cuantitativos. ^bDeuterado parcialmente en la posición *benfílica* y en la posición *orto*. ^c~80%-D en la posición *orto* únicamente. ^dSe utilizaron 3,3 eq. de *t*-BuLi. ^e α -Deuteriobencil *p*-deuteriofenil éter. ^f~80%-D en la posición *benfílica*. ^g1-Naftilo. ^h2-Naftilo. ⁱDeuterado parcialmente en la posición *benfílica* (~50%-D) y en el resto arílico (~50%-D). ^jDeuterado únicamente en el resto arílico. ^kA t.a. se obtuvo mayoritariamente el derivado de ciclopropano **6** además de productos de descomposición. ^lLa reacción fue hidrolizada con H₂O.

A. Sustituyentes dadores de carga: éteres **1b-h** y **1t-u**

Así, los organolíticos intermedios **2b** y **2c** con sustituyentes 4-Me y 4-*t*-Bu respectivamente, fueron lo suficientemente estables a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ para dar lugar, tras deuterólisis, únicamente a los éteres deuterados **1b-D** y **1c-D** (entradas 2 y 3). A temperatura ambiente, sin embargo, sólo se obtuvieron cantidades moderadas de los correspondientes alcoholes **4b** y **4c**. Ambas pruebas demuestran que con estos éteres el reordenamiento es más lento que con el sustrato modelo **1a**. Además, en el caso del éter **1c** se obtuvieron también trazas del ciclopropano **6**, procedente de una reacción de α -eliminación y posterior ciclopropanación del estilbeno **5**, que ya había sido observada previamente para el éter **1r**.⁹⁸

Cabe destacar que los aril α -litiobencil éteres **2d**, **2e** y **2t**, que también contienen sustituyentes dadores en posición *para* como 4-Me₂N, 4-MeO y 4-PhCH₂O, respectivamente, no sufren el reagrupamiento [1,2] de Wittig ni siquiera a temperatura ambiente (entradas 4, 5 y 17). Un comportamiento similar se observa con el 3-metoxifeniléter **1f** dado que a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ sólo se obtuvo el éter deuterado **1f-D**, aunque con una deuteración parcial en posición *orto* consecuencia de un intercambio aniónico que impide un reagrupamiento posterior (entrada 6). Lógicamente, este proceso se ve favorecido con la temperatura, y así, a temperatura ambiente sólo se obtiene una pequeña proporción del alcohol **4f**, siendo el producto mayoritario el éter **1f-D**, deuterado mayoritariamente en posición *orto*. De igual manera, el organolítico intermedio que proviene del diéter **1u**, con un sustituyente 2-PhCH₂O, también se muestra reacio a sufrir dicho reagrupamiento dando lugar, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, a reacciones de α -eliminación seguidas de ciclopropanación de los estilbenos y posterior descomposición al alcanzar temperatura ambiente (entrada 18).

En el caso específico del bencil 4-bromofenil éter (**1h**), su tratamiento con 3,3 equivalentes de *t*-BuLi genera el α -litiobencil 4-litiofenil éter (**2h**) que puede ser considerado un ejemplo límite de sustituyente dador de carga en el resto arílico. El anillo de fenilo es tan rico en electrones que a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ no sufre el reagrupamiento [1,2] de Wittig (entrada 8). Sin embargo, al aumentar la temperatura, dicho dianión experimenta una pérdida parcial del átomo de litio del resto arílico obteniéndose, a temperatura ambiente, una mezcla del éter dideuterado **11-D**₂ y de difenilmetanol (**4a**) no deuterado. La pérdida parcial del átomo de litio en posición *para* en el dianión intermedio **2l** permite que el monoanión **2a** resultante pueda experimentar el reagrupamiento [1,2] de Wittig cuando aumenta la temperatura.

⁹⁸Ver Capítulo 1, apartado 1.4.2.1., sección D. Diéteres **1s-u**, p. 60–61.

En base a las pruebas realizadas, podríamos concluir que existe una menor tendencia de los aniones **2** con restos arílicos ricos en electrones a sufrir el reagrupamiento [1,2] de Wittig en comparación con el sustrato modelo **1a**. Sin embargo, el éter **1g**, que contiene un grupo 2-MeO, presentó un comportamiento inesperado (entrada 7). A $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, el correspondiente organolítico **2g** se comportaba de manera similar al sustrato modelo, estando el reagrupamiento [1,2] de Wittig incluso ligeramente más favorecido, mientras que a temperatura ambiente se obtenía selectivamente el alcohol **4g**. Cálculos computacionales llevados a cabo con posterioridad han demostrado que este efecto puede ser debido a una coordinación del átomo de litio con el sustituyente metoxilo (Ver apartado 1.5.2).

B. Sustituyentes aceptores de carga: éteres **1i-o**

Por el contrario, los aril α -litiobencil éteres **2** que contienen grupos electrón atractores sufrieron el reagrupamiento [1,2] de Wittig a una temperatura menor que el sustrato modelo y, así, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ya se observan cantidades importantes de los correspondientes alcoholes **4i-o** (entradas 9-14). A temperatura ambiente los alcoholes derivados de dicho reagrupamiento son los productos mayoritarios, sino los únicos. Cabe mencionar que en el caso de los éteres **1ñ** y **1o** que contienen los sustituyentes 1-naftilo y 2-naftilo, respectivamente, la tendencia a sufrir el reagrupamiento [1,2] de Wittig es tal que, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, los correspondientes alcoholes **4ñ** y **4o** ya son los únicos productos obtenidos (entradas 13 y 14).

El comportamiento observado parece indicar que un resto arílico pobre en electrones favorece el reagrupamiento [1,2] de Wittig disminuyendo la temperatura a la que éste comienza a producirse.

C. Éteres dimetoxifuncionalizados: éteres **1p** y **1q**

Con respecto a los éteres dimetoxifuncionalizados en el resto arílico, cabe destacar que el bencil 2,3-dimetoxifenil éter (**1p**) presenta un comportamiento similar al bencil 2-metoxifenil éter (**1g**) (entrada 15 vs. 7), mientras que el bencil 3,4-dimetoxifenil éter (**1q**) se asemeja en sus resultados a los obtenidos con el bencil 3-metoxifenil éter (**1f**) (entrada 16 vs. 6). Estas similitudes pueden estar provocadas por la presencia de los sustituyentes 2-MeO y 3-MeO que tienen en común cada pareja de éteres.

D. 6H-Benzo[*c*]cromeno **1λ**

Finalmente, tal y como ha sido explicado previamente,⁹⁹ también se estudió el comportamiento del benzo[*c*]cromeno **1λ** frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig. Se observó que éste era similar al del bencil 1-naftil éter (**1ñ**), ya que en ningún momento fue posible aislar el correspondiente éter deuterado **1λ-D** y a temperatura ambiente, tras la hidrólisis, se obtenía únicamente fluorenol (**4λ**), producto derivado del reagrupamiento. La reactividad de este sustrato, que posee una gran tendencia a sufrir el reagrupamiento [1,2] de Wittig, se asemeja a la de los éteres de partida con restos arílicos sustituidos con grupos aceptores de carga debido, probablemente, al enlace que une ambos anillos aromáticos.

1.5.1.2. Éteres **1v-z** funcionalizados en el resto bencílico

Análogamente, los organolíticos **2v-z** provenientes de los éteres **1v-z** funcionalizados en el resto bencílico se expusieron a las condiciones descritas anteriormente (Tabla 1.11).

Tabla 1.11

Reaction scheme: **1** $\xrightarrow[-78\text{ °C a T}]{t\text{-BuLi (1,3 eq), THF}}$ **2** $\xrightarrow[20\text{ min}]{1) -78\text{ °C a T}, 2) \text{MeOD}, 3) \text{H}_2\text{O}}$ **1-D** + **4**

Entrada	Éter	R	T (°C)	Productos (T a -30 °C) ^a	Productos (-30 °C a t.a.) ^a
1	1a	H	-78	1a-D+4a (15/1)	4a
2	1v	4-Me	-60	1v-D+4v (10/1)	4v
3	1w	4-MeO	-40	1w-D+4w (8/1)	1w-D_o^b+4w (1/5)
4	1z	4-Cl	-78	1z-D	1z-D+4z (1/3)

^aDeterminado mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción. En todos los casos los rendimientos de los crudos de reacción fueron prácticamente cuantitativos. ^bÉter deuterado en posición *orto* con respecto al grupo 4-MeO.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los sustituyentes dadores de carga que se encuentran en posición *para* en el resto bencílico parecen favorecer ligeramente el reagrupamiento [1,2] de Wittig. De esta manera, los organolíticos intermedios **2v** y **2w**, que contienen los sustituyentes 4-Me y 4-MeO, respectivamente, dan lugar a una mayor proporción de los correspondientes alcoholes **4v** y **4w** a -30 °C que el sustrato modelo **1a** (Tabla 1.11, entradas 2 y 3).

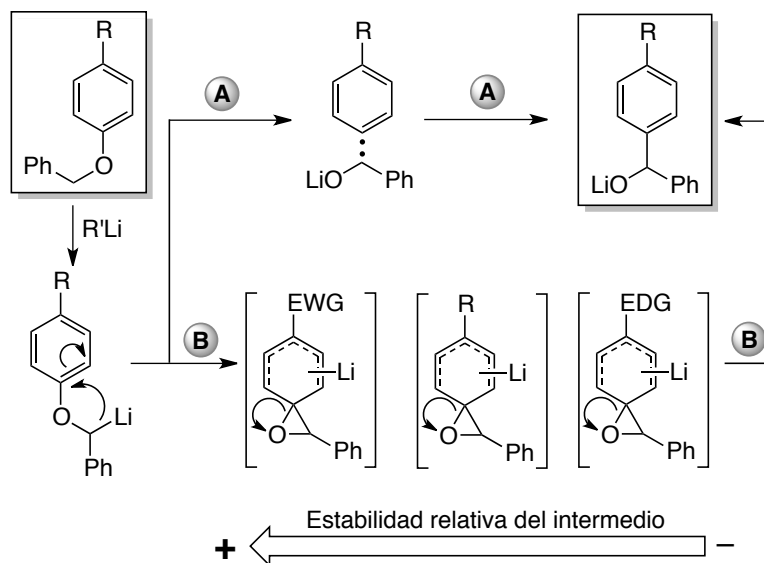
⁹⁹Ver Capítulo 1, apartado 1.4.2.4., p. 64–66.

A temperatura ambiente, en el caso del fenil 4-metilbencil éter (**1v**), el único producto obtenido es el alcohol **4v**. Sin embargo, en el caso del 4-metoxibencil éter **1w**, con el aumento de la temperatura se produce un intercambio aniónico desde la posición bencílica hasta la posición *orto* con respecto al grupo metoxilo, impidiendo parcialmente el reagrupamiento y dando lugar a una mezcla final de alcohol **4w** y éter **1w-D_o**, deuterado únicamente en posición *orto* (entrada 3).

Por otro lado, cuando evaluamos el comportamiento del 4-clorobencil éter **1z**, se observó que el organolítico **2z** era más estable frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig que el anión **2a**, ya que a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se detectó la formación del alcohol **4z** (entrada 4). La presencia de un sustituyente atractor de electrones como el cloro en posición *para* parece ralentizar el reagrupamiento ya que, a temperatura ambiente, sólo se obtuvo un 66% del correspondiente alcohol **4z**, permaneciendo el resto del éter **1z** deuterado en posición α .

1.5.1.3. Conclusiones

Los resultados obtenidos hasta ahora parecen ser contradictorios si consideramos la existencia de sólo uno de los mecanismos propuestos anteriormente para la migración de grupos arilo (Esquema 1.63).¹⁰⁰



Esquema 1.63

¹⁰⁰Ver Esquema 1.32, p. 39.

Así, el hecho de que sustituyentes dadores (EDG: *electron donating groups*) como 4-Me o 4-*t*-Bu en el resto arílico ralenticen el reagrupamiento [1,2] de Wittig, o que grupos como 4-Me₂N, 4-MeO, 4-PhCH₂O o 4-Li sean capaces de inhibirlo totalmente, apoyaría el mecanismo de adición-eliminación intramolecular propuesta por Schlösser y Strunk, que implica un intermedio aniónico espiránico.⁷⁷ Análogamente, y de acuerdo con nuestras observaciones, los sustituyentes aceptores de electrones (EWG: *electron withdrawing groups*) acelerarían o facilitarían dicho reagrupamiento ya que podrían estabilizar dicho intermedio aniónico (Esquema 1.63, Ruta B).

Por el contrario, el hecho de que los éteres con sustituyentes 2-MeO y 2,3-(MeO)₂ en el resto arílico experimenten el reagrupamiento [1,2] de Wittig con mayor facilidad que el propio bencil fenil éter (**1a**) contradice esta propuesta mecanística. Además, que el benzo[*c*]cromeno **1λ** dé lugar al fluorenol (**4λ**) mediante dicho mecanismo aniónico implicaría la existencia de un intermedio cíclico altamente tensionado y, *a priori*, muy poco probable.

Por otra parte, la alta tendencia de los aril bencil éteres con grupos 4-PhC₆H₄, 1-naftilo, y 2-naftilo como restos arílicos a experimentar el reagrupamiento [1,2] de Wittig no se puede explicar fácilmente mediante un mecanismo radicalario (Esquema 1.63, Ruta A).

Además, en base a un reducido número de pruebas realizadas, parece que los sustituyentes dadores de electrones en posición *para* en el resto bencílico podrían favorecer el reagrupamiento [1,2] de Wittig y los atractores ralentizarlo. Un estudio sistemático con los éteres sustituidos en el anillo aromático del resto bencílico continúa siendo llevado a cabo en la actualidad en nuestro grupo de investigación.

Para poder entender mejor los resultados experimentales obtenidos y así proponer un mecanismo para la migración de grupos arilo en el reagrupamiento [1,2] de Wittig en aril bencil éteres, se llevaron a cabo cálculos teóricos en colaboración con los investigadores O. Nieto Faza y C. Silva López de la Universidade de Vigo.

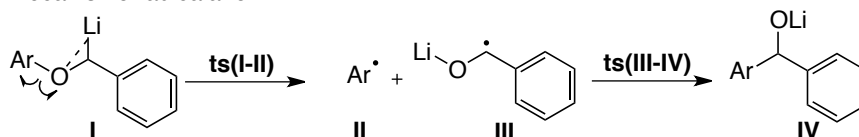
1.5.2. Cálculos teóricos

Mediante cálculos teóricos basados en DFT (Density Functional Theory)¹⁰¹ se estudiaron tres caminos de reacción diferentes para el reagrupamiento [1,2]

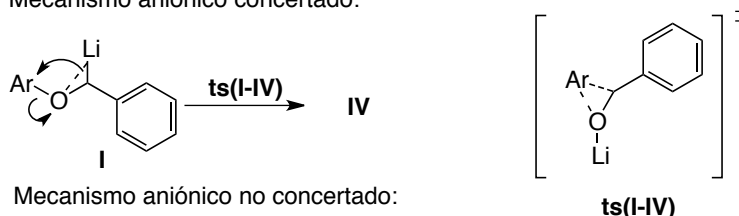
¹⁰¹Se utilizó g09 para las optimizaciones geométricas (Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009) y Orca para los cálculos puntuales (F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012, 2, 73).

de Wittig en aril bencil éteres que presentan sustitución en el resto arílico, uno de naturaleza radicalaria y otros dos de carácter aniónico, uno de ellos concertado y otro por etapas (Esquema 1.64). Se han caracterizado todos los puntos estacionarios en las correspondientes superficies de potencial utilizando cálculos de energía con el funcional doble híbrido B2PLYP con una base triple- ζ y la corrección de dispersión de Grimme sobre geometrías calculadas con B3LYP y una base doble- ζ (B2PLYP-D3/def2-tzvpp(cosmo,THF)//B3LYP/6-31G*(PCM,THF)).¹⁰² El efecto del disolvente (THF) se ha tenido en cuenta de forma implícita con métodos del continuo (PCM durante la optimización geométrica, COSMO para el refinamiento de energías).

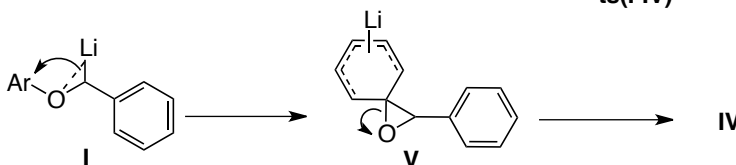
Mecanismo radicalario:



Mecanismo aniónico concertado:



Mecanismo aniónico no concertado:



Esquema 1.64

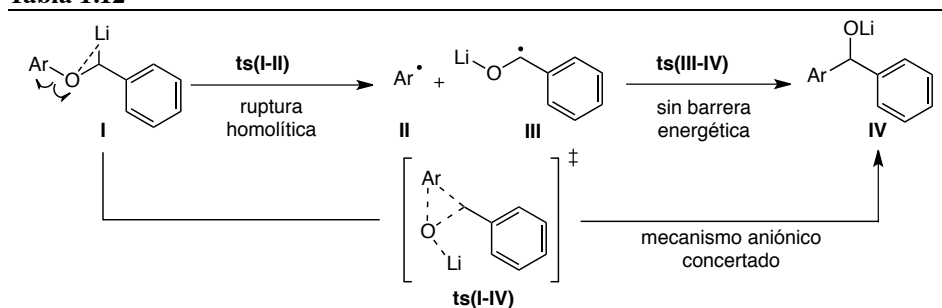
El mecanismo radicalario implicaría la ruptura homolítica del enlace Ar-O del éter **I**, dando lugar al radical arilo **II** y al radical benciloxilo **III**. La recombinación posterior de estos dos radicales a través de un estado de transición sin barrera energética **ts(III-IV)** llevaría al producto del reagrupamiento **IV**. Un mecanismo alternativo de tipo aniónico implicaría el

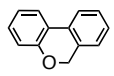
¹⁰² Estos puntos estacionarios se han caracterizado como mínimos o estados de transición mediante análisis armónico y en todos los casos se ha comprobado que la función de onda es estable. (a) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571. (b) F. Weigend, R. Ahlrich, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297. (c) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. (d) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. (e) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456.

ataque del anión bencílico al grupo arilo que estaría concertado con la subsiguiente ruptura del enlace Ar–O dando directamente el producto **IV**. También se propuso una tercera opción de carácter aniónico en la que se produciría el ataque del anión al grupo arilo para dar un intermedio de tipo oxirano espirocíclico **V**, que posteriormente experimentaría una apertura del anillo para dar **IV**. Sin embargo, no fue posible localizar dicho intermedio, al menos cuando el grupo arilo es fenilo, por lo que ese camino de reacción fue descartado.

En la Tabla 1.12 se muestran las energías libres de Gibbs relativas calculadas para una selección de aril bencil éteres **1**, en los dos caminos de reacción propuestos, radicalario y aniónico concertado.

Tabla 1.12



Ent.	Éter	Ar	I	ts(I-II)	II+III	ts(III-IV)	ts(I-IV)	IV
1	1a	<u>Ph</u>	0,0	28,3	20,9	-0,2	<u>24,6</u>	-39,0
2	1b	<u>4-MeC₆H₄</u>	0,0	26,8	19,6	-0,6	26,0	-40,1
3	1d	<u>4-Me₂NC₆H₄</u>	0,0	25,8	18,7	-1,1	26,5	-40,6
4	1e	<u>4-MeOC₆H₄</u>	0,0	26,9	20,1	-0,8	27,8	-40,0
5 ^a	1g	<u>2-MeOC₆H₄</u>	0,0	18,9/28,2	20,0	-8,3	19,4/26,9	-40,5
6	1i	<u>4-ClC₆H₄</u>	0,0	26,5	21,3	-2,2	<u>23,6</u>	-40,1
7	1ñ	<u>2,3-(CH)₄</u>	0,0	27,8	20,5	-3,0	<u>21,1</u>	-38,2
8	1o	<u>3,4-(CH)₄</u>	0,0	27,0	20,8	-1,0	<u>22,5</u>	-40,5
9	1λ		0,0	31,2	1,4	4,0	<u>20,1</u>	-39,2
10	- ^b	<u>4-NO₂C₆H₄</u>	0,0	28,1	23,8	-2,2	<u>14,1</u>	-39,4
11	- ^b	2,4,6-(Me₂N)₃C₆H₂	0,0	22,5	30,8	-	27,3	-38,2

Energías de Gibbs relativas en kcal·mol⁻¹, calculadas mediante B2PLYP/def2-tzvpp(COSMO, THF)/B3LYP/6-31G*(PCM, THF). ^aLos dos valores que aparecen para **ts(I-II)** y **ts(I-IV)** se corresponden a las estructuras con y sin el efecto director del grupo metoxilo. ^bEl bencil 4-nitrofenil éter y el 2,4,6-tris(dimetilamino)fenil éter no fueron testeados experimentalmente.

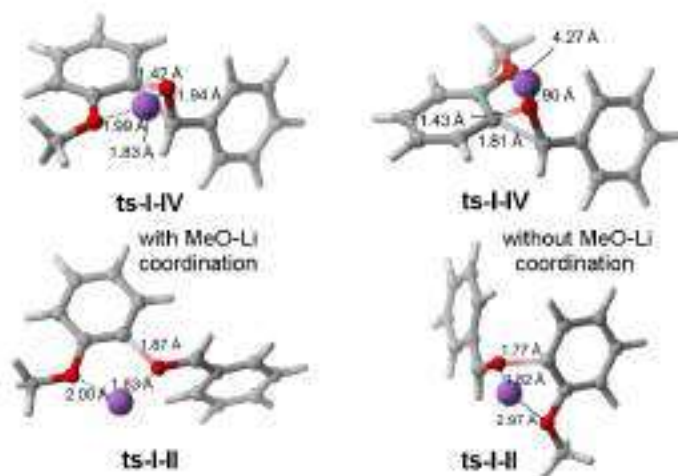
Para facilitar una mejor comprensión de la Tabla, las estructuras que favorecen el mecanismo aniónico concertado han sido subrayadas, las que favorecen el mecanismo radicalario aparecen en negrita y aquellas en las que ambos mecanismos pueden actuar de manera competitiva están en cursiva. La conclusión principal que se obtiene de estos cálculos teóricos es que no existe un mecanismo único para el reagrupamiento [1,2] de Wittig en aril bencil éteres y que, en algunos casos, el mecanismo radicalario y el aniónico concertado pueden ser competitivos y coexistir.

Si comparamos las energías de activación de **ts(I-II)** y **ts(I-IV)**, ya que el colapso de los radicales es un proceso sin barrera energética, comprobamos que el mecanismo concertado está favorecido cuando Ar es Ph (**1a**), 4-ClC₆H₄ (**1i**), 1-naftil (**1ñ**), 2-naftil (**1o**) y para el 6*H*-benzo[*c*]cromeno (**1λ**) (Tabla 1.12, entradas 1 y 6-9), y sólo ligeramente preferido en el caso de 4-MeC₆H₄ (**1b**) (entrada 2). Por el contrario, la energía de activación es más baja para **ts(I-II)** con grupos arilo más ricos en electrones, como cuando Ar es 4-Me₂NC₆H₄ (**1d**), 4-MeOC₆H₄ (**1e**) y 2-MeOC₆H₄ (**1g**) (entradas 3-5). Sin embargo en estos casos, como sucedía con 4-MeC₆H₄, ambos mecanismos de reacción pueden ser competitivos, ya que las diferencias entre los dos pasos determinantes de la velocidad de la reacción son de menos de 1.0 kcal·mol⁻¹.

La preferencia de un sustrato por el mecanismo radicalario o el aniónico concertado parece tener naturaleza electrónica, ya que la mayor diferencia entre las energías de activación de ambos caminos de reacción ha sido la encontrada para el 6*H*-benzo[*c*]cromeno (**1λ**). Para este éter lo esperable era que no se prefiriese el mecanismo concertado debido a la rigidez de su propia estructura y, sin embargo, esto no es así (entrada 9). Las tendencias en reactividad observadas experimentalmente han sido bien replicadas en los cálculos teóricos: el benzocromeno **1λ**, los naftiléteres **1ñ** y **1o** y el 4-clorofenil éter **1i** reagrupan más rápidamente que el sustrato modelo **1a**, mientras que el 4-metoxifenil éter **1e** o el 4-aminofenil éter **1d** no experimentan el reagrupamiento a ninguna temperatura.

El hecho de que no se haya podido encontrar el producto reagrupado que proviene del 4-metoxifenil éter **1e** y sí el del 2-metoxifenil éter **1g** es confuso si consideramos únicamente efectos electrónicos, ya que la diferencia en energía de activación entre ambos anillos aromáticos no debería ser muy grande. De esta observación podemos deducir que también la geometría del sustrato juega un papel clave en la reactividad del mismo. Las barreras energéticas para **ts(I-II)** y **ts(I-IV)** son comparables cuando Ar es 4-metoxifenilo (26.9 y 27.8 kcal·mol⁻¹) o 2-metoxifenil (28.2 y 26.9 kcal·mol⁻¹), suponiendo que el átomo

de litio no interaccione con el sustituyente metoxilo (entradas 4 y 5). Sin embargo, si se considera la interacción del grupo metoxilo en posición *orto* con el litio, de manera que pueda existir una coordinación, las dos barreras energéticas disminuyen significativamente ($18.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **ts(I-II)** y $19.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **ts(I-IV)**), haciendo el reagrupamiento [1,2] de Wittig mucho más favorable para este sustrato que para el 4-metoxifenil éter **1e**. En el Esquema 1.65 se han representado las dos estructuras posibles para **ts(I-II)** y para **ts(I-IV)** del bencil 2-metoxifenil éter (**1g**). Si la orientación del grupo 2-metoxilo es adecuada, el oxígeno del éter puede coordinarse al litio fácilmente ($1.99 \text{ vs. } 4.27 \text{ \AA}$ en **ts(I-IV)** y $2.00 \text{ vs. } 2.97 \text{ \AA}$ en **ts(I-II)**). Esta posibilidad de coordinación, que baja notablemente la energía, es geoméricamente imposible para el bencil 4-metoxifenil éter (**1e**), de ahí la diferencia en reactividad entre los dos sustratos, a pesar de que, *a priori*, la demanda electrónica debería ser similar.



Esquema 1.65

Como tendencia general se ha encontrado que los grupos arilo ricos en electrones disminuyen la barrera energética habitual del camino de reacción radicalario (**ts(I-II)**) como era esperable dada la naturaleza deficiente en electrones del intermedio radicalario **II**, mientras que los grupos arilos pobres en electrones la aumentan. Sin embargo, el efecto que ejerce la carga del grupo arilo cuando el mecanismo es aniónico concertado es contrario y más pronunciado, dado que los grupos arilos deficientes en electrones favorecen claramente este camino de reacción. La estructura de **ts(I-IV)**, en la que el carbanión puede solaparse con el sistema π del anillo aromático apoya totalmente esta observación (Esquema 1.65).

Un caso extremo que muestra cómo influye este efecto electrónico en la preferencia por un mecanismo u otro, es el del aril bencil éter que contiene un grupo arilo muy buen aceptor de electrones como el 4-NO₂C₆H₄ (Tabla 1.12, entrada 10). Este sustrato no ha sido evaluado experimentalmente, pero los datos computacionales son capaces de predecir que tendría la barrera energética más baja de todos los éteres estudiados y una fuerte preferencia por el mecanismo aniónico. Por el contrario, un grupo arilo con un sustituyente fuertemente dador de electrones como el 2,4,6-(Me₂N)₃C₆H₂ (entrada 11), muestra una clara preferencia por el mecanismo radicalario con una diferencia en la barrera energética de 4.9 kcal·mol⁻¹, validando de esta manera el método computacional utilizado.

1.6. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 1* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

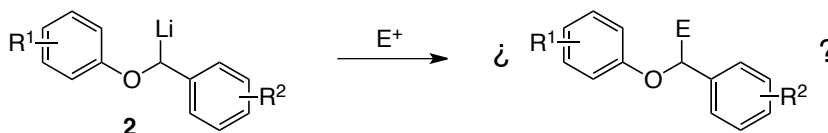
- Se han establecido las condiciones óptimas para llevar a cabo la litiación selectiva en posición α respecto al átomo de oxígeno en el bencil fenil éter.
- Se ha observado que el fenil α -litiobencil fenil éter es estable frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig en THF a baja temperatura, y que dicho reagrupamiento comienza a producirse aproximadamente a una temperatura de -30 °C completándose, para dar lugar a difenilmetanol, a temperatura ambiente.
- Se ha realizado un estudio en profundidad sobre la α -litiación selectiva en una selección de aril bencil éteres que presentan sustitución tanto en el resto arílico como en el resto bencílico y se han encontrado, en la mayoría de los casos, las condiciones óptimas para la preparación de los correspondientes éteres litiados en la posición bencílica.
- Se ha evaluado también la estabilidad de los distintos aril α -litiobencil éteres frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig en función de la temperatura, con el objetivo de determinar cuál de los dos mecanismos propuestos para la migración de grupos arilo (radicalario o aniónico) está operando y, así, estudiar la influencia de los sustituyentes en el mismo. Se ha completado este proyecto con cálculos teóricos DFT, llegando a la conclusión de que no hay un mecanismo único, sino que el radicalario y el aniónico concertado pueden ser competitivos y coexistir, y que, como tendencia general, los sustituyentes dadores en el resto arílico favorecen el mecanismo radicalario, mientras que los atractores favorecen el mecanismo aniónico concertado.

CAPÍTULO 2. REACTIVIDAD DE ARIL α -LITIOBENCIL ÉTERES. SÍNTESIS DE ÉTERES FUNCIONALIZADOS

2.1. OBJETIVO

Durante el desarrollo del trabajo de investigación contenido en el *Capítulo 1* se demostró que los aril α -litiobencil éteres **2**, que presentan sustitución tanto en el resto arílico como en el resto bencílico, son generalmente estables a baja temperatura y pueden ser atrapados mediante deuteriólisis.

Teniendo en mente estos resultados, el siguiente objetivo de nuestra investigación consistió en evaluar en profundidad la reactividad de los nuevos organolíticos **2** frente a una variedad de reactivos electrofílicos (Esquema 2.1). De esta manera, en este *Capítulo* se presentarán los resultados derivados de este estudio.



Esquema 2.1

2.2. REACTIVIDAD FRENTE A COMPUESTOS CARBONÍlicos, HALOGENUROS, IMINAS, EPÓXIDOS Y NITRILOS

2.2.1. Reactividad del fenil α -litiobencil éter (2a)

Para comenzar este estudio elegimos de nuevo el bencil fenil éter (**1a**) como sustrato modelo y, tras someterlo a las condiciones óptimas para su α -litiación selectiva (1,3 eq *t*-BuLi, THF, -78 °C, 20 min), se le hizo reaccionar con una selección de distintos reactivos electrofílicos (Tabla 2.1).

Así, la adición de haluros de alquilo tales como yoduro de metilo o bromuro de alilo, dio lugar a los correspondientes éteres alquilados en posición α , **7aa** y **7ab** con rendimientos excelentes (entradas 1-2). Análogamente, cuando se usó

el bromuro de ciclopropilmetilo se obtuvo únicamente el producto **7ac** (entrada 3). No se detectó la presencia del éter sustituido en α con un grupo butenilo, que derivaría de la formación y posterior apertura de un posible radical ciclopropilo intermedio, lo que sería consistente con un proceso SET (*single electron transfer*).⁴⁸ Este resultado parece indicar que la reacción del fenil α -litiobencil éter (**2a**) con reactivos electrofílicos no transcurre mediante procesos de transferencia monoeléctronica.

Tabla 2.1

$$\mathbf{1a} \xrightarrow[-78\text{ }^\circ\text{C, 20 min}]{t\text{-BuLi (1,3 eq), THF,}} \text{Ph-O-C(Li)(Ph)-} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O}]{1) \text{E}^+, -78\text{ }^\circ\text{C a t.a.}} \text{Ph-O-C(E)(Ph)-}$$

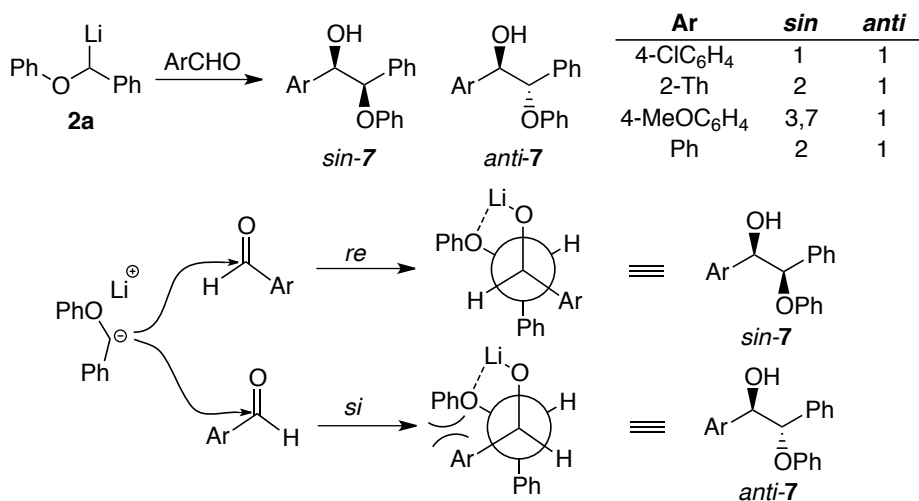
2a **7a**

Ent.	E ⁺	E	Prod.	r.d. ^a	Rto. (%) ^b
1	MeI	Me	7aa	–	95
2	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	7ab	–	88
3	(<i>c</i> -C ₃ H ₅)CH ₂ Br	(<i>c</i> -C ₃ H ₅)CH ₂	7ac	–	94
4	Me ₃ SiCl	Me ₃ Si	7ad	–	95
5	Bu ₃ SnCl	Bu ₃ Sn	7ae	–	62
6	(4-ClC ₆ H ₄)CHO	(4-ClC ₆ H ₄)(OH)CH	7af^c	1/1	79
7	(2-Th)CHO	(2-Th)(OH)CH	7ag^c	2/1	68
8	(4-MeOC ₆ H ₄)CHO	(4-MeOC ₆ H ₄)(OH)CH	7ah^c	3,7/1	85
9	PhCHO	Ph(OH)CH	7ai^c	2/1	87
10	(<i>i</i> -Pr)CHO	(<i>i</i> -Pr)(OH)CH	7aj^c	1,3/1	71
11	Ph(<i>i</i> -Pr)CO	Ph(<i>i</i> -Pr)(OH)C	7ak^d	2,5/1	70
12	Ph ₂ CO	Ph ₂ (OH)C	7al	–	81
13	Ph(<i>n</i> -Pr)CO	Ph(<i>n</i> -Pr)(OH)C	7am	4/1	78
14	(2-Th)(<i>c</i> -C ₃ H ₅)CO	(2-Th)(<i>c</i> -C ₃ H ₅)(OH)C	7an	3,3/1	79
15	PhCH=NPh	PhNH(Ph)CH	7añ	1/1	65
16	– ^e	–CH(CH ₂) ₄ CH(OH)–	7ao	1,5/1	95
17	4-ClC ₆ H ₄ CN	(4-ClC ₆ H ₄)(O)C	7ap^f	–	30
18	4-MeC ₆ H ₄ CN	(4-MeC ₆ H ₄)(O)C	7aq^f	–	41

^aLa relación diastereoisomérica ha sido calculada mediante el análisis del ¹H RMN del crudo de reacción. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida. ^cAmbos diastereoisómeros fueron aislados por separado. ^dSólo el diastereoisómero mayoritario fue aislado puro. ^eÓxido de ciclohexeno. ^fFue necesario una hidrólisis ácida con HCl (aq) para la obtención de las cetonas.

Del mismo modo, el uso de TMSCl o Bu_3SnCl como electrófilos permitió la formación del silano **7ad** y del estannano **7ae**, respectivamente, con buenos rendimientos (entradas 4 y 5).

Los compuestos carbonílicos también resultaron ser buenos electrófilos frente al organolítico intermedio **2a**. De esta manera, cuando se hizo reaccionar el fenil α -litiobencil éter (**2a**) con aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, se obtuvieron los alcoholes secundarios **7af-aj**, pudiendo ser aislados los dos diastereoisómeros por separado mediante cromatografía en columna en todos los casos (entradas 6-10). En los alcoholes provenientes de la reacción con aldehídos aromáticos se observó una diastereoselectividad moderada hacia el isómero *sin* en la mayoría de los casos (Esquema 2.2).¹⁰³ Esta selectividad podría justificarse por un ataque preferente del organolítico a la cara *re* del aldehído. En ambas posibilidades de ataque la generación del alcohol final estaría controlada por la preferencia de conformaciones en las que resulta clave la coordinación O–Li–O.



Esquema 2.2

La reacción también procedió de manera eficiente con cetonas, obteniéndose los alcoholes terciarios **7ak-an** con buenos rendimientos y con diastereoselectividades moderadas aunque, en estos casos, no fue posible determinar el diastereoisómero mayoritario (entradas 11-14).

Por otra parte, el organolítico **2a** también es capaz de reaccionar con iminas y epóxidos. Así, su reacción con la *N*-bencilidenanilina dió lugar a la amina secundaria **7añ**, mientras que su tratamiento con óxido de ciclohexeno permitió

¹⁰³Ver Capítulo 2, apartado 2.5.3., p. 95-97.

la obtención del alcohol secundario **7ao** (entradas 15-16). En ambos casos los compuestos finales se obtuvieron con buenos rendimientos y como mezcla de diastereoisómeros.

Desafortunadamente, cuando evaluamos dos nitrilos aromáticos como electrófilos con el objetivo de obtener las cetonas **7ap** y **7aq**, los rendimientos fueron mucho más moderados que con el resto de electrófilos ensayados hasta el momento (entradas 17-18).

2.2.2. Reactividad de otros aril α -litiobencil éteres **2**

A continuación decidimos llevar a cabo la α -metalación y posterior funcionalización de algunos de los aril bencil éteres **1** más representativos que presentan sustitución en uno de los anillos aromáticos, bien en el resto arílico, o bien en el resto bencílico (Tabla 2.2).

Tabla 2.2

Ent.	Éter partida	R ¹ /R ²	E	Prod.	r.d. ^a	Rto. (%) ^b
1	1e	4-MeO/H	-CH(CH ₂) ₄ CH(OH)-	7ea	1,5/1	88
2 ^c	1f	3-MeO/H	(4-MeOC ₆ H ₄)(<i>c</i> -C ₃ H ₅)(OH)C	7fa	4/1	70
3	1g	2-MeO/H	Ph(OH)CH	7ga	1,7/1	71
4	1i	4-Cl/H	(<i>i</i> -Pr)(OH)CH	7ia	1/1	83
5	1k	2-Cl/H	(4-ClC ₆ H ₄)(OH)CH	7ka	1/1	60
6	1n	3-Ph/H	Ph(<i>c</i> -C ₃ H ₅)(OH)C	7na	2,6/1	79
7	1o	3,4-(CH) ₄ /H	PhNH(Ph)CH	7oa	1/1	73
8	1w	H/4-MeO	Ph ₂ (OH)C	7wa	-	70
9 ^d	1z	H/4-Cl	Et	7za	-	92

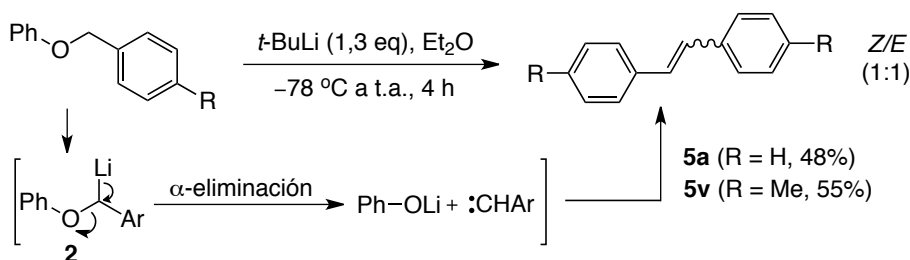
^aLa relación diastereoisomérica ha sido calculada mediante el análisis del ¹H RMN del crudo de la reacción. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida. ^cCiclopropil 4-metoxifenil cetona como electrófilo. ^dYoduro de etilo como electrófilo.

Como se puede observar en la Tabla 2.2, también fue posible llevar a cabo de manera selectiva la funcionalización en la posición bencílica de los éteres de partida **1e-z**. Su comportamiento frente a una variedad de reactivos

electrofilicos fue similar al del bencil fenil éter (**1a**), obteniéndose los correspondientes éteres funcionalizados **7ea-za** con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes.

2.3. REACTIVIDAD DE LOS ANIONES 2 EN Et₂O

Como ya se había observado con anterioridad, la evolución del fenil α -litiobencil éter (**2a**) hasta temperatura ambiente en Et₂O tiene como resultado la formación de una mezcla 1/1 de *cis*- y *trans*-estilbeno **5a**¹⁰⁴ mediante una reacción de α -eliminación. Así, decidimos intentar extender esta reactividad a otros sustratos de partida para evaluar su alcance como posible método de síntesis de estilbenos funcionalizados (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

Desafortunadamente sólo fue posible obtener los estilbenos **5a** y **5v**, partiendo del bencil fenil éter (**1a**) y del fenil 4-metilbencil éter (**1v**), respectivamente, con rendimientos moderados. Posteriores intentos de reproducir esta reacción de síntesis de estilbenos con otros sustratos de partida, tales como **1w** (R = 4-MeO), **1 α** (R = 3-Cl) y **1 δ** (R = 2-F), condujeron bien a la descomposición de los organolíticos intermedios **2 α** y **2 δ** , o bien a la obtención del producto de partida por hidrólisis del anión intermedio, como en el caso del 4-metoxibencil éter **1w**.

2.4. HOMOACOPAMIENTO OXIDANTE DE LOS ARIL α -LITIOBENCIL ÉTERES 2

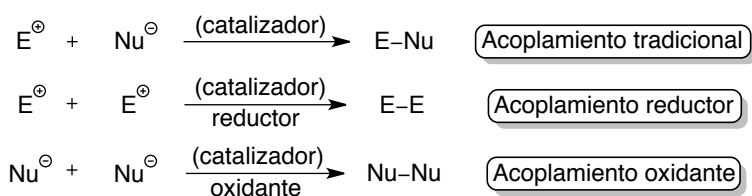
En este apartado se describirá el homoacoplamiento oxidante de los aril α -litiobencil éteres **2** en ausencia de metales de transición. Dado que este tipo de química no ha sido comentada hasta ahora en los *Antecedentes Bibliográficos*, primero se hará una breve introducción bibliográfica sobre esta

¹⁰⁴Ver Capítulo 1, tabla 1.6, entrada 7, p. 56.

reacción de acoplamiento para, posteriormente, pasar a exponer los resultados experimentales obtenidos.

2.4.1. Antecedentes bibliográficos

Las reacciones de acoplamiento son una herramienta muy útil en Química Orgánica para la construcción de nuevos enlaces C–C y C–Het. Estas reacciones se pueden clasificar en tres categorías según el carácter nucleofílico/electrofilico de las moléculas involucradas en el proceso: acoplamiento tradicional, acoplamiento reductor y acoplamiento oxidante (Esquema 2.4).



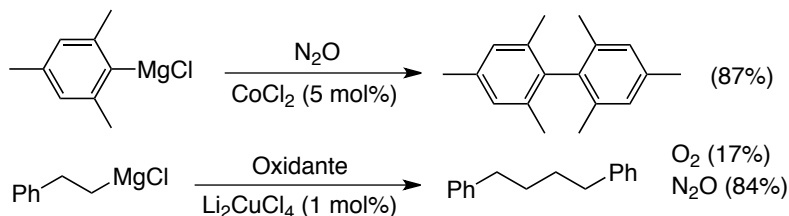
Esquema 2.4

En el acoplamiento oxidante, la reacción tiene lugar entre dos átomos de carbono nucleofílicos y, dado que ambas especies son ricas en electrones, no pueden formar enlaces directamente, por lo que es necesario introducir un oxidante adecuado en el medio capaz de aceptar el par de electrones sobrante. Concretamente, el acoplamiento de reactivos de Grignard, así como de otros compuestos organometálicos, puede ser llevado a cabo mediante la utilización de diferentes oxidantes orgánicos, en presencia o no de catalizadores metálicos. A continuación se comentarán brevemente algunos de los ejemplos más representativos de reacciones de homoacoplamiento oxidante recogidas en la bibliografía de los últimos años de compuestos organometálicos (Li, Mg).

Oxidantes medioambientalmente benignos como son el O₂ o el N₂O son capaces de promover el homoacoplamiento de diversos organomagnesianos en presencia de catalizadores metálicos.¹⁰⁵ Así, es conocida la utilización de O₂ (aire seco) como oxidante y FeCl₃ o MnCl₂ (5 mol%) como catalizadores para la preparación de biarilos, dienos y diinos con buenos rendimientos.^{105a} Además, Severin describió en el año 2013 el homoacoplamiento, en presencia de N₂O y diversas sales metálicas, de haluros de arilmagnesio estéricamente impedidos cuya reacción no era posible con O₂, así como de haluros de alquilmagnesio,

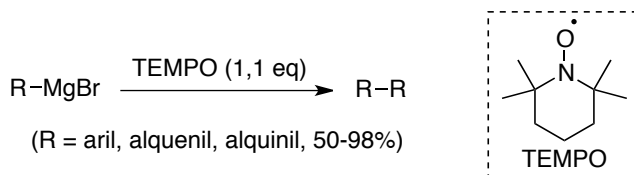
¹⁰⁵(a) G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendía, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788. (b) W. Liu, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2007** *49*, 610. (c) A. P. I. Bhat, F. Inam, B. R. Bhat, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7139. (d) G. Kiefer, L. Jeanbourquin, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6302.

con altos rendimientos.^{105d} Una importante ventaja de usar N_2O como oxidante es que el único subproducto que se genera es N_2 (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Por otro lado, el TEMPO fue utilizado por primera vez en el año 2008 por Studer para la reacción de homoacoplamiento de reactivos de Grignard (Esquema 2.6).¹⁰⁶ Es necesaria la utilización de un equivalente de oxidante para lograr buenos rendimientos de biarilos y dialquenos en tiempos cortos (5-30 min), mientras que para lograr rendimientos similares con alquililmagnesianos los tiempos de reacción se incrementan notablemente (4-6 h). Este oxidante también ha sido usado posteriormente para el homoacoplamiento de ácidos alquilborónicos¹⁰⁷ y de ésteres arilborónicos.¹⁰⁸



Esquema 2.6

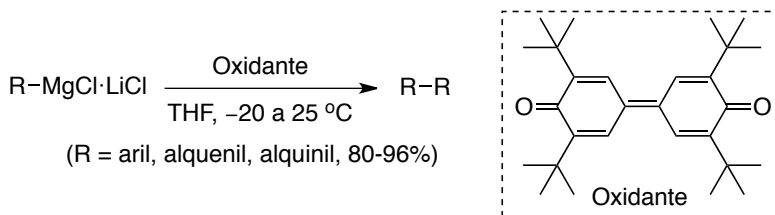
Otros oxidantes orgánicos, como derivados de quinonas, aziridinonas o 1,2-dihaloetanos, también han resultado ser útiles para llevar a cabo esta reacción utilizando diferentes compuestos organometálicos como sustratos de partida. En este contexto, en el año 2006 se describió por primera vez la utilización de la 3,3',5,5'-tetra-*t*-butildifenoquinona como oxidante para el homoacoplamiento de reactivos de aril, vinil y alquililmagnesio que se encuentran complejados con LiCl (Esquema 2.7).¹⁰⁹ Una ventaja de esta reacción es que la difenoquinona puede ser recuperada mediante su posterior reoxidación con aire.

¹⁰⁶M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547.

¹⁰⁷(a) T. Vogler, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1963. (b) K. Mitsudo, T. Shiraga, H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6593.

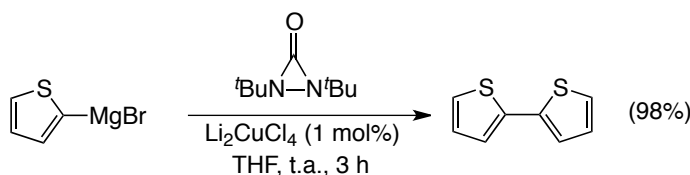
¹⁰⁸K. Mitsudo, T. Shiraga, D. Kagen, D. Shi, J. Y. Becker, H. Tanaka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8384.

¹⁰⁹(a) A. Krasovskiy, A. Tishkov, V. del Amo, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5010. (b) T. Amaya, R. Suzuki, T. Hirao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 653.



Esquema 2.7

Más recientemente se ha propuesto también el uso de di-*t*-butildiaziridinona como oxidante para el homo y heteroacoplamiento de reactivos de Grignard catalizado por Li_2CuCl_4 , en condiciones suaves y con rendimientos excelentes (Esquema 2.8).¹¹⁰



Esquema 2.8

Por otra parte, algunos reactivos orgánicos como los 1,2-dihaloalcanos pueden actuar también como oxidantes en este tipo de acoplamientos. En el año 2005 se describieron simultáneamente dos metodologías para la síntesis de biarilos mediante el homoacoplamiento de arilmagnesianos catalizado por FeCl_3 , utilizando 1,2-diyodoetano o 1,2-dicloroetano como oxidantes.¹¹¹ Este procedimiento ha sido aplicado a la síntesis total de un producto natural como la *N*-metilcrinasiadina, aunque con un rendimiento moderado (Esquema 2.9)



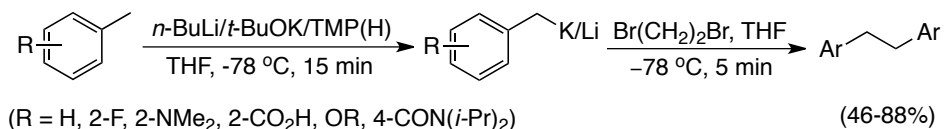
Esquema 2.9

En este contexto, O'Shea y col. encontraron que el homoacoplamiento de aniones bencílicos podía tener lugar utilizando 1,2-dibromoetano como oxidante

¹¹⁰Y. Zhu, T. Xiong, W. Han, Y. Shi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6144.

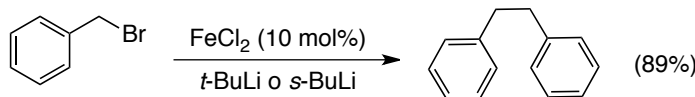
¹¹¹(a) G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943. (b) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491. (c) M. Blangetti, P. Fleming, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2870. (d) S.-K. Hua, Q.-P. Hu, J. Ren, B.-B. Zeng, *Synthesis* **2013**, *45*, 518.

estequiométrico en ausencia de catalizadores metálicos (Esquema 2.10).^{11c} En un primer paso se produce la metalación selectiva de la posición bencílica en derivados de tolueno mediante reacción con *n*-BuLi/*t*-BuOK/TMP(H) y, posteriormente, tiene lugar el homoacoplamiento oxidante de la nueva especie organometálica generada. Sin embargo, cuando intentaron conseguir un heteroacoplamiento entre aniones bencílicos distintos no lograron una selectividad completa y, además, los rendimientos disminuyeron significativamente.



Esquema 2.10

Aunque no es tan habitual, los reactivos organolíticos también pueden participar en reacciones de acoplamiento oxidante. Recientemente se ha descrito la síntesis de derivados de biarilo a partir de diferentes haluros orgánicos catalizada por FeCl₂ (Esquema 2.11).¹¹² Esta nueva metodología es aplicable a aril, alquilil, estiril y bencilitios.



Esquema 2.11

La reacción tiene lugar a través de un intercambio Hal–Li inicial entre el haluro orgánico y un alquililitio (*s*-BuLi, *t*-BuLi o *n*-BuLi), seguido del homoacoplamiento de los nuevos organolíticos generados. En el caso específico del bromuro de bencilo, la reacción de homoacoplamiento también tiene lugar en ausencia de FeCl₂, aunque con un rendimiento más moderado del 65%.

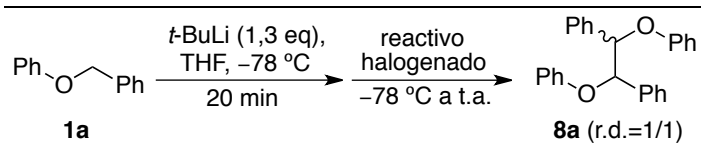
2.4.2. Resultados experimentales

2.4.2.1. Optimización del reactivo oxidante

Basándonos en los resultados descritos en la bibliografía, decidimos abordar el homoacoplamiento oxidante de los aril α -litiobencil éteres **2**. De esta manera, evaluamos una variedad de halogenuros orgánicos como potenciales oxidantes, tomando nuevamente como sustrato modelo el bencil fenil éter (**1a**) (Tabla 2.3).

¹¹²D. Toummini, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4690.

Una vez formado el intermedio organolítico **2a**, en las condiciones estándar descritas anteriormente, se añadía una cantidad estequiométrica del reactivo halogenado a baja temperatura y, posteriormente, se permitía a la mezcla de reacción alcanzar temperatura ambiente.

Tabla 2.3

Entrada	Reactivo ^a	Rto. (%) ^b
1	PhI	46
2	CH ₂ I ₂	52
3	I ₂	62
4	(CH ₂) ₂ Br ₂	84
5	CBr ₄	57
6	PhBr	10
7	2-MeOC ₆ H ₄ Br	78
8	C ₂ Cl ₆	90

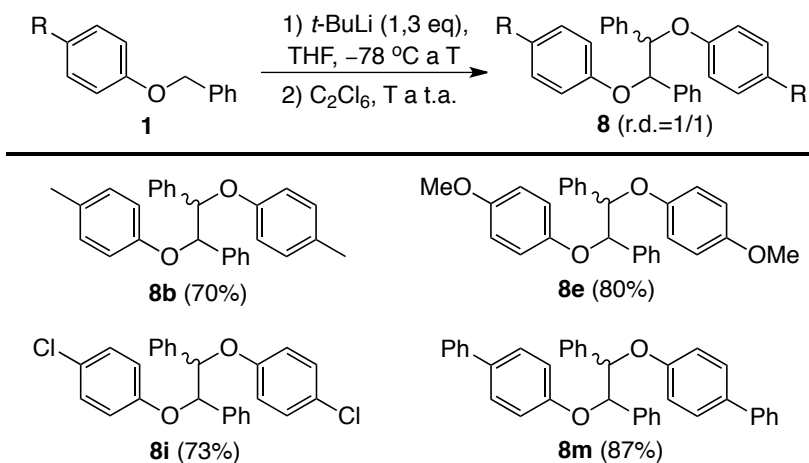
^aEn todos los casos se añadían 1,3 eq de reactivo halogenado. ^bEl rendimiento ha sido calculado mediante análisis del ¹H RMN del crudo de la reacción usando 1,2-dibromoetano como patrón interno, y está referido al éter de partida **1a**.

En primer lugar se evaluaron yoduros aromáticos y alifáticos, además del propio yodo, obteniéndose rendimientos moderados del díeter **8a**, que proviene del homoacoplamiento oxidante del organolítico **2a** (entradas 1-3). Por su parte, cuando se llevó a cabo la reacción con bromuros alifáticos, se observó que con 1,2-dibromoetano el rendimiento era elevado, resultado análogo al descrito por O'Shea y col. (entradas 4 y 5).^{11c} Sin embargo, cuando se utilizó bromobenceno se obtuvo el dímero **8a** con un rendimiento de tan sólo un 10% (entrada 6). Por el contrario, el rendimiento aumentó hasta un 78% al utilizar bromuro de 2-metoxifenilo, debido probablemente a la capacidad del sustituyente *o*-metoxilo de coordinarse al átomo de litio (entrada 7).

Finalmente, de entre todos los compuestos halogenados utilizados, los mejores resultados se obtuvieron con un halogenuro comercial y fácilmente accesible como es el hexacloroetano, que dio lugar al producto **8a** con un rendimiento del 90%. Cabe destacar que, independientemente del reactivo halogenado utilizado, la relación de diastereoisómeros en el producto final se mantuvo invariable e igual a ~1/1.

2.4.2.2. Alcance de la reacción

Posteriormente decidimos evaluar el alcance de este proceso empleando otros aril bencil éteres **1**, y así poder obtener una mayor diversidad estructural en los diéteres **8** (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Empleamos C₂Cl₆ como reactivo para la reacción de homoacoplamiento oxidante de los éteres **1b**, **1e**, **1i** y **1m**, en condiciones análogas a las utilizadas para el sustrato modelo **1a**. Los dímeros correspondientes fueron aislados con altos rendimientos y, al igual que en el éter **1a**, con una relación diastereoisomérica ~1/1 en todos los casos.

Cabe destacar que los productos **8** obtenidos tienen estructuras de 1,2-difeniletanodioles protegidos, obteniéndose de manera sencilla y directa a partir de aril bencil éteres. Es también reseñable que tan sólo el producto **8a** había sido sintetizado previamente, y con bajo rendimiento, bien mediante dimerización radicalaria del bencil fenil éter,¹¹³ o bien por fotólisis de la 2-fenoxi-1,2-difeniletanona.¹¹⁴

2.4.2.3. Propuesta mecanística

En cuanto al mecanismo por el que esta dimerización tiene lugar se pueden proponer dos rutas alternativas que explicarían la formación de los productos de acoplamiento **8** (Esquema 2.13).

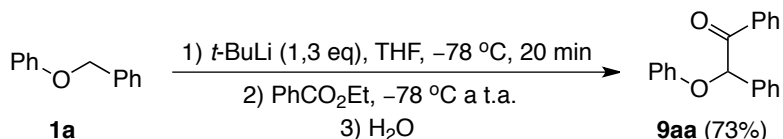
¹¹³S. H. Goh, R. L. Huang, S. H. Ong, I. Sieh, *J. Chem. Soc.* **1971**, 2282.

¹¹⁴H. G. Heine, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4755.

2.5. REACTIVIDAD FRENTE A ÉSTERES CARBOXÍLICOS

2.5.1. Síntesis de las α -ariloxicetonas **9**

El comportamiento de los aril α -litiobencil éteres **2** frente a ésteres carboxílicos aromáticos resultó ser inusual. Así, cuando se hizo reaccionar el fenil α -litiobencil éter (**2a**) con benzoato de etilo, se obtuvo únicamente la cetona **9aa** en vez del alcohol terciario esperado, independientemente de la cantidad de éster añadido en la reacción (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

Sin embargo, cuando enfrentamos el anión **2a** con ésteres alifáticos, tales como el isobutirato de etilo o el pivalato de etilo, se obtuvieron distintas mezclas de cetona y alcoholes.

Tabla 2.4

Entrada	Éter	R ¹ /R ²	Producto	Ar	Rto. (%) ^a
1	1a	H/H	9aa	Ph	73
2	1a	H/H	9ab	2-Th	60
3	1a	H/H	9ac	2-ClC ₆ H ₄	72
4	1a	H/H	9ad ≈ 7ap	4-ClC ₆ H ₄	76
5	1a	H/H	9ae	4-MeOC ₆ H ₄	83
6	1b	4-Me/H	9ba	2-ClC ₆ H ₄	74
7	1i	4-Cl/H	9ia	Ph	70
8	1l	2-F/H	9la	Ph	61
9	1n	3-Ph/H	9na	2-Th	65
10	1o	3,4-(CH) ₄ /H	9oa	Ph	66
11	1ε	4-Me/2-MeO	9εa	4-MeOC ₆ H ₄	59
12	1θ	4-Me/2-Cl	9θa	Ph	45
13	1κ	4-Me/2-F	9κa	Ph	69

^aRendimiento del producto aislado referido al éter de partida **1**.

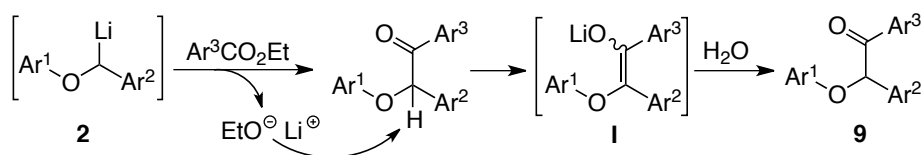
Para demostrar la utilidad sintética de esta reacción llevamos a cabo la preparación de distintas cetonas **9**, partiendo tanto del sustrato modelo **1a** como de otros bencil fenil éteres **1**, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos en todos los casos (Tabla 2.4).

Esta reacción permite la utilización de distintos ésteres, tanto aromáticos como heteroaromáticos, como reactivos electrofílicos, así como de aril α -litiobencil éteres **2** con diferentes patrones de sustitución en ambos anillos aromáticos, lo que confiere una gran variedad estructural a la cetonas finales **9**. Hay que reseñar que en ningún caso se detectó la formación de los correspondientes alcoholes terciarios.

Cabe destacar que mediante el empleo de ésteres carboxílicos como electrófilos, las cetonas **9** se obtienen con rendimientos significativamente más altos que cuando se emplean nitrilos aromáticos. Por ejemplo, en el caso de la cetona **9ad** \approx **7ap** se obtiene un 76% de rendimiento empleando 4-clorobenzoato de etilo, frente al 30% obtenido con 4-clorobenzonitrilo (Ver Tabla 2.1, entrada 17 vs. Tabla 2.4, entrada 4).

2.5.2. Propuesta mecanística. Obtención de las cetonas **10**

Para tratar de explicar este inesperado comportamiento de los organolíticos intermedios **2** frente a ésteres carboxílicos (hetero)aromáticos, se propuso el siguiente mecanismo (Esquema 2.15).

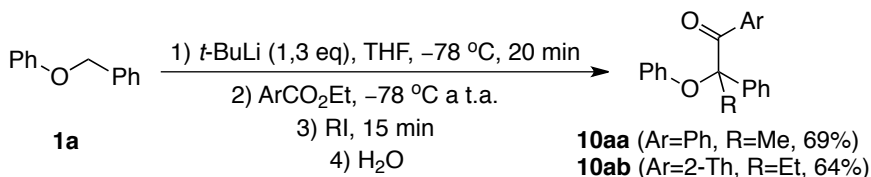


Esquema 2.15

En nuestra propuesta mecanística primero se produciría el ataque del anión **2** al carbono carbonílico del éster, liberándose etóxido de litio. La cetona formada inicialmente sufriría una desprotonación en la posición bencílica por parte del etóxido liberado en el ataque inicial sobre el éster, dando lugar al enolato de litio **I**, lo que evitaría el subsiguiente ataque de una nueva molécula de organolítico **2** y, por tanto, la formación del alcohol terciario. Finalmente, tras la hidrólisis, se obtendría la cetona correspondiente **9**.

Para aportar más pruebas que avalaran nuestra propuesta, decidimos añadir un segundo electrófilo, tal como un yoduro de alquilo, como paso previo a la

hidrólisis final. Y así, haciendo reaccionar el anión **2a**, derivado del bencil fenil éter (**1a**), con un éster (hetero)aromático y posterior adición de yoduro de metilo o de etilo, se obtuvieron las cetonas **10aa** y **10ab**, respectivamente, que contienen un centro cuaternario en posición α , con rendimientos moderados (Esquema 2.16).

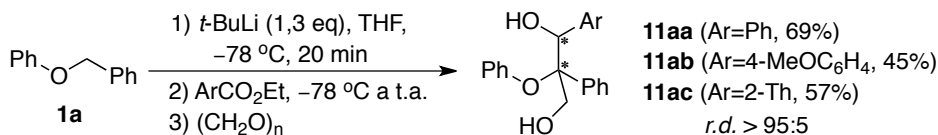


Esquema 2.16

Desafortunadamente, posteriores intentos de introducir un segundo electrófilo de otro tipo sobre el carbono en α a la cetona no tuvieron éxito. Cuando llevamos a cabo la reacción con distintos aldehídos, cetonas o haluros de alquilo más voluminosos como segundos electrófilos, o bien se obtenían únicamente las cetonas **9**, o bien la cantidad de la correspondiente cetona **10** obtenida era extremadamente baja.

2.5.2.1. Síntesis estereoselectiva de los 1,3-dioles **11**

Cuando ensayamos la reacción de formación de cetonas con un centro cuaternario en posición α a partir de los enolatos de litio **I** generados por reacción de los organolíticos **2** con ésteres aromáticos (Ver Esquema 2.15), descubrimos que si añadíamos 2,5 equivalentes de paraformaldehído como segundo reactivo electrofílico se obtenían únicamente los dioles **11** de manera diastereoselectiva (Esquema 2.17).

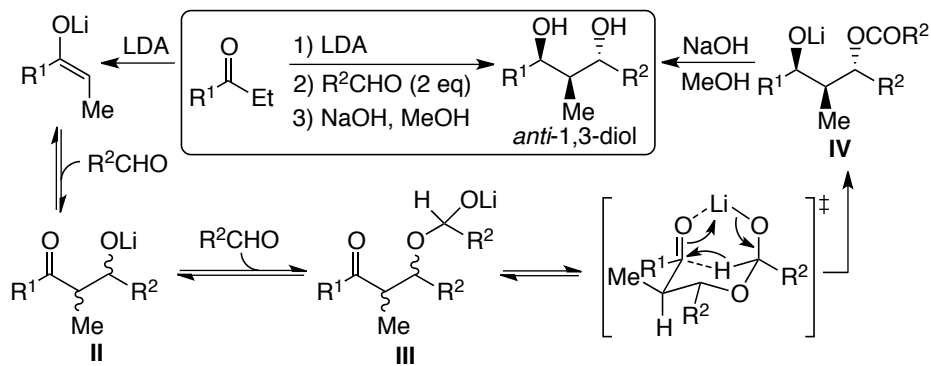


Esquema 2.17

Es conocido que los enolatos de litio son capaces de reaccionar de manera estereoselectiva con 2 equivalentes de aldehído para dar derivados de 1,3-dioles, en una reacción conocida como Tishchenko-aldólica (Esquema 2.18).¹¹⁶

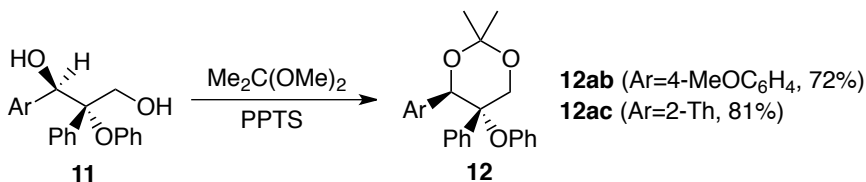
¹¹⁶(a) P. M. Bodnar, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674. (b) C. M. Mascarenhas, S. P. Miller, P. S. White, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 601. (c) J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4779.

Estudios mecanísticos^{116a} han demostrado que, una vez generado el enolato de litio, tiene lugar una adición aldólica reversible para dar la correspondiente β -hidroxicetona **II**, la cual no resulta determinante para la esteoquímica del producto final. A continuación, mediante la adición de un segundo equivalente de aldehído, se forma el hemiacetal de litio **III**. Posteriormente tiene lugar la reducción de Tishchenko en la que se produce una transferencia de hidruro en el hemiacetal **III** a través de un estado de transición cíclico de 6 eslabones que resulta clave en la diastereoselectividad de la reacción. Así, se genera el β -hidroxiéster **IV** que finalmente es hidrolizado en medio básico dando lugar al *anti*-1,3-diol final (Esquema 2.18).



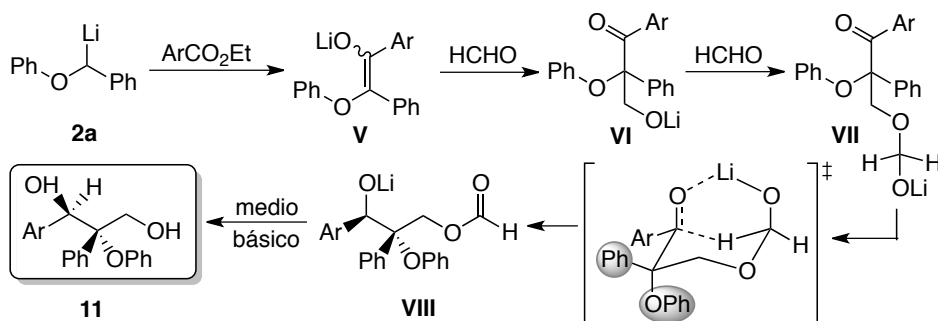
Esquema 2.18

Teniendo en cuenta lo comentado sobre la reacción Tishchenko-aldólica, era esperable que la esteoquímica de los productos **11** viniera marcada por el estado de transición cíclico descrito en la bibliografía. La configuración relativa de los nuevos estereocentros creados en los 1,3-dioles fue asignada por experimentos NOE realizados sobre los acetónidos **12**, que fueron preparados a partir de los dioles **11** mediante su reacción con 2,2-dimetoxipropano en presencia de *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) como catalizador de la reacción (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

Así, una vez formado el enolato de litio **V**, éste reaccionaría con un primer equivalente de paraformaldehído generándose el intermedio **VI**, que daría lugar al hemiacetal **VII** por reacción con un segundo equivalente de formaldehído (Esquema 2.20). A continuación, mediante una transferencia de hidruro, tendría lugar la formación del formiato **VIII**, que finalmente se hidrolizaría con el medio básico presente en la reacción, dando lugar a los 1,3-dioles **11** de manera diastereoselectiva. La estereoquímica encontrada para los acetónidos **12** implica que, en el estado de transición de seis eslabones propuesto, el resto fenoxilo se encontraría dispuesto selectivamente en la posición axial, debido probablemente a efectos estereoelectrónicos.



Esquema 2.20

La reactividad de este tipo de enolatos frente a paraformaldehído continúa siendo estudiada en la actualidad por nuestro grupo de investigación.

2.5.3. Reducción selectiva de las cetonas **9**

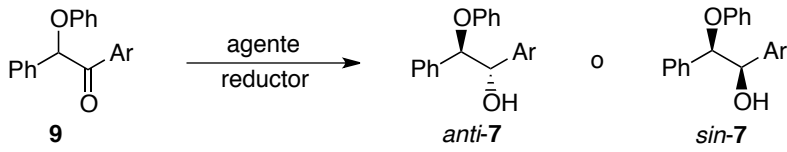
Nuestro siguiente objetivo consistió en llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva de varios alcoholes que ya habían sido preparados con anterioridad como mezclas variables de diastereoisómeros a partir de la reacción del fenil α -litiobencil éter (**2a**) con distintos aldehídos aromáticos (Tabla 2.1, entradas 7-9).

Y así, fue posible sintetizar selectivamente un diastereoisómero u otro de los alcoholes **7ag**, **7ah** y **7ai** por reducción de las correspondientes cetonas **9ab**, **9ae** y **9aa**, respectivamente, utilizando bien Red-Al¹¹⁷ (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio), o bien Al(O*i*-Pr)₃/*i*-PrOH¹¹⁸ (Tabla 2.5). La asignación de la estereoquímica *anti/sin* de los alcoholes **7** se hizo por analogía con los resultados encontrados en la bibliografía, según el método utilizado para llevar a cabo la reducción.

¹¹⁷N. Bajwa, M. P. Jennings, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638.

¹¹⁸J. Yin, M. A. Huffman, K. M. Conrad, J. D. Armstrong III, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 840.

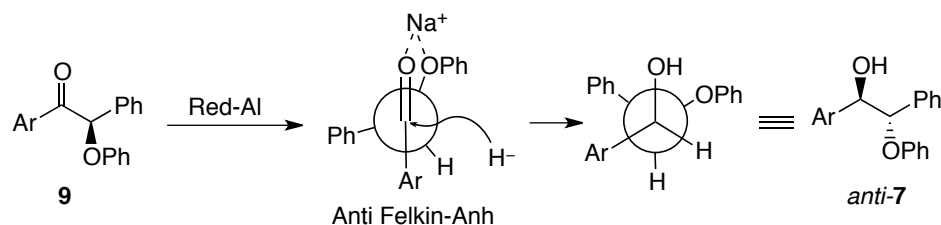
Tabla 2.5



Ent.	Cetona	Ar	Reductor ^a	<i>anti/sin</i>	Producto	Rto (%) ^b
1	9ab	2-Th	Red-Al	4/1	<i>anti-7ag</i>	93
2	9ab	2-Th	<i>i</i> -PrOH/Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	1/17	<i>sin-7ag</i>	89
3	9ae	4-MeOC ₆ H ₄	Red-Al	>20/1	<i>anti-7ah</i>	96
4	9ae	4-MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> -PrOH/Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	<1/20	<i>sin-7ah</i>	91
5	9aa	Ph	Red-Al	>20/1	<i>anti-7ai</i>	92
6	9aa	Ph	<i>i</i> -PrOH/Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	<1/20	<i>sin-7ai</i>	90

^aCondiciones experimentales: (a) Red-Al (1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 horas. (b) Al(O*i*-Pr)₃ (0,65 eq), *i*-PrOH (11 eq), tolueno, 60 °C. ^bRendimiento del producto aislado referido a la cetona de partida **9**.

Como se puede observar en la Tabla 2.5, cuando las reacciones de reducción se llevaron a cabo con Red-Al se formaron los correspondientes 1,2-dioles monoprottegidos *anti-7* con rendimientos excelentes (entradas 1, 3 y 5). La diastereoselectividad cuando el grupo aromático era fenilo o *p*-metoxifenilo fue excelente, mientras que cuando era 2-tienilo la relación *anti/sin* no fue tan favorable hacia el isómero *anti*. La alta diastereoselectividad de esta reducción parece deberse a que la reacción transcurre de manera controlada mediante la formación de un quelato cíclico de 5 miembros con el catión Na⁺, en el que el resto fenoxilo actúa como grupo director (Esquema 2.21).

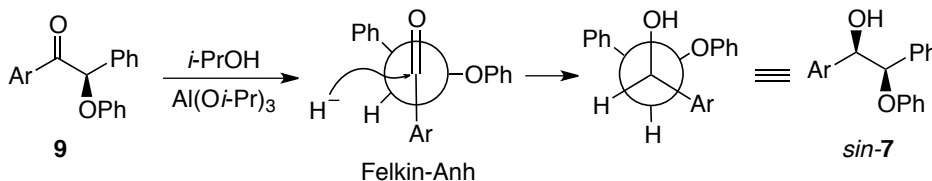


Esquema 2.21

La reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, descrita por primera vez en los años 20,¹¹⁹ utiliza generalmente *i*-PrOH como fuente de hidruro y cantidades estequiométricas de alcóxidos de aluminio.

¹¹⁹(a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221. (b) M. Verley *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 871. (c) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 871.

Al llevar a cabo esta reacción con las α -alcoxicetonas **9** se obtuvo una alta selectividad hacia los productos *sin*-**7** (entradas 2, 4 y 6), debido probablemente a que tiene lugar un control estereoquímico de tipo Felkin-Anh (Esquema 2.22). De nuevo, la reacción con la cetona **9ab**, cuyo resto aromático es 2-tienilo, presenta una diastereoselectividad ligeramente inferior.



Esquema 2.22

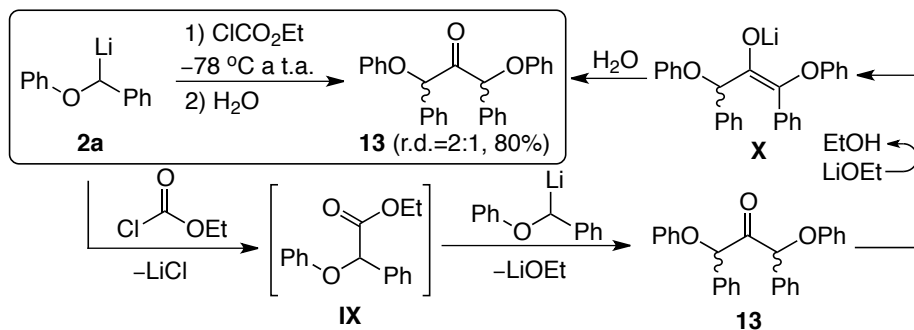
Cabe mencionar que, además de conseguir la síntesis diastereoselectiva de los dioles monoprottegidos **7ag**, **7ah** y **7ai**, este estudio nos permitió establecer que las reacciones del anión **2a** con aldehídos aromáticos siempre transcurren con una selectividad moderada *sin*. Al analizar los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción se observó que las señales correspondientes a los dos protones en posiciones α y β al grupo hidroxilo de los diastereoisómeros *sin* se encontraban siempre a mayores ppm que las correspondientes señales del isómero *anti*. Este hecho pudo extrapolarse a otros alcoholes de la misma familia, comprobándose que la selectividad, aunque moderada, era *sin* en todos los casos de reacciones del anión **2a** con aldehídos aromáticos.¹²⁰

2.5.4. Reactividad frente a cloroformiato de etilo

Dado el inusual comportamiento del fenil α -litiobencil éter (**2a**) frente a ésteres aromáticos, nos preguntamos cuál sería el resultado de su reacción con cloroformiato de etilo. Sorprendentemente, e independientemente de la cantidad de cloroformiato de etilo que se añadiera, la reacción daba lugar únicamente a la cetona α,α' -difuncionalizada **13** como mezcla 2/1 de sus diastereoisómeros y con buen rendimiento (Esquema 2.23).

Teniendo en cuenta el resultado experimental obtenido y en base a lo observado anteriormente sobre la reactividad del anión **2a** frente a ésteres aromáticos, hicimos la siguiente propuesta mecanística. Inicialmente se produciría el ataque nucleofílico de **2a** al carbono carbonílico del cloroformiato de etilo, liberándose así LiCl y generándose el éster **IX**.

¹²⁰Ver Capítulo 2, apartado 2.2.1., p. 79–82.

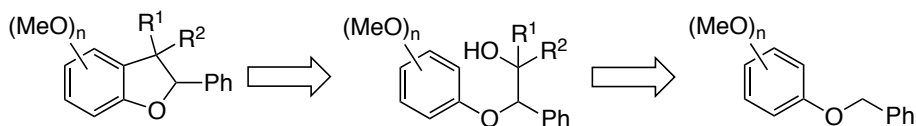


Esquema 2.23

Posteriormente, el intermedio **IX** formado inicialmente sufriría un segundo ataque nucleófilo por parte del fenil α -litiobencil éter (**2a**) que quedara sin reaccionar para dar lugar a la cetona **13** con salida de etóxido de litio. El hecho de que el carbono carbonílico de dicha cetona no sea atacado nuevamente por el anión **2a** presente en el medio para dar un alcohol terciario, se puede explicar por analogía con los resultados expuestos en el apartado 2.5.2. La cetona **13** sería desprotonada en una de sus posiciones α por parte del etóxido de litio generado en el segundo paso de reacción, permitiendo así la formación del enolato **X**, que finalmente es hidrolizado proporcionando el producto **13** como mezcla de diastereoisómeros (Esquema 2.23).

2.6. DIMETOXIFENIL α -LITIOBENCIL ÉTERES: REACTIVIDAD FRENTE A COMPUESTOS CARBONÍLICOS Y SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,3-DIHIIDROBENZO[*b*]FURANO

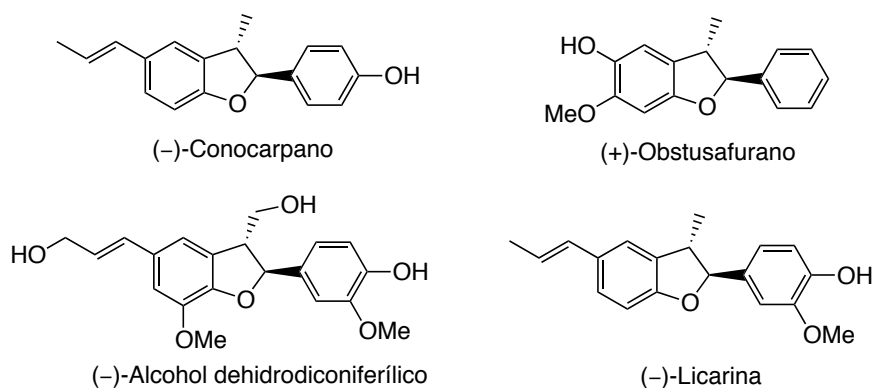
La síntesis de bencil fenil éteres dimetoxifuncionalizados en el resto arílico, y el posterior estudio de las condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo su litiación selectiva en la posición bencílica, se hicieron con el objetivo de buscar como posible aplicación sintética la síntesis de derivados de 2,3-dihidrobenczo[*b*]furano funcionalizados. Para ello se pensó en utilizar una ciclación de tipo Friedel–Crafts en los correspondientes alcoholes generados por reacción de los dimetoxiaril α -litiobencil éteres **2p** y **2q** con aldehídos y cetonas (Esquema 2.24).



Esquema 2.24

La reacción de alquilación de Friedel–Crafts intramolecular de anillos aromáticos con alcoholes representa una vía eficiente para la obtención de estructuras (poli)cíclicas.¹²¹ En este sentido, nuestro grupo de investigación ha desarrollado en los últimos años diferentes metodologías catalizadas por ácidos de Brønsted o de Lewis en las que intervienen restos aromáticos ricos en electrones y alcoholes π -activados.¹²²

Además, la preparación de compuestos con esqueleto de 2,3-dihidrobenczo[*b*]furano constituye un objetivo importante en Síntesis Orgánica ya que estos compuestos son muy numerosos en la naturaleza. En concreto, los neolignanos 8-5' poseen el esqueleto de 2-aryl-3-alkil-2,3-dihidrobencofurano y presentan actividad biológica (Esquema 2.25).¹²³



Esquema 2.25

Teniendo en cuenta el elevado número de procedimientos existentes en la bibliografía para la síntesis de este tipo de heterociclos, a continuación se comentarán brevemente algunas de las rutas sintéticas descritas más recientemente en las que tiene lugar la formación del enlace C3-C3a del esqueleto de 2,3-dihidrobenczo[*b*]furano.

Es posible llevar a cabo la síntesis de 2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos mediante reacciones catalizadas por metales de transición.¹²⁴ Así, en el año 2007 Fagnou

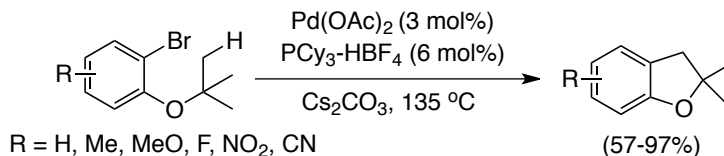
¹²¹(a) M. Bandini, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2521. (b) J. Pantelev, R. Y. Huang, E. K. J. Liu, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5314. (c) B. Nammalwar, R. A. Bunce, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4330.

¹²²(a) R. Sanz, A. Suárez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 374. (b) R. Sanz, A. Suárez, M. Gohain, M. A. Fernández-Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10421.

¹²³(a) R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 75. (a) D. C. Ayres, J. D. Loike, *Lignans: Chemical, Biological and Clinical Properties*; Cambridge University Press: Cambridge, **1990**. (c) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75. (d) M. Sefkow, *Synthesis* **2003**, 2595.

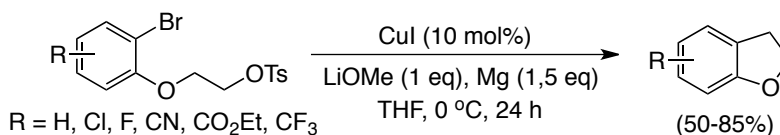
¹²⁴(a) H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144. (b) M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570. (c) B. Ye, P. A. Donets, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 507. (d) W. You, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14578.

y col. llevaron a cabo la síntesis de estos heterociclos mediante una reacción de alquilación intramolecular catalizada por paladio (Esquema 2.26).^{124b}



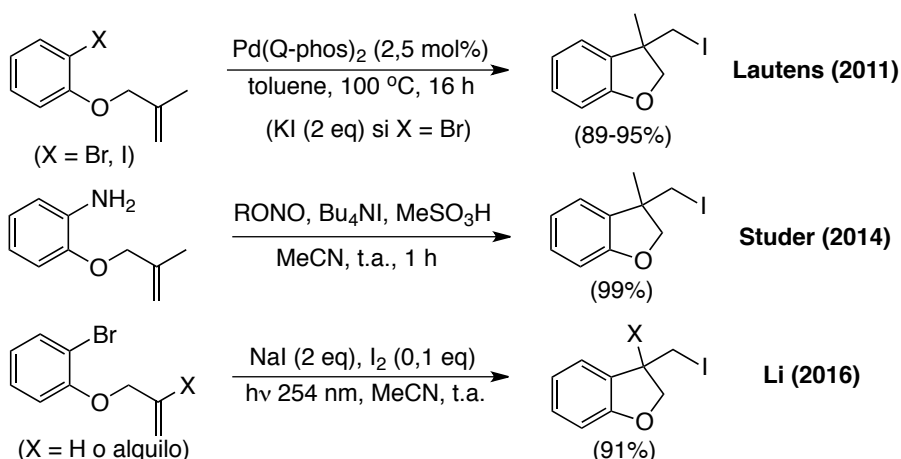
Esquema 2.26

Adicionalmente, se ha descrito un sistema catalítico de cobre capaz de producir el acoplamiento reductor de tosilatos y mesilatos de alquilo no activados con bromuros de alquilo y arilo. Esta metodología ha sido aplicada a la preparación de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos (Esquema 2.27).¹²⁵



Esquema 2.27

Por otro lado, en los últimos años han sido desarrollados tres protocolos distintos para la síntesis de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos disustituidos en posición 3 basados en reacciones de carbohalogenación (Esquema 2.28).¹²⁶



Esquema 2.28

¹²⁵J.-H. Liu, C.-T. Yang, X.-Y. Lu, Z.-Q. Zhang, L. Xu, M. Cui, X. Lu, B. Xiao, Y. Fu, L. Lu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15334.

¹²⁶(a) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778. (b) M. Hartmann, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8180. (c) X. Yang, W. Liu, L. Li, W. Wei, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15252.

En 2011 Lautens y col. presentaron una metodología de carboxodación catalizada por paladio, usando yoduros y bromuros de *o*-alcoxiarilo como sustratos de partida.^{126a} Algunos años más tarde, Studer describió una reacción de este tipo en la que se generan sales de diazonio *in situ* a partir de las correspondientes arilaminas y posteriormente se las hace reaccionar con Bu₄Ni. Los radicales así generados experimentan una ciclación de tipo 5-*exo* para dar los compuestos de interés.^{126b} Más recientemente también se ha puesto a punto una carboxodación fotoinducida en condiciones suaves que da lugar a dihidrobenzofuranos con estructuras similares.^{126c}

2.6.1. Reactividad frente a compuestos carbonílicos

En primer lugar fueron sintetizados una serie de alcoholes **7**, tanto secundarios como terciarios, partiendo de los éteres **1p** y **1q** que contienen dos sustituyentes metoxilo en el resto arílico en posiciones 2,3 y 3,5, respectivamente (Tabla 2.6).

Tabla 2.6

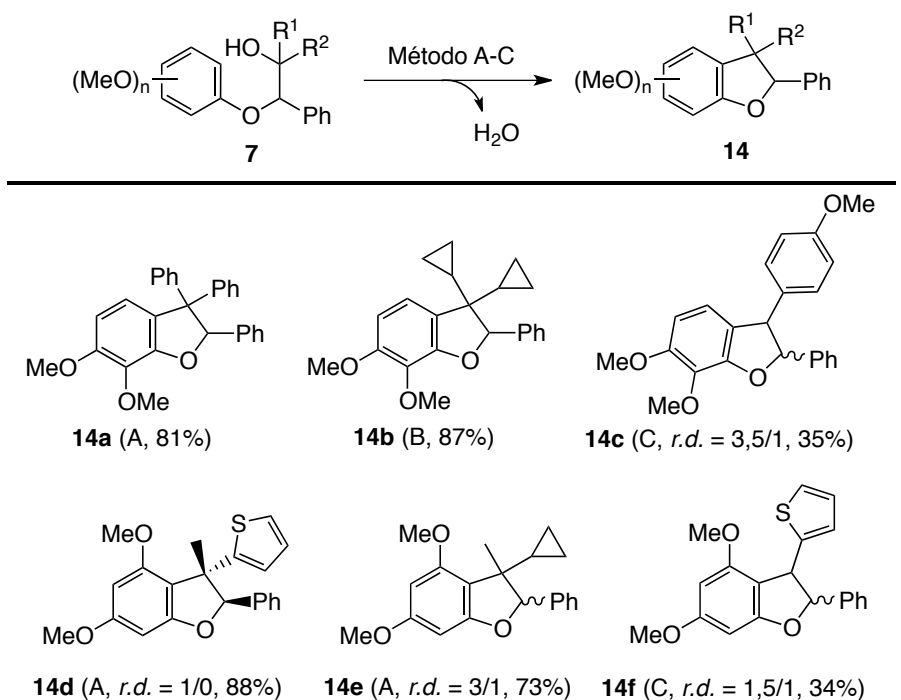
Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	Prod.	r.d. ^a	Rto. (%) ^b
1	1p	Ph	Ph	7pa	–	82
2	1p	<i>c</i> -C ₃ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	7pb	1/1	70
3	1p	<i>c</i> -C ₃ H ₅	<i>c</i> -C ₃ H ₅	7pc	–	74
4	1p	H	4-MeOC ₆ H ₄	7pd	2,2/1	88
5	1p	H	2,3,4-MeOC ₆ H ₄	7pe	1,6/1	73
6	1q	Et	4-ClC ₆ H ₄	7qa	1,5/1	83
7	1q	Me	2-Th ^c	7qb	3,5/1	80
8	1q	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	7qc	2,5/1	74
9	1q	H	Ph	7qd	2/1	76
10	1q	H	2-Th ^c	7qe	3,5/1	72

^aLa relación diastereoisomérica ha sido calculada mediante el análisis del ¹H RMN del crudo de la reacción. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida. ^c2-Th = 2-tienilo.

Al igual que en la síntesis de otros alcoholes **7** a partir de compuestos carbonílicos (Ver Tabla 2.1, entradas 6-14 y Tabla 2.2, entradas 1-6 y 8), los rendimientos obtenidos fueron buenos, tanto para los alcoholes secundarios como para los terciarios. En concordancia con los resultados obtenidos en el apartado 2.5.3, los productos que provienen de la reacción de los aniones **2p** y **2q** con aldehídos aromáticos se obtuvieron con una selectividad moderada *sin* en la mayoría de los casos (entradas 4, 5, 9, y 10).

2.6.2. Síntesis de los 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **14**

Posteriormente se ensayó la ciclación de algunos de los alcoholes **7** preparados, empleando distintos sistemas catalíticos, con el objetivo de sintetizar productos con esqueleto de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano (Esquema 2.29).



Método A: DNBSA (10 mol%), MeCN (reflujo); Método B: FeCl₃ (15 mol%), AgSbF₆ (45 mol%), DCE, 50 °C; Método C: Hg(OTf)₂ (1 mol%), tolueno (reflujo).

Esquema 2.29

Teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en este tema,¹²² abordamos inicialmente la ciclación de los alcoholes **7** mediante el uso de un ácido de Brønsted simple, como es el ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico (DNBSA), como catalizador (Método A).

De esta manera se obtuvieron resultados satisfactorios para los compuestos **7pa**, **7pc**, **7qb** y **7qc**, que contienen alcoholes terciarios altamente activados, obteniéndose los dihidrobenzo[*b*]furanos **14a**, **14b**, **14d** y **14e**, respectivamente, con altos rendimientos (Esquema 2.29).

En el caso del derivado de benzo[*b*]furano **14b** se obtuvo mejor rendimiento utilizando el sistema catalítico FeCl₃/AgSbF₆ (Método B) que con DNBSA. Este sistema había sido descrito previamente por Cook y col. para la reacción de arilación inter e intramolecular de alcoholes secundarios no activados.¹²⁷

Sin embargo, el DNBSA no funcionó para otros sustratos con grupos hidroxilo secundarios, como los compuestos **7pd** y **7qd**, para los que fue necesario buscar un método alternativo. En el año 2008 Imagawa describió el uso de Hg²⁺ para catalizar una reacción de ciclación en la que se producía el ataque de anillos alcoxisustituídos sobre dobles enlaces con un sustituyente hidroxilo en la posición alílica.¹²⁸ Así pues, basándonos en ese precedente, decidimos utilizar Hg(OTf)₂ como catalizador para la reacción de ciclación de dichos alcoholes secundarios (Método C), lo que permitió obtener los productos **14c** y **14f**, aunque con bajos rendimientos.

De igual manera se evaluaron los tres métodos utilizados con el resto de alcoholes **7p** y **7q**, obteniéndose malos resultados en todos los casos, que iban desde la no reacción hasta la descomposición del sustrato de partida.

2.6.2.1. Estudio de la diastereoselectividad en la formación de **14d**

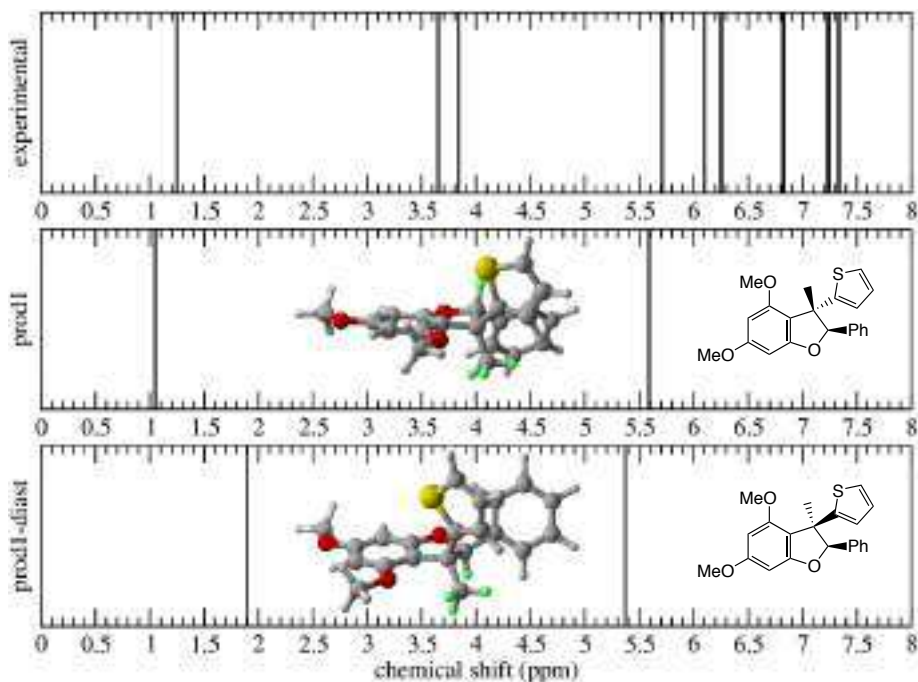
Al analizar la diastereoselectividad de las reacciones que conducen a los dihidrobenzo[*b*]furanos **14**, resulta destacable que el compuesto **14d** se obtenga como un único diastereoisómero, mientras que el resto de los productos **14** se obtienen como mezclas.

Por este motivo se decidió estudiar con más detalle la diastereoselectividad en la formación del dihidrobenzo[*b*]furano **14d** mediante cálculos teóricos DFT (*Density Functional Theory*). Fue posible asignar la configuración *trans* a dicho producto **14d** basándonos en la comparación entre el espectro ¹H RMN obtenido experimentalmente y aquellos hallados mediante cálculos teóricos para los dos posibles diastereoisómeros (mPW1PW91/6-311+G(2d,p)(PCM, CH₂Cl₂)). En el Esquema 2.30 se han representado únicamente las señales que corresponden a los protones reseñados en color verde, dado que son las que presentarían un mayor cambio en el desplazamiento entre los dos

¹²⁷L. R. Jefferies, S. P. Cook, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2026.

¹²⁸K. Namba, H. Yamamoto, I. Sasaki, K. Mori, H. Imagawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1767.

diastereoisómeros. Se puede observar claramente que el espectro que mejor acomoda las señales experimentales es el correspondiente al isómero *trans* (prod 1).

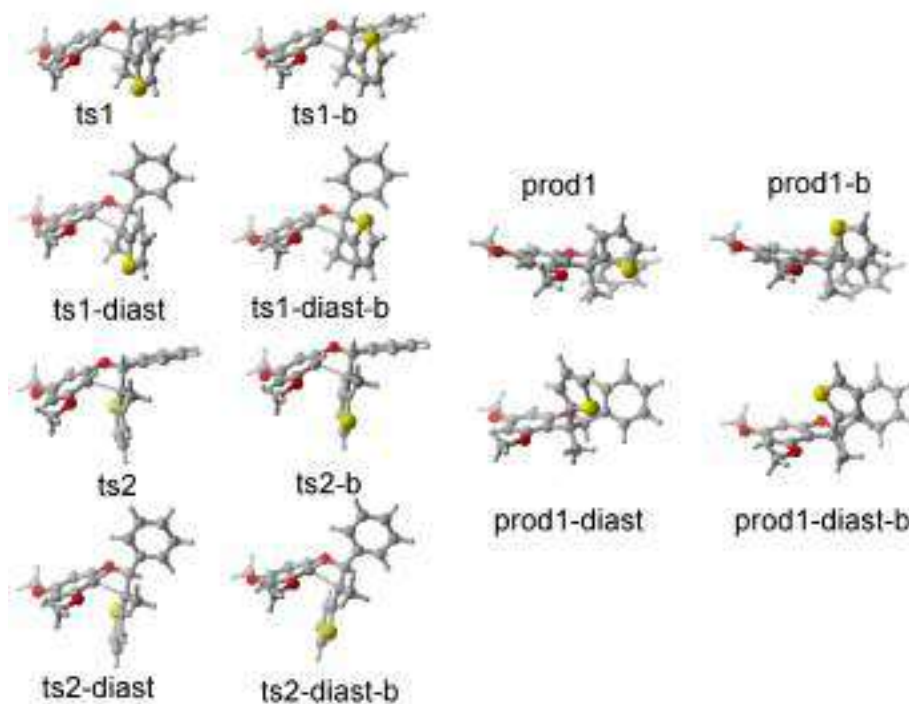


Esquema 2.30

Por otro lado, también se han calculado las energías relativas de los cuatro estados de transición correspondientes a la ciclación del carbocatión intermedio procedente de la pérdida de agua en el alcohol de partida **7qb** tras el tratamiento con DNBSA.¹²⁹ En el Esquema 2.31 se han representado dichos estados de transición diferenciados con la notación *-/b* que hace referencia a la orientación del grupo 2-tienilo, es decir, cada estado de transición presenta 2 conformeros según la orientación espacial de dicho sustituyente.

A cada uno de los dos posibles productos finales se puede llegar a partir de dos de los estados de transición representados, ya que una vez que se produce la rearomatización se pierde un estereocentro. Así, **ts-1** y **ts-2 diast** conducen a **prod1**, que se corresponde con el isómero *trans*-**14d**, mientras que **ts1-diaist** y **ts2** conducen a **prod1-diaist**, que es el isómero *cis*-**14d**, una vez que el resto aromático dimetoxifuncionalizado ha sido rearomatizado (Esquema 2.31).

¹²⁹ Ver Supporting information del artículo: R. Sanz, R. Velasco, O. Nieto, C. Silva, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15058.

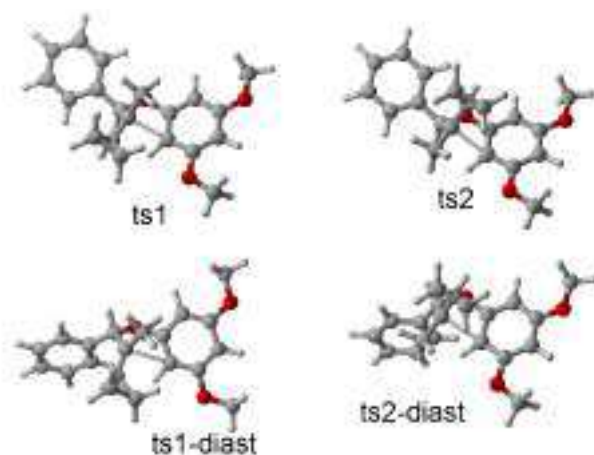


Esquema 2.31

Se encontró que los estados de transición preferidos son **ts1** y **ts1b**, los cuales se diferencian únicamente en la conformación adoptada por el anillo de tiofeno, y ambos conducentes al isómero *trans*. El siguiente estado de transición en energía es **ts2b**, que conduce al producto *cis*, pero la diferencia de $1,86 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en energía resultaría en una relación diastereoisómerica de 93:7 basándonos en una distribución de Boltzmann a 355 K (CH_3CN a reflujo).

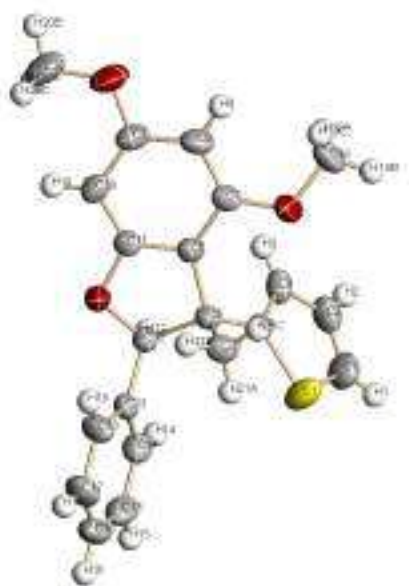
Para proporcionar más validez a los resultados encontrados, se hicieron los mismos cálculos para el producto **14e**, cuya relación diastereoisómerica es de 3/1 (las estructuras de los estados de transición considerados se muestran en el Esquema 2.32). Los datos hallados sobre las energías libres de Gibbs muestran claramente que los dos estados de transición más bajos en energía, **ts1** y **ts2**, que conducirían a los diastereoisómeros *trans-14e* y *cis-14e*, respectivamente, se diferencian tan sólo en $0,50 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Bajo las condiciones experimentales utilizadas, y asumiendo una distribución de Boltzmann, esto llevaría a una relación *trans/cis* de 67/33, que es muy cercana a la encontrada experimentalmente.



Esquema 2.32

Finalmente, con el objetivo de tener una mayor certeza sobre la estereoquímica del benzo[*b*]furano **14d**, se llevó a cabo un análisis mediante difracción de rayos X, lo que confirmó que el producto **14d** obtenido experimentalmente se correspondía con el isómero *trans* (Esquema 2.33).¹³⁰

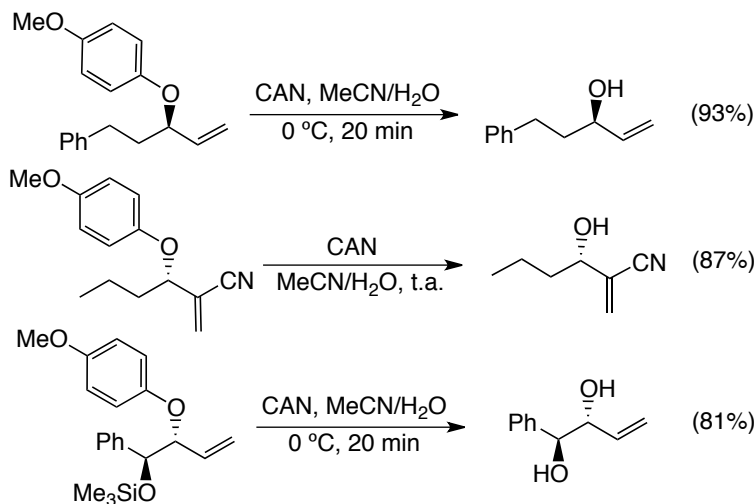


Esquema 2.33

¹³⁰CCDC 1478974 contiene la información cristalográfica suplementaria del compuesto **14d**. Esta información puede ser obtenida libre de cargos en el Cambridge Crystallographic Data Center.

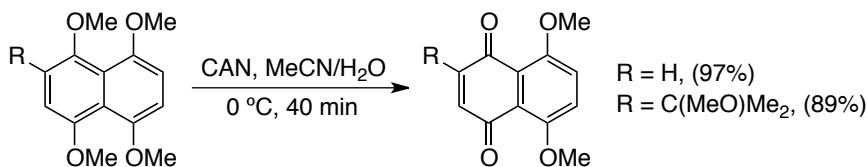
2.7. SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES BENCÍLICOS α -FUNCIONALIZADOS 15 Y LAS ACILOÍNAS AROMÁTICAS 16

Es conocido que los 4-metoxifenil éteres se pueden desproteger mediante la utilización de nitrato cérico amónico (CAN: $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$), generándose así alcoholes funcionalizados con distintas estructuras (Esquema 2.34).¹³¹



Esquema 2.34

Por otra parte, también ha sido descrito que el CAN es capaz de convertir un compuesto aromático 1,4-alcoxisustituido en la correspondiente quinona (Esquema 2.35).¹³²



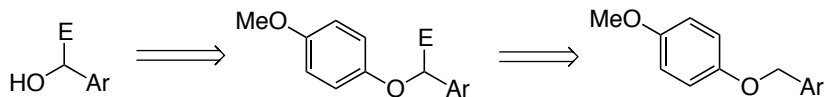
Esquema 2.35

En este contexto, y dentro de nuestro estudio sobre la reactividad de los fenil α -litiobencil éteres **2** frente a distintos reactivos electrofílicos, se planteó la posibilidad de llevar a cabo la desprotección del grupo 4-metoxifenilo con CAN en los correspondientes éteres funcionalizados resultantes, para así poder

¹³¹(a) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321. (b) B. M. Trost, H.-C. Tsui, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534. (c) C. Li, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14655.

¹³²(a) P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627. (b) L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis* **1979**, 521. (c) M. Kawaski, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5713.

acceder a alcoholes bencílicos α -funcionalizados y a aciloínas aromáticas asimétricas (Esquema 2.36).



Esquema 2.36

2.7.1. Funcionalización de los bencil 4-metoxifenil éteres **1e** y **1 μ**

Escogimos como sustratos de partida los éteres **1e** y **1 μ** , cuyos restos aromáticos presentan un sustituyente metoxilo en la posición *para* con respecto al grupo benciloxi. Para poder llevar a cabo la funcionalización de la posición bencílica en el éter **1 μ** fue necesario estudiar primero las condiciones de reacción en las que se produce la α -litiación completa, que resultaron ser de 1,3 equivalentes de *t*-BuLi en THF a -70°C durante 20 minutos.

Tabla 2.7

Entrada	Éter 1	R	E	Prod.	Rto. (%) ^a
1	1e	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	7eb	96
2	1e	H	$\text{CH}_2(c\text{-C}_3\text{H}_5)$	7ec	91
3	1e	H	CH_2Ph	7ed	67 ^b
4	1e	H	SiMe_3	7ee	92
5	1e	H	SnBu_3	7ef	89
6	1e	H	$\text{CH}(\text{OH})(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)$	7eg^c	83
7	1e	H	$\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$	7eh	85
8	1e	H	$\text{C}(\text{O})\text{Ph}$	9ea	55
9	1e	H	$\text{C}(\text{O})(2\text{-ClC}_6\text{H}_4)$	9eb	74
10	1e	H	$\text{C}(\text{O})(2\text{-Th})$	9ec	55
11	1μ	Me	$\text{C}(\text{O})(2\text{-ClC}_6\text{H}_4)$	9μa	62
12	1μ	Me	$\text{C}(\text{O})(4\text{-BrC}_6\text{H}_4)$	9μb	51

^aRendimientos referidos al éter **1** de partida. En los productos **7** los rendimientos hacen referencia al crudo de la reacción y en los productos **9** al compuesto aislado tras la purificación por cromatografía en columna.

^bSe obtuvo además un 25% de $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. ^cr.d.=1,1/1, calculada por análisis del espectro ^1H RMN del crudo de la reacción.

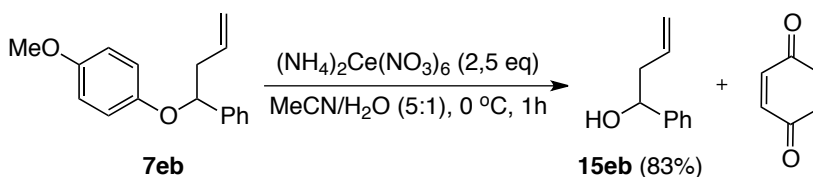
Posteriormente se procedió a la funcionalización de los 4-metoxifenil éteres **1e** ($T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y **1μ** ($T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$) en la posición bencílica con distintos reactivos electrofílicos para dar lugar a los éteres funcionalizados **7**, o bien a las cetonas **9** en los casos en los que el electrófilo empleado fuera un éster carboxílico aromático.

Tal y como se muestra en la Tabla 2.7 fue posible preparar los correspondientes productos **7** y **9** con buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Todos los productos **7** se usaron en el siguiente paso de reacción sin purificación previa, por lo que sus datos espectroscópicos no aparecen reflejados en la *Experimental Part*. No obstante, en el caso de las cetonas **9** sí que fue necesario llevar a cabo una purificación mediante cromatografía en columna para facilitar la identificación de las señales de RMN.

2.7.2. Desprotección de los éteres funcionalizados **7** y **9**

Las reacciones de desprotección de los bencil 4-metoxifenil éteres funcionalizados **7** y **9** se llevaron a cabo utilizando 2,5 equivalentes de CAN en una mezcla MeCN/H₂O (5:1), por analogía con las condiciones encontradas en la bibliografía para sustratos con estructuras similares.¹³¹

Tomamos como sustrato modelo el α -alil éter **7eb** y, en una prueba inicial a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 minutos, se obtuvo el alcohol secundario **15eb** deseado con buen rendimiento (Esquema 2.37). También pudo determinarse que se obtenía benzoquinona como subproducto, pero dado que no era nuestro compuesto de interés, en las siguientes reacciones se eliminó mediante sucesivos lavados con agua tras el proceso de extracción.



Esquema 2.37

A pesar del buen resultado obtenido con **7eb**, en el caso de los éteres funcionalizados con grupos silano (**7ee**), estannano (**7ef**), y alcohol secundario (**7eg**) o terciario (**7eh**), los intentos de desprotección en las mismas condiciones no funcionaron dando lugar a la descomposición del producto de partida.

Tabla 2.8

Entrada	P. partida	R	Producto	Rto. (%) ^a
1 ^b	7ec	H		56
2 ^b	7ed	H		61
3 ^c	9ea	H		59
4 ^b	9eb	H		61
5 ^b	9ec	H		52
6 ^b	9μa	4-Me		57
7 ^b	9μb	4-Me		54

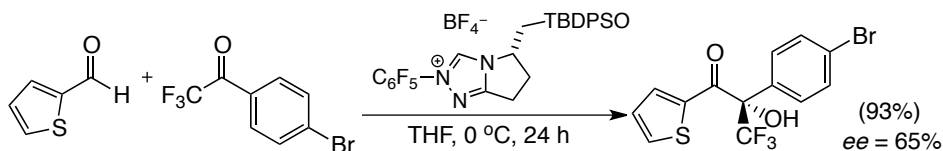
^aRendimientos referidos al compuesto **7** o **9** de partida. ^bLas reacciones se llevaron a cabo durante 14-16 horas a 80 °C. ^cLa reacción se llevó a cabo durante 14-16 horas a temperatura ambiente.

Además, fue necesario ajustar el tiempo y la temperatura para el resto de sustratos funcionalizados con grupos alquilo, **7ec** y **7ed**, obteniéndose rendimientos más moderados (Tabla 2.8, entradas 1-2).

Por otra parte, cuando se trataron las cetonas **9ea**, **9eb** y **9ec** con CAN en las mismas condiciones, se obtuvieron selectivamente los productos **16ea**, **16eb** y **16ec** con rendimientos similares a los obtenidos para los productos **7ec** y **7ed** (entradas 3-5).

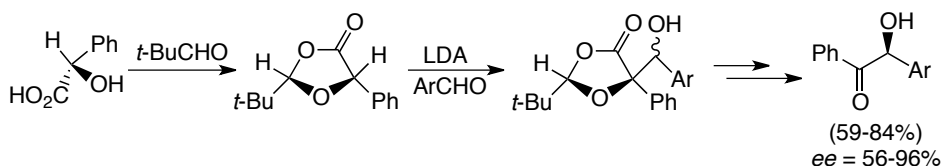
Cabe destacar que estos productos **16** son aciloínas aromáticas asimétricas que resultan interesantes desde un punto de vista sintético ya que no existen demasiados procedimientos para su preparación.

En este contexto, en el año 2010 se describió un procedimiento para la preparación de aciloínas aromáticas asimétricas basado en una reacción benzoínica cruzada de aldehídos heteroaromáticos con trifluorometilcetonas (Esquema 2.38).¹³³ Esta metodología necesita de la presencia obligatoria de un sustituyente CF₃ en la cetona de partida.



Esquema 2.38

Poco tiempo después se publicó otro procedimiento para la síntesis de aciloínas aromáticas asimétricas que está basada en la reacción del enolato del ácido (*S*)-mandélico con aldehídos aromáticos (Esquema 2.39).¹³⁴ Este método sintético permite variar en la estructura de la aciloína final únicamente el resto aromático proveniente del aldehído.



Esquema 2.39

Cabe reseñar que, aunque ambos procedimientos presentan enantioselectividades que van de moderadas a buenas en los productos finales, tienen como principal desventaja la poca variabilidad estructural posible en los sustratos de partida en comparación con la metodología presentada en el presente *Capítulo*.

En vista de lo expuesto anteriormente, y con el objetivo de conseguir una mayor diversidad estructural en las aciloínas aromáticas **16**, se decidió abordar también la síntesis de los productos **16μa** y **16μb**, que varían también en la sustitución del resto aromático en α al grupo hidroxilo (entradas 6 y 7). En ambos casos se obtuvieron rendimientos similares a los anteriores.

¹³³D. Enders, A. Grossmann, J. Fronert, G. Raabe, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6282.

¹³⁴G. Blay, I. Fernández, B. Monje, M. Montesinos-Magraner, J. R. Pedro, *Tetrahedron* **2011**, 67, 881.

2.8. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 2* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

· Se ha demostrado que una vez llevada a cabo la litiación selectiva en la posición bencílica en los aril bencil éteres **1** de partida, los distintos fenil α -litiobencil éteres **2** son capaces de:

- Reaccionar con una gran variedad de reactivos electrofílicos entre los que se encuentran aldehídos, cetonas, iminas, epóxidos y haluros de alquilo, sililo y estannilo, generándose los éteres funcionalizados **7** con rendimientos excelentes en la mayoría de los casos.
- En algunos casos, experimentar una reacción de α -eliminación en Et₂O para dar lugar a los estilbenos **5** como mezcla *cis/trans*.
- En presencia de C₂Cl₆, sufrir una reacción de homoacoplamiento oxidante generándose los diéteres **8** con excelentes rendimientos, aunque como mezcla de diastereoisómeros.
- Reaccionar con ésteres carboxílicos aromáticos para dar las cetonas **9** tras la hidrólisis del enolato de litio intermedio. Adicionalmente, las cetonas **9** pueden ser reducidas selectivamente con Red-Al o mediante una reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley para dar los alcoholes *anti-7* y *sin-7*, respectivamente. Además si tras la formación del enolato se añade un segundo electrófilo, es posible obtener las cetonas **10** con un centro cuaternario en posición α . Finalmente, si este segundo electrófilo es paraformaldehído se produce una reacción Tishchenko-Aldólica que proporciona los 1,3-dioles **11** de manera diastereoselectiva.

· Se han sintetizado una serie de alcoholes **7** mediante reacción de los dimetoxiaril α -litiobencil éteres **2p** y **2q** con compuestos carbonílicos. Dichos alcoholes pueden experimentar posteriormente una reacción de Friedel-Crafts intramolecular para dar lugar a los derivados de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano **14a-f**, con buenos rendimientos en el caso de alcoholes terciarios y más moderados con alcoholes secundarios.

· Se ha conseguido llevar a cabo la síntesis de los alcoholes bencílicos **15** funcionalizados en α , así como de las aciloínas aromáticas asimétricas **16** mediante la desprotección con CAN de bencil 4-metoxifenil éteres funcionalizados en la posición bencílica.

CAPÍTULO 3. REACCIONES DE CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR DE *o*-(ALQUINIL)FENIL BENCIL ÉTERES. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANO

3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

A continuación se van a tratar los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación realizado en este *Capítulo*. Inicialmente se describirá en qué consisten las reacciones de carbolitiación, tanto inter como intramoleculares. A continuación, la discusión se centrará en los correspondientes procesos intramoleculares que tienen lugar sobre triples enlaces, prestando especial atención al resultado estereoquímico. Por otra parte, se recogerán algunas de las principales rutas sintéticas descritas en la bibliografía para la obtención de derivados de benzo[*b*]furano que emplean *o*-(alquinil)fenil éteres como productos de partida y que están más relacionadas con los resultados experimentales que se presentarán posteriormente.

3.1.1. Reacciones de carbolitiación¹³⁵

Como ya se introdujo brevemente en el apartado 2.5. de los *Antecedentes Generales*, las reacciones de carbolitiación son aquellas en las que se produce la adición de un reactivo organolítico a un enlace π C–C no activado resultando en la formación de dos nuevos enlaces σ , uno C–C y otro C–Li, generándose de esta manera un nuevo compuesto organolítico. Estas reacciones pueden tener lugar sobre dobles o triples enlaces.

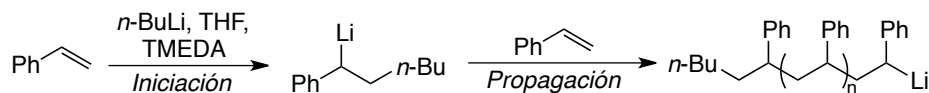
3.1.1.1. *Reacciones de carbolitiación intermolecular*

A. Carbolitiaciones intermoleculares sobre doble enlaces

En general, una reacción de carbolitiación intermolecular sobre un alqueno da como resultado la formación de un nuevo enlace σ C–C y un compuesto de

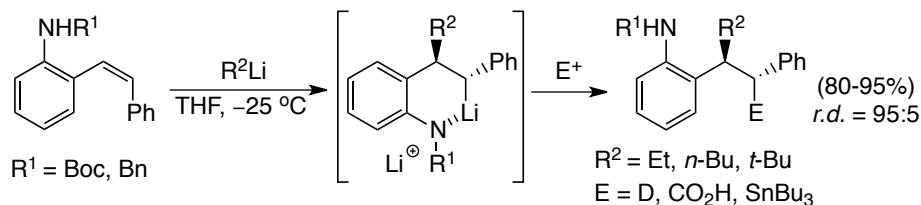
¹³⁵Ver referencias 3(a) p. 282–327 y 3(d) p. 329–347.

tipo alquilítico. Normalmente este tipo de reacciones presentan muchas limitaciones como métodos sintéticos viables ya que suelen dar lugar a procesos de polimerización aniónica, puesto que el organolítico que se genera puede seguir reaccionando con la olefina de partida, tal y como sucede en la polimerización aniónica del estireno (Esquema 3.1).¹³⁶



Esquema 3.1

La polimerización puede evitarse cuando el organolítico generado está estabilizado, o bien presenta una modificación estructural. Un ejemplo de este tipo de reacciones lo constituye la carbolitiación de sustratos que contienen un resto quelante capaz de coordinar el átomo de litio. Así, por ejemplo, cuando se trata un estilbena asimétrico que contiene un grupo amino protegido en posición *orto* con un reactivo organolítico, seguido de la adición de un electrófilo, se obtienen los correspondientes aductos con rendimientos excelentes y una alta diastereoselectividad (Esquema 3.2).¹³⁷



Esquema 3.2

La combinación de un sustituyente coordinante con un ligando quiral bidentado da lugar a versiones enantioselectivas de este tipo de reacciones.¹³⁸

B. Carbolitiaciones intermoleculares sobre triples enlaces

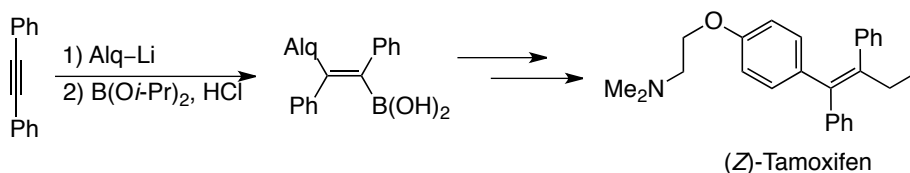
La carbometalación ($M = \text{Cu}, \text{B}, \text{Sn}, \text{Mg}\dots$) de un triple enlace C–C constituye un acceso directo para la preparación de alquenos tetrasustituídos debido a la habilidad de los organometálicos alquénlicos resultantes de ser

¹³⁶ K. B. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61, 253.

¹³⁷ (a) A. M-L. Hogan, D. F. O'Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10360. (b) A. M-L. Hogan, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9557. (c) A. M-L. Hogan, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2503.

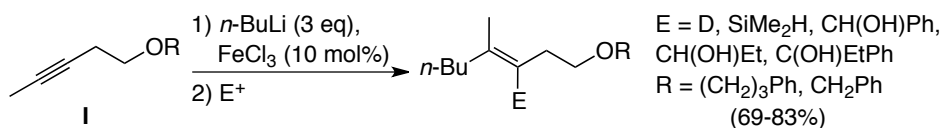
¹³⁸ (a) X. Wei, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 665. (b) S. Norkisian, I. Marek, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7523. (c) S. Norkisian, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4898. (d) N. Brémand, P. Mangeney, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1883.

posteriormente funcionalizados.¹³⁹ Sin embargo, la carbolitiación intermolecular de alquinos está bastante limitada ya que se produce preferentemente la desprotonación de las posiciones acetilénica terminal o propargílica antes que la adición. Esto no ocurre en sustratos como el difenilacetileno¹⁴⁰ o en ciertos alquinos que contienen grupos directores con heteroátomos, los cuales son capaces de coordinar al átomo de litio estabilizando el organolítico intermedio.¹⁴¹ Así, la reacción de carbolitiación del difenilacetileno constituye un paso importante en la síntesis del (Z)-Tamoxifen, un potente fármaco utilizado en el tratamiento del cáncer de mama (Esquema 3.3).^{140b}



Esquema 3.3

En el año 2001, Hosomi y col. describieron la carbolitiación intermolecular regio y estereoselectiva de los alquinos alcoxisustituidos **I** catalizada por Fe^{III} (Esquema 3.4).¹⁴²



Esquema 3.4

3.1.1.2. Reacciones de carbolitiación intramolecular

Las reacciones de carbolitiación intramolecular se integran dentro de otro tipo de reacciones más generales denominadas reacciones de ciclación aniónica, las cuales implican el ataque de un nucleófilo aniónico sobre un electrófilo, encontrándose ambos dentro de la misma molécula.

En el caso de una carbolitiación intramolecular, incluso si la reactividad del organolítico generado es comparable a la del organolítico inicial, el proceso resulta favorable debido a factores entrópicos lo que, normalmente, evita el proceso de polimerización aniónica. Este tipo de reacciones se han convertido

¹³⁹A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.

¹⁴⁰(a) J. E. Mulvaney, Z. G. Gardlund, S. L. Gardlund, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3897. (b) N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9552.

¹⁴¹L. I. Olsson, A. Claesson, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *25*, 2161.

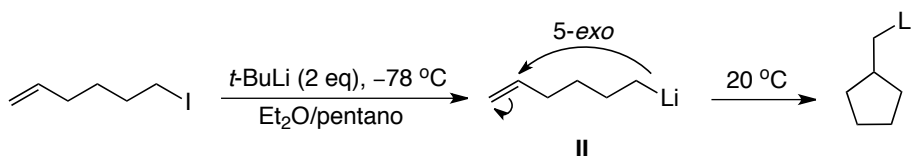
¹⁴²M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 621.

en un método eficaz para la síntesis de multitud de compuestos (hetero)cíclicos de cinco y seis miembros.

A. Carbolitiaciones intramoleculares sobre dobles enlaces

El primer ejemplo de adición intramolecular de un reactivo organolítico sobre un doble enlace no activado fue descrito en 1968, cuando se demostró que el 6-litio-1-hepteno era capaz de dar lugar a una ciclación de tipo *5-exo-trig* obteniéndose 1,2-dimetilciclopentano como mezcla 5:1 de isómeros *cis/trans*, lo que sugería inicialmente un posible mecanismo radicalario.¹⁴³

Aunque posteriormente se han descrito algunos ejemplos de carbolitiaciones intramoleculares que conducen a la formación de anillos de seis,¹⁴⁴ cuatro¹⁴⁵ e incluso tres¹⁴⁶ eslabones, este tipo de reacciones funcionan particularmente bien para la creación de anillos de cinco miembros. Así, en el año 1985, Bailey y col. describieron que el hex-5-enillitio **II**, generado por intercambio I-Li a bajas temperaturas, experimenta una rápida ciclación a temperaturas superiores a 0 °C para generar ciclopentilmetillitio (Esquema 3.5).¹⁴⁷



Esquema 3.5

Este proceso resultó ser más lento que el correspondiente cierre *5-exo* del radical 5-hexen-1-ilo por 8-10 órdenes de magnitud, lo que contrasta con la idea de un posible mecanismo radicalario. Además, la reacción tiene lugar de forma completamente regioselectiva, dando lugar únicamente a anillos de 5 eslabones.

El alto grado de regioespecificidad y estereoselectividad característico de esta reacción es consecuencia de la coordinación entre el átomo de litio y el enlace π , lo que conduce a un estado de transición tipo silla en el que los sustituyentes ocupan preferentemente posiciones pseudoecuatoriales (Esquema 3.6).¹⁴⁸

¹⁴³V. N. Drozd, Y. A. Ustynyuk, M. A. Tsel'eva, L. B. Dmitriev, *J. Gen. Chem. USSR* **1968**, 38, 2047.

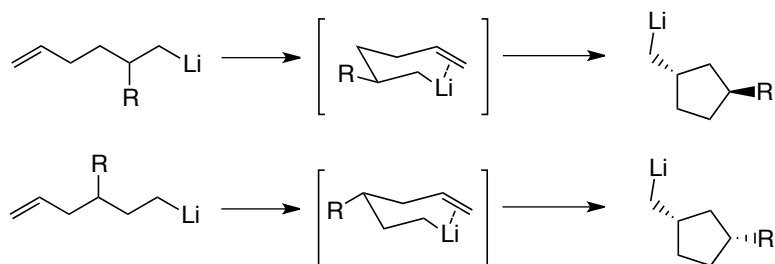
¹⁴⁴V. N. Drozd, Y. A. Ustynyuk, M. A. Tsel'eva, L. B. Dmitriev, *J. Gen. Chem. USSR* **1969**, 39, 1951. (c) W. F. Bailey, T. T. Nurmi, J. J. Patricia, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2442. (d) R. Pedrosa, C. Andrés, J. M. Iglesias, A. Pérez-Encabo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1817.

¹⁴⁵(a) E. A. Hill, H. G. Richey, T. C. Rees, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2161. (b) G. W. Klumpp, R. F. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2911.

¹⁴⁶(a) G. Wittig, J. Offen, *Angew. Chemie* **1960**, 72, 781. (b) S. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4651.

¹⁴⁷W. F. Bailey, J. J. Patricia, V. C. del Gobbo, R. M. Jarret, P. K. Okarma, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1999.

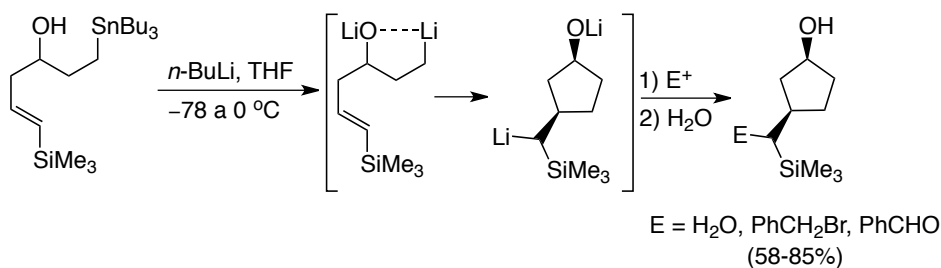
¹⁴⁸W. F. Bailey, T. V. Ovaska, K. Rossi, Y. Thiel, K. B. Wiberg, *J. A. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5720.



Esquema 3.6

Como regla general podemos afirmar que, aunque el organolítico inicial puede ser primario, secundario o terciario, el organolítico final generado debe ser obligatoriamente primario para que la carbolitiación tenga éxito.

Normalmente las reacciones de carbolitiación intramolecular sobre olefinas están restringidas a dobles enlaces terminales. Sin embargo, es posible llevar a cabo esta reacción sobre olefinas disustituidas cuando el alquil-litio generado presenta un grupo saliente en posición β , de manera que el organolítico resultante pueda experimentar una posterior β -eliminación,¹⁴⁹ o bien un sustituyente que establezca el anión resultante, como un grupo fenilo,¹⁵⁰ arillitio,¹⁵¹ trialquilsililo (Esquema 3.7),¹⁵² alquenilo¹⁵³ o alquinilo.¹⁵⁴ Además, los sustituyentes estabilizantes también provocan un aumento en la velocidad de la carbolitiación.



Esquema 3.7

Por otro lado, las reacciones de aril y vinillitios sobre dobles enlaces también tienen lugar satisfactoriamente a pesar de que el átomo de litio pasa de encontrarse sobre un átomo de carbono sp^2 en el organolítico inicial, a otro con

¹⁴⁹W. F. Bailey, Y. Tao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6157.

¹⁵⁰M. J. Woltering, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1764.

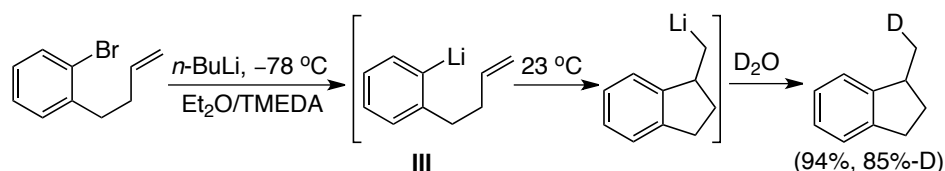
¹⁵¹A. Krief, B. Kenda, B. Remacle, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7435.

¹⁵²I. Ryu, G. Yamamura, S. Minakata, M. Komatsu, H. Kubo, M. Ueda, *Synlett* **2015**, 26, 2413.

¹⁵³M. P. Cooke, J. J. Huang, *Synlett* **1997**, 535.

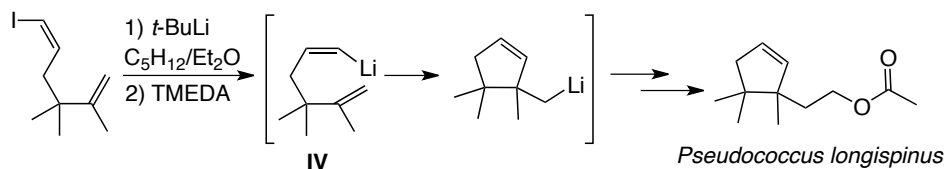
¹⁵⁴E. Lorthiois, I. Marek, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6693.

hibridación sp^3 . Así, se ha descrito la preparación de derivados de indano mediante una carbolitiación intramolecular del arillitio **III** generado mediante un intercambio Br–Li (Esquema 3.8).¹⁵⁵



Esquema 3.8

Más recientemente, Bailey y col. han descrito la síntesis de la feromona *Pseudococcus longispinus* empleando como paso clave la adición intramolecular 5-*exo-trig* del vinillitio **IV** a un doble enlace α -metilsustituido (Esquema 3.9).¹⁵⁶



Esquema 3.9

Cabe mencionar que tanto las reacciones de alquillitios, como las de aril y vinillitios sobre doble enlaces, pueden tener lugar en moléculas que contengan heteroátomos por lo que, desde hace varios años, se han descrito numerosas reacciones para la preparación de heterociclos funcionalizados tales como derivados de tetrahidrofuranos,¹⁵⁷ pirrolidinas¹⁵⁸ o tetrahidrotiofenos.¹⁵⁹

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha puesto a punto un método para la preparación de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos a partir de alil *o*-litioaril éteres (Esquema 3.10).¹⁶⁰ Esta carbolitiación intramolecular tiene lugar con una alta diastereoselectividad obteniéndose únicamente el isómero *trans* a través de un estado de transición de seis eslabones tipo silla en el que el sustituyente en posición α ocupa una posición pseudoecuatorial.

¹⁵⁵G. A. Ross, M. D. Koppang, D. E. Bartak, N. F. Woolsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6742.

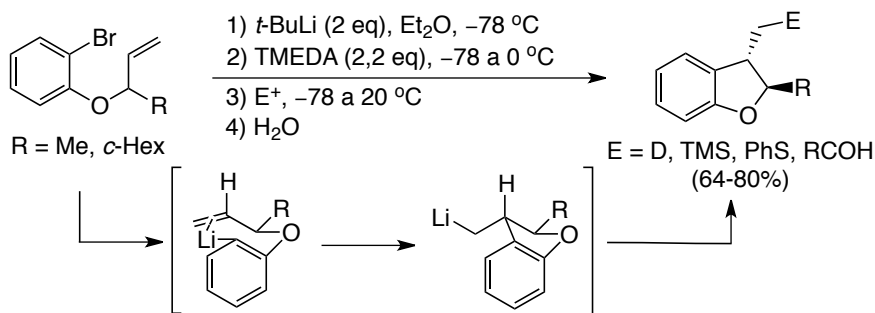
¹⁵⁶W. F. Bailey, J. M. Bakonyi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3493.

¹⁵⁷(a) C. A. Broka, W. J. Lee, T. Shen, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1336. (b) C. A. Broka, T. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2981. (c) K. Tomooka, N. Komine, T. Nakai, *Tetraheron Lett.* **1997**, *38*, 8939.

¹⁵⁸(a) I. Coldham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1275. (b) I. Coldham, R. Hufton, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2157. (c) W. F. Bailey, X.-L. Jiang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2596.

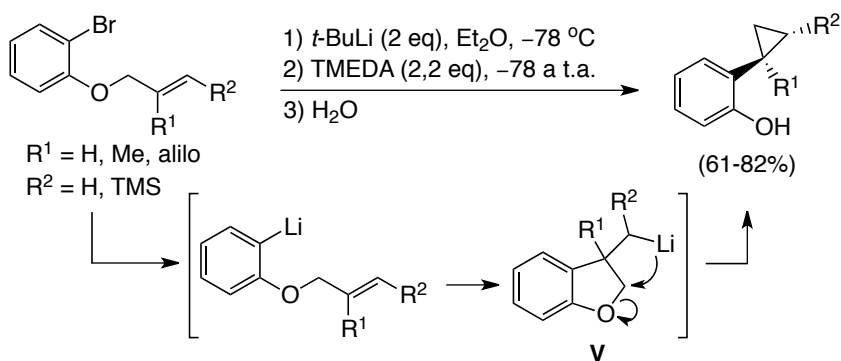
¹⁵⁹M. Lautens, S. Kumanovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954.

¹⁶⁰J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397.



Esquema 3.10

La presencia de un sustituyente en posición α al átomo de oxígeno resulta crucial para el éxito de la carbolitiación ya que, en el caso de que no exista ningún sustituyente en dicha posición, este tipo de sustratos dan lugar a una γ -eliminación en el intermedio 3-litiometildihidrobencofurano **V** obteniéndose derivados del 2-ciclopropilfenol (Esquema 3.11).¹⁶¹

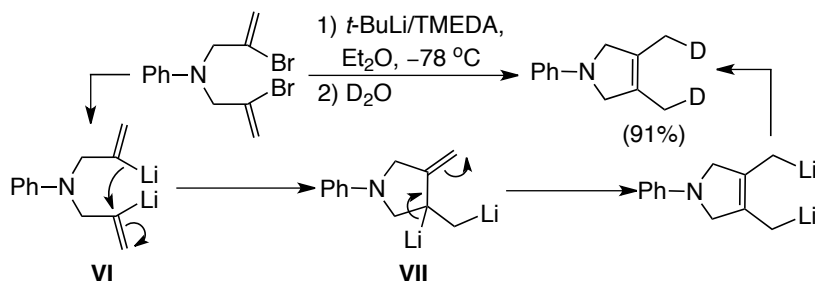


Esquema 3.11

Nuestro grupo también ha descrito por primera vez la carbolitiación intramolecular de vinil y arillitios sobre dobles enlaces litiados.¹⁶² Así, las *N,N*-bis-(2-litio)alilaminas **VI**, generadas por intercambio Br–Li, experimentan una adición intramolecular de uno de los vinillitios sobre el otro dando lugar a la pirrolidina intermedia dilitiada **VII**. Este intermedio experimenta un reagrupamiento alílico que da lugar a los 3,4-bis(litio)metil)-2,5-dihidropirroles, que pueden ser doblemente funcionalizados por reacción con distintos electrófilos (Esquema 3.12).

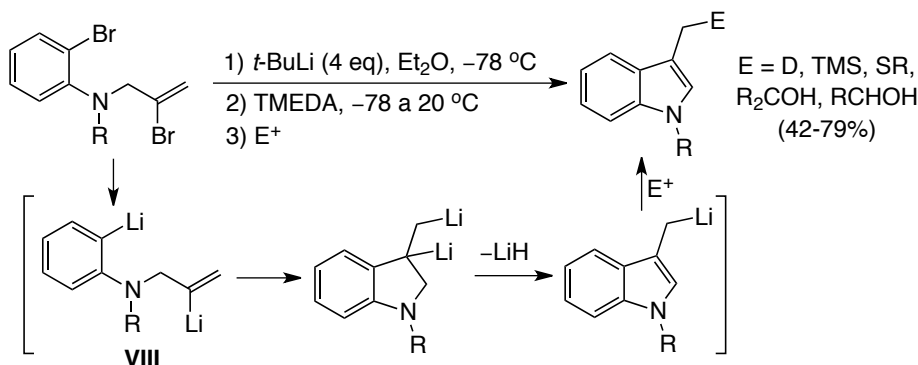
¹⁶¹(a) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5435. (b) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2225.

¹⁶²(a) J. Barluenga, R. Sanz, A. Granados, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4865. (b) F. J. Fañanás, A. Granados, R. Sanz, J. M. Ignacio, J. Barluenga, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2896. (c) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, J. M. Ignacio, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 771. (d) R. Sanz, J. M. Ignacio, M. A. Rodríguez, F. J. Fañanás, J. Barluenga, *Chem Eur. J.* **2007**, 13, 4998.



Esquema 3.12

Esta novedosa metodología ha sido aplicada además a la síntesis de indoles funcionalizados en posición 3 mediante la carbolitiación intramolecular de arillitios sobre vinillitios en presencia de TMEDA (Esquema 3.13). En este caso, tiene lugar una adición intramolecular de un arillitio sobre un vinillitio en el intermedio **VIII**, seguido de una eliminación posterior de LiH. De esta manera, tras la adición de distintos reactivos electrofílicos, se obtienen los indoles finales funcionalizados en la posición C-3.



Esquema 3.13

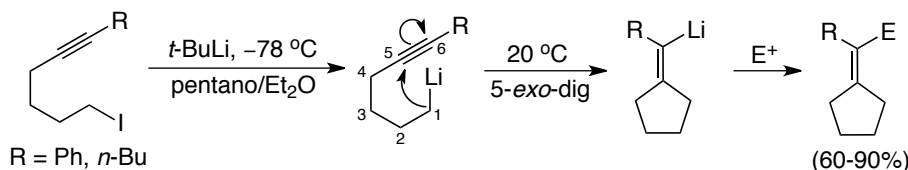
También se han llevado a cabo estudios teóricos *ab initio* que apoyan la existencia de un mecanismo de carbolitiación intramolecular, como el propuesto en el esquema anterior, para la ciclación de 2,6-dilitio-1,6-heptadienos.^{162d}

B. Carbolitiaciones intramoleculares sobre triples enlaces

Los compuestos organolíticos que poseen un triple enlace situado adecuadamente en la molécula también pueden experimentar una ciclación aniónica intramolecular mediante una adición al triple enlace que da lugar al correspondiente vinillitio. Estas reacciones proporcionan un acceso directo a ciclos de entre 4 y 6 eslabones con altos niveles de estero y regiocontrol, siendo predominantes las ciclaciones *sin* 5-*exo* y 6-*exo*.

b.1. Alquillitios acetilénicos

Aunque las primeras reacciones de carbolitiación intramolecular en alquinos fueron descritas por primera vez en los años 60,¹⁶³ Bailey y col. llevaron a cabo varios años después importantes estudios sobre las reacciones de carbolitiación en alquillitios acetilénicos, generados mediante intercambio I-Li, que se comentarán a continuación.¹⁶⁴ En 1989 describieron por primera vez que las carbolitiaciones intramoleculares en derivados de 5-hexinillitios transcurren de manera regioselectiva mediante un cierre de tipo *5-exo-dig* dando lugar al correspondiente vinillitio exocíclico, el cual puede ser funcionalizado con diferentes reactivos electrofílicos con buenos rendimientos (Esquema 3.14). Comprobaron además que la velocidad de la reacción era mucho mayor cuando el sustituyente terminal del triple enlace era Ph que cuando era *n*-Bu, debido probablemente a la mayor capacidad del primero de estabilizar el anión vinillitio resultante.



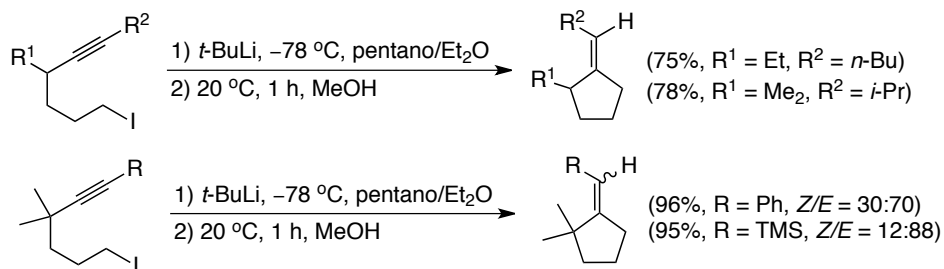
Esquema 3.14

La obtención exclusiva de un producto que contiene un anillo de 5 eslabones se debe a la formación de un estado de transición de tipo silla en el que el átomo de litio está coordinado al sistema π C5-C6, proporcionando así una geometría bastante rígida. De esta manera, la aproximación del C1, que soporta la carga negativa, al C5 es menos costosa en términos energéticos que la aproximación al C6, que daría lugar a la formación de un ciclo de 6 eslabones. Este estado de transición prevé, a su vez, una adición *sin* al triple enlace.

Para tratar de determinar la estereoquímica de esta reacción se utilizaron 5-hexinillitios 4-(di)alquilsustituídos, variando además el sustituyente R² de la posición terminal del triple enlace (Esquema 3.15). Así, cuando evaluaron sustituyentes alquílicos en la posición terminal (R² = *n*-Bu o *i*-Pr) observaron que se obtenían únicamente los isómeros *Z* que provienen de una adición *sin*. Sin embargo, cuando el sustituyente terminal del triple enlace era Ph o TMS, se obtenían distintas mezclas *Z/E*.

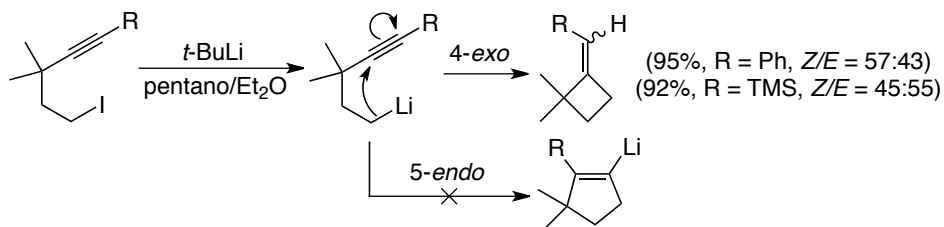
¹⁶³ (a) S. A. Kandil, R. E. Dessy, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3027. (b) H. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5517.

¹⁶⁴ (a) W. F. Bailey, T. V. Ovaska, T. K. Leipert, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3901. (b) W. F. Bailey, T. V. Ovaska, *Organometallics* **1990**, *9*, 1694. (c) W. F. Bailey, T. V. Ovaska, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080.


Esquema 3.15

La justificación de los resultados obtenidos se explica en base al hecho de que es conocido que los organolíticos vinílicos con sustituyentes de tipo alquilo no isomerizan en Et₂O a temperatura ambiente. Sin embargo, con sustituyentes de tipo arilo o trialquilsililo, que estabilizan en gran medida la carga negativa, dichos organolíticos sufren una isomerización *cis-trans* con el aumento de la temperatura. Este hecho fue corroborado mediante diversas pruebas realizadas a baja temperatura en las que, aunque no había ciclación completa, sólo se observaba la formación de isómero *sin-Z*.

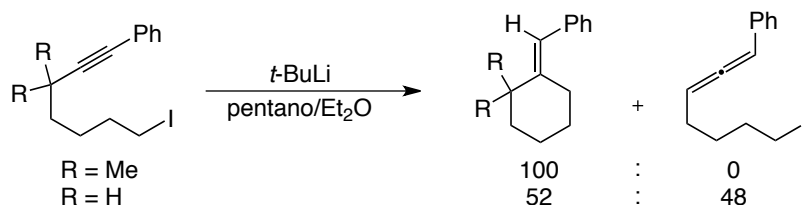
Por otro lado, evaluaron la ciclación 4-*exo* frente a la 5-*endo* en derivados de 4-pentinillitio observando que, al contrario de lo que predicen las reglas de Baldwin,¹⁶⁵ se obtenían exclusivamente los correspondientes ciclobutanos con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 3.16). Este estudio reveló además que la adición al triple enlace también es *sin* cuando el sustituyente terminal es Ph o TMS (con posterior isomerización *cis-trans* al aumentar la temperatura), mientras que con R = *n*-Bu no tiene lugar ciclación alguna.


Esquema 3.16

Adicionalmente, estudiaron la posible formación de ciclos de 6 eslabones mediante cierre 6-*exo-dig* en derivados de 6-heptinillitio. Cuando se evaluaron estos organolíticos acetilénicos dimetilsustituídos en la posición propargílica, se observó que se obtenían únicamente los correspondientes aductos vinílicos con

¹⁶⁵(a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.

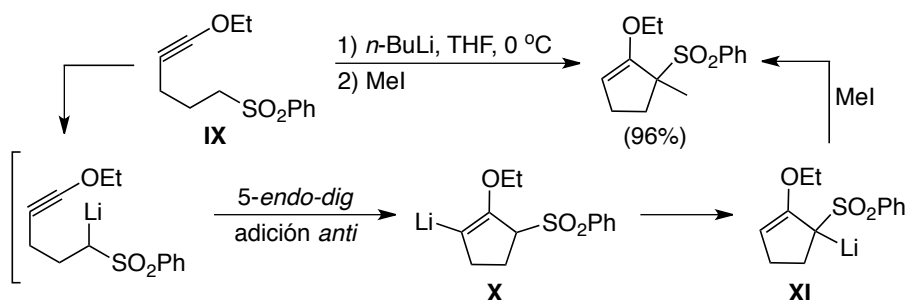
estereoquímica *E*, derivados de una adición formal *anti* (Esquema 3.17). En función de los resultados presentados hasta ahora, este resultado estereoquímico podría deberse a una adición inicial *sin* y una posterior isomerización completa, pero dado que para llevar a cabo la ciclación 6-*exo* fueron necesarias temperaturas significativamente más altas que para los cierres 4-*exo* y 5-*exo*, este hecho no pudo ser comprobado experimentalmente.^{164c}



Esquema 3.17

Cabe destacar que, en ausencia de los sustituyentes *gem*-dimetilo en la posición propargílica, la reacción es mucho más lenta debido a la pérdida del efecto Thorpe-Ingold¹⁶⁶ y, además, se produce la formación competitiva del aleno derivado de la litiación de la posición propargílica.

Por otro lado, se han descrito algunos casos de organolíticos acetilénicos heterosustituídos (–OR o –SR) capaces de experimentar ciclaciones de tipo *endo-dig*. Estas carbolitiaciones transcurren, obligatoriamente, mediante un mecanismo de adición *anti* debido a la geometría del producto final.¹⁶⁷ De esta manera, cuando se trató la sulfona **IX** con *n*-BuLi tuvo lugar una reacción de α -litiación seguida de una ciclación 5-*endo-dig* a través de una adición *anti* al triple enlace. El organolítico **X** así generado isomerizó hasta el intermedio **XI**, termodinámicamente más estable, para dar lugar, tras la reacción con MeI, al correspondiente cicloadducto final (Esquema 3.18).

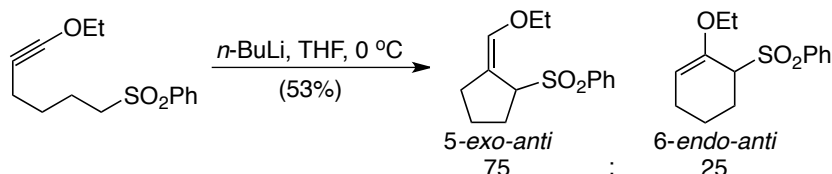


Esquema 3.18

¹⁶⁶R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 1080.

¹⁶⁷R. L. Funk, G. L. Bolton, K. M. Brummond, K. E. Ellestad, J. B. Stallman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023.

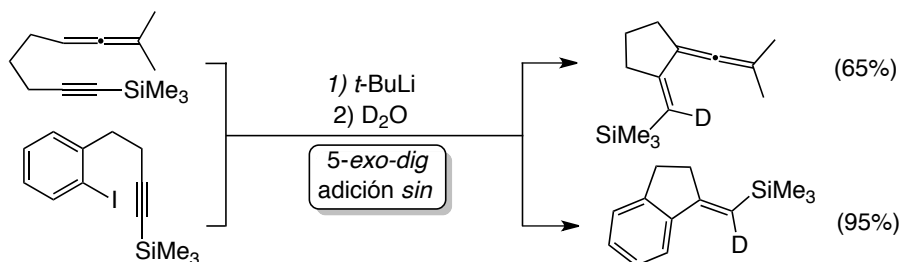
En el caso de que se emplearan sulfonas alcoxisustituídas en la posición terminal de triple enlace capaces de experimentar ciclaciones 5-*exo* vs. 6-*endo*, o bien 6-*exo* vs. 7-*endo*, se obtuvieron mezclas en todos los casos, siendo predominantes los cicloaductos *exo* que presentaban una geometría *Z* proveniente de una adición *anti*, probablemente debido a una coordinación O-Li (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

b.2. Otros organolíticos acetilénicos

En el año 1990 Negishi y col. extendieron las carbolitiaciones intramoleculares de organolíticos acetilénicos a otros sustratos demostrando que también los alenil y arillitios eran capaces de dar una adición *sin* a un triple enlace C-C para generar los correspondientes alquenos exocíclicos mediante un cierre 5-*exo-dig* (Esquema 3.20).¹⁶⁸



Esquema 3.20

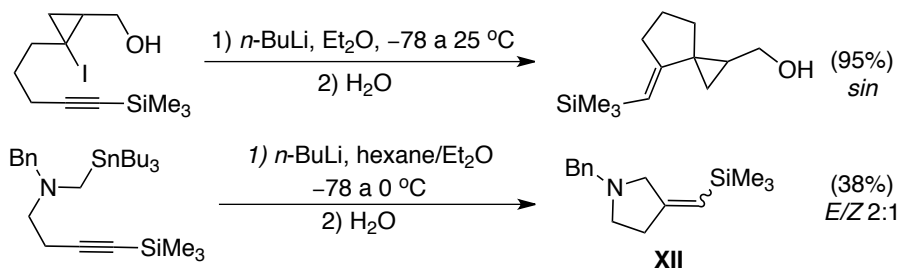
Posteriormente, otros investigadores han descrito ejemplos puntuales de la adición de un ciclopropillitio¹⁶⁹ y de un α -aminoorganolítico¹⁷⁰ sobre un trimetilsililalquino, aunque con bajo rendimiento en el último caso (Esquema 3.21). Así, cuando el organolítico intermedio era de tipo ciclopropilo la carbolitiación tuvo lugar mediante una adición *sin*, mientras que si el intermedio era un α -aminoorganolítico se obtenía el correspondiente cicloaducto **XII** como

¹⁶⁸G. Wu, F. E. Cederbaum, E.-I. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 493.

¹⁶⁹E. Piers, P. D. G. Coish, *Synthesis* **1996**, 502.

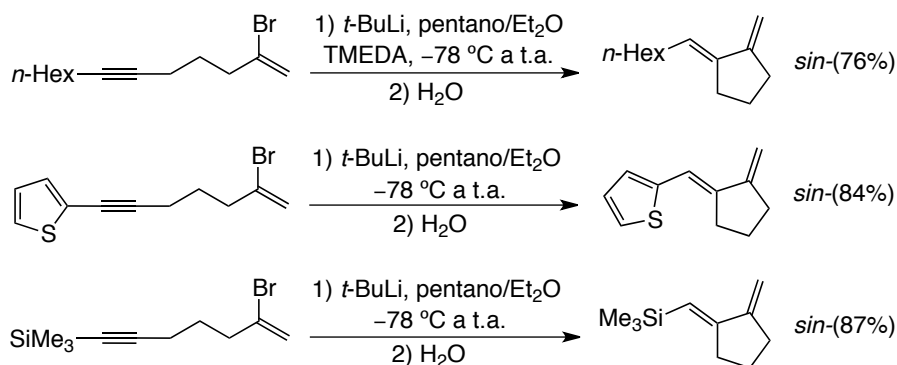
¹⁷⁰I. Coldham, M. M. S. Lang-Anderson, R. E. Rathmell, D. J. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7621.

mezcla de isómeros geométricos, probablemente debido a una isomerización *cis/trans* del organolítico intermedio.



Esquema 3.21

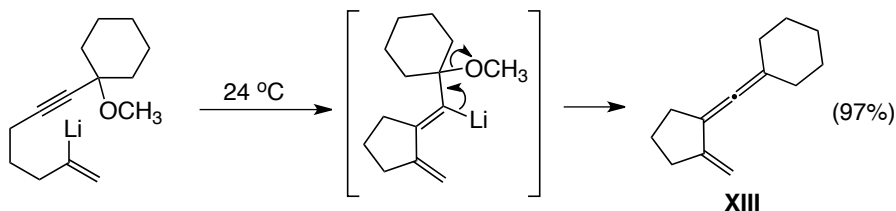
Por su parte, la carbolitiación intramolecular de vinillitios acetilénicos proporciona un acceso directo a 1,3-dienos exocíclicos de 5 y 6 miembros de manera estereoselectiva a través de una adición *sin*.¹⁷¹ La facilidad con la que tiene lugar la ciclación 5-*exo* depende en gran medida del sustituyente unido al triple enlace, y así, los vinillitios sólo se adicionan muy lentamente a triples enlaces alquilsustituídos en presencia de TMEDA, pero si el triple enlace está sustituido con grupos (hetero)aromáticos o trialquilsililo la ciclación se da rápidamente y sin necesidad de ligandos coordinantes (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

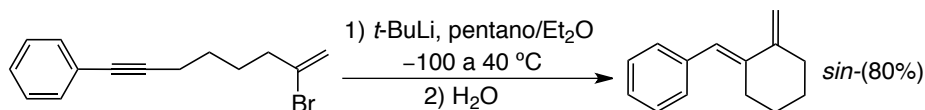
Esta metodología puede ser modificada ligeramente para la obtención de los 1,2,4-trienos **XIII** mediante la incorporación de un grupo saliente en la posición propargílica distal del sustrato de partida. De esta manera, una vez que ha tenido lugar la ciclación aniónica, el grupo saliente es expulsado para dar un producto final altamente conjugado (Esquema 3.23).¹⁷¹

¹⁷¹W. F. Bailey, N. M. Wachter-Jurcsak, M. R. Pineau, T. V. Ovaska, R. R. Warren, C. E. Lewis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8216.



Esquema 3.23

Cabe mencionar que las ciclaciones aniónicas de tipo 6-*exo* de vinillitios acetilénicos tienen lugar únicamente sobre triples enlaces que presentan grupos que pueden estabilizar la carga negativa resultante tras la adición (Esquema 3.24).¹⁷¹ Estas carbolitiaciones, al igual que ocurría con las 5-*exo*, proceden estereoselectivamente a través de una adición *sin* al triple enlace.

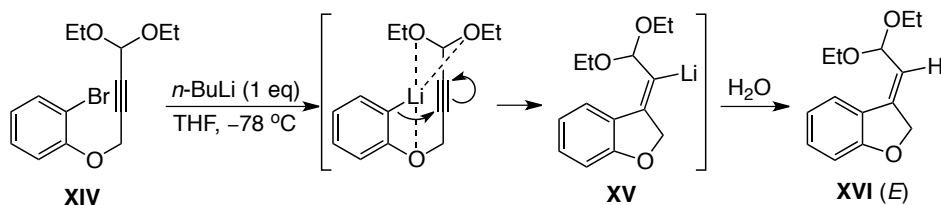


Esquema 3.24

Como hemos podido observar en los resultados descritos hasta ahora, las carbolitiaciones intramoleculares de organolíticos acetilénicos tienen lugar normalmente mediante adición *sin* al triple enlace en el caso de cierres 5-*exo* y 6-*exo*, aunque en algunos casos el organolítico resultante isomeriza con el aumento de la temperatura.

Sin embargo, recientemente se han descrito algunos ejemplos de ciclaciones 5-*exo* que presentan selectividad *anti* utilizando sustratos alcoxilados en la posición propargílica distal.¹⁷² Así, Maddaluno y col. encontraron que un sólo equivalente de *n*-BuLi es suficiente para desencadenar el intercambio Hal-Li y la posterior carbolitiación intramolecular en los sustratos XIV (Esquema 3.25). Esta secuencia de reacciones conlleva la formación del dihidrobenzo[*b*]furano final XVI sin que se produzca la esperable eliminación de óxido de litio. La obtención del producto XVI como un único isómero *E* sugiere una adición *anti* al triple enlace, debida probablemente a la coordinación del átomo de litio con los tres átomos de oxígeno presentes en la molécula, hecho que fue confirmado mediante la realización de cálculos teóricos DFT. Posteriores intentos de llevar a cabo una funcionalización adicional del intermedio organolítico ciclado XV con varios reactivos electrofílicos no tuvieron éxito.

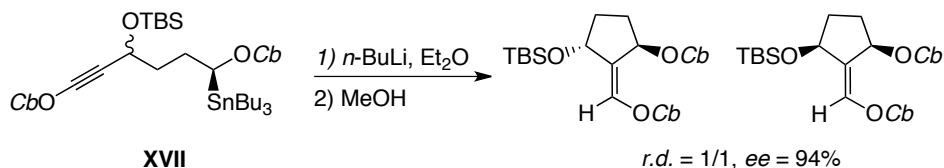
¹⁷²(a) J. Maddaluno, C. Fressigné, A.-L. Girard, M. Durandetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 891. (b) J. Maddaluno, C. Fressigné, A.-L. Girard, M. Durandetti, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5159.



Esquema 3.25

Estudios posteriores confirmaron que en este tipo de sustratos de partida, siempre que el sustituyente unido al triple enlace fuera un átomo de carbono disustituido que soporta al menos un grupo OR, tenía lugar una adición *anti* obteniéndose únicamente los isómeros *E*, mientras que si este sustituyente era SiMe_3 la adición era *sin* dando lugar al isómero *Z*. Este último caso demuestra que la ausencia de una coordinación Li–Si determina la estereoquímica del heterociclo final.¹⁷³

Por otro lado, en los últimos años se ha reavivado el interés por las carbolitaciones intramoleculares que involucran alquinos heterosustituidos distintos de los derivados de trialquilsilicio. En este sentido, ya se habían descrito algunos ejemplos que utilizaban inoltioéteres e inoléteres^{167,174} como sustratos de partida, los cuales daban lugar a vinillitios que podrían comportarse como carbenoides potenciales dado que tienen un átomo de carbono que soporta a la vez un grupo saliente (OR o SR) y un átomo de litio. Anteriormente, Hoppe y col. habían descrito una carbolitación intramolecular que procede a través de una adición *anti* al triple enlace utilizando los alquinilcarbamatos **XVII** como sustratos de partida (Esquema 3.26).¹⁷⁵



Esquema 3.26

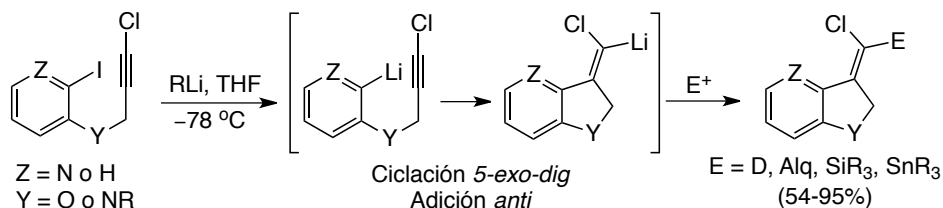
En esta reacción tiene lugar un intercambio Sn–Li inicial seguido de una adición intramolecular *5-exo* del organolítico intermedio generado sobre el triple enlace heterosustituido. El carácter *anti* de esta reacción es debido probablemente a la coordinación del átomo de litio con los oxígenos de los sustituyentes carbamato presentes en el organolítico intermedio.

¹⁷³(a) J. Maddaluno, C. Fressigné, A.-L. Girard, M. Durandetti, R. Lhermet, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2895. (b) J. Maddaluno, C. Fressigné, A.-L. Girard, M. Durandetti, R. Lhermet, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9659.

¹⁷⁴N. J. Ashweek, I. Coldham, D. J. Snowden, G. P. Vennall, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 195.

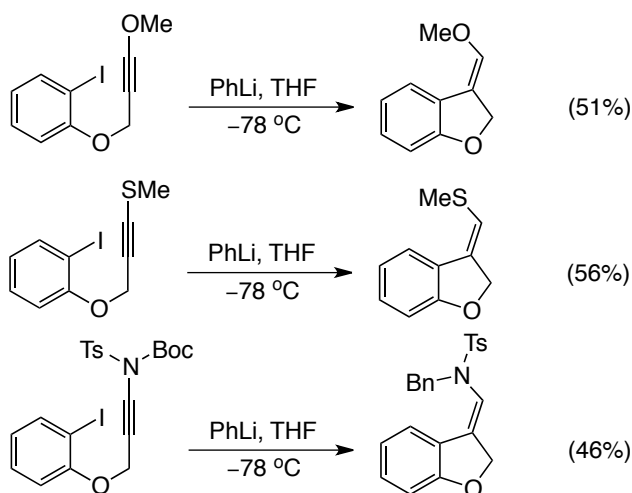
¹⁷⁵G. Gralla, B. Wibbeling, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2193.

Recientemente, Maddaluno y col. han descrito la síntesis de vinilcarbenoides de litio mediante una carbolitiación intramolecular de alquinos clorosustituídos, la cual transcurre de manera regio y estereoselectiva, con un cierre *5-exo-dig* a través de una adición *anti* (Esquema 3.27).¹⁷⁶



Esquema 3.27

Estos mismos autores llevaron a cabo un estudio posterior, tanto experimental como teórico, con una variedad de alquinos heterosustituídos en el que evaluaban la influencia de heteroátomos tales como N, O, o S como sustituyentes del triple enlace, en la regio y estereoselectividad de reacciones de carbolitiación intramolecular (Esquema 3.28).¹⁷⁷



Esquema 3.28

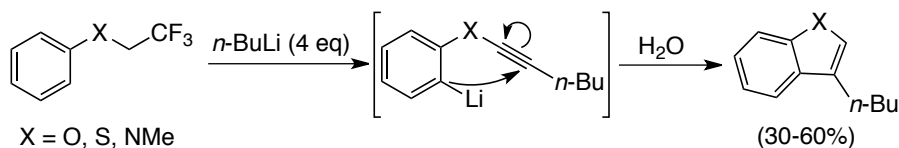
Los resultados confirmaron que la capacidad del grupo terminal para coordinar al átomo de litio es un factor clave que controla el carácter *sin* o *anti* de la reacción. De esta manera demostraron que los grupos MeO, MeS y ciertas inamidas son capaces de coordinarse al litio dando lugar únicamente al isómero

¹⁷⁶J. Maddaluno, M. Durandetti, R. Lhermet, M. Ahmad, C. Fressigné, B. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10249.

¹⁷⁷J. Maddaluno, M. Durandetti, R. Lhermet, M. Ahmad, C. Fressigné, C. Hauduc, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8105.

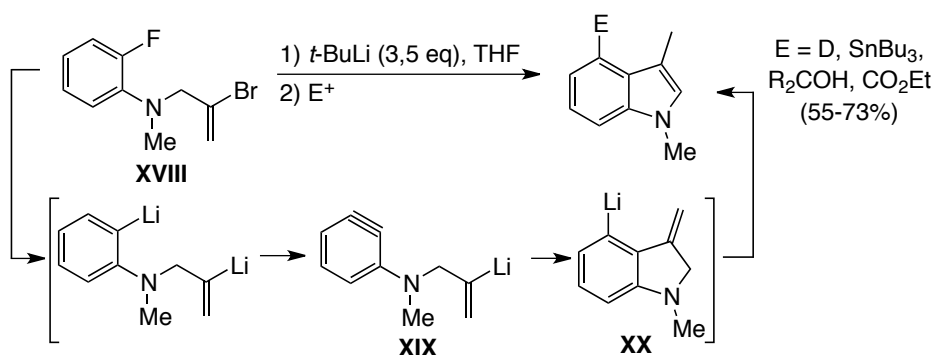
anti. Además, estas ciclaciones han resultado ser regioespecíficas 5-*exo*, sin que hayan observado competencia con un cierre de tipo 6-*endo*, lo que contrasta con las observaciones hechas por Funk y col.¹⁶⁷

Como ya se había comentado con anterioridad, ciertos organolíticos acetilénicos son capaces de dar ciclaciones 5-*endo-dig*.¹⁶⁷ Aprovechando esta circunstancia, en el año 1986 se describió una interesante metodología que permite la síntesis de benzofuranos, benzotiofenos e indoles 3-butil-sustituidos a partir de trifluoroetil éteres, tioéteres o aminas, respectivamente (Esquema 3.29)¹⁷⁸ En esta reacción, los cuatro equivalentes de *n*-BuLi llevan a cabo dos reacciones de eliminación, una sustitución y una *o*-litiación consecutivas para generar un organolítico intermedio que, posteriormente, experimenta una carbolitiación intramolecular mediante un cierre 5-*endo-dig*, lógicamente a través de una adición *anti*.



Esquema 3.29

Por otra parte, los arinos, generados *in situ* mediante métodos clásicos, constituyen otro tipo de sustratos susceptibles de sufrir procesos de carbolitiación intramolecular. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un nuevo método sintético para la preparación de heterociclos basado en la ciclación aniónica intramolecular de vinillitios y arillitios sobre intermedios de tipo bencino (Esquema 3.30).¹⁷⁹



Esquema 3.30

¹⁷⁸F. Johnson, R. Subramanian, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5041.

¹⁷⁹(a) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, Y. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1049. (b) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, Y. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2034.

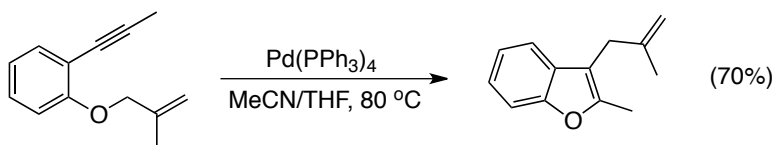
Esta ruta sintética permite la obtención de indoles funcionalizados en la posición 4 a partir de las *N*-2-bromoalil-2-fluoroanilinas **XVIII** mediante tratamiento con *t*-BuLi. La reacción implica la formación de intermedios de tipo bencino **XIX**, los cuales, evolucionan hasta las 3-metilenindolinas litiadas **XX** que, tras reaccionar con distintos electrófilos, isomerizan a los correspondientes indoles finales.

Análogamente también se ha descrito la ciclación aniónica *6-exo-dig* de arillitios sobre bencinos para la preparación de derivados de fenantridinas, dibenzopiranos y dibenzotiopiranos.^{179b}

3.1.2. Síntesis de benzo[*b*]furanos a partir de *o*-(alquinil)fenil éteres

La preparación de heterociclos a partir de sus precursores acíclicos constituye una de las áreas más estudiadas de la Química Orgánica. Dentro de los compuestos heterocíclicos, los derivados de benzo[*b*]furano suscitan un gran interés debido a que muchos de ellos presentan actividad biológica desempeñando un papel fundamental en el metabolismo de los seres vivos.¹⁸⁰ A continuación se van a recoger algunas de las metodologías descritas para la síntesis de benzo[*b*]furanos y 2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos que utilizan *o*-(alquinil)fenil éteres como sustratos de partida, por analogía con los resultados experimentales que se presentarán posteriormente.

A finales de la década de los 90 se describió una síntesis de benzo[*b*]furanos 3-alilsustituídos mediante una reacción de ciclación catalizada por Pd(0), partiendo de *o*-(alquinil)aliloxibencenos con rendimientos moderados (Esquema 3.31).¹⁸¹ Esta reacción está promovida por especies de η^3 -alilpaladio formadas por reacción del catalizador con el sustrato de partida.



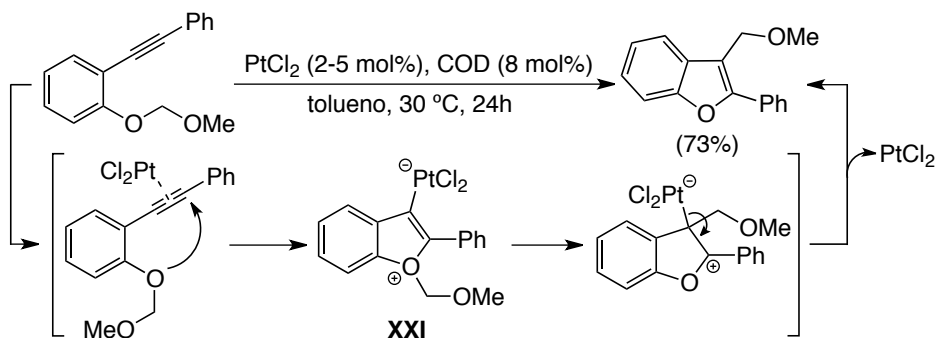
Esquema 3.31

Desde entonces son numerosas las rutas sintéticas diseñadas que emplean distintos metales transición con el mismo fin. Así, en el año 2005 se describió por primera vez el uso de PtCl₂ como catalizador para la síntesis de

¹⁸⁰ (a) L. De Luca, G. Nieddu, A. Porcheddu, G. Giacomelli, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1. (b) G. Khodarahmi, P. Asadi, F. Hassanzadeh, E. Khodarahmi, *J. Res. Med. Sci.* **2015**, *20*, 1094. (c) M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 780.

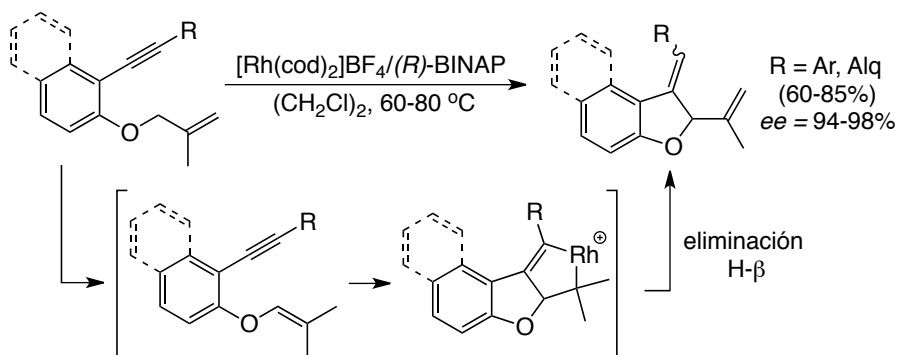
¹⁸¹ N. Monteiro, G. Balme, *Synlett* **1998**, 7, 746.

benzo[*b*]furanos funcionalizados, partiendo de sustratos con estructura de *o*-(alquilil)fenil éter (Esquema 3.32).¹⁸² Los autores postularon un posible mecanismo en el que se produce inicialmente la coordinación del PtCl₂ al triple enlace, seguida de un ataque nucleofílico por parte del átomo de oxígeno unido directamente al anillo aromático, generándose así el intermedio cíclico **XXI**. Una migración 1,3 del grupo alcoxilquilo con posterior eliminación de PtCl₂ da lugar al correspondiente benzofurano final.



Esquema 3.32

Unos años más tarde, Tanaka y col. pusieron a punto la síntesis de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos y 2,3-dihidronafto[*b*]furanos mediante una reacción en cascada que conlleva la isomerización inicial de la olefina seguida de una reacción Alder-eno intramolecular catalizada por un complejo catiónico de rodio, con eliminación final del H-β (Esquema 3.33).¹⁸³ La reacción tiene lugar con buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos.



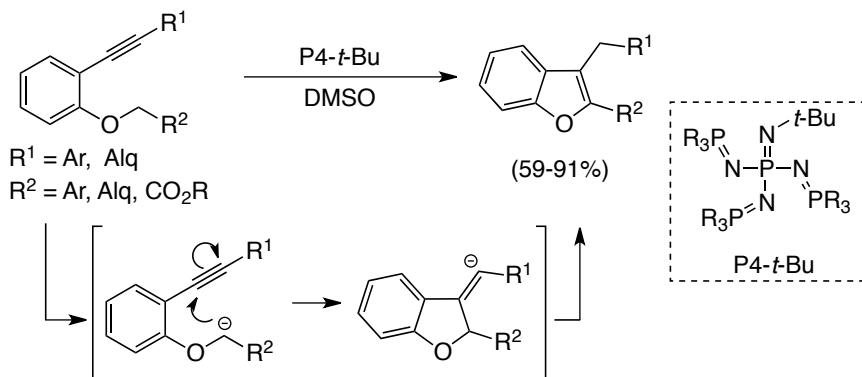
Esquema 3.33

¹⁸²(a) A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024. (b) I. Nakamura, Y. Mizushima, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022.

¹⁸³R. Okamoto, E. Okazaki, K. Naguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4894.

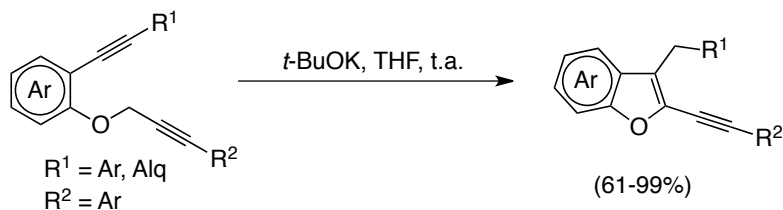
Recientemente estos mismos autores han desarrollado una reacción, catalizada igualmente por rodio, en la que se obtienen benzo[*b*]furanos funcionalizados partiendo de *o*-(alquinil)fenil vinil éteres, a través de una carboalcoxilación intramolecular que transcurre con estereoquímica *trans*.¹⁸⁴

Por otro lado, también existen métodos alternativos para la preparación de estos heterociclos que no involucran catalizadores metálicos. En este contexto, se ha descrito que una superbase con estructura de fosfaceno (P4-*t*-Bu) es capaz de catalizar la ciclación intramolecular 5-*exo-dig* de *o*-(alquinil)fenil bencil éteres, obteniéndose derivados de benzo[*b*]furano sustituidos en las posiciones 2 y 3 (Esquema 3.34).¹⁸⁵



Esquema 3.34

Posteriormente se ha desarrollado una metodología similar, pero en condiciones más suaves, que permite el acceso a benzo[*b*]furanos 2,3-difuncionalizados mediante una ciclación promovida por una base simple como el *t*-BuOK. De esta manera, se han descrito ejemplos que utilizan 2-(2-feniletinil-fenoxi)-1-arilalcanonas,¹⁸⁶ o bien *o*-(alquinil)fenil propargil éteres,¹⁸⁷ como sustratos de partida (Esquema 3.35).



Esquema 3.35

¹⁸⁴N. Sakiyama, N. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5976.

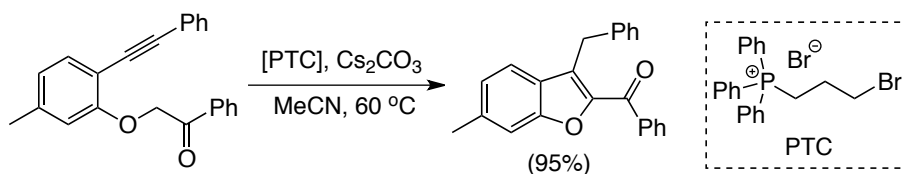
¹⁸⁵C. Kanazawa, K. Goto, M. Terada, *Chem. Commun.* **2009**, 5248.

¹⁸⁶P.-Y. Chen, T.-P. Wang, K.-S. Huang, C.-L. Kao, J.-C. Tsai, E.-C. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9291.

¹⁸⁷T. B. Grimaldi, D. F. Back, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11017.

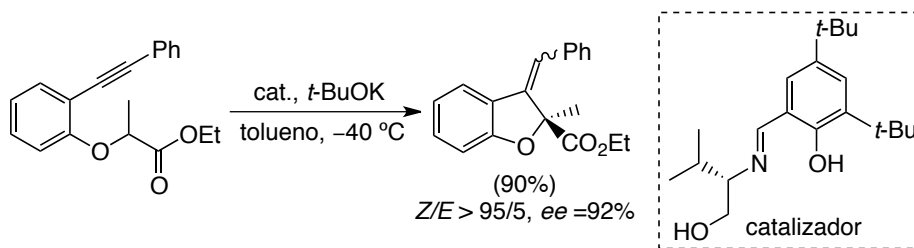
Cabe mencionar que esta reacción se puede llevar a cabo además partiendo de *o*-(alquinil)-*N,N*-dialquilanilinas como sustratos de partida, obteniéndose 2-aryl indoles.¹⁸⁸

La síntesis de estos heterociclos es también posible mediante la utilización de catalizadores de transferencia de fase (PTC: *Phase Transfer Catalyst*), partiendo de *o*-(alquinilfenoxi)-1-feniletanonas como sustratos de partida, y obteniéndose rendimientos excelentes (Esquema 3.36).¹⁸⁹ Este tipo de reacciones tienen la ventaja de ser baratas, medioambientalmente benignas y fácilmente escalables.



Esquema 3.36

En este contexto, también se ha descrito la ciclación intramolecular enantioselectiva de alquínilésteres empleando una base de Brønsted generada *in situ* a partir de una base de Schiff quiral y *t*-BuOK. Esta metodología permite la síntesis diastereoselectiva de dihidrobenzo[*b*]furanos funcionalizados, obteniéndose, además, altos excesos enantioméricos en todos los casos (Esquema 3.37).¹⁹⁰



Esquema 3.37

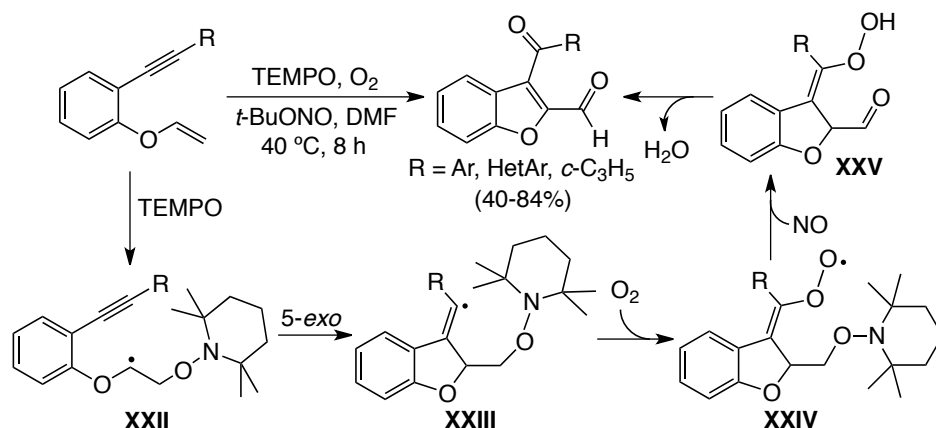
Recientemente, Li y col. han descrito la ciclación 5-*exo-dig* de *o*-(alquinil)fenil vinil éteres, sin necesidad de emplear metales de transición, como vía para la preparación de derivados de benzo[*b*]furan que presentan un grupo carbonilo en las posiciones 2 y 3 (Esquema 3.38).¹⁹¹

¹⁸⁸Y.-Y. Chen, J.-H. Chen, N.-N. Zhang, L.-M. Ye, X.-J. Zhang, M. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 478.

¹⁸⁹J. Hu, L.-Y. Wu, X.-C. Wang, Y.-Y. Hu, Y.-N. Niu, S. Yang, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 351.

¹⁹⁰A. Kondoh, H. Tran, K. Kimura, M. Terada, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5726.

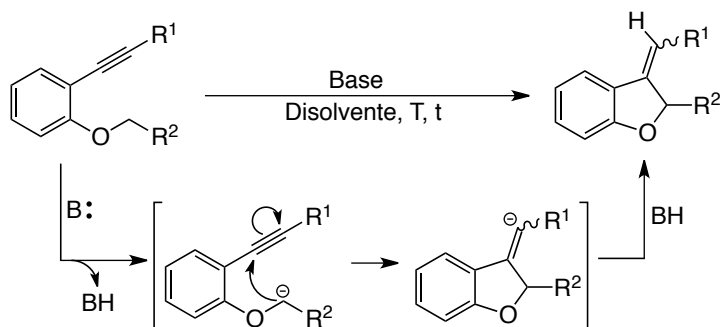
¹⁹¹M. Hu, R.-J. Song, J.-H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 608.



Esquema 3.38

La primera etapa de la reacción consiste en la adición del TEMPO al doble enlace, generándose así el radical **XXII**, seguida de una ciclación intramolecular *5-exo* que conduce al radical vinílico **XXIII**. Dicho radical es atrapado con O_2 , lo que conlleva la formación del superóxido **XXIV**, cuya ruptura del enlace O–N por acción del *t*-BuONO da lugar al dihidrobenzo[*b*]furano **XXV**, que finalmente elimina H_2O para dar el benzo[*b*]furano final (Esquema 3.38).

Algo que todas estas rutas sintéticas tienen en común es que no permiten la funcionalización del producto final más allá de los sustituyentes que ya se encuentren presentes en el sustrato de partida. Esto es debido a que los aniones que resultan de la ciclación aniónica intramolecular se hidrolizan en el medio de reacción de manera inmediata tras su formación (Esquema 3.39).



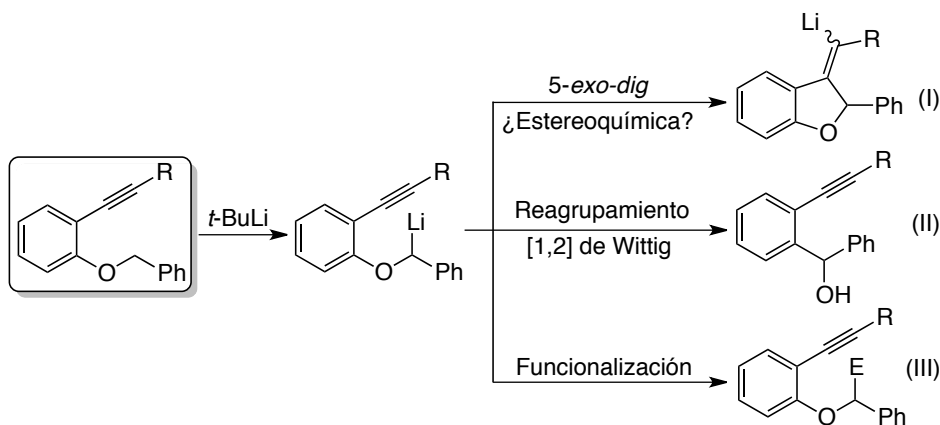
Esquema 3.39

Tal y como veremos en los resultados experimentales que se presentarán a continuación, esta severa limitación puede evitarse mediante el empleo de reactivos organolíticos.

3.2. OBJETIVO

Durante el desarrollo del trabajo de investigación contenido en los *Capítulos 1 y 2* se demostró que los aril α -litiobencil éteres sustituidos en el resto arílico son estables a baja temperatura frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig y pueden ser funcionalizados con distintos electrófilos dando lugar a variadas aplicaciones sintéticas.

Teniendo en mente estos resultados y los antecedentes bibliográficos comentados en el presente *Capítulo*, hicimos el siguiente planteamiento inicial: si existiera un triple enlace en posición *orto* respecto al grupo benciloxilo en un aril bencil éter, una vez formado el anión en posición α respecto al átomo de oxígeno podría tener lugar una carbolitiación intramolecular sobre el triple enlace (Esquema 3.40-I).



Esquema 3.40

Una vez que el correspondiente *o*-(alquínil)fenil bencil éter se hubiera litiado selectivamente en posición α , la reacción podría proceder también a través de otros dos caminos de reacción alternativos: bien mediante el reagrupamiento [1,2] de Wittig obteniéndose el correspondiente alcohol tras la hidrólisis (Esquema 3.40-II), o bien el intermedio α -litiado podría mantenerse lo suficientemente estable como para permitir su funcionalización con reactivos electrofílicos (Esquema 3.40-III).

De esta manera, en el *Capítulo* que sigue se presentarán los resultados derivados del estudio de la carbolitiación intramolecular de *o*-(alquínil)fenil bencil éteres, en los aspectos relativos a la regioselectividad, estereoquímica e influencia de los sustituyentes situados en la posición terminal del triple enlace, así como de la funcionalización de los nuevos organolíticos generados.

3.3. SÍNTESIS DE LOS *o*-(ALQUÍNIL)FENIL BENCIL ÉTERES **18**

Los *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18** de partida fueron sintetizados mediante una secuencia de dos reacciones conocidas. Partiendo de dos productos comerciales fácilmente accesibles, como son el 2-yodofenol y el bromuro de bencilo, llevamos a cabo primero una síntesis de Williamson para dar el bencil 2-yodofenil éter (**17**) que fue usado como sustrato de partida, sin necesidad de purificación, en una posterior reacción de Sonogashira en la que se varió el reactivo acetilénico utilizado, obteniéndose los diferentes *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18a-d** finales con buenos rendimientos (Tabla 3.1).

Tabla 3.1

Entrada	R	Producto	Rendimiento (%) ^c
1	Ph	18a	87
2	Me ₃ Si	18b	85
3	<i>n</i> -Bu	18c	83
4	<i>c</i> -C ₆ H ₉ ^d	18d	86

^aSíntesis de Williamson: 2-yodofenol (1,1 eq), bromuro de bencilo (1 eq), K₂CO₃ (1,1 eq), MeCN a reflujo 16 h. ^bReacción de Sonogashira: bencil 2-yodofenil éter **17** (1 eq), Et₂NH (1,2 eq), Pd(PPh₃)Cl₂ (3 mol%), CuI (5 mol%), alquino (1,2 eq), DMF anhidra, atmósfera de N₂, agitación a t.a., 16 h. ^cRendimiento del producto aislado referido al bromuro de bencilo. ^d1-Ciclohexenilo.

3.4. ESTUDIO DE LAS CONDICIONES PARA LA CARBOLITIACIÓN INTRAMOLECULAR DE LOS *o*-(ALQUÍNIL)FENIL BENCIL ÉTERES **18**

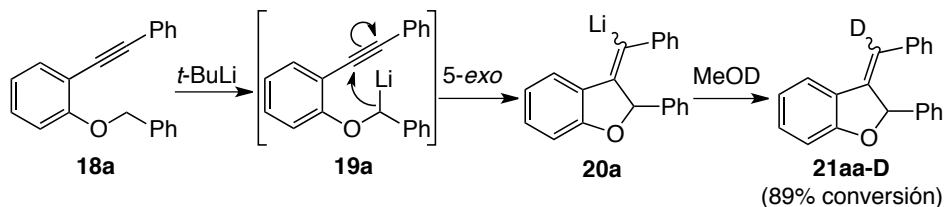
Una vez sintetizados los *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18** nos dispusimos a estudiar las condiciones de reacción para conseguir la α -litiación selectiva en la posición bencílica y una posible carbolitiación intramolecular posterior sobre el triple enlace.

3.4.1. Reacciones de carbolitiación intramolecular

3.4.1.1. Carbolitiación intramolecular en el éter modelo **18a**

Comenzamos nuestro estudio eligiendo como sustrato modelo el éter **18a** que contiene un grupo fenilo como sustituyente del triple enlace. En una prueba

inicial, este sustrato fue tratado con 1,3 equivalentes de *t*-BuLi en THF a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 minutos obteniéndose, tras la deuteriólisis, el 2,3-dihidrobenczo[*b*]furano deuterado **21aa-D** como mezcla 2:1 de isómeros *Z/E* (Esquema 3.41).



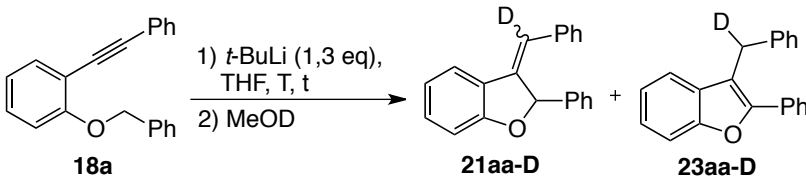
Esquema 3.41

Este resultado se puede explicar mediante una secuencia de dos reacciones: inicialmente se produce una α -litiaci3n selectiva en el sustrato **18a** dando lugar al organol3tico **19a** y, posteriormente, tiene lugar una carbolitiaci3n intramolecular de tipo 5-*exo-dig* generándose así el intermedio **20a**, el cual, tras la deuteri3lisis, permite aislar el dihidrobenzofurano **21aa-D**. Aunque en estas condiciones de reacci3n no tuvo lugar una metalaci3n completa del sustrato de partida, no se detect3 la presencia de un posible heterociclo de 6 eslabones que provendr3a de una supuesta carbolitiaci3n intramolecular 6-*endo-dig*, lo que parec3a indicar que la reacci3n era totalmente regioselectiva. M3s importante a3n, tampoco se obtuvo el correspondiente alcohol derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig, ni el bencil 3ter deuterado en posici3n α .

Alentados por los resultados obtenidos en esta primera prueba, decidimos realizar un estudio para encontrar las condiciones 3ptimas que permitieran llevar a cabo la carbolitiaci3n intramolecular del organol3tico **19a** (Tabla 3.2).

De esta manera observamos que a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ la α -litiaci3n selectiva y posterior carbolitiaci3n intramolecular, ten3an lugar en muy baja proporci3n ($\sim 20\%$ conversi3n) incluso en tiempos de reacci3n largos, lo que indica que la metalaci3n se produce muy lentamente a baja temperatura (Tabla 3.2, entradas 1-3). Con el objetivo de conseguir una α -litiaci3n completa aumentamos la temperatura de la reacci3n hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un tiempo de 60 minutos comprobando que la conversi3n aumentaba hasta el 74%, y demostrando as3 que un aumento de la temperatura favorec3a la α -metalaci3n (entrada 4). Cuando realizamos dos pruebas paralelas de 5 y 60 minutos a una temperatura de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ observamos que el tiempo resulta ser tambi3n un factor clave para la secuencia α -litiaci3n/carbolitiaci3n intramolecular, obteni3ndose conversiones del 56 y del 89%, respectivamente (entradas 5 vs. 6).

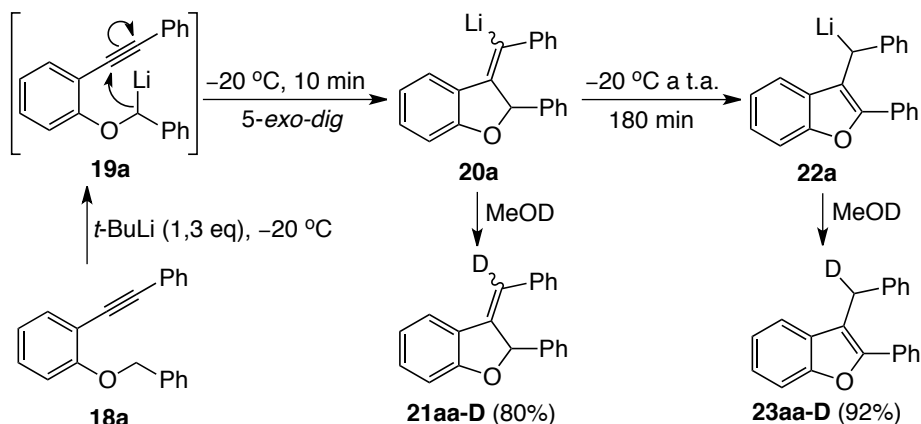
Estas pruebas permiten concluir que la reacción de carbolitiación es más rápida que la α -litiación ya que en ninguna de ellas se detectó la presencia del *o*-(alquinil)fenil α -deuteriobencil éter que provendría de **19a**.

Tabla 3.2


Entrada	T (°C)	t (min)	18a	21aa-D	23aa-D
1	-78	20	100	0	0
2	-78	60	85	15	0
3	-78	90	80	20	0
4	-60	60	26	74	0
5	-45	5	44	56	0
6	-45	60	11	89	0
7	-25	60	6	85	9
8	-25	90	3	24	73
9	-20	20	0	89	11
10	-20	10	0	93	7
11	t.a.	180	0	0	100

En todos los casos se añadió *t*-BuLi (1,3 eq) a una disolución del éter **18a** (0.25 mmol) en THF anhidro (2 mL) que se encontraba a una temperatura T, y permaneció a esta temperatura durante un tiempo t para finalmente añadir unas gotas de MeOD. Los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos en todos los casos. La relación entre los productos **18a/21aa-D/23aa-D** fue determinada mediante el análisis del espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de la reacción y está expresada sobre un total de 100.

Sorprendentemente, cuando la mezcla de reacción alcanzó temperaturas por encima de $-25\text{ }^\circ\text{C}$ se empezó a observar la isomerización del doble enlace en el organolítico intermedio **20a** para generar un nuevo organolítico **22a** con esqueleto de benzo[*b*]furano (entradas 7-8), obteniéndose finalmente mezclas del benzo[*b*]furano deuterado **23aa-D** y del dihidrobenzo[*b*]furano deuterado **21aa-D** como mezcla de isómeros geométricos (Esquema 3.42).



Esquema 3.42

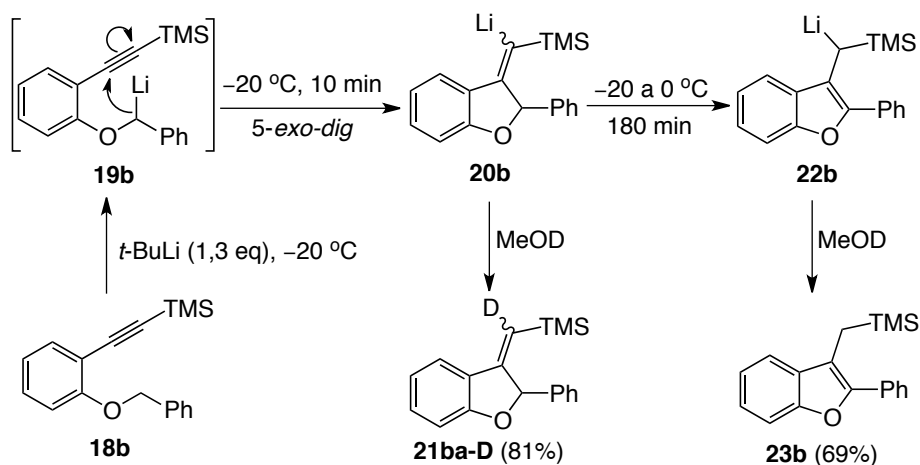
Desafortunadamente, observamos que a la temperatura a la que ha acabado de producirse la metalación y posterior carbolitiación intramolecular, el proceso de isomerización del doble enlace ya ha comenzado, por lo que no es posible obtener selectivamente el dihidrobenzo[*b*]furano **21aa-D**. Finalmente, decidimos tomar como condiciones óptimas para la síntesis del dihidrobenzo[*b*]furano deuterado **21aa-D** la reacción con 1,3 equivalentes de *t*-BuLi en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min (entrada 10). En estas condiciones, en las que la temperatura es relativamente alta y el tiempo muy corto, hay conversión completa y se obtiene tan sólo un 7% del benzo[*b*]furano **23aa-D**. Es preferible este resultado frente a aquel en el que no hay benzo[*b*]furano **23aa-D** pero la conversión no es completa (entrada 6 vs. 10), ya que experimentalmente es más fácil separar mediante cromatografía en columna el producto **23aa-D** de nuestro compuesto de interés, que el éter de partida **18a**.

Por otro lado, determinamos que para obtener como único producto el benzo[*b*]furano **23aa-D** era necesario aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente durante un tiempo de 3 horas (entrada 11).

3.4.1.2. Carbolitiación intramolecular en los éteres **18b-d**

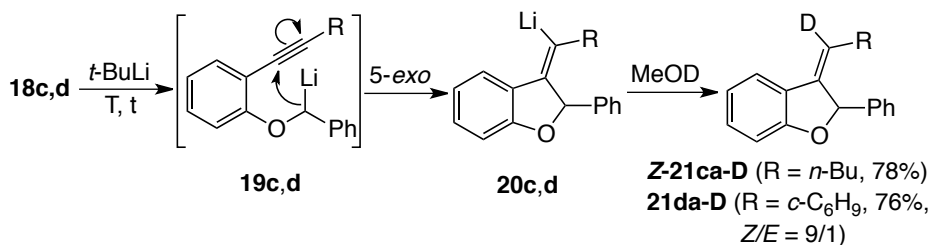
Una vez halladas las condiciones experimentales óptimas para la obtención del 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano **21aa-D**, así como del benzo[*b*]furano **23aa-D**, decidimos comprobar si era posible llevar a cabo una reacción análoga de α -litiación/carbolitiación en los restantes *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18b-d** preparados previamente.

En el caso del éter **18b**, que contiene un grupo trimetilsililo como sustituyente sobre el triple enlace, los resultados obtenidos son muy similares a los del sustrato modelo **18a**, produciéndose de manera regioselectiva una ciclación aniónica intramolecular de tipo 5-*exo-dig*. Así, aplicando las condiciones que habíamos considerado óptimas para el sustrato modelo **18a** [*t*-BuLi (1,3 eq), THF, -20 °C, 10 min], la conversión fue completa y se obtuvo el dihidrobenzo[*b*]furano deuterado **21ba-D** como mezcla 10:1 de los isómeros *Z/E* (además de un ~5% del benzo[*b*]furano **23b** que fue eliminado fácilmente en la purificación cromatográfica). Con el aumento de la temperatura comenzó la isomerización del doble enlace en el organolítico intermedio **20b** para dar el intermedio con esqueleto de benzo[*b*]furano **22b**. Para que esta isomerización fuera completa fue necesario mantener la reacción a 0 °C durante 3 horas, sin embargo, el organolítico **22b** resultó ser inestable en estas condiciones protonándose en el medio de reacción para finalmente dar lugar al benzo[*b*]furano **23b** con un rendimiento del 69% (Esquema 3.43).



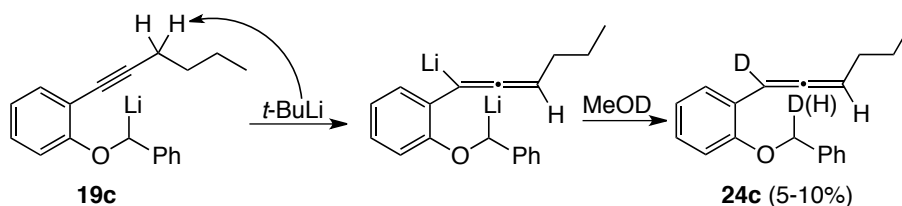
Esquema 3.43

Por otro lado, cuando los *o*-(alquinil)fenil bencil éteres **18c** y **18d** que contienen un sustituyente alquilo (*n*-Bu) y alquenilo (*c*-C₆H₉), respectivamente, fueron tratados con *t*-BuLi en las condiciones óptimas de temperatura y tiempo, tuvo lugar en ambos sustratos una α -litiación seguida de la carbolitiación intramolecular regioselectiva 5-*exo-dig* para dar lugar, tras la deuteriólisis con MeOD, a los correspondientes dihidrobenzo[*b*]furanos deuterados **21ca-D** y **21da-D**, como un único isómero *Z* y como mezcla 9:1 de isómeros *Z/E*, respectivamente (Esquema 3.44).



Esquema 3.44

Para el bencil *o*-(hex-1-ynil)fenil éter **18c** las condiciones óptimas para la obtención del dihidrobenzo[*b*]furano **21ca-D** fueron una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos. En este caso fue necesario un mayor tiempo de reacción ya que la reacción es más lenta que para los éteres **18a** y **18b**. Además, con este sustrato no se produjo la isomerización del doble enlace en el organolítico intermedio **20c** hasta el correspondiente benzo[*b*]furano al aumentar la temperatura, sino que éste descompuso. Cabe también mencionar que con este éter **18c** tuvo lugar la formación, aunque en baja proporción ($\sim 5\text{-}10\%$), de un subproducto de tipo aleno, **24c**, que pudo ser separado mediante cromatografía en columna del producto de interés **21ca-D**. Este producto **24c** podría provenir de la desprotonación de la posición propargílica debido al exceso de *t*-BuLi presente en el medio, lo que inhibiría una posterior carbolitiación intramolecular. El producto obtenido **24c** presentaba dos átomos de deuterio en su estructura, lo que avalaría la propuesta planteada (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

Para el éter **18d**, que contiene un sustituyente 1-ciclohexenilo sobre el triple enlace, las condiciones óptimas para la obtención del correspondiente dihidrobenzo[*b*]furano **21da-D** resultaron ser una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos. En este caso, el organolítico intermedio **20d** tampoco experimentó la isomerización del doble enlace al aumentar la temperatura, sino que dio lugar a descomposición. Dado que este sustrato no posee hidrógenos en la posición propargílica no puede tener lugar la formación de ningún subproducto de tipo aleno.

Como resumen de este apartado podemos concluir que la α -litiación y posterior carbolitiación intramolecular de los *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18a-d** transcurre de manera regioselectiva en todos los casos mediante una ciclación *5-exo-dig* dando lugar, tras la deuteriólisis, a los 2,3-dihidrobenczo[*b*]furanos **21-D** con buenos rendimientos. En el caso de los éteres que contienen el triple enlace sustituido con los grupos Ph o TMS, los cuales son capaces de estabilizar la carga negativa en la posición adyacente, es posible obtener además los benzo[*b*]furanos **23aa-D** y **23b**, respectivamente, mediante un simple aumento de la temperatura.

3.4.2. Estereoquímica de la carbolitiación: adición *sin* vs. adición *anti*

Como ya se ha comentado en los antecedentes bibliográficos del presente *Capítulo*, las carbolitiaciones intramoleculares de tipo *5-exo-dig* de organolíticos acetilénicos transcurren normalmente mediante una adición *sin* al triple enlace.¹⁹² Aunque no es habitual, se han descrito en la bibliografía ciertos casos puntuales de alquínos heterosustituídos en la posición terminal, o bien en la posición propargílica distal, que son capaces de experimentar una carbolitiación intramolecular de tipo *5-exo-dig* mediante una adición *anti* al triple enlace. Como ya se comentó, este comportamiento se debe a la coordinación del átomo de litio con uno o varios de los heteroátomos presentes en la molécula durante la etapa de ciclación del organolítico intermedio.

Cuando comenzamos nuestro estudio sobre la reacción de carbolitiación intramolecular en los *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18** observamos que cuando el sustituyente del triple enlace era un grupo *n*-Bu se obtenía, en las condiciones óptimas de reacción, el dihidrobenczo[*b*]furano **21ca** como un único isómero geométrico *Z* (Tabla 3.3, entrada 2). Es conocido que los vinillitios alquilsustituídos son configuracionalmente estables,^{164c} así que este resultado fue totalmente inesperado, y nos llevó a pensar que la reacción de carbolitiación podía transcurrir mediante una adición *anti* al triple enlace. Esta propuesta fue corroborada además con otra reacción a baja temperatura en la que, a pesar de haber tan sólo un 34% de conversión, tampoco se detectó la presencia del isómero *E*, que provendría de una adición *sin* (entrada 1).

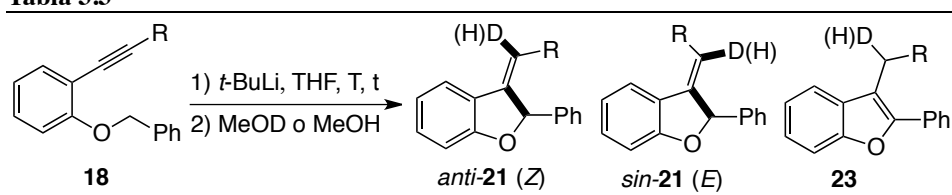
Posteriormente observamos que con los éteres **18a** y **18b**, que contienen el grupo Ph y el grupo TMS como sustituyentes del triple enlace, respectivamente, se obtenían mezclas de los isómeros *Z/E* de los correspondientes dihidrobenczofuranos **21aa-D** (2/1) y **21ba-D** (10/1) en las que el isómero *Z*, que

¹⁹² Ver Capítulo 3, apartado 3.1.1.2, sección B, p. 120–130.

proviene de una adición formal *anti*, era el mayoritario. De acuerdo con la bibliografía este hecho podría atribuirse a una adición inicial *sin* y una posterior isomerización *cis-trans* favorecida por la capacidad de estos sustituyentes de estabilizar la carga negativa.^{164c}

Sin embargo, considerando los resultados obtenidos para el éter **18c** (R = *n*-Bu), decidimos llevar a cabo un análisis de la evolución de la relación de isómeros *Z/E* (*Z* proviene de una adición *anti* y *E* proviene de una adición *sin*) en los dihidrobenzo[*b*]furanos **21a**, **21b** y **21d**, a medida que variaba la temperatura de la reacción (Tabla 3.3, entradas 3-12).

Tabla 3.3



Entrada	Éter	R	T (°C)	t (min)	18	<i>anti</i> - 21	<i>sin</i> - 21	23
1 ^a	18c	<i>n</i> -Bu	-45	5	62	34	0	-
2 ^a	18c	<i>n</i> -Bu	-10	40	0	93	0	-
3	18a	Ph	-78	60	85	12	3	0
4	18a	Ph	-60	60	26	55	19	0
5	18a	Ph	-45	60	11	60	29	0
6	18a	Ph	-25	90	3	18	6	73
7	18a	Ph	-20	20	0	61	29	11
8	18a	Ph	-20	10	0	63	31	6
9	18b	TMS	-45	5	69	31	0	0
10	18b	TMS	-20	10	0	82	8	10
11	18d	<i>c</i> -C ₆ H ₉	-45	5	39	55	6	-
12	18d	<i>c</i> -C ₆ H ₉	-20	40	0	90	10	-

La configuración de los dobles enlaces en los productos **21** fue determinada mediante experimentos NOESY de los correspondientes productos no deuterados **21-H**. La relación entre los productos **18/anti-21/sin-21/23** fue determinada mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción y está expresada sobre un total de 100. ^aEn estas reacciones se obtuvo además un 4 y un 7% del aleno **24c**, respectivamente.

Como se puede observar en la Tabla 3.3, en las condiciones óptimas para la síntesis del dihidrobenzo[*b*]furano **21aa** (R = Ph) la relación de los isómeros *Z-anti/E-sin* fue de 2:1 (entrada 8). Sin embargo, según iba disminuyendo la temperatura de la reacción se comprobó que la proporción del isómero *Z-anti*

frente al *E-sin* aumentaba hasta que, a -78 °C donde la conversión es de tan sólo un 15%, la relación *Z-anti/E-sin* era de 4:1 (entradas 3-8). Adicionalmente, el dihidrobenzo[*b*]furano **21ba** (R = TMS) se obtuvo como una mezcla 10:1 de los isómeros *Z-anti/E-sin* en las condiciones óptimas (entrada 10), mientras que a una temperatura inferior el único producto formado fue el isómero *Z*, que proviene de una adición formal *anti* al triple enlace (entrada 9). El hecho de que la proporción de isómero *Z-anti* frente a *E-sin* vaya disminuyendo con la temperatura y no al revés parece indicar que la carbolitiación transcurre de manera estereoselectiva a través de una adición inicial *anti* al triple enlace, y que con el aumento de la temperatura se produce una posterior isomerización *cis-trans* que conlleva la obtención de los correspondientes dihidrobenzo[*b*]furanos **21aa** y **21ba** como mezclas *Z/E*.

Finalmente, cuando la reacción de α -litiación/carbolitiación se llevó a cabo con el éter **18d**, que contiene un sustituyente 1-ciclohexenilo sobre el triple enlace, se obtuvo el dihidrobenzo[*b*]furano **21da** como mezcla 9:1 de isómeros *Z-anti/E-sin* (entradas 13-14). El hecho de que no se obtenga como un único isómero *Z*, que provendría de una adición *anti*, podría deberse a la existencia de un doble enlace adicional conjugado con el doble enlace exocíclico que se forma durante la reacción de carbolitiación, lo que permitiría cierta estabilización de la carga negativa en el organolítico intermedio **20d**, al igual que sucede con el grupo Ph. En este caso, la relación de isómeros geométricos apenas se modificó con la disminución de la temperatura .

Como resumen de este apartado podemos concluir que la α -litiación y posterior carbolitiación intramolecular de los *o*-(alquinil)fenil bencil éteres **18a-d** transcurre de manera estereoselectiva a través de una adición *anti* al triple enlace. Queda demostrado que el sustituyente terminal del triple enlace ejerce una gran influencia en la estereoquímica del producto final ya que, en los casos en los que estos sustituyentes son grupos capaces de estabilizar la carga negativa, se produce una isomerización *cis/trans* posterior a la carbolitiación que da lugar a mezclas variables de isómeros geométricos en los dihidrobenzo[*b*]furanos finales **21aa**, **21ba** y **21da**. Por el contrario, con un sustituyente alquílico, como en el caso del éter **18c**, el correspondiente dihidrobenzo[*b*]furano **21ca** se obtiene como un único isómero *Z* proveniente de la adición *anti* al triple enlace. Cabe destacar que hasta la fecha de realización de esta *Tesis*, no se había descrito ningún ejemplo de carbolitiación intramolecular de tipo *5-exo-dig* que transcurriera con estereoquímica *anti* en sustratos que no contengan un triple enlace heterosustituido o con heteroátomos en la posición propargílica distal.

3.5. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANO FUNCIONALIZADOS **21** Y **23**

Para tratar de demostrar la utilidad sintética de esta nueva reacción de carbolitiación se llevó a cabo la funcionalización de los organolíticos intermedios **20** y **22** con una variedad de reactivos electrofílicos. Comenzamos nuestro estudio evaluando la reactividad del organolítico **20a** (Tabla 3.4).

Tabla 3.4

Entrada	E ⁺	Producto	r.d. ^a	Rto ^b (%)	
1	I ₂		21ab	1,5:1	86
2	Me ₃ SiCl		21ac	2:1	84
3	Me ₃ SnCl		21ad	1,2:1	80

^aLa r.d. ha sido calculada mediante el análisis del ¹H RMN del crudo de la reacción sin que fuera posible la asignación *Z/E* correspondiente. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida **18a**.

Como se puede observar en la Tabla 3.4, inicialmente se hizo reaccionar el organolítico **20a** con yodo lo que dio lugar al correspondiente 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano yodado **21ab** como mezcla de isómeros geométricos con buen rendimiento (entrada 1). Del mismo modo, el uso de TMSCl o Bu₃SnCl como reactivos electrofílicos resultó en la formación del silano **21ac** y del estannano **21ad**, también como distintas mezclas *Z/E* con buenos rendimientos (entradas 2 y 3). Las distintas proporciones de isómeros geométricos *Z/E* obtenidas para los dihidrobenzo[*b*]furanos funcionalizados **21aa-21ad** implican que la estereoquímica del producto final de la carbolitiación intramolecular viene determinada no sólo por el sustituyente del triple enlace, sino también por el reactivo electrofílico utilizado en la reacción, debido probablemente a la inestabilidad configuracional del organolítico intermedio **20a**.

De manera análoga se evaluó la reactividad del resto de organolíticos intermedios **20b-d** frente a distintos reactivos electrofílicos (Tabla 3.5). Como era de esperar, considerando de nuevo su inestabilidad configuracional, los dihidrobenzo[*b*]furanos **21bb** (R = TMS), funcionalizado con yodo, y **21db** (R = *c*-C₆H₉), funcionalizado por reacción con acetona, fueron aislados como mezclas de sus isómeros geométricos *Z/E*, siendo el isómero proveniente de una adición *anti* el mayoritario sólo en el primer caso (entradas 2 y 6).

Tabla 3.5

Ent.	Éter	R	E ⁺	Producto	<i>anti/sin</i> ^a	Rto ^b (%)	
1	18b	TMS	MeOH		21ba-H	10:1	77
2	18b	TMS	I ₂		21bb	2,6:1	79
3	18c	<i>n</i> -Bu	MeOH		21ca-H	1:0	83
4	18c	<i>n</i> -Bu	(4-ClC ₆ H ₄)CHO		21cb	1:0 r.d. = 1:1	71
5	18d	<i>c</i> -C ₆ H ₉	MeOH		21da-H	9:1	78
6	18d	<i>c</i> -C ₆ H ₉	Me ₂ CO		21db	1:1	70

^aLa relación diastereoisomérica ha sido determinada mediante el análisis del ¹H RMN del crudo de la reacción y la asignación de los isómeros *anti/sin* mediante experimentos NOESY. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter de partida **18**.

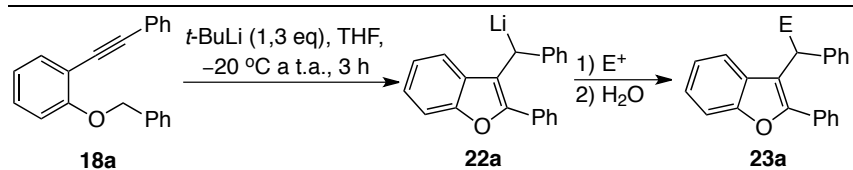
En el caso del producto **21cb** (R = *n*-Bu), únicamente se obtuvieron los dos isómeros *E* correspondientes a una adición *anti* al triple enlace, pero, dado que el reactivo electrofílico utilizado es *p*-clorobenzaldehído, se genera un nuevo centro estereogénico adicional, por lo que el dihidrobenzo[*b*]furano final se obtuvo como mezcla 1:1 de los correspondientes diastereoisómeros (entrada 4).

Los productos **21-H** fueron sintetizados con el objetivo de poder asignar, mediante experimentos NOESY, la configuración del doble enlace exocíclico en los dihidrobenzo[*b*]furanos deuterados obtenidos en los diferentes estudios realizados y, lógicamente, tienen la misma estereoquímica y su rendimiento es similar al de los productos **21-D** (entradas 1, 3 y 5).

Adicionalmente, también se evaluó la reactividad del organolítico intermedio con esqueleto de benzo[*b*]furano **22a**, que proviene de la isomerización del doble enlace en el intermedio **20a** al aumentar la temperatura, frente una variedad de reactivos electrofílicos (Tabla 3.6). De esta manera, se obtuvieron los benzo[*b*]furanos 2,3-disustituidos **23ab-ai** con rendimientos que van de moderados a buenos.

Como se puede observar en la Tabla 3.6, cuando se hizo reaccionar el organolítico **22a** con bromuro de alilo se obtuvo el correspondiente benzo[*b*]furano **23ab** con un rendimiento del 85% (entrada 1). Por otro lado, la adición de distintos compuestos carbonílicos, tanto cetonas como aldehídos, dio lugar a los correspondientes alcoholes **23ac**, **23ad** y **23ae** con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos. Los productos **23ad** y **23ae**, que provienen de la adición de aldehídos, se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros (entradas 2-4). Del mismo modo, el uso de cloroformiato de etilo como reactivo electrofílico resultó en la formación del éster **23af** con un rendimiento del 60% (entrada 5). Además, también fue posible la síntesis del silano **23ag**, del sulfuro **23ah** y de la amida **23ai**, mediante la reacción del organolítico **22a** con TMSCl, (*p*-TolS)₂ y PhNCO, respectivamente (entradas 6-8).

Así pues, podemos concluir que hemos puesto a punto una nueva metodología eficaz para la síntesis de los 2-fenil-3-metilen-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **21** funcionalizados sobre el doble enlace exocíclico y de los 2-fenil-3-bencilbenzo[*b*]furanos **23** funcionalizados en la posición bencílica, a partir de los *o*-(alquínil)fenil éteres **18**, con buenos rendimientos. Adicionalmente, se ha preparado el 3-trimetilsililmetilbenzo[*b*]furano **23b** a partir del *o*-(alquínil)fenil éter **18b**, aunque no ha sido posible una posterior funcionalización del mismo.

Tabla 3.6


Entrada	E ⁺	Producto	Rto ^a (%)
1	CH ₂ =CHCH ₂ Br		23ab 85
2	Me ₂ CO		23ac 82
3	PhCHO		23ad^b 70
4	(4-ClC ₆ H ₄)CHO		23ae^c 58
5	ClCO ₂ Et		23af 60
6	Me ₃ SiCl		23ag 72
7	(<i>p</i> -TolS) ₂		23ah 78
8	PhNCO		23ai 55

^aRendimiento del producto aislado referido al éter de partida **18a**. ^br.d. = 2:1. ^cr.d. = 5:1.

3.6. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 3* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha demostrado que la secuencia α -litiación/carbolitiación intramolecular en los *o*-(alquínil)fenil bencil éteres **18a-d** es una reacción eficaz para la síntesis de los 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **21** y de los benzo[*b*]furanos **23** sustituidos en las posiciones 2 y 3.

- Hemos probado, además, que la reacción de carbolitiación intramolecular en los *o*-(alquínil)fenil α -litiobencil éteres intermedios **19a-d** procede selectivamente mediante una ciclación *5-exo-dig* dando lugar a heterociclos oxigenados de 5 eslabones, los cuales contienen un doble enlace exocíclico susceptible de ser funcionalizado posteriormente.

- Adicionalmente, se ha demostrado que dicha ciclación tiene lugar de manera estereoselectiva mediante una adición *anti* al triple enlace. El sustituyente del triple enlace ejerce una gran influencia en la estereoquímica del producto final ya que, en los casos en los que estos sustituyentes son grupos capaces de estabilizar la carga negativa (R = Ph, TMS o *c*-C₆H₉), se produce una isomerización *cis/trans* posterior que da lugar a mezclas de isómeros en los dihidrobenzo[*b*]furanos finales **21**. Sin embargo, cuando el sustituyente del alquino es un grupo *n*-Bu, dicha isomerización no tiene lugar y se obtienen únicamente los isómeros geométricos *E* de los dihidrobenzo[*b*]furanos **21d**, los cuales provienen de una adición *anti*.

- Se han sintetizado una serie de 2-fenil-3-metilen-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **21a-d** funcionalizados sobre el doble enlace exocíclico, mediante la reacción de los intermedios organolíticos **20a-d** con una variedad de electrófilos, obteniéndose buenos rendimientos en todos los casos.

- Se ha hecho reaccionar el intermedio organolítico **22a** con distintos reactivos electrofílicos, obteniéndose los 2-fenil-3-bencilbenzo[*b*]furanos **23a**, funcionalizados adicionalmente en la posición bencílica, con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos.

- Se ha preparado también el 3-trimetilsililmetilbenzo[*b*]furano **23b** a partir del *o*-(alquínil)fenil éter **18b**, aunque no ha sido posible su funcionalización.

CAPÍTULO 4. REACCIONES DE DILITIACIÓN EN ARIL BENCIL ÉTERES: α -LITIOBENCILOXILO COMO NUEVO GRUPO DIRECTOR. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS

4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

A continuación se van a tratar algunos de los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación realizado en este *Capítulo*. Inicialmente, se describirá en qué consisten las reacciones de *orto*-litiación. A continuación, la discusión se centrará en aquellos grupos funcionales capaces de dirigir la metalación hacia la posición *orto* en un anillo aromático y su clasificación. Por último, se recogerán algunas de las rutas sintéticas para la obtención de heterociclos a partir de dianiones.

4.1.1. Reacciones de *orto*-litiación¹⁹³

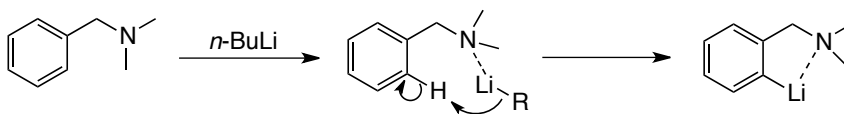
Como ya se ha descrito brevemente en el apartado 2.1.2. de los *Antecedentes Generales*, las reacciones de *orto*-metalación dirigida (DoM: *directed ortho-metalations*) son aquellas en las que se produce la metalación directa de un anillo aromático en una posición adyacente a un grupo funcional que contiene algún heteroátomo. Los grupos funcionales capaces de interaccionar con el reactivo organometálico y dirigir la metalación hacia la posición *orto* se denominan grupos directores (DMG: *directed metalating groups*) y se emplean para introducir sustituyentes de forma regioselectiva en anillos aromáticos. De esta manera se pueden distinguir tres tipos de sustituyentes activantes:

- *Sustituyentes con influencia coordinativa*

Hace referencia a aquellos sustituyentes que son capaces de coordinarse al átomo de litio favoreciendo así la aproximación del reactivo organolítico al protón que se encuentra en posición *orto* y, por lo tanto, facilitando la reacción

¹⁹³Ver referencia 3(a) p. 28–72.

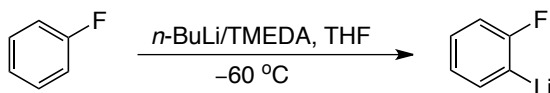
de desprotonación. Un ejemplo de este tipo es la reacción de *orto*-litiación de la *N,N*-dimetilbencilamina con *n*-BuLi.¹⁹⁴ Esta amina, cuyos protones aromáticos no son más ácidos que los del benceno, se desprotona regioselectivamente en la posición *orto* mucho más rápido que éste, debido únicamente a la coordinación N-Li (Esquema 4.1).



Esquema 4.1

o *Sustituyentes con influencia inductiva*

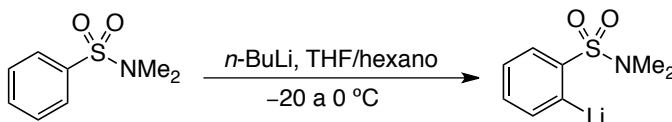
Este tipo de sustituyentes ejercen su influencia a través de un efecto inductivo electrón-atractor aumentando la acidez de los protones que se encuentran en la posición *orto* en un anillo aromático, lo que hace que la reacción de litiación pueda ser regioespecífica. La acidez es el único factor que explica la *orto*-litiación dirigida cuando la coordinación al heteroátomo es electrónica o geoméricamente imposible. Por ejemplo, el fluorobenceno se lita únicamente en la posición *orto* con *n*-BuLi/TMEDA a temperaturas inferiores a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 4.2).¹⁹⁵



Esquema 4.2

o *Sustituyentes con influencia coordinativa e inductiva*

Existen ciertos sustituyentes que ejercen ambos efectos de manera simultánea. Este doble efecto puede observarse en las sulfonamidas, las cuales además de aumentar la acidez del protón en posición *orto* por efecto inductivo, son capaces de coordinarse también al reactivo organolítico (Esquema 4.3).¹⁹⁶



Esquema 4.3

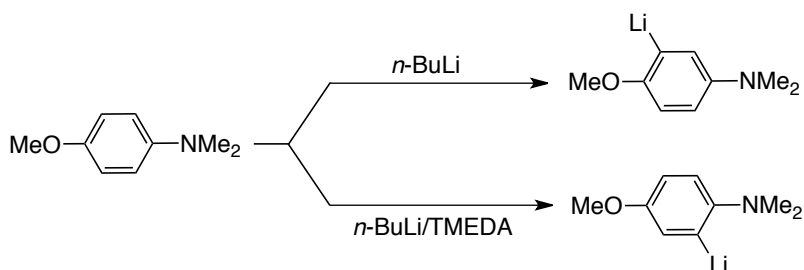
¹⁹⁴(a) F. N. Jones, R. Vaulx, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3461. (b) K. P. Klein, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1479.

¹⁹⁵H. Gilman, T. S. Soddy, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1715.

¹⁹⁶H. Watanabe, R. A. Schwarz, C. R. Hauser, J. Lewis, D. W. Slocum, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1543.

Como hemos visto hasta ahora, la regioselectividad y la facilidad con las que tiene lugar la reacción de *orto*-litiación dependen de la coordinación entre el grupo director y el reactivo organolítico, de la acidez del protón a abstraer, así como también de los impedimentos estéricos del sustrato.

Sin embargo, la importancia relativa de la coordinación y la acidez puede depender, además, de la base empleada en la litiación. Una vez que un alquil litio como el *n*-BuLi se coordina a TMEDA o THF, su tendencia a ser dirigido por coordinación disminuye y la acidez se vuelve el factor dominante. El siguiente ejemplo ilustra perfectamente este efecto: en ausencia de TMEDA la desprotonación tiene lugar en *orto* al grupo amino, mientras que con *n*-BuLi/TMEDA la desprotonación ocurre en *orto* al sustituyente más electronegativo, es decir, al grupo metoxilo (Esquema 4.4).¹⁹⁷



Esquema 4.4

En resumen, los mejores grupos directores son aquellos capaces de coordinarse eficazmente al átomo de litio y que también aumenten la acidez del protón en *orto*. Esta naturaleza anfótera, presente en ciertos sustituyentes activantes, favorece una desprotonación rápida y eficiente de la posición *orto* en un anillo aromático.

4.1.1.1. Clasificación de los grupos directores¹⁹⁸

En el año 1990 Snieckus hizo una clasificación de los grupos directores en función de su habilidad para dirigir la *orto*-litiación (Esquema 4.5).¹⁹⁹ En ella se especifican, además, las condiciones de reacción requeridas, según el tipo de sustituyente, para llevar a cabo la metalación en posición *orto*.

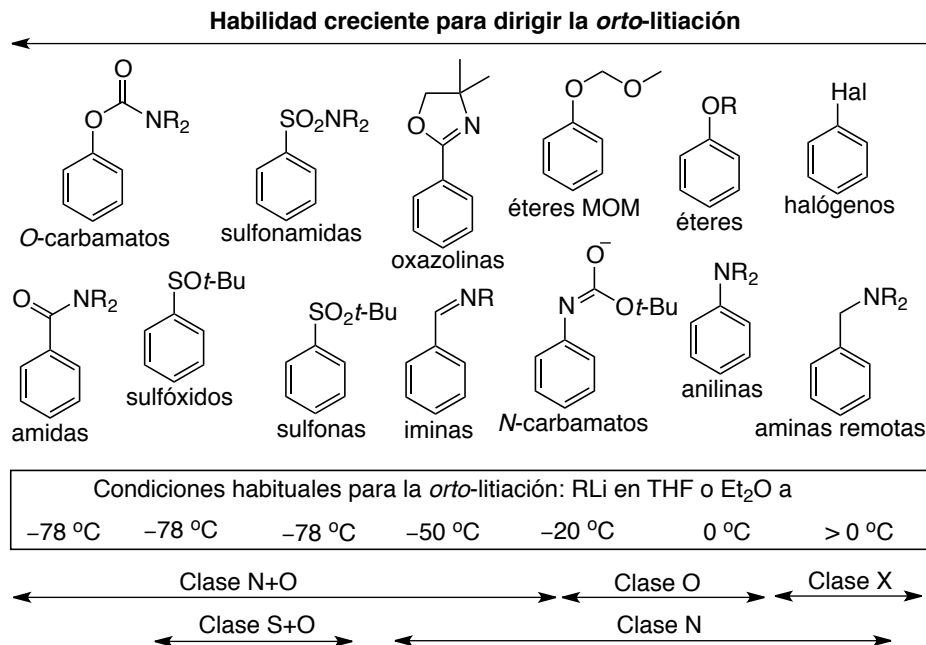
Dada la gran variedad de grupos directores existentes, la discusión se centrará únicamente en los más importantes dentro de cada una de las clases y, especialmente, en aquellos sustituyentes activantes más relacionados con el

¹⁹⁷D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653.

¹⁹⁸Ver referencia 3(a) p. 34–59.

¹⁹⁹V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

grupo α -litiobenciloxilo que es el que se ha estudiado en profundidad en el presente trabajo, es decir, en la clase O.



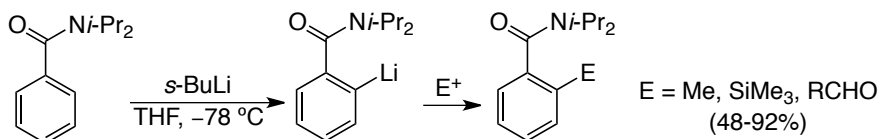
Esquema 4.5

A. Clase N+O

Esta clase comprende los grupos directores con funciones derivadas de ácidos carboxílicos que contienen nitrógeno y oxígeno, como son amidas secundarias y terciarias, oxazolinas y carbamatos. Su gran capacidad directora e importancia radica en su naturaleza anfótera, ya que son grupos funcionales con un heteroátomo básico y, además, muchos de ellos son grupos fuertemente electrón-atractores capaces de acidificar los protones del anillo. Otra ventaja de estos sustituyentes es que pueden sufrir múltiples transformaciones posteriores, lo que les hace muy útiles sintéticamente. Su mayor desventaja es que todos ellos contienen un carbono carbonílico (o equivalente) susceptible de sufrir un ataque por parte del reactivo organolítico, por lo que habitualmente es necesario que se encuentren estéricamente impedidos para evitar este ataque, sin embargo esto puede dificultar su posterior eliminación.

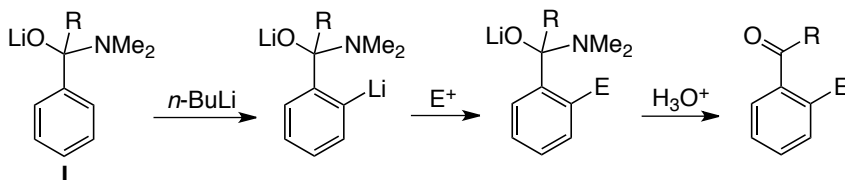
Las amidas terciarias, como la *N,N*-diisopropilbenzamida, pueden ser efectivamente *orto*-litiadas con un equivalente de *n*-BuLi o *s*-BuLi en THF a

-78 °C (Esquema 4.6).²⁰⁰ Sin embargo, con la *N,N*-dietilbenzamida o la *N,N*-dimetilbenzamida es necesaria la adición de TMEDA²⁰¹ o bien mantener baja la temperatura,²⁰² respectivamente, para evitar un posterior ataque del organolítico intermedio al carbono carbonílico de la amida de partida.



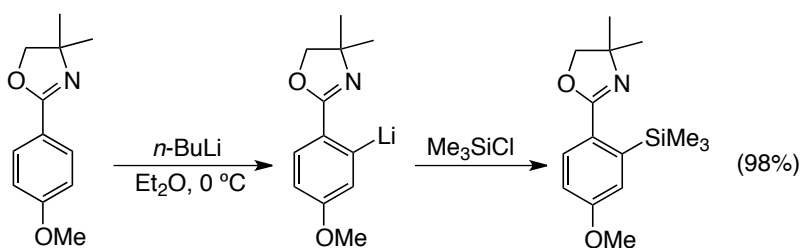
Esquema 4.6

Cabe mencionar que las *N,N*-dimetilbenzamidias pueden ser utilizadas como grupos directores incluso en las condiciones en las que se produce el ataque del alquil-litio al carbono carbonílico, ya que el α -aminoalcóxido formado **I** es también capaz de dirigir la litiación hacia la posición *orto* (Esquema 4.7).²⁰³ Asimismo, las amidias secundarias experimentan la reacción de *orto*-litiación con dos equivalentes de organolítico.²⁰⁴



Esquema 4.7

Adicionalmente, las aril oxazolinias pueden ser *orto*-litiadas con *n*-BuLi y, además, son resistentes a un posible ataque nucleofílico (Esquema 4.8).²⁰⁵



Esquema 4.8

²⁰⁰P. Bowles, J. Clayden, M. Helliwell, C. McCarthy, M. Tomkinson, N. Westlund, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2607.

²⁰¹P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1823.

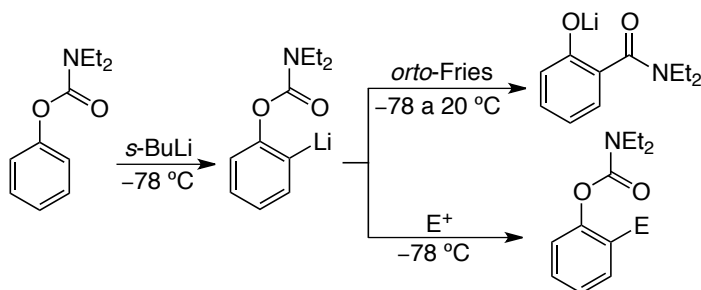
²⁰²G. E. Keck, T. T. Wager, J. F. D. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5176.

²⁰³L. Christiaens, A. Luxen, M. Evers, P. Thibaut, M. Mbuyi, A. Welter, *Chem. Script.* **1984**, 24, 178.

²⁰⁴(a) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 853. (b) A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 493.

²⁰⁵H. Butenschön, M. Winkler, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 388.

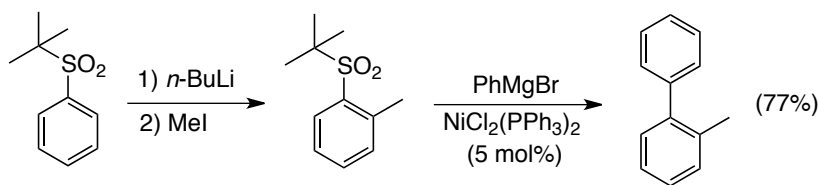
Por otro lado, los *N,N*-dialquilcarbamatos de *O*-arilo son los compuestos más fáciles de *orto*-litiar de esta clase, aunque son difíciles de hidrolizar ya que requieren condiciones básicas vigorosas. Los *N,N*-dimetilcarbamatos de *O*-arilo son inestables una vez litiados, produciéndose un reagrupamiento aniónico de tipo *orto*-Fries. Sin embargo, este reagrupamiento se puede inhibir totalmente en los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo con un control exhaustivo de la temperatura (Esquema 4.9).²⁰⁶



Esquema 4.9

B. Clase S+O

Dentro de esta clase se encuentran englobadas las sulfonas y las sulfonamidas, que son grupos directores igualmente potentes y con la ventaja de que no pueden experimentar un ataque nucleofílico al átomo de azufre. Sin embargo, son menos útiles que los anteriores debido a sus limitadas aplicaciones sintéticas, entre las que se incluye, por ejemplo, su sustitución con magnesianos catalizada por complejos de Ni (Esquema 4.10).²⁰⁷



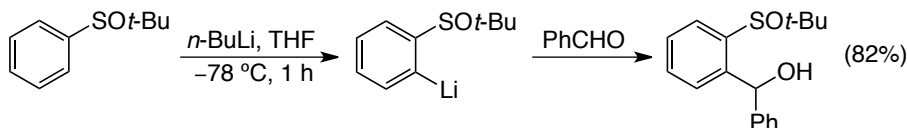
Esquema 4.10

En el caso de los sulfóxidos, el débil efecto inductivo del azufre se ve aumentado y el átomo de oxígeno introduce el efecto coordinativo en la molécula, por lo que, al contrario que los sulfuros, los sulfóxidos son grupos directores potentes tanto para la *orto* como para la α -litiación. La *orto*-litiación

²⁰⁶ (a) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935. (b) E. J. Griffen, D. G. Roe, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1484. (c) B. A. Chauder, A. V. Kalinin, V. Snieckus, *Synthesis* **2001**, 140. (d) K. Groom, S. M. S. Hussain, J. Morin, C. Nilewski, T. Rantanen, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2378.

²⁰⁷ (a) M. Iwao, T. Iihama, K. K. Mahalanabis, H. Perrier, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24. (b) J. Clayden, J. J. A. Cooney, M. Julia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 7.

es posible en arilsulfóxidos que no contengan protones en α , pero dado que existe la posibilidad de un ataque nucleofílico al átomo de azufre, estas reacciones se llevan a cabo con bases como la LDA. Sin embargo, los aril *t*-butilsulfóxidos, debido a su impedimento estérico, minimizan este problema, y pueden ser metalados con *n*-BuLi (Esquema 4.11).²⁰⁸



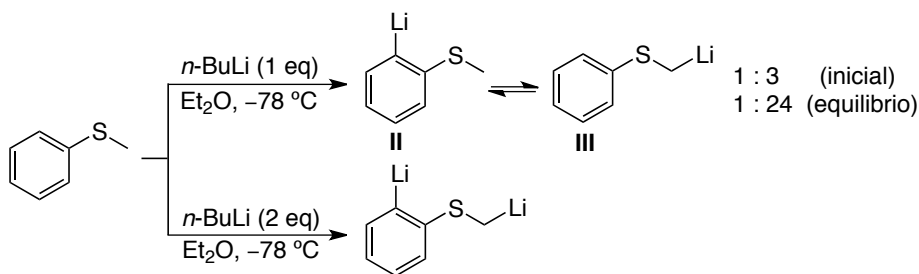
Esquema 4.11

Cabe también destacar que más recientemente Snieckus y col. han descrito un nuevo grupo director perteneciente a esta clase, el *O*-sulfamato.²⁰⁹

C. Clase S

Dentro de esta clase se encuentran los sulfuros, los cuales son grupos directores mucho menos potentes que los anteriores, ya que su capacidad *orto*-directora se debe únicamente al débil efecto inductivo ejercido por el átomo de azufre.

Así, por ejemplo, en el caso del tioanisol su tratamiento con *n*-BuLi (1 eq) conduce a una mezcla de las especies **II** y **III** (*orto* y α -litiadas), aunque con el tiempo se produce una isomerización hacia la especie **III**, litiada únicamente en posición α (Esquema 4.12).²¹⁰ Sin embargo, cuando se trata el tioanisol con dos equivalentes de *n*-BuLi tiene lugar una dilitiación completa en ambas posiciones, lo que parece indicar que el sustituyente SCH_2Li constituye un grupo director de la *orto*-metalación por sí mismo.²¹¹



Esquema 4.12

²⁰⁸C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2625.

²⁰⁹T. K. Macklin, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2519.

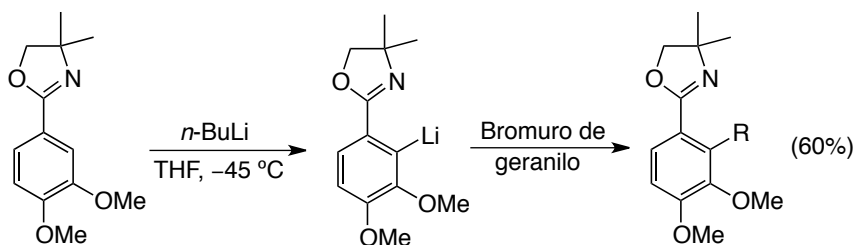
²¹⁰D. A. Shirley, B. J. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1969**, 16, 1.

²¹¹S. Cabiddu, C. Floris, S. Melis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4625.

D. Clase O

Este tipo de grupos directores son más débiles que la clase S+O con respecto a su habilidad para dirigir la *orto*-litiación, pero los sustituyentes que contienen únicamente oxígeno como los éteres, acetales o carboxilatos resultan de alto valor sintético. Normalmente dirigen la metalación más lentamente o a mayores temperaturas, pero en la mayoría de los casos tienen la ventaja de que no pueden ser atacados por el reactivo organolítico, por lo que no son necesarias características estructurales especiales. Dentro de esta clase, los mejores grupos directores son aquellos en los que el átomo de oxígeno está directamente unido al anillo acidificando inductivamente los protones cercanos, y también aquellos que contienen un segundo átomo de oxígeno capaz de coordinarse al reactivo organolítico, como los acetales.

Los alquil aril éteres son compuestos muy utilizados en reacciones con organolíticos. Un sólo grupo metoxilo en un anillo aromático es un grupo director relativamente débil,¹⁹⁷ pero su pequeño tamaño hace que funcione muy bien a la hora de dirigir la litiación hacia una de las posiciones *orto* de otro grupo director más fuerte (Esquema 4.13).²¹² Por otro lado, se ha comprobado que la estabilidad del anisol *orto*-litiado es superior a la del *para*-litiado mediante la medida del calor relativo de protonación con *s*-BuOH.²¹³



Esquema 4.13

Particularmente útil en síntesis resulta la colocación de dos grupos metoxilo en posición meta en un anillo aromático.²¹⁴ Por ejemplo, la litiación y posterior carboxilación del 1,3-dimetoxibenceno es un paso clave en la síntesis del antibiótico meticilina **IV** (Esquema 4.14).²¹⁵ Adicionalmente se ha comprobado que el 1,3,5-trimetoxibenceno puede ser litiado dos veces, pero no tres, con un exceso de *n*-BuLi.²¹⁶

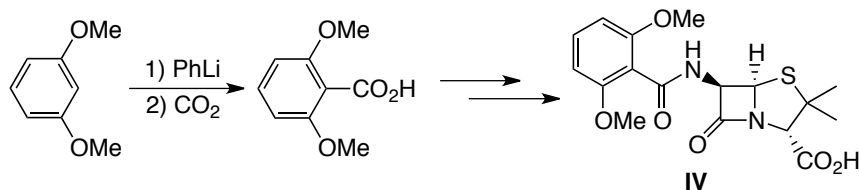
²¹²J. Nakano, K. Uchida, Y. Fujimoto, *Heterocycles* **1989**, 29, 427.

²¹³G. W. Klumpp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, 105, 1.

²¹⁴D. A. Shirley, J. P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 11, 217.

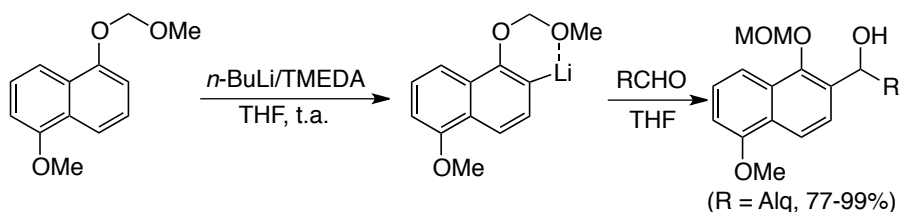
²¹⁵F. Totter, P. Rittmeyer, *Organometallics in Synthesis*; Wiley: New York, 1994; p. 167–194.

²¹⁶S. Cabiddu, L. Contini, C. Fattuoni, C. Floris, G. Gelli, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9279.



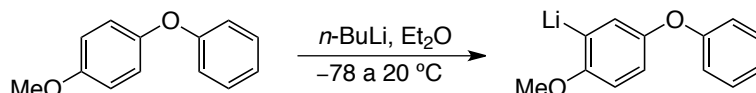
Esquema 4.14

La litiación de fenoles protegidos como acetales implica la existencia de una coordinación adicional por parte del segundo átomo de oxígeno, lo que facilita en gran medida la *orto*-litiación, y hace que el sustituyente MOM se encuentre por encima del grupo MeO en cuanto a su habilidad para dirigir la *orto*-metalación (Esquema 4.15).²¹⁷



Esquema 4.15

Los éteres aromáticos son grupos directores normalmente más débiles que los alquil éteres como demuestra la litiación selectiva del 4-fenoxianisol en posición *orto* con respecto al metoxilo (Esquema 4.16).²¹⁸ Por otro lado, los diaril éteres pueden ser litiados en uno o ambos anillos aromáticos, dependiendo de la cantidad de reactivo organolítico empleada.²¹⁹



Esquema 4.16

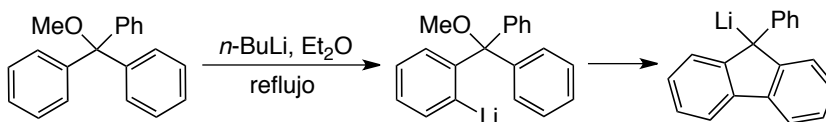
Al contrario que las aminas bencílicas, los éteres bencílicos experimentan la litiación en posición α y con el aumento de la temperatura sufren el reagrupamiento [1,2] de Wittig, por lo que no resultan útiles como grupos directores.⁷⁰ Sin embargo, en ausencia de protones bencílicos la *orto*-litiación puede tener lugar, como sucede con el metoxi(trifenil)metano cuyo intermedio *orto*-litiado experimenta una adición a un segundo anillo aromático con

²¹⁷T. Kamikawa, I. Kubo, *Synthesis* **1986**, 431.

²¹⁸W. Langham, R. Q. Brewster, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 545.

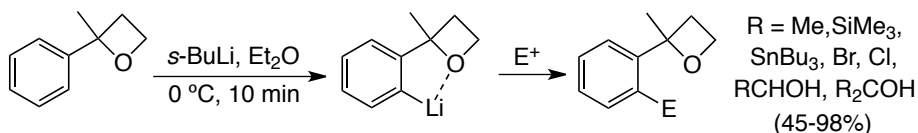
²¹⁹(a) M. W. Haenel, D. Jakubik, E. Rothenberger, G. Schroth, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1705. (b) F. Jean, O. Melnyk, A. Tartar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7657. (c) J. Clayden, M. N. Kenworthy, L. H. Youssef, M. Helliwell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5171.

posterior eliminación de metóxido, generándose así el 9-fenilfluorenillitio (Esquema 4.17).²²⁰



Esquema 4.17

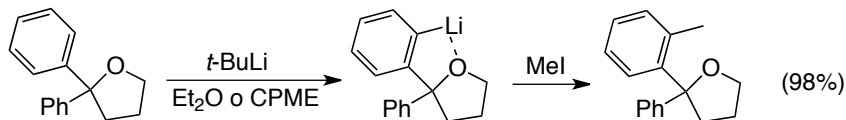
Recientemente, Capriati y col. han introducido el anillo de oxetano como un nuevo grupo director en reacciones de *orto*-metalación.²²¹ En su estudio describen la primera *orto*-litiación/funcionalización de 2-alkil-2-ariloxetanos con una variedad de electrófilos (Esquema 4.18). Este novedoso sustituyente activante se sitúa por encima de otros grupos directores como Cl, CF₃, PhS o MeO en cuanto a su habilidad para dirigir la metalación hacia la posición *orto*, a la par que el grupo CH₂NMe₂, aunque por debajo de las sulfonas.



Esquema 4.18

En este contexto, ya se había descrito previamente el uso de ariloxiranos *orto*-litiados, aunque generados por intercambio Br-Li, para la síntesis de diversos derivados heterocíclicos oxigenados.²²²

Asimismo, estos autores han estudiado también la funcionalización de diariltetrahidrofuranos a través de una reacción de *orto*-litiación selectiva que está dirigida mediante la coordinación del átomo de Li al átomo de oxígeno del resto tetrahidrofuranilo, el cual actúa como grupo director de la metalación (Esquema 4.19).²²³



Esquema 4.19

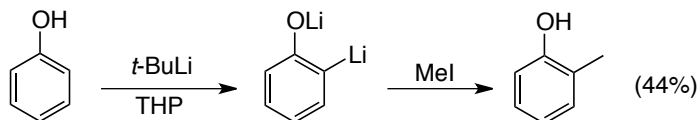
²²⁰H. Gilman, W. J. Meikle, J. W. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 6282.

²²¹D. I. Coppi, A. Salomone, F. M. Perna, V. Capriati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7532.

²²²(a) V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, F. M. Perna, A. Salomone, F. Gasparri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4895. (b) V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, F. M. Perna, A. Salomone, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3984. A. (c) A. Salomone, V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1947.

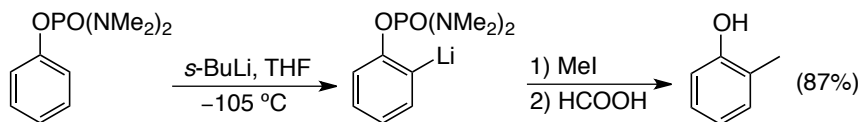
²²³V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8655.

Por su parte, los fenóxidos de litio, provenientes del tratamiento de los correspondientes fenoles con reactivos organolíticos, tienen un débil efecto director de la metalación (Esquema 4.20).²²⁴ Sin embargo, resultan muy interesantes desde un punto de vista sintético, ya que de esta manera se evita la necesidad de proteger el grupo hidroxilo, aunque los rendimientos son generalmente bajos.



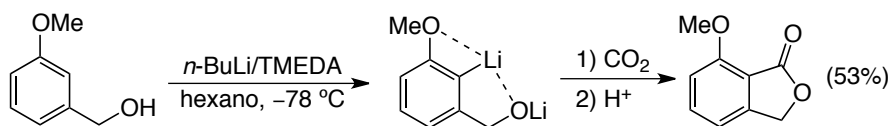
Esquema 4.20

Aunque pertenecerían a una clase O+P, cabe comentar en este punto que también es posible obtener fenoles funcionalizados en posición *orto*, partiendo de aril tetrametilfosforodiamidas.²²⁵ Así, el grupo bis(dimetilamino)fosforilo actúa como grupo director de la *orto*-litiación a una temperatura extremadamente baja y puede ser posteriormente eliminado con facilidad mediante hidrólisis ácida (Esquema 4.21).



Esquema 4.21

Por otro lado, los alcóxidos provenientes de la metalación de alcoholes bencílicos pueden resultar útiles como grupos directores de la *orto*-litiación, especialmente cuando se encuentran en presencia de un segundo grupo director en posición *meta* (Esquema 4.22).²²⁶



Esquema 4.22

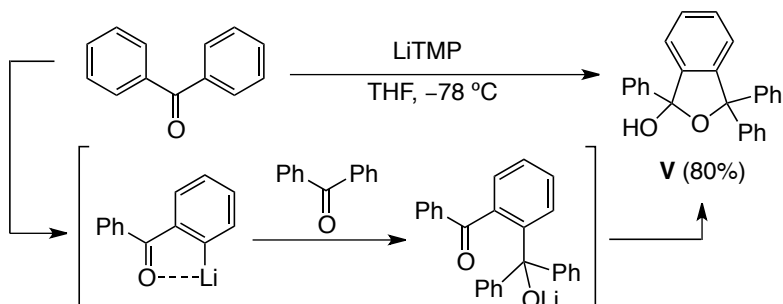
Por otro lado, mediante el uso de amiduros de litio como la LiTMP, se puede llevar a cabo la *orto*-litiación de anillos aromáticos que contienen tanto

²²⁴(a) L. Santucci, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4537. (b) G. H. Posner, K. A. Canella, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2571. Para ampliar información sobre la *orto*-litiación de otros alcoholes aromáticos policíclicos ver: (c) G. Coll, J. Morey, A. Costa, J. M. Saá, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5345. (d) J. M. Saá, J. Morey, A. Frontera, P. M. Deyá, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1105.

²²⁵M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, M. Tsukazaki, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2564.

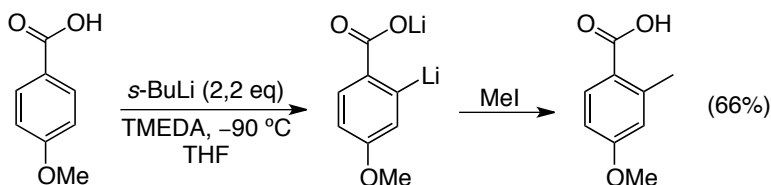
²²⁶M. Uemura, S. Tokuyama, T. Sakan, *Chem. Lett.* **1975**, 1195.

cetonas como carboxilatos de litio. El tratamiento de la benzofenona con LiTMP da lugar a una reacción de *orto*-litiación/dimerización obteniéndose el derivado de dihidrobenzo[*c*]furano **V** con un 80% de rendimiento (Esquema 4.23).²²⁷



Esquema 4.23

Los carboxilatos son grupos directores demasiado débiles como para que un fenilo pueda ser *orto*-litiado con LDA, pero, si la temperatura es lo suficientemente baja, es posible llevar a cabo esta reacción con *s*-BuLi sin que compita la adición nucleofílica al carbono carbonílico (Esquema 4.24). Cabe destacar que este sustituyente aniónico se encuentra entre los grupos directores más fuertes de su clase.²²⁸ Por el contrario, con sustratos de partida como los ácidos piridincarboxílicos, debido a la mayor acidez de sus protones, sí que es posible llevar a cabo la *orto*-metalación con LDA o LiTMP.²²⁹



Esquema 4.24

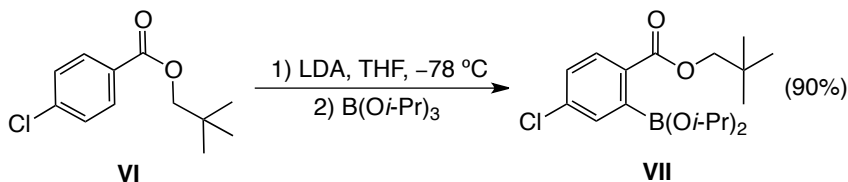
Incluso los ésteres estéricamente impedidos pueden ser *orto*-litiados, siempre que el electrófilo se encuentre presente *in situ* durante la reacción de litiación. Un ejemplo es el éster de neopentilo **VI**, el cual, mediante tratamiento con LDA en presencia de triisopropilborato, da lugar al éster borónico **VII**, que

²²⁷C. J. Upton, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1094.

²²⁸(a) J. Mortier, J. Moyroud, J.-L. Guesnet, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. (b) B. Bennetau, J. Mortier, J. Moyroud, J.-L. Guesnet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265. (c) G. Ameline, M. Vaultier, J. Mortier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8175.

²²⁹F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483.

puede ser desprotegido y usado posteriormente en una reacción de acoplamiento de Suzuki (Esquema 4.25).²³⁰

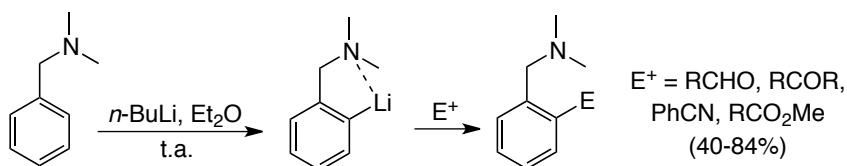


Esquema 4.25

E. Clase N

Los sustituyentes que contienen únicamente nitrógeno, como aminas, iminas o nitrilos, exhiben una fuerza directora para la *orto*-litiación similar a la de la clase O. Los sustituyentes activantes pertenecientes a esta clase que presentan una mayor capacidad directora son aquellos que contienen un par de electrones solitarios en el átomo de nitrógeno capaz de coordinarse al organolítico, es decir, todos ellos menos las anilinas.

Los grupos dialquilaminometilo se encuentran entre los mejores sustituyentes sin influencia inductiva en cuanto a su capacidad para dirigir la *orto*-litiación con *n*-BuLi (Esquema 4.26).²³¹ Asimismo los anillos aromáticos que contienen sustituyentes de tipo monoalquilaminometilo pueden ser doblemente desprotonados con *n*-BuLi/TMEDA.²³²



Esquema 4.26

Por el contrario, las anilinas son grupos directores muy débiles debido a la deslocalización de su par de electrones en el anillo aromático, lo que disminuye la capacidad coordinante del nitrógeno.

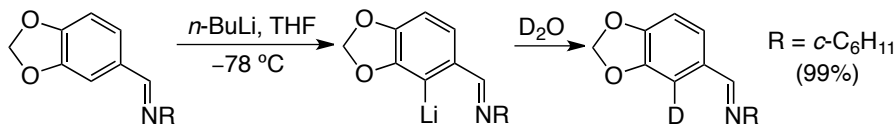
Por otro lado, los grupos directores que contienen un átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 pueden ser *orto*-litiados siempre que se evite la adición del

²³⁰S. Caron, J. M. Hawkins, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2054.

²³¹(a) F. N. Jones, R. Vaulx, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3461. (b) F. N. Jones, M. F. Zinn, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 663. (c) K. P. Klein, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1479.

²³²R. E. Ludt, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1607.

reactivo organolítico al doble enlace C=N, por ejemplo, con la presencia de otro grupo director que dirija hacia la misma posición (Esquema 4.27).²³³

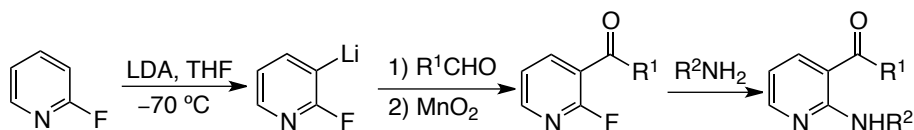


Esquema 4.27

F. Clase X

Los halógenos están ganando importancia en los últimos años como grupos directores, particularmente para la litiación de anillos heteroaromáticos. Los sustituyentes de la clase X dirigen la metalación únicamente por efecto inductivo, acidificando los protones en *orto*, y funcionan mejor cuando existen otros factores adicionales que favorezcan la metalación, como por ejemplo cuando el anillo aromático es un heterociclo electrón-deficiente. Por otro lado, los halógenos son susceptibles de ser atacados por alquillitios, y los haloarenos *orto*-litiados son propensos a la eliminación para generar bencinos, así que las condiciones deben ser controladas cuidadosamente y, por lo general, se emplean LDA o LiTMP como agentes metalantes. La capacidad del flúor de acidificar un protón en la posición *orto* es mucho mayor que la del cloro o el bromo, cuyos débiles efectos directores son más o menos comparables.²³⁴ Como ya se ha comentado anteriormente, el fluorobenceno se litia en posición *orto* con *n*-BuLi en THF y el anión resultante se mantiene estable a temperaturas inferiores a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin generar bencino.¹⁹⁵ Sin embargo, la litiación del clorobenceno es más lenta y no se puede completar, ya que a la temperatura necesaria para una metalación total tiene lugar la formación de bencino.²³⁵

Por otro lado, las 2-fluoropiridinas son sustratos de partida valiosos para la síntesis de piridinas 2,3-disustituidas, ya que, después de la reacción de *orto*-litiación y posterior funcionalización, una sustitución nucleofílica del flúor permite introducir sustituyentes oxigenados o nitrogenados (Esquema 4.28).²³⁶



Esquema 4.28

²³³F. E. Ziegler, K. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564.

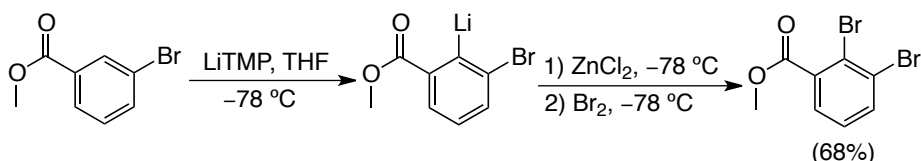
²³⁴F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1559.

²³⁵H. W. Gschwend, H. R. Rodríguez, *Org. React.* **1979**, *26*, 1.

²³⁶T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 139.

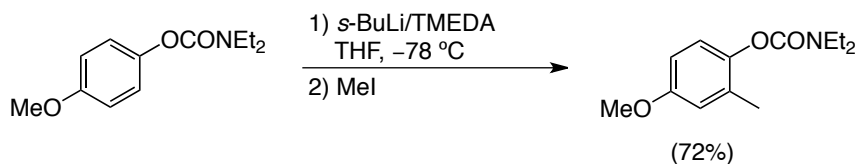
4.1.1.2. Competencia de grupos directores

En el caso de que un mismo anillo aromático se encuentre sustituido por dos o más grupos directores, puede existir competencia en cuanto a las posiciones hacia las que dirigen los sustituyentes. Puede ocurrir que ambos grupos directores dirijan la metalación hacia la misma posición, como sucede en el caso del 3-bromobenzoato de etilo (Esquema 4.29).²³⁷



Esquema 4.29

Sin embargo, en el caso de que ambos sustituyentes dirijan la litiación hacia posiciones distintas, ésta tiene lugar generalmente en posición *orto* al grupo director más fuerte, como sucede en la reacción de metalación del *N,N*-dietilcarbamato de 4-metoxifenilo con *s*-BuLi (Esquema 4.30).²⁰⁶



Esquema 4.30

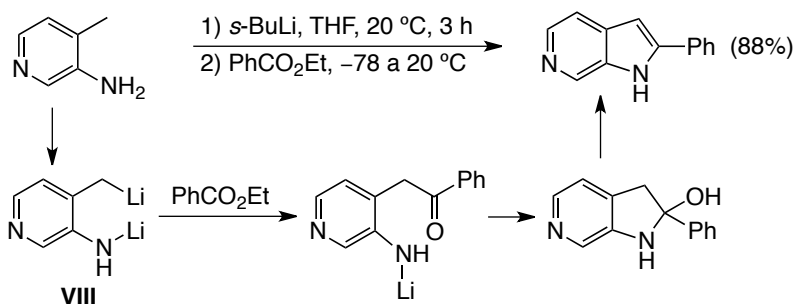
Cuando la diferencia entre la fortaleza de los grupos directores presentes en un anillo aromático no es tan marcada, como sucede en el caso anterior, pueden obtenerse mezclas de regioisómeros.

4.1.2. Síntesis de heterociclos a partir de dianiones

Los compuestos orgánicos heterocíclicos son aquellos productos cíclicos que contienen dos o más tipos de átomos en el anillo, siendo al menos uno de ellos un átomo de carbono. Este tipo de moléculas desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de multitud de seres vivos y, además, existe un gran número de estas moléculas que presenta actividad farmacológica. Por todo esto, el desarrollo de nuevas metodologías eficientes para la preparación de compuestos heterocíclicos constituye una parte muy importante de la Química Orgánica hoy en día.

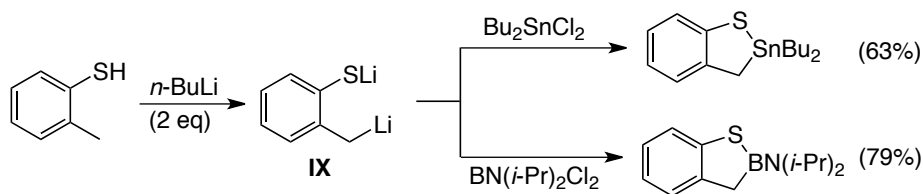
²³⁷K. Menzel, E. L. Fisher, L. DiMichele, D. E. Frantz, T. D. Nelson, M. H. Kress, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2188.

Una de las numerosas estrategias utilizada para la síntesis de heterociclos consiste en la reacción de dianiones con electrófilos, y algunos de los ejemplos más representativos relacionados con el presente trabajo se detallarán a continuación.²³⁸ Un ejemplo de este tipo de reacciones es la dilitiación de 3-amino-4-picolinas con *s*-BuLi a temperatura ambiente y posterior condensación del dianión **VIII** resultante con ésteres carboxílicos, obteniéndose una gran variedad de 6-azaindoles 2-sustituidos con buenos rendimientos (Esquema 4.31).²³⁹



Esquema 4.31

En el año 2000 se describió la síntesis de heterociclos de azufre que contienen un heteroátomo adicional en su estructura, mediante la dilitiación del 2-metilbencenotiol con 2 equivalentes de *n*-BuLi, seguida de la reacción del dianión resultante **IX** con Bu₂SnCl₂ y BN(*i*-Pr)₂Cl₂, respectivamente (Esquema 4.32).²⁴⁰



Esquema 4.32

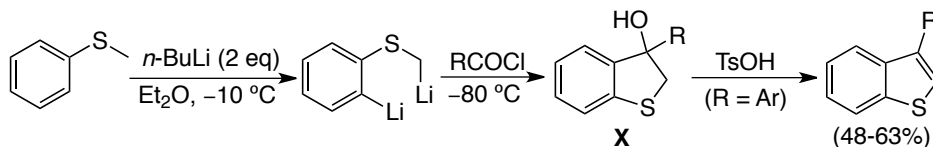
Como ya se había comentado con anterioridad, el sustituyente SCH₂Li es capaz de actuar como grupo director de la *orto*-litiación, generándose un dianión por tratamiento del tioanisol con un exceso de reactivo organolítico (Ver Esquema 4.12). Así, Cabiddu y col. han descrito la síntesis de benzotiofenos 3-alkil y 3-aril sustituidos mediante la reacción de dilitiación del tioanisol

²³⁸P. Langer, W. Freiberg, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4125.

²³⁹J. J. Song, Z. Tan, F. Gallou, J. Xu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6512.

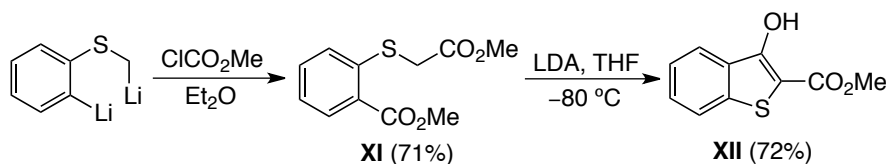
²⁴⁰A. J. Ashe III, J. W. Kampf, M. Schiester, *Organometallics* **2000**, *19*, 4681.

seguida de la adición con cloruros de acilo, tanto alifáticos como aromáticos (Esquema 4.33). Con cloruros de acilo aromáticos se obtenían inicialmente los 3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofenos **X**, los cuales eran posteriormente deshidratados en medio ácido (Esquema 4.31).²⁴¹



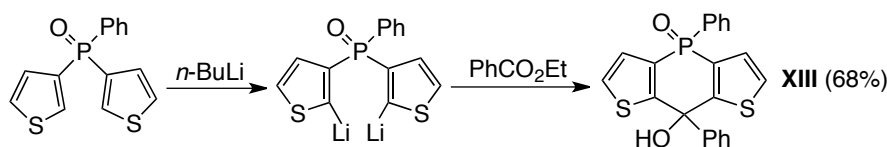
Esquema 4.33

Estos mismos autores describieron la reacción de dicho dianión con cloroformiato de metilo, lo que genera el diéster **XI**, el cual, tras un tratamiento posterior con LDA, da lugar al correspondiente 3-hidroxi-2-metoxicarbonilbenzo[*b*]tiofeno final **XII** (Esquema 4.34).²⁴²



Esquema 4.34

Asimismo, se ha descrito también que el óxido de fenil-bis(3-tienil)fosfina se puede dilitar regioselectivamente con *n*-BuLi en las posiciones 2 y 2' de los anillos de tiofeno generándose, tras la reacción con benzoato de etilo, el alcohol tricíclico **XIII** (Esquema 4.35).²⁴³



Esquema 4.35

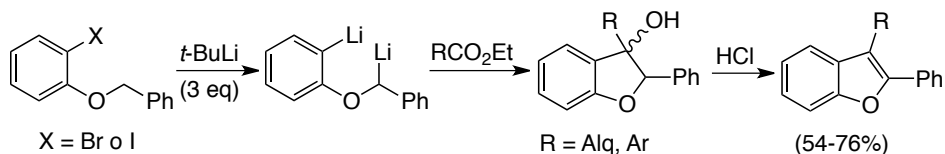
Por otra parte, en nuestro propio grupo de investigación ya se había estudiado con anterioridad la formación de *o*-litoaril α -litiobencil éteres a partir de bencil 2-halofenil éteres por reacción con 3 equivalentes de *t*-BuLi.⁸⁴ Estos dianiones son capaces de reaccionar con distintos ésteres carboxílicos, tanto alifáticos como aromáticos, para generar los correspondientes 2-fenil-3-hidroxi-

²⁴¹S. Cabiddu, D. Cancellu, C. Floris, G. Gelli, S. Melli, *Synthesis* **1988**, 888.

²⁴²M. G. Cabbidu, S. Cabbidu, E. Cadoni, S. Demontis, C. Fattuoni, S. Melis, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4529.

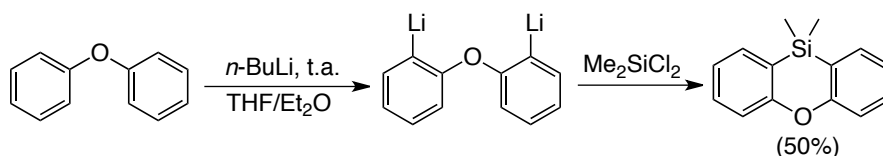
²⁴³J. P. Lampin, F. Mathey, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 71, 239.

2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos como mezclas *cis/trans*. Una deshidratación posterior, llevada a cabo en medio ácido, genera, en un proceso *one pot*, los 2-arilbenzo[*b*]furanos finales, sustituidos en la posición 3 (Esquema 4.36).



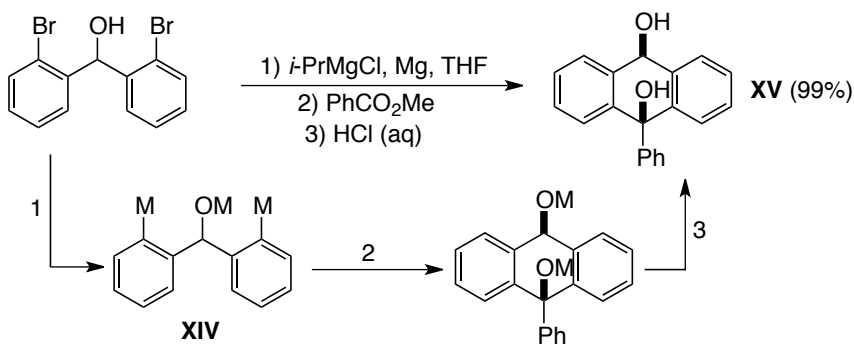
Esquema 4.36

Adicionalmente, otros dianiones provenientes de moléculas oxigenadas son también capaces de reaccionar con biselectrófilos. Así, la reacción de dilitiación del difeniléter, y posterior reacción con un dicloruro de dialquilsilicio, permite obtener heterociclos de seis eslabones que contienen un átomo de oxígeno y otro de silicio en su estructura (Esquema 4.37).²⁴⁴



Esquema 4.37

Recientemente se ha descrito también que el alcóxido **XIV**, que contiene dos centros metálicos en posición relativa 1,5, es capaz de reaccionar con ésteres carboxílicos generando, por reacción con benzoato de metilo, el diol policíclico **XV** de forma estereoselectiva y con un rendimiento excelente (Esquema 4.38).²⁴⁵



Esquema 4.38

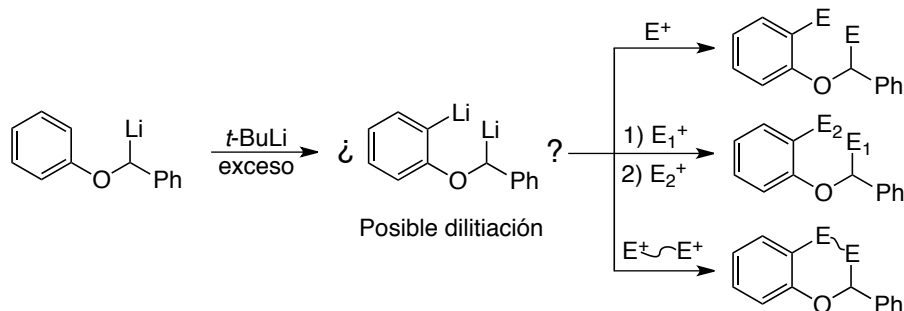
²⁴⁴(a) K. Oita, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 339. (b) H. Gilman, W. J. Trepka, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 5202.

²⁴⁵A. Link, C. Fischer, C. Sparr, *Synthesis* **2017**, 49, 397.

4.2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta la bibliografía comentada hasta ahora y los resultados descritos en los *Capítulos* anteriores, en este punto nos propusimos estudiar el potencial del sustituyente α -litiobenciloxilo como un posible grupo *orto*-director para conseguir la dilitiación de los aril bencil éteres **1**.

Si se consiguiera el objetivo planteado, los dianiones así generados podrían reaccionar con distintos electrófilos (selectivamente o no) para generar éteres difuncionalizados y distintos heterociclos oxigenados (Esquema 4.39).



Esquema 4.39

4.3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE α /*o*-LITIACIÓN EN LOS ARIL BENCIL ÉTERES **1b** Y **1a**

En primer lugar procedimos a estudiar una posible reacción de dilitiación en las posiciones α y *orto* con respecto al átomo de oxígeno en los aril bencil éteres **1**.

4.3.1 Optimización de las condiciones de reacción para la dilitiación del bencil *p*-tolil éter **1b**

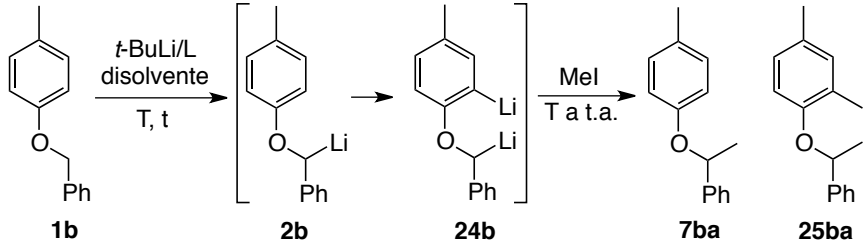
Generalmente, en las reacciones de *orto*-litiación en las que el grupo director pertenece a la Clase O las temperaturas necesarias para llevarla a cabo son relativamente altas (Ver Esquema 4.5). Por este motivo escogimos como sustrato modelo el bencil *p*-tolil éter (**1b**) debido a que, tal y como habíamos comprobado anteriormente, la presencia de un sustituyente metilo en posición *para* es capaz de ralentizar el reagrupamiento [1,2] de Wittig del α -litiobencil *p*-tolil éter (**2b**) al aumentar la temperatura, en comparación con el fenil α -litiobencil éter (**2a**).

El estudio de las condiciones para conseguir la completa litiación de las posiciones α y *orto* en el éter **1b** se llevó a cabo mediante la realización de una

serie de experimentos en los que se varió la cantidad de *t*-BuLi añadida, la temperatura y el tiempo de reacción, así como también el tipo de disolvente utilizado (Tabla 4.1).

En todos los casos se utilizó yoduro de metilo en vez de MeOD, como reactivo electrofílico, para atrapar los correspondientes intermedios organolíticos **2b** y **24b**, porque facilita en gran medida el análisis posterior de los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción.

Tabla 4.1^a



Entrada	Disolvente	L	<i>t</i> -BuLi (eq)	T (°C)	t (min)	7ba/25ba ^b
1	THF	–	4	–78	20	1/0
2	THF	–	2	–60	20	1/0
3	THF	–	2	–60	60	1/0
4	THF	–	3	–60	20	1/0
5	THF	–	2	–30	20	6,6/1
6	THF	–	3	–30	20	2,4/1
7	THF	TMEDA	3	–30	20	7/1
8	THF	TMEDA	4	–30	20	4,5/1
9	THF	–	3	0	20	1/2,5 ^c
10	THF	–	3	0	40	1/3 ^c
11	THF	–	4	0	20	0/1 ^c
12	Et ₂ O	–	4	0	20	1/0
13	tolueno	–	4	0	20	– ^d

^aSobre una disolución del éter **1b** en el disolvente correspondiente se añade *t*-BuLi a una temperatura T y se agita la mezcla de reacción a dicha temperatura durante un tiempo t. Los rendimientos de producto aislado fueron superiores al 90% en todos los casos. ^bLa relación **7ba/25ba** ha sido determinada mediante el análisis del espectro ^1H -RMN del crudo de la reacción. ^cEn la reacción se forma también ~5% del alcohol **4b**, derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig. ^dSe recuperó el producto de partida únicamente.

Tal como habíamos comprobado con anterioridad para el éter **1a**, utilizando un exceso de 4 equivalentes de *t*-BuLi a –78 °C la litiación se produjo

únicamente en posición α también en el éter **1b** (Tabla 4.1, entrada 1). Haciendo reaccionar el éter **1b** con 2 equivalentes de *t*-BuLi en THF a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, se obtuvo de nuevo, tras la adición de yoduro de metilo, exclusivamente el éter **7ba** que contiene un sustituyente metilo en la posición α (entrada 2). Un aumento del tiempo hasta 60 minutos (entrada 3), o de la cantidad de reactivo organolítico (entrada 4) no produjeron ningún cambio significativo en el resultado anterior. Podemos deducir, por tanto, que a bajas temperaturas se produce únicamente la α -litiación, independientemente de la cantidad de agente metalante utilizada.

Con el objetivo de forzar la dilitiación se aumentó la temperatura hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizándose 2 equivalentes de *t*-BuLi durante 20 minutos (entrada 5). En este caso, se observó que se empezaba a formar el dianión **24b**, ya que se obtenía un 13% del producto **25ba**, el cual contiene dos sustituyentes metilo en las posiciones α y *orto*, respectivamente. La adición de 3 equivalentes de agente metalante bajo las mismas condiciones condujo a un aumento significativo en la cantidad de producto **25ba** obtenido (entrada 6). Por lo tanto, una mayor cantidad de reactivo organolítico parecía favorecer la segunda reacción de litiación en posición *orto*.

Hasta el momento se había utilizado *t*-BuLi como reactivo organolítico sin añadir ligandos coordinantes. En este punto decidimos comprobar si el uso conjunto de *t*-BuLi/TMEDA podía tener algún efecto sobre la reacción de *orto*-litiación y para ello se hicieron dos pruebas (entradas 7 y 8). Cuando se añadieron 3 equivalentes de *t*-BuLi junto con una cantidad estequiométrica de TMEDA a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos se observó que la cantidad de producto dimetilado **25ba** era menor que en ausencia de TMEDA (entrada 7 vs. 6). Aumentando la cantidad de *t*-BuLi hasta 4 equivalentes la relación **7ba/25ba** mejoraba en favor del producto dimetilado, pero seguía siendo inferior a la obtenida con *t*-BuLi únicamente (entrada 8 vs. 6). Este resultado parecía indicar que, en este caso, la presencia de TMEDA en la reacción no sólo no favorece una segunda reacción de litiación en la posición *orto*, sino que podría inhibirla parcialmente.

Viendo que la temperatura era un factor clave para la reacción de dilitiación, decidimos llevar a cabo dos reacciones a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando 3 equivalentes de *t*-BuLi, durante 20 y 40 minutos (entradas 9 y 10). De esta manera, el producto **25ba** se convirtió en el compuesto mayoritario obteniéndose resultados similares en ambos experimentos. También habíamos comprobado que un aumento de la cantidad de reactivo metalante podía favorecer la reacción, por lo

que se llevó a cabo una prueba a 0 °C con 4 equivalentes de *t*-Buli durante 20 minutos (entrada 11). Estas condiciones resultaron ser óptimas para la reacción de α -litiación/*o*-litiación, obteniéndose exclusivamente el producto dimetilado **25ba**. En las pruebas realizadas a 0 °C se observaron trazas del alcohol **4b**, proveniente del reagrupamiento [1,2] de Wittig, aunque en ningún caso superaron el 5% del total.

Para comprobar si era posible dilitiar el producto **1b** en otro disolvente, se realizaron pruebas en Et₂O y tolueno bajo las condiciones que se habían considerado óptimas para la reacción en THF (entradas 12 y 13). Ninguna de las pruebas tuvo éxito, en Et₂O únicamente tuvo lugar la reacción de α -litiación obteniéndose el producto **7ba**, mientras que en tolueno se recuperó el producto de partida **1b** inalterado.

4.3.2 Optimización de las condiciones de reacción para la dilitiación del bencil fenil éter (**1a**)

Una vez encontradas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de dilitiación en el sustrato modelo **1b**, decidimos ampliar el estudio al bencil fenil éter (**1a**), y para ello se ensayaron diferentes condiciones con el objetivo de conseguir una dilitiación selectiva (Tabla 4.2).

Tal como habíamos comprobado con anterioridad (Ver Tabla 1.4, entrada 4), observamos que a baja temperatura no tenía lugar una segunda metalación en el resto arílico aunque se añadiera un gran exceso de *t*-BuLi (Tabla 4.2, entradas 1 y 2). Teniendo en cuenta la elevada tendencia del fenil α -litiobencil éter (**2a**) a sufrir el reagrupamiento de Wittig a temperaturas por encima de -30 °C (Ver Tabla 1.5), decidimos hacer varias pruebas a esa temperatura límite pero aumentando el tiempo para favorecer la segunda litiación en la posición *orto* (entradas 3-5). Al añadir 2 equivalentes de *t*-BuLi observamos que, aunque la segunda metalación había tenido lugar parcialmente obteniéndose un 50% del producto dimetilado **25aa**, se obtenía también un 20% del alcohol **4a** derivado del reagrupamiento y, además, la conversión no era completa (entrada 3). Para tratar de acelerar la reacción de dilitiación, y así minimizar la cantidad de alcohol **4a** (considerando que el dianión **24a** es estable frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig),⁸⁴ decidimos aumentar la cantidad de reactivo organolítico (entradas 4 y 5). De esta manera, aunque la cantidad de producto **25aa** aumentó y la de alcohol **4a** disminuyó, todavía seguía habiendo un 10-20% del producto monofuncionalizado **7aa** y, dado que los productos **7aa** y **25aa** no se pueden separar mediante cromatografía en columna, nuestro propósito fue conseguir

una dilitiación completa. Con este objetivo en mente se decidió aumentar aún más la temperatura, observándose que a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 20 minutos la dilitiación estaba todavía lejos de ser completa (entrada 6), mientras que a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el mismo tiempo la reacción era completa aunque se obtenía una cantidad considerable del alcohol **4a** (entrada 7).

Tabla 4.2^a

Entrada	<i>t</i> -BuLi (eq)	T (°C)	t (min)	7aa ^b	25aa ^b	4a ^b
1	4	-78	20	100	0	0
2	4	-60	20	100	0	0
3	2	-30	180	30	50	20
4	3	-30	180	20	69	11
5	3,5	-30	180	11	79	10
6	3,5	-20	20	42	50	8
7	3,5	0	20	0	77	23
8	3,5	-30	300	0	85	15

^aSobre una disolución del éter **1a** en THF se añade *t*-BuLi a una temperatura T y se agita la mezcla de reacción a dicha temperatura durante un tiempo t. Los rendimientos de producto aislado fueron superiores al 90% en todos los casos. ^bLa relación **7ba/25ba/4a** ha sido determinada mediante el análisis del espectro ¹H-RMN del crudo de la reacción y está expresada sobre un total de 100.

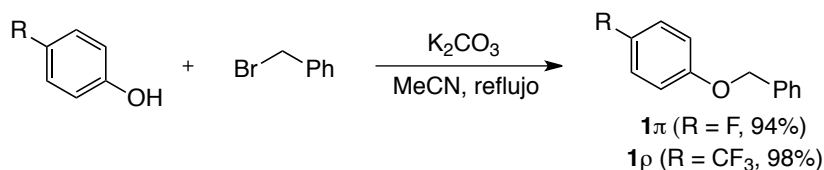
En base a los resultados obtenidos, pudimos concluir que en el caso del bencil fenil éter (**1a**), debido a su mayor tendencia a experimentar el reagrupamiento [1,2] de Wittig, no era posible obtener el éter dimetilado **25aa** como único producto de la reacción. Por ese motivo, decidimos llevar a cabo un último experimento a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, temperatura lo suficientemente baja como para que el reagrupamiento [1,2] de Wittig sea más lento que la α/o -litiación, y durante un tiempo de 5 horas con el objetivo de lograr conversión completa (entrada 8). Bajo estas condiciones, que finalmente consideramos como óptimas, hay conversión completa aunque todavía se obtiene un 15% del alcohol **4a**, el cual puede ser separado fácilmente del producto deseado **25aa** mediante cromatografía en columna.

4.4. COMPETENCIA DE GRUPOS *orto*-DIRECTORES: REGIOSELECTIVIDAD DE LA *orto*-LITIACIÓN

Una vez que habíamos demostrado que el sustituyente α -litiobenciloxilo era capaz de dirigir la metalación hacia la posición *orto* en un anillo aromático, nuestro siguiente objetivo consistió en medir su capacidad directora comparada con la de otros grupos directores conocidos.

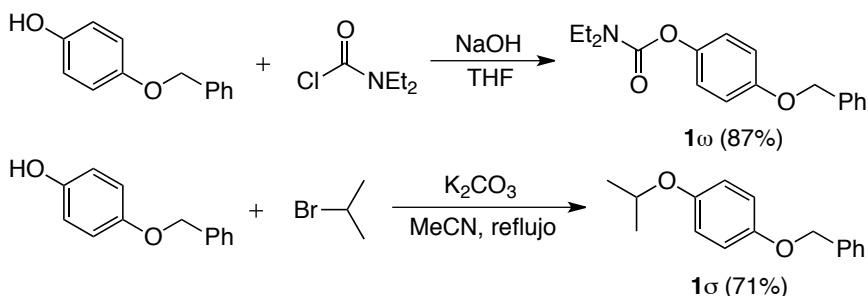
4.4.1. Síntesis de los aril bencil éteres **1 π** , **1 ρ** , **1 ω** , **1 σ** y **1 τ**

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de una selección de aril bencil éteres **1** con diferentes patrones de sustitución en el resto arílico. La mayoría de estos nuevos sustratos de partida fueron sintetizados mediante reacciones sencillas de sustitución nucleofílica partiendo de los correspondientes fenoles. Así, los éteres **1 π** (R = F) y **1 ρ** (R = CF₃) se prepararon mediante la síntesis de Williamson con rendimientos excelentes (Esquema 4.40).



Esquema 4.40

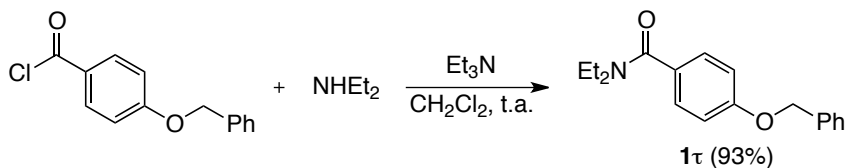
Por otro lado, los éteres **1 ω** (R = 4-Et₂NC(O)O) y **1 σ** (R = 4-*i*-PrO) fueron sintetizados por reacción del 4-benciloxifenol, en medio básico, con cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilo y con bromuro de isopropilo, respectivamente, obteniéndose buenos rendimientos en ambos casos (Esquema 4.41).



Esquema 4.41

Por último, la preparación del éter **1 τ** , que contiene un sustituyente amida en posición *para* en el resto arílico, se llevó a cabo mediante la reacción del

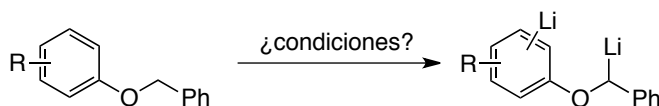
cloruro de 4-benciloxibenzoílo con dietilamina a temperatura ambiente (Esquema 4.42).



Esquema 4.42

4.4.2. Estudio de las condiciones de reacción para la dilitiación de otros aril bencil éteres **1**

Así, fueron seleccionados para este estudio los éteres **1p** (4-F₃C), **1ω** (4-Et₂NC(O)O), **1g** (2-MeO), **1i** (4-Cl), **1π** (4-F), **1e** (4-MeO), **1σ** (4-*i*-PrO), **1d** (4-Me₂N) y **1τ** (4-Et₂NOC), que contienen distintos sustituyentes en el resto arílico en posición *orto* o *para* con respecto al grupo benciloxilo. Con el objetivo de conseguir la dilitiación de estos sustratos, inicialmente se ensayaron las condiciones óptimas encontradas para la α/o -litiación del éter modelo **1b** (Esquema 4.43).



Esquema 4.43

De esta manera, en el caso del éter **1p**, que contiene un sustituyente CF₃ en posición *para* en el resto arílico, cuando se utilizaron 3,5 equivalentes de *t*-BuLi a 0 °C durante 20 minutos se obtuvo únicamente un 64% del correspondiente alcohol **4p**, que proviene del reagrupamiento [1,2] de Wittig y producto monofuncionalizado. Dado que no se observó la formación del correspondiente dianión **24p**, ni siquiera en baja proporción, se decidió no continuar con el estudio de este sustrato.

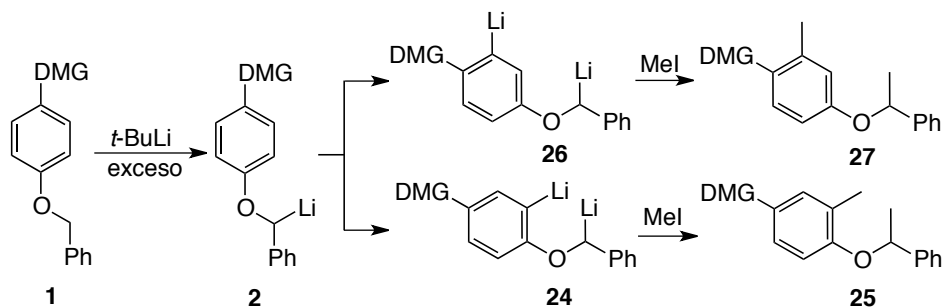
Por otro lado, cuando se trató el éter **1ω**, que contiene un grupo *O*-carbamato en posición *para* con respecto al benciloxilo, con 3,5 equivalentes de *t*-BuLi se observó únicamente la descomposición del producto de partida, tanto a -78 °C como a 0 °C.

Finalmente, para el resto de aril bencil éteres tales como **1i** (4-Cl), **1π** (4-F), **1e** (4-MeO), **1g** (2-MeO) **1σ** (4-*i*-PrO), **1d** (4-Me₂N) y **1τ** (4-Et₂NOC), cuando se aplicaron las condiciones óptimas encontradas para el éter modelo **1b** sí que

se produjo una dilitiación completa, sin que se detectara en ningún momento la presencia de los correspondientes productos monofuncionalizados **7** ni de los alcoholes **4**. Sin embargo, la selectividad de la *orto*-litiación no fue completa en todos los casos.

4.4.3. Capacidad directora del sustituyente α -litiobenciloxilo en la *orto*-litiación

En aquellos aril bencil éteres **1** que contienen grupos *orto*-directores en posición *para* con respecto al átomo de oxígeno, existía la posibilidad de que una vez que el sustrato ha sido metalado en la posición α , la segunda litiación pudiera producirse en cualquiera de las dos posiciones *orto*, relativas a cada uno de los dos grupos directores presentes en la molécula, dando lugar a dos posibles regioisómeros **25** y **27**, tras reacción con MeI (Esquema 4.44).



Esquema 4.44

La obtención de uno u otro regioisómero, **25** o **27**, depende de la capacidad para dirigir la *orto*-litiación del sustituyente α -litiobenciloxilo frente al otro grupo *orto*-director presente en la molécula. Así, los resultados que se muestran en la Tabla 4.3 sobre la selectividad de la segunda metalación en los aril bencil éteres **1** ensayados sirve para evaluar la fortaleza del sustituyente α -litiobenciloxilo como nuevo grupo director de la *orto*-metalación frente a otros grupos directores conocidos.

En el caso de los éteres **1i** y **1 π** , que contienen un halógeno en posición *para* en el resto arílico, no se detectó la presencia de los correspondientes productos **27** en ninguno de los dos casos, obteniéndose los éteres difuncionalizados **25ia** (R = Cl) y **25 π a** (R = F) con buenos rendimientos (Tabla 4.3, entradas 1 y 2). En base a lo comentado anteriormente en los antecedentes bibliográficos de este *Capítulo*, este resultado podría considerarse esperable ya

que los grupos directores de la Clase X son generalmente más débiles que los pertenecientes a la Clase O.

Tabla 4.3

Entrada	Éter 1	R	Producto	25/27 ^a	Rto. (%) ^b
1 ^c	1i	Cl	25ia	1/0	89
2 ^c	1π	F	25πa	1/0	67
3 ^c	1e	MeO	25ea	16/1	81
4 ^c	1σ	<i>i</i> -PrO	25σa	1/0	90
5 ^d	1d	Me ₂ N	25da	1/0	82
6 ^e	1τ	Et ₂ N(O)C	27τa	0/1	69

^aLa relación **25/27** ha sido determinada mediante el análisis del espectro ¹H-RMN del crudo de la reacción y corroborada por GC-MS. ^bRendimiento del producto aislado referido al éter **1** de partida. ^cSe utilizaron 3,5 equivalentes de *t*-BuLi. ^dSe utilizaron 4 equivalentes de *t*-BuLi. ^eLa reacción se llevó a cabo a -65 °C con 3,5 equivalentes de *t*-BuLi.

Cuando comparamos la capacidad *orto*-directora del grupo α -litiobenciloxilo con la de otro grupo de su misma clase como es el MeO, se comprobó que la regioselectividad en este caso no era completa (entrada 3). El resultado parece indicar que el α -litiobenciloxilo es más fuerte como grupo director que el MeO, pero aún así se obtiene un pequeño porcentaje del regioisómero **27ea**. La selectividad se puede dirigir totalmente hacia el producto dimetilado **25** cuando se aumenta el impedimento estérico del grupo director oxigenado adicional, como sucede con el sustituyente *i*-PrO (entrada 4). En este caso no se produce litiación alguna en la posición *orto* al grupo *i*-PrO, obteniéndose únicamente el producto **25σa** con un rendimiento excelente.

El nuevo grupo director α -litiobenciloxilo también ha demostrado tener una mayor fortaleza que un grupo de la Clase N, como es el Me₂N, en cuanto a su capacidad para dirigir la *orto*-litiación (entrada 5). Así, cuando se trató el 4-dimetilaminofenil bencil éter (**1d**) con 4 equivalentes de *t*-BuLi en THF durante 20 minutos se obtuvo, tras la adición de MeI, únicamente el producto dimetilado **25da** con un 82% de rendimiento.

El sustituyente Et₂NOC es el único de los grupos directores evaluados cuya capacidad para dirigir la *orto*-litiación supera a la del α -litiobenciloxilo (entrada 6).

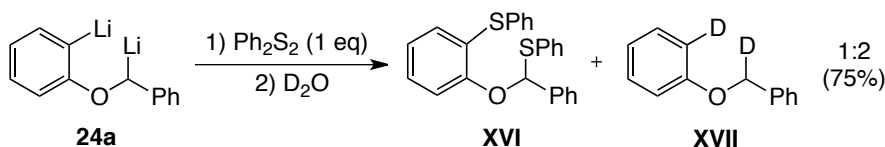
En este caso fue necesaria una temperatura de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ para llevar a cabo la reacción de dilitiación, generándose únicamente el dianión **26 τ** , el cual da lugar al producto **27 τ a** tras la adición de MeI.

4.5. FUNCIONALIZACIÓN DE LOS DIANIONES 24

Una vez estudiadas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de α -litiación/*o*-litiación en los aril bencil éteres **1** y habiendo evaluado la capacidad directora del sustituyente α -litiobenciloxilo como grupo director de la *orto*-metalación, nos planteamos la posibilidad de funcionalizar simultáneamente las dos posiciones nucleofílicas de los correspondientes dianiones **24**.

4.5.1. Síntesis de los aril bencil éteres difuncionalizados **25**

En nuestro grupo de investigación se había comprobado con anterioridad la imposibilidad de funcionalizar selectivamente las dos posiciones nucleofílicas del α -litiobencil *o*-litiófenil éter **24a** (Esquema 4.45).²⁴⁶ Así, cuando se hizo reaccionar el dianión **24a**, generado a partir del 2-bromofenil bencil éter, con Ph_2S_2 (1 eq) y, posteriormente, se añadió un exceso de D_2O , se obtuvo una mezcla 1:2 del compuesto difuncionalizado **XVI** y del éter dideuterado **XVII** con un rendimiento global del 75%.



Esquema 4.45

Por este motivo se decidió inicialmente evaluar la reactividad de los dianiones **24** frente a dos equivalentes de un mismo reactivo electrofílico, distinto de MeI, que había sido empleado hasta el momento, tras lo cual se obtuvieron los bencil fenil éteres **25**, funcionalizados en las posiciones α y *orto* con respecto al grupo benciloxilo (Tabla 4.4).

De la misma manera que los aniones **24** reaccionan con MeI, éstos son también capaces de incorporar en su estructura dos átomos de deuterio utilizando MeOD como electrófilo, generándose así los éteres dideuterados

²⁴⁶D. Miguel: Tesis Doctoral, Universidad de Burgos, 2009.

25ab, **25bb**, **25ib**, **25eb**, **25ob** y **25gb** con buenos rendimientos (Tabla 4.4, entradas 1, 2, 4, 7, 9 y 12).

Tabla 4.4

Entrada	Éter 1	R	Producto	E	Rto. (%) ^a
1 ^b	1a	H	25ab	D	62
2	1b	4-Me	25bb	D	84
3	1b	4-Me	25bc	SnBu ₃	72
4	1i	4-Cl	25ib	D	89
5	1i	4-Cl	25id	C(OH)Me ₂	77
6	1π	4-F	25πε	SiMe ₃	78
7	1e	4-MeO	25eb	D	88
8	1e	4-MeO	25ec ^c	SnMe ₃	75
9	1σ	4- <i>i</i> -PrO	25ob	D	91
10	1σ	4- <i>i</i> -PrO	25od	C(OH)Me ₂	76
11	1d	4-NMe ₂	25de	SiMe ₃	82
12	1g	2-MeO	25gb	D	83
13	1g	2-MeO	25gd	C(OH)Me ₂	66

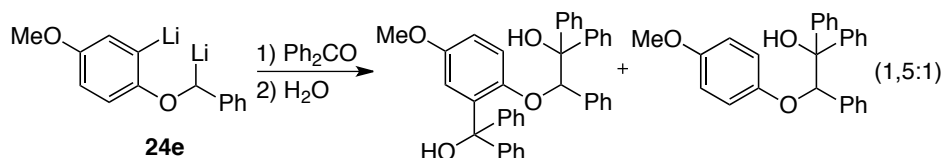
^aRendimiento del producto aislado referido al bencil fenil éter **1** de partida. ^bSe utilizaron 3,5 equivalentes de *t*-BuLi en THF a -20 °C durante 5 horas, y en la reacción se obtuvo ~15% del alcohol **4a** derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig. ^cSe formó ~5% del regioisómero **27ec**.

Por otro lado, los cloruros de trialquilsilicio y trialquilestaño también resultaron ser buenos electrófilos frente a los dianiones **24**, obteniéndose los diestannanos **25bc** y **25ec**, así como los disilanos **25πε** y **25de** con altos rendimientos (entradas 3, 6, 8 y 11).

Por último se hicieron reaccionar algunos de los organolíticos intermedios **24** con acetona como reactivo electrofílico generándose, tras la hidrólisis, los dioles **25id**, **25od** y **25gd** (entradas 5, 10 y 13). Cabe mencionar que, en estos casos, los rendimientos son en general más bajos, lo que podría ser debido a posibles reacciones ácido-base competitivas, o a los mayores impedimentos estéricos.

Sin embargo, cuando se evaluó la reactividad de los aniones **24** frente a reactivos electrofílicos más voluminosos los resultados no fueron satisfactorios,

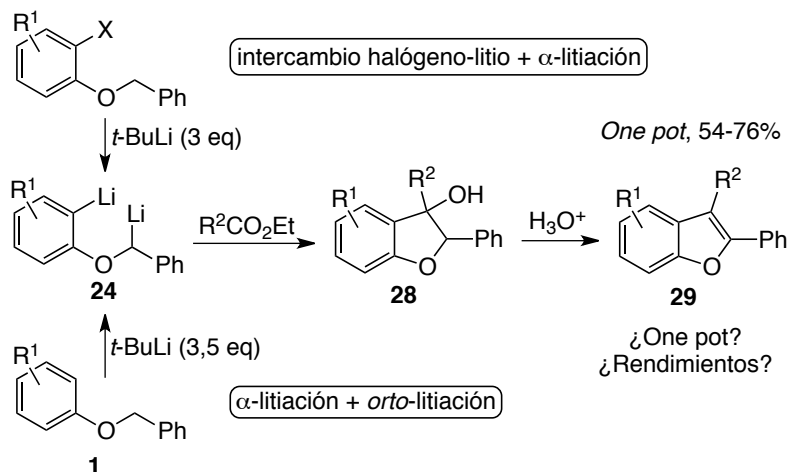
ya que la funcionalización era siempre parcial en la posición *orto*. Así, cuando se trató el dianión **24e** con 2 equivalentes de benzofenona se obtuvieron los correspondientes productos difuncionalizado y monofuncionalizado en relación 1,5:1, por lo que no se llevó a cabo la purificación de la mezcla de reacción (Esquema 4.46).²⁴⁷



Esquema 4.46

4.5.2. Síntesis del dihidrobenzo[*b*]furano **28ia** y los benzo[*b*]furanos **29**

En nuestro grupo de investigación ya se había estudiado con anterioridad la reactividad de los dianiones **24**, procedentes de la dilitiación de bencil 2-haloaril éteres, frente a ésteres carboxílicos lo que permitía obtener, tras un tratamiento ácido, los derivados de benzo[*b*]furano **29** con buenos rendimientos.⁸⁴ En este punto, nuestro objetivo era comprobar si generando los mismos dianiones **24** a través de una reacción tándem de α -litiación/*o*-litiación (en vez de mediante intercambio Hal-Li/ α -litiación) éramos capaces de reproducir esta reactividad, lo que supondría una mejora considerable de la economía atómica del proceso (Esquema 4.47).



Esquema 4.47

²⁴⁷ Aunque los productos de la reacción no fueron aislados, fue posible determinar su estructura y la relación entre ellos mediante un análisis de los espectros de ¹H y ¹³C-RMN del crudo de la reacción, y también por GC-MS.

Así, cuando se trató el dianión **24b**, formado en las condiciones descritas hasta ahora, con (2-tiofeno)carboxilato de etilo y posteriormente, una vez alcanzada temperatura ambiente, se añadieron unas gotas de HCl (conc.), se obtuvo el benzo[*b*]furano **29ba** con un rendimiento del 55% (Tabla 4.5, entrada 1). Este resultado parecía indicar que sí que era posible llevar a cabo la reacción de manera *one pot*, y con rendimientos similares a los obtenidos cuando se utilizaban bencil 2-haloaril éteres como productos de partida.

Tabla 4.5

Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	Producto	Rto (%) ^a
1	1b	Me	2-Th ^b	29ba	55
2	1e	4-MeO	<i>i</i> -Pr	29ea	72
3	1σ	4- <i>i</i> -PrO	<i>i</i> -Pr	29σa	71
4	1d	4-Me ₂ N	2-Th ^b	29da	56
5	1g	2-MeO	<i>i</i> -Pr	29ga	70
6 ^c	1a	H	2-Th ^b	29aa	41
7	1i	4-Cl	Ph	28ia ^d	60

^aRendimiento del producto aislado referido al éter **1** de partida. ^b2-Th hace referencia al sustituyente 2-tienilo ^cSe utilizaron 3,5 equivalentes de *t*-BuLi en THF a -20 °C durante 5 horas, y en la reacción se obtuvo además ~15-20% del alcohol **4a** derivado del reagrupamiento [1,2] de Wittig. ^dr.d. = 1:1

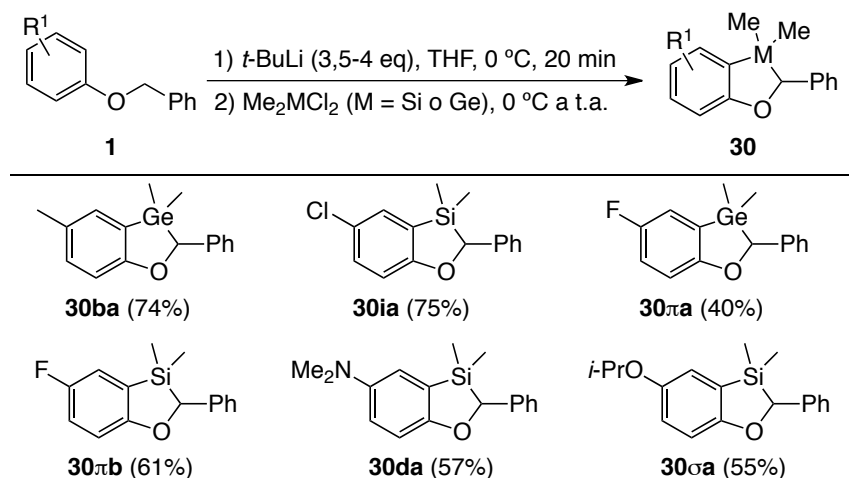
Para evaluar el alcance de esta reacción de síntesis de benzo[*b*]furanos, se hicieron reaccionar otros éteres de partida **1** (en las mismas condiciones de reacción) con ésteres carboxílicos, tanto aromáticos como alifáticos, obteniéndose en todos los casos los correspondientes derivados de benzo[*b*]furano **29** con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos (entradas 2-5). Tan sólo en el caso del benzo[*b*]furano **29aa** el rendimiento fue menor (41%), probablemente debido a la formación competitiva del alcohol **4a** que proviene del reagrupamiento [1,2] de Wittig (entrada 6).

Adicionalmente, demostramos que también es posible aislar los 3-hidroxi-2,3-dihidrobenc[*b*]furanos **28** si en vez de acidificar la reacción con HCl se llevaba a cabo la hidrólisis con H₂O. Es el caso del producto **28ia**, que procede de la reacción del dianión **24i** con benzoato de etilo y que se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (entrada 7).

Podemos concluir, por tanto, que los dianiones **24** generados a partir de los aril bencil éteres **1** son capaces de reaccionar con ésteres carboxílicos para dar los dihidrobenzo[*b*]furanos **28** o bien los benzo[*b*]furanos **29**, dependiendo del tipo de hidrólisis final, en un proceso *one pot*. Comparando estos resultados con los descritos previamente por el grupo partiendo de bencil 2-haloaril éteres, podemos afirmar que la manera en la que los dianiones **24** han sido generados (α -litiación/*o*-litiación vs. intercambio Hal-Li/ α -litiación) parece no influir apreciablemente en los rendimientos de los productos finales. Sin embargo, las condiciones de reacción descritas en el presente *Capítulo* presentan la ventaja de una mayor variabilidad estructural en los aril bencil éteres de partida, ya que éstos no requieren de la presencia obligatoria de un halógeno en la posición 2.

4.5.3. Síntesis de los oxametalaciclos **30**

Con el fin de ampliar la aplicabilidad sintética de la reacción de dilitiación en los aril bencil éteres **1** decidimos comprobar si otros reactivos de tipo R_2MCl_2 podrían ser electrófilos adecuados para los dianiones **24**. Con este objetivo en mente, inicialmente se hizo reaccionar el dianión **24b**, proveniente del sustrato modelo **1b**, con Cl_2GeMe_2 obteniéndose el producto **30ba** con un rendimiento del 74% (Esquema 4.48).



Esquema 4.48

Alentados por el buen resultado de la primera prueba decidimos evaluar la reactividad de otros dianiones **24** frente a otros dicloruros de germanio o de silicio. De esta manera se obtuvieron los oxametalaciclos **30ia**, **30πa**, **30πb**, **30da** y **30σa**, que figuran en el Esquema 4.48, con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos.

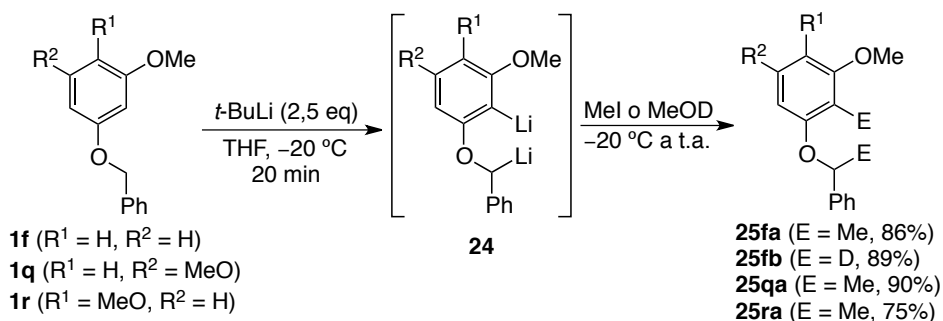
Cabe destacar que esta reacción proporciona un acceso directo a heterociclos de 5 eslabones que contienen dos heteroátomos en su estructura a partir de sustratos sencillos como los aril bencil éteres **1**, en un sólo paso de reacción. Además estos compuestos heterocíclicos, que contienen un átomo de oxígeno y otro de silicio o germanio, no tenían precedentes en la bibliografía existente hasta la fecha de presentación de la presente *Tesis*.

4.6. EFECTO COOPERATIVO EN LA REACCIÓN DE α -LITIACIÓN/ *o*-LITIACIÓN EN ARIL BENCIL ÉTERES ALCOXIFUNCIONALIZADOS

En el campo de las reacciones de *orto*-litiación, puede ocurrir que dos grupos directores dirijan la metalación hacia la misma posición en un anillo aromático, ejerciendo de este modo un efecto cooperativo que favorece la metalación en la posición que se encuentra entre ambos.²³⁷ Así pues, habiendo estudiado previamente la competencia entre el sustituyente α -litiobenciloxilo y otros grupos *orto*-directores conocidos, decidimos en este punto evaluar la influencia de un posible efecto cooperativo ejercido por otro grupo director en las condiciones necesarias para llevar a cabo la reacción de dilitiación en los aril bencil éteres **1**.

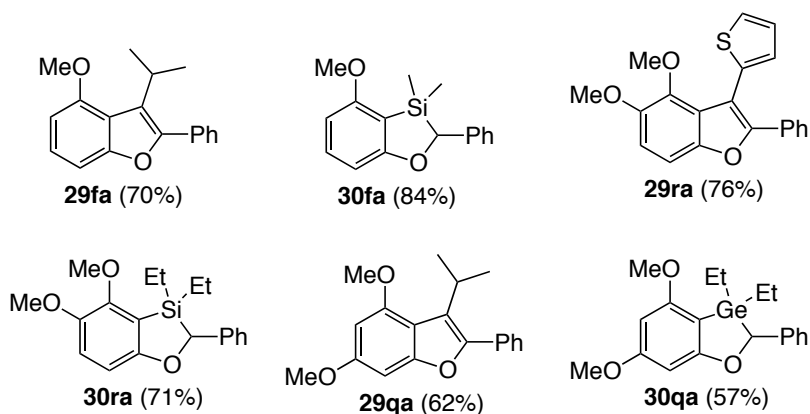
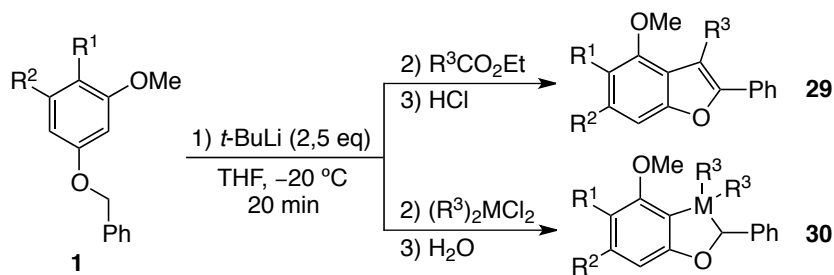
4.6.1. Estudio de las condiciones de reacción para la dilitiación de los aril bencil éteres **1f**, **1q** y **1r**

Con este objetivo en mente, escogimos los éteres **1f**, **1q** y **1r** que contienen todos ellos un sustituyente MeO en posición *meta* con respecto al grupo benciloxilo, y nos dispusimos a estudiar las condiciones óptimas para su dilitiación, así como la reactividad de los correspondientes dianiones **24** generados frente a distintos electrófilos (Esquema 4.49).



Esquema 4.49

Cuando se utilizó el bencil 3-metoxifenil éter (**1f**) como sustrato de partida observamos que la dilitiación en las posiciones α y *orto* era completa con un pequeño exceso de 2,5 equivalentes de *t*-BuLi en THF, a una temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y durante 20 minutos. Estas condiciones óptimas para la dilitiación del sustrato **1f** se aplicaron también al bencil 3,4-dimetoxifenil éter (**1r**) y al bencil 3,5-dimetoxifenil éter (**1q**) con idénticos resultados. Cabe mencionar que con el éter **1q** no se detectó la presencia de un posible producto difuncionalizado en posición α y en la posición 4, que se encuentra entre ambos grupos metoxilos, lo que corrobora una mayor fortaleza del grupo α -litiobenciloxilo frente al grupo metoxilo en cuanto a su capacidad para dirigir la *orto*-litiación. Estos resultados parecen indicar que la presencia de un grupo *orto*-director en posición *meta* con respecto al sustituyente α -litiobenciloxilo favorece en gran medida la segunda litiación, disminuyendo tanto la cantidad de agente metalante como la temperatura necesaria, en relación a otros aril bencil éteres **1**. Además, el rendimiento obtenido en los productos difuncionalizados **25fa**, **25fb**, **25qa** y **25ra** es, en general, superior a los obtenidos a partir de otros éteres **1** que carecían de dicho efecto cooperativo (Esquema 4.49).

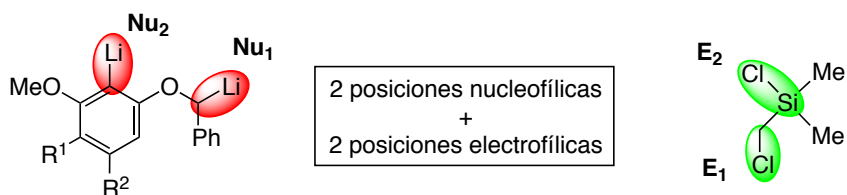


Esquema 4.50

Posteriormente, se decidió evaluar la reactividad de los correspondientes dianiones **24f**, **24q** y **24r** frente a ésteres carboxílicos y biselectrófilos de tipo R_2MCl_2 con el objetivo de preparar diversos compuestos heterocíclicos que poseen gran interés sintético. Como se puede observar en el Esquema 4.50, tanto los ésteres carboxílicos como los dicloruros de dialquilgermanio o silicio son electrófilos adecuados para los dianiones **24f**, **24q** y **24r** generándose los correspondientes benzo[*b*]furanos **29** y oxametalaciclos **30** con buenos rendimientos. Al igual que sucedía con los éteres difuncionalizados **25**, los rendimientos obtenidos para estos heterociclos son más altos que cuando partimos de otros sustratos **1** que no poseen un sustituyente metoxilo en posición *meta*.

4.6.2. Funcionalización selectiva de las posiciones α y *orto* en los aril bencil éteres **1f**, **1q** y **1r**

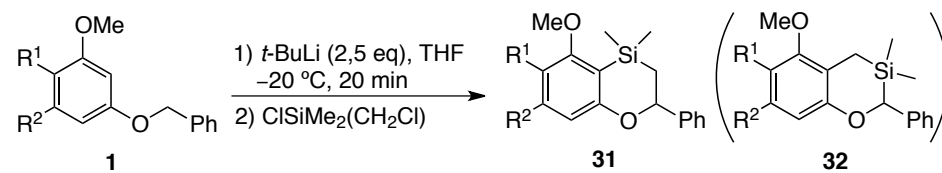
Finalmente decidimos evaluar si el mencionado efecto cooperativo que ejerce el sustituyente metoxilo en la posición *meta* en los aril bencil éteres **1** podía tener también algún tipo de influencia sobre una posible funcionalización selectiva de las posiciones α y *orto* con respecto al grupo benciloxilo. Con este objetivo en mente hicimos reaccionar los dianiones **24**, procedentes de la reacción de dilitiación de los éteres **1f** (3-MeO), **1q** (3,5-(MeO)₂) y **1r** (3,4-(MeO)₂), con 1,2 equivalentes de un reactivo biselectrófilo asimétrico como es el cloruro de clorometildimetilsilicio (Esquema 4.51).



Esquema 4.51

Y así, la reacción de los dianiones **24f**, **24q** y **24r** frente a $(ClCH_2)Me_2SiCl$, que posee dos posiciones electrofílicas distintas, dió lugar a los dos posibles heterociclos de 6 eslabones **31** y **32**, los cuales poseen un átomo de oxígeno y otro de silicio en su estructura en posiciones 1,4 y 1,3, respectivamente (Tabla 4.6).

Tabla 4.6

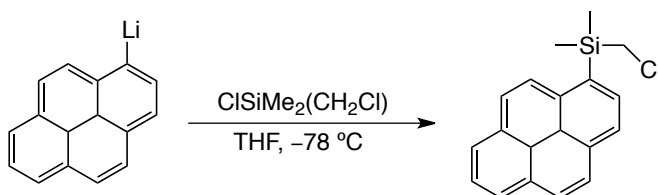


Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	Producto	31/32 ^a	Rto. (%) ^b
1	1f	H	H	31f	5/1	77
2	1q	H	MeO	31q	6/1	61
3	1r	MeO	H	31r	3/1	67 ^c

^aLa relación entre los productos **31/32** fue determinada mediante el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción. ^bRendimiento del producto **31** aislado referido al éter **1** de partida. ^cFue posible aislar el correspondiente producto **32r** con un 21% de rendimiento.

Como se puede observar en la Tabla 4.6 la reacción presentó cierta selectividad hacia el isómero **31** en todos los casos, lo que implicaría una preferencia en el ataque nucleofílico de Nu₁ hacia E₁ y de Nu₂ hacia E₂ (Ver Esquema 4.51). En el caso de los éteres **1f** (3-MeO) y **1q** (3,5-(MeO)₂) la selectividad fue de 5/1 y 6/1, mientras que partiendo del éter **1r** (3,4-(MeO)₂) dicha selectividad resultó ser algo más moderada, siendo de tan sólo 3/1 (entradas 1 y 2 vs. 3).

En base a los resultados encontrados en la literatura podríamos afirmar que, en el cloruro de clorometildimetilsilicio, la posición E₂ (Cl-Si) es más electrofílica que la posición E₁ (ClCH₂) (Esquema 4.52).²⁴⁸



Esquema 4.52

Esto conllevaría que, en el proceso de formación de los heterociclos **31**, el ataque del carbanión en posición *orto* (Nu₂) se produce en primer lugar, lo que concuerda con el hecho de que la posición bencílica es la primera en ser metalada y por lo tanto Nu₁ debería ser la posición menos básica/nucleofílica (Esquema 4.51).

²⁴⁸M. G. Uddin, A. T. M. Z. Azam, *Am. J. Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 3, 175.

Sin embargo, cuando se hicieron reaccionar los dianiones **24f**, **24q** y **24r** con dos reactivos electrofílicos de manera secuencial se observó que la primera posición en ser funcionalizada era la bencílica (Tabla 4.7). La selectividad de ambas posiciones nucleofílicas no fue completa en ninguno de los casos,²⁴⁹ ya que se obtenían en todos ellos cantidades variables del éter homofuncionalizado con E₁ en ambas posiciones y por ello los rendimientos fueron siempre inferiores al 50% (Tabla 4.7).

Tabla 4.7

Entrada	Éter 1	R ¹	R ²	E ¹	E ²	Producto	Rto. (%) ^a
1	1f	H	H	Me	I	33fa	40
2	1q	H	MeO	Ph ₂ C(OH)	I	33qa	33
3	1r	MeO	H	Me	Cl	33ra	47
4	1r	MeO	H	Ph ₂ C(OH)	I	33rb	50

^aRendimiento del producto **33** aislado referido al éter **1** de partida.

En base a los resultados observados, podemos afirmar que la selectividad de los dianiones **24** depende fuertemente del reactivo electrofílico utilizado. En la preparación de los heterociclos **31** parecen dominar factores meramente electrónicos, mientras que en las pruebas en las que se añadieron dos electrófilos distintos los impedimentos estéricos jugaron un papel fundamental. En todos los casos sería necesario considerar, además, una posible coordinación del átomo de litio que se encuentra en posición *orto* con los dos átomos de oxígeno cercanos pertenecientes al grupo benciloxilo y al sustituyente 3-MeO, lo que podría afectar en gran medida a la reactividad del carbanión que se encuentra en dicha posición (Nu₂).

Aunque esta reacción resultó de poca utilidad sintética, nos proporcionó información importante respecto al comportamiento de los intermedios organolíticos **24**. Por este motivo, esta interesante reactividad continúa siendo estudiada actualmente en nuestro grupo de investigación.

²⁴⁹El resultado de las reacciones de difuncionalización selectiva se analizó mediante GC-MS para determinar la proporción de producto **33** frente a otros subproductos. La selectividad fue superior al 60% en todos los casos.

4.7. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 4* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha descrito el resto α -litiobenciloxilo como nuevo grupo director en reacciones de *orto*-litiación. Así, se ha comprobado que utilizando un exceso de *t*-BuLi (3,5 eq), una vez que los aril bencil éteres **1** han sido α -litiados es posible llevar a cabo una segunda metalación selectiva en la posición *orto* gracias a la capacidad directora de dicho sustituyente, dando lugar a los *o*-litioaril α -litiobencil éteres **24**.

- Hemos comparado la capacidad *orto*-directora del α -litiobenciloxilo frente a la de otros grupos directores conocidos, observándose que este novedoso sustituyente activante se sitúa por encima de otros grupos directores como cloro, flúor, metoxilo, isopropoxilo o dimetilamino en cuanto a su habilidad para dirigir la metalación hacia la posición *orto*, aunque por debajo del grupo dietilamida.

- Se ha demostrado además que los dianiones **24** son estables frente al reagrupamiento [1,2] de Wittig y que son capaces de reaccionar frente a 2 equivalentes de un mismo reactivo electrofílico obteniéndose los aril bencil éteres difuncionalizados **25** con buenos rendimientos.

- Los dianiones **24** son también capaces de reaccionar con ésteres carboxílicos dando lugar a los 3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **28**, los cuales, tras un tratamiento ácido generan los benzo[*b*]furanos **29** en una reacción *one pot*. Se ha demostrado que mediante la secuencia α/o -litiación en los aril bencil éteres **1** se pueden preparar los derivados de benzo[*b*]furano **28** y **29** con rendimientos similares a cuando se utiliza la secuencia intercambio Hal-Li/ α -litiación partiendo de bencil 2-haloaril éteres, lo que supone una mejora en la economía atómica del proceso y, además, permite una mayor variedad estructural en los sustratos de partida.

- Se ha demostrado también que la reacción de los dianiones **24** con electrófilos de tipo R_2MCl_2 (M = Ge o Si) proporciona un acceso directo a los oxametalciclos **30**, heterociclos no descritos previamente en la bibliografía, que contienen dos heteroátomos en su estructura, con rendimientos que van de moderados a buenos.

· Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto que en el caso de los éteres **1f**, **1r** y **1q** que contienen un sustituyente 3-metoxilo en el resto arílico, el cual es también capaz de dirigir la metalación hacia la posición *orto*, es necesaria una cantidad menor de agente metalante (2,5 eq) para llevar a cabo la reacción de dilitiación. Los dianiones **24f**, **24r** y **24q**, procedentes de dichas reacciones de dilitiación son también capaces de reaccionar con distintos tipos de electrófilos obteniéndose los productos **29** y **30** con buenos rendimientos.

· Dicho efecto cooperativo hace posible que los dianiones **24f**, **24r** y **24q**, puedan ser funcionalizados selectivamente. Así, cuando se les hace reaccionar con cloruro de clorometildimetilsilicio se observa una selectividad hacia los productos **31**, heterociclos de 6 eslabones que contiene un átomo de oxígeno y otro de silicio en posición 1,4. Dichos dianiones también pueden reaccionar con cierta selectividad cuando se enfrentan a dos electrófilos distintos de manera secuencial, obteniéndose los productos **33**, aunque con rendimientos moderados en todos los casos estudiados.

IV. CONCLUSIONS

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

♦ It has been demonstrated that the treatment of aryl benzyl ethers with *t*-BuLi selectively leads to the lithiation at the α position, generating aryl α -lithiobenzyl ethers that are stable enough at low temperature to be trapped by deuteriolysis before they undergo the expected [1,2]-Wittig rearrangement.

♦ The aryl migration in the [1,2]-Wittig rearrangement has been deeply studied both experimentally and computationally, showing that there is not a preferred mechanism but a competence of a concerted anionic intramolecular addition/elimination sequence and a radical dissociation/recombination sequence. The more favored rearrangements have been found with electron-poor aryl groups that proceed through the anionic pathway, while the aryl α -lithiobenzyl ethers with electron donating substituents in the aryl moiety are more prone to undergo the rearrangement through the radical mechanism.

♦ Aryl α -lithiobenzyl ethers are found to be stable intermediates that show an interesting reactivity towards certain electrophiles:

- They can be directly trapped with a variety of electrophiles such as alkyl, silyl and stannyl halides, carbonyl compounds, nitriles, epoxides or imines, obtaining a wide range of synthetically useful organic molecules in excellent yields.
- They give rise to ketones by reaction with aromatic esters through the intermediary of lithium enolates. These lithium enolates can further react with a second electrophile generating α -aryloxy aryl ketones with a quaternary center at the α position. In the case paraformaldehyde is added as the second electrophile, an Aldol-Tischenko reaction provides 1,3-diols in a diastereoselectively manner.
- By reaction with hexachloroethane an oxidative homocoupling reaction takes place generating the corresponding diethers as mixtures of diastereoisomers.
- Alcohols obtained by the reaction of electron rich aryl α -lithiobenzyl ethers with carbonyl compounds can cyclize through a Friedels–Crafts reaction giving rise to benzo[*b*]furan derivatives.
- 4-Methoxyphenyl benzyl ethers α -functionalized can be deprotected with ceric ammonium nitrate generating free α -substituted benzyl alcohols or aromatic asymmetric aciloinis in moderate to good yields.

◆ We have developed a useful methodology that provides direct access to 3-substituted 2-arylbenzo[*b*]furans and 2,3-dihydrobenzo[*b*]furans starting from easily available *o*-(alkynyl)phenyl benzyl ethers. An intramolecular 5-*exo-dig* carbolithiation is triggered after the α -lithiation reaction of the starting ethers in an unexpected *anti* fashion, representing the first example of an *anti* carbolithiation of an unactivated triple bond without coordination of the lithium cation and the terminal substituents of the alkyne.

◆ We have described the α -lithiobenzoyloxy substituent as a new *ortho*-directing group for the *ortho*-lithiation of the phenyl ring in aryl α -lithiobenzyl ethers. This new *ortho*-directing group have proved to be stronger than other known directing groups such as chloro, fluoro, methoxy, isopropoxy or dimethylamine, but weaker than diethylamide. Exploiting the lithiation-directing ability of the α -lithiobenzoyloxy substituent for the selective dilithiation of aryl benzyl ethers we have prepared different difunctionalized products as well as a wide range of heterocycles by reaction of the corresponding dianions with electrophiles in good yields.

V. EXPERIMENTAL PART

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

1. GENERAL INFORMATION

All reactions involving air sensitive compounds were carried out under a N₂ atmosphere (99.99%). All glassware was oven-dried (120 °C), evacuated and purged with nitrogen.

All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification. Solvents were dried by standard methods. Hexane and ethyl acetate were purchased as extra pure grade reagents and used as received.

Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator; chromatograms were visualized under ultraviolet light and/or by staining with a Ce/Mo reagent and subsequent heating. R_f values are reported on silica gel. Flash column chromatography was carried out on silica gel 60, 230-240 mesh. When necessary, deactivated silica gel was obtained by stirring ordinary silica gel with an aqueous K₂HPO₄ solution for 3 h and subsequent filtration and drying at 140 °C for 3 days. When established, flash column chromatography was carried out on aluminium oxide 90 active neutral, 70-230 mesh and, in these cases, R_f values are reported on aluminium oxide.

NMR spectra were recorded on a Varian Mercury-Plus (300 MHz ¹H; 75.4 MHz ¹³C), Varian Inova (400 MHz ¹H; 100.6 MHz ¹³C) or Bruker Avance (300 MHz ¹H; 75.4 MHz ¹³C) spectrometers at room temperature. NMR splitting pattern abbreviations are: s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; ad, apparent doublet; t, triplet; q, quartet; dd, doublet of doublets; td, triplet of doublets; m, multiplet. Chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CDCl₃: δ = 7.26 ppm ¹H; δ = 77.16 ppm ¹³C, DMSO: δ = 2.50 ppm ¹H; δ = 39.52 ppm ¹³C, C₆D₆: δ = 7.16 ppm ¹H; δ = 134.19, 129.26, 128.25, 125.96 ppm ¹³C) and the multiplicities of ¹³C signals were determined by DEPT experiments. The intensities of carbon signals are very low and often hard to detect for carbons that are directly connected to deuterium owing to the lower sensitivity compared to ¹H and the lack of NOE from the proton broad-band decoupling.²⁵⁰

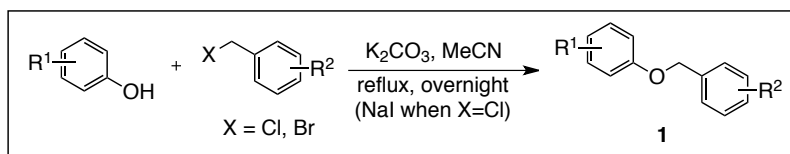
High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Micromass Autospec spectrometer using electronic impact (EI) at 70eV, or on an Agilent 6545 Q-TOF mass spectrometer using electrospray ionization (ESI). Low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 Network GC System, equipped with a HP-5MS column using electronic impact (EI).

Melting points were measured on a Gallenkamp apparatus using open capillary tubes and are uncorrected.

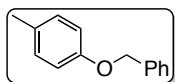
²⁵⁰S. Vanderheiden, B. Bulat, T. Zevaco, N. Jung, S. Brase, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9063.

2. SYNTHESIS OF STARTING ARYL BENZYL ETHERS 1

2.1. Synthesis of aryl benzyl ethers **1b-v**



To a stirred solution of the corresponding phenol (11 mmol) and K_2CO_3 (11 mmol, 1.51 g) in MeCN (20 mL), the corresponding benzyl halide (10 mmol) was added and the resulting solution was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **1** were purified by flash silica chromatography (hexane/ EtOAc), otherwise R_f not reported.



1-Benzyloxy-4-methylbenzene (**1b**):

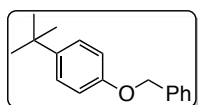
White solid, 91% yield, m.p. = 44–46 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.31 (m, 5H), 7.11 (ad, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.32 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (C), 137.4 (C), 130.3 (C), 130.0 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 70.2 (CH_2), 20.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 198 (M^+ , 22), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$: 198.1045; found: 198.1041.



1-Benzyloxy-4-*tert*-butylbenzene (**1c**):

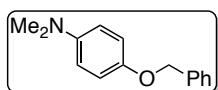
White solid, 98% yield, m.p. = 63–65 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55–7.34 (m, 7H), 6.99 (ad, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.7 (C), 143.7 (C), 137.4 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.4 (2 \times CH), 114.4 (2 \times CH), 70.1 (CH_2), 34.2 (C), 31.7 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 240 (M^+ , 19), 225 (10), 91 (100), 65 (7).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$: 240.1514; found: 240.1520.



4-(Benzyloxy)-*N,N*-dimethylaniline (**1d**):

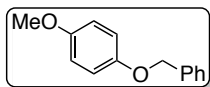
White solid, 90% yield, m.p. 74–76 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.50–7.27 (m, 5H), 6.92 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.75 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.87 (s, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 151.3 (C), 146.1 (C), 137.7 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 \times CH), 116.0 (2 \times CH), 114.9 (2 \times CH), 70.9 (CH), 41.9 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 227 (M^+ , 12), 136 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$: 227.1310; found: 227.1315.



1-(Benzyloxy)-4-methoxybenzene (1e):

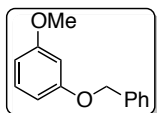
White solid, 90% yield, m.p. = 75–77 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.31 (m, 5H), 6.92 (ad, J = 9.3 Hz, 2H), 6.83 (ad, J = 9.3 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.0 (C), 153.0 (C), 137.4 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 115.9 (2 \times CH), 114.7 (2 \times CH), 70.8 (CH_2), 55.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z 214 (M^+ , 83), 123 (37), 91 (100), 65 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 214.0994; found: 214.0991.



1-(Benzyloxy)-3-methoxybenzene (1f):

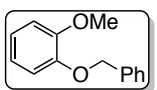
Colorless oil, 87 % yield, R_f = 0.47 (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52–7.30 (m, 5H), 7.25–7.18 (m, 1H), 6.66–6.52 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.81 (m, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.9 (C), 160.1 (C), 137.1 (C), 130.0 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 \times CH), 107.0 (CH), 106.7 (CH), 101.4 (CH), 70.1 (CH_2), 55.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 214 (M^+ , 62), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 214.0994; found: 214.0994.



1-(Benzyloxy)-2-methoxybenzene (1g):

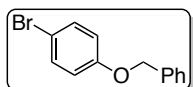
White solid, 90 % yield, m.p. = 66–68 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52–7.29 (m, 5H), 7.01–6.83 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.8 (C), 148.2 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 \times CH), 121.5 (CH), 120.8 (CH), 114.2 (CH), 112.0 (CH), 71.0 (CH_2), 56.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z 214 (M^+ , 32), 91 (100), 65 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 214.0994; found: 214.0989.



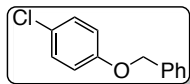
1-(Benzyloxy)-4-bromobenzene (1h):

White solid, 88% yield, m.p. = 64–66 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.34 (m, 7H), 6.87 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.9 (C), 136.6 (C), 132.4 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 116.8 (2 \times CH), 113.2 (C).

EI-LRMS m/z 264 (M^+ +2, 5), 262 (M^+ , 6), 91 (100), 65 (7).



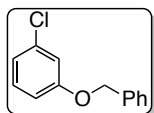
1-Benzyloxy-4-chlorobenzene (1i):

White solid, 90% yield, m.p. = 74–76 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.30 (m, 5H), 7.24 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.4 (C), 136.7 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 125.9 (C), 116.3 (2 \times CH), 70.4 (CH_2).

EI-LRMS m/z 220 ($\text{M}^+ + 2$, 8), 218 (M^+ , 24), 91 (100), 65 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}$: 218.0498; found: 218.0494.



1-(Benzyloxy)-3-chlorobenzene (1j):

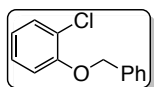
White solid, 87 % yield, m.p. = 66–68°C, R_f = 0.25 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48–7.31 (m, 5H), 7.25–7.17 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 2H), 6.92–6.84 (m, 1H), 5.06 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.6 (C), 136.5 (C), 135.0 (C), 130.4 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.3 (CH), 127.6 (2 \times CH), 121.3 (CH), 115.4 (CH), 113.5 (CH), 70.3 (CH_2).

EI-LRMS m/z 218 (M^+ , 21), 91 (100), 65 (23).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}$: 218.0498; found: 218.0499.



1-Benzyloxy-2-chlorobenzene (1k):

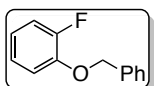
Colorless oil, 74% yield, R_f = 0.32 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.49 (m, 2H), 7.48–7.32 (m, 4H), 7.26–7.19 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 2H), 5.19 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.2 (C), 136.6 (C), 130.4 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (2 \times CH), 123.3 (C), 121.7 (CH), 114.1 (CH), 70.8 (CH_2).

EI-LRMS m/z 220 ($\text{M}^+ + 2$, 6), 218 (M^+ , 20), 91 (100), 65 (17).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}$: 218.0498; found: 218.0499.



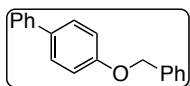
1-Benzyloxy-2-fluorobenzene (1l):

Pale pink solid, 87% yield, m.p. = 46–48 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.34 (m, 5H), 7.23–6.92 (m, 4H), 5.19 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.8 (d, J = 245.5 Hz, C), 146.7 (d, J = 10.6 Hz, C), 136.5 (C), 128.5 (2 \times CH), 128 (CH), 127.4 (2 \times CH), 124.3 (d, J = 3.9 Hz, CH), 121.3 (d, J = 6.9 Hz, CH), 116.2 (d, J = 18.1 Hz, CH), 115.5 (d, J = 1.6 Hz, CH), 71 (CH_2).

EI-LRMS m/z 202 (M^+ , 36), 91 (100), 65 (30).



4-(Benzyloxy)-1,1'-biphenyl (1m):

White solid, 94% yield, m.p. = 139–141 °C.

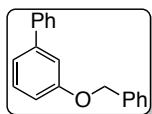
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65–7.54 (m, 4H), 7.53–

7.28 (m, 8H), 7.09 (ad, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.5 (C), 140.9 (C), 137.1 (C), 134.1 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.9 (2 \times CH), 126.8 (CH), 115.2 (2 \times CH), 70.2 (CH_2).

EI-LRMS m/z 260 (M^+ , 33), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$: 260.1201; found: 260.1200.



3-Benzyloxy-1,1'-biphenyl (1n):

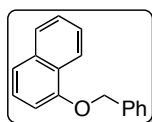
White solid, 99 % yield, m.p. = 62–64 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69–7.61 (m, 2H), 7.58–7.35 (m, 9H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 1H), 5.17 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (C), 142.9 (C), 141.1 (C), 137.1 (C), 129.9 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 \times CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 \times CH), 120 (CH), 114 (CH), 113.6 (CH), 70.2 (CH_2).

EI-LRMS m/z 260 (M^+ , 40), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$: 260.1201; found: 260.1204.



1-(Benzyloxy)naphthalene (1ñ):

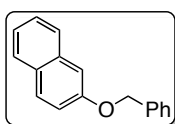
White solid, 87 % yield, m.p. = 74–76 °C, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 100/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.51–8.41 (m, 1H), 7.93–7.84 (1H), 7.65–7.37 (m, 9H), 6.94 (ad, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.6 (C), 137.3 (C), 134.7 (C), 128.7 (2 \times CH), 128 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.6 (CH), 125.95 (CH), 125.87 (C), 125.4 (CH), 122.3 (CH), 120.6 (CH), 105.3 (CH), 70.15 (CH_2).

EI-LRMS m/z 234 (M^+ , 28), 115 (13), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$: 234.1045; found: 234.1050.



2-(Benzyloxy)naphthalene (1o):

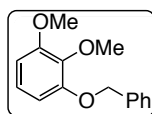
White solid, 93 % yield, m.p. = 92–94 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.82–7.73 (m, 2H), 7.53–7.33 (m, 4H), 7.27–7.22 (m, 1H), 5.20 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.9 (C), 137 (C), 134.6 (C), 129.6 (CH), 129.2 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 \times CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 123.8 (CH), 119.2 (CH), 107.3 (CH), 70.2 (CH_2).

EI-LRMS m/z 234 (M^+ , 38), 91 (100), 28 (17).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$: 234.1045; found: 234.1051.



1-(Benzyloxy)-2,3-dimethoxybenzene (1p):

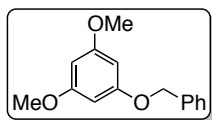
Redish oil, 83 % yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50–7.29 (m, 5H), 7.00–6.91 (m, 1H), 6.66–6.57 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.7 (C), 152.7 (C), 138.9 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.3 (2 \times CH), 133.6 (CH), 107.5 (CH), 105.6 (CH), 71.0 (CH_2), 60.9 (CH_3), 56.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 244 (M^+ , 43), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099; found: 244.1102.



1-(Benzyloxy)-3,5-dimethoxybenzene (1q):

Colorless oil, 70 % yield, R_f = 0.28 (hexane/EtOAc = 10/1).

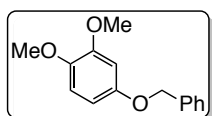
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51–7.30 (m, 5H), 6.23–6.19 (m, 2H), 6.16–6.13 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.79 (s,

3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.6 (2 \times C), 160.8 (C), 136.9 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 \times CH), 93.8 (2 \times CH), 93.3 (CH), 70.2 (CH_2), 55.4 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 244 (M^+ , 48), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099, found: 244.1109.



1-(Benzyloxy)-3,4-dimethoxybenzene (1r):

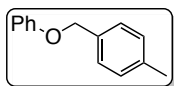
White solid, 76 % yield, m.p. = 57–59 °C, R_f = 0.31 (hexane/EtOAc = 15/1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.28 (m, 5H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.4 (C), 149.8 (C), 143.6 (C), 137.1 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 111.7 (CH), 104.0 (CH), 101.2 (CH), 70.6 (CH_2), 56.4 (CH_3), 55.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z 244 (M^+ , 70), 153 (78), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099; found: 244.1091.



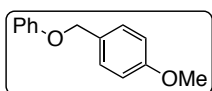
1-Methyl-4-(phenoxy)methylbenzene (1v):

White solid, 96% yield, m.p. = 83–85 °C, R_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 40/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.22 (m, 6H), 7.10–6.99 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 (C), 137.8 (C), 134.1 (C), 129.6 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 120.9 (CH), 114.9 (2 \times CH), 69.9 (CH_2), 21.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 198 (M^+ , 12), 105 (100), 77 (15).



1-Methoxy-4-(phenoxy)methylbenzene (1w):

White solid, 80% yield, m.p. = 88–90 °C, R_f = 0.24 (hexane/EtOAc = 40/1).

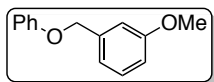
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40–7.25 (m, 4H),

7.02–6.89 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5 (C), 158.9 (C), 129.6 (2 \times CH), 129.3 (2 \times CH), 129.2 (C), 120.9 (CH), 114.9 (2 \times CH), 114.1 (2 \times CH), 69.8 (CH_2), 55.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 121 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}$, 100), 77 (7).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$: 214.0993; found: 214.0990.



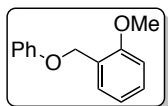
1-Methoxy-3-(phenoxy)methylbenzene (1x):

Light yellow oil, 82% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.37 (m, 3H), 7.19–7.05 (m, 5H), 7.02–6.96 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.8 (C), 158.7 (C), 138.7 (C), 129.6 (CH), 129.5 (2 \times CH), 121 (CH), 119.6 (CH), 114.8 (2 \times CH), 113.4 (CH), 112.9 (CH), 69.7 (CH_2), 55.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z 214 (M^+ , 21), 121 (100), 91 (15).



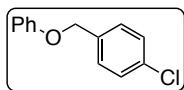
1-Methoxy-2-(phenoxy)methylbenzene (1y):

White gel, 94% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.57–7.49 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.11–6.93 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159 (C), 156.9 (C), 129.5 (2 \times CH), 129 (CH), 128.7 (CH), 125.5 (C), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 114.9 (2 \times CH), 110.3 (CH), 65 (CH_2), 55.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 214 (M^+ , 6), 121 (100), 91 (56).



1-Chloro-4-(phenoxy)methylbenzene (1z):

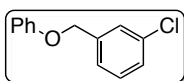
White solid, 93% yield, m.p. = 89–91 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.29 (m, 6H), 7.03–6.95 (m, 3H), 5.05 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 (C), 135.7 (C), 133.8 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.88 (2 \times CH), 128.85 (2 \times CH), 121.2 (CH), 114.9 (2 \times CH), 69.2 (CH_2).

EI-LRMS m/z 220 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 218 (M^+ , 12), 125 (100), 89 (11).

HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}$: 218.0498; found: 218.0500.



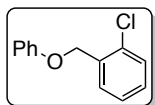
1-Chloro-3-(phenoxy)methylbenzene (1a):

Light pink solid, 81% yield, m.p. = 40–42 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61–7.58 (m, 1H), 7.51–7.37 (m, 5H), 7.19–7.08 (m, 3H), 5.10 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.4 (C), 139.2 (C), 134.4 (C), 129.8 (CH), 129.6 (2 \times CH), 128 (CH), 127.4 (CH), 125.3 (CH), 121.2 (CH), 114.8 (2 \times CH), 68.9 (CH_2).

EI-LRMS m/z 218 (M^+ , 43), 125 (100), 89 (11).



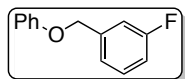
1-Chloro-2-(phenoxy)methylbenzene (1β):

White solid, 85% yield, m.p. = 36–38 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68–7.62 (m, 1H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.42–7.29 (m, 4H), 7.11–7.04 (m, 3H), 5.24 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 (C), 134.9 (C), 132.6 (C), 129.6 (2 × CH), 129.4 (CH), 129 (CH), 128.8 (CH), 127 (CH), 121.3 (CH), 114.9 (2 × CH), 67.1 (CH_2).

EI-LRMS m/z 218 (M^+ , 16), 125 (100).



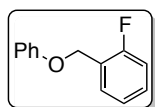
1-Fluoro-3-(phenoxy)methylbenzene (1γ):

Colorless oil, 82% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.43 (m, 3H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 4H), 5.16 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.4 (d, $J = 246$ Hz, C), 159 (C), 140.2 (d, $J = 7.3$ Hz, C), 130.5 (d, $J = 8.2$ Hz, CH), 130 (2 × CH), 123.1 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 121.6 (CH), 115.2 (2 × CH), 115.1 (d, $J = 19.4$ Hz, CH), 114.6 (d, $J = 22$ Hz, CH), 69.3 (d, $J = 1.9$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 202 (M^+ , 29), 109 (100), 83 (11).



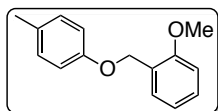
1-Fluoro-2-(phenoxy)methylbenzene (1δ):

White solid, 85% yield, m.p. = 43–45 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71–7.62 (m, 1H), 7.50–7.37 (m, 3H), 7.33–7.07 (m, 5H), 5.26 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.49 (d, $J = 246.9$ Hz, C), 158.59 (C), 129.75 (d, $J = 2.4$ Hz, CH), 129.67 (d, $J = 6.6$ Hz, CH), 129.59 (2 × CH), 124.35 (d, $J = 4.8$ Hz, CH), 124.23 (d, $J = 5.8$ Hz, CH), 121.18 (CH), 115.34 (d, $J = 21.1$ Hz, CH), 114.81 (2 × CH), 63.55 (d, $J = 4.5$ Hz, CH_2).

EI-LRMS m/z 202 (M^+ , 41), 109 (100), 83 (19).



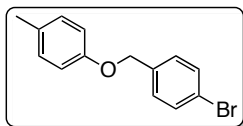
1-Methoxy-2-((p-tolyloxy)methyl)benzene (1ε):

Colorless oil, 93% yield, $R_f = 0.35$ (hexane/EtOAc = 50/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.50 (m, 1H), 7.41–7.31 (s, 1H), 7.22–7.12 (m, 2H), 7.10–6.91 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157 (C), 156.9 (C), 130 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 125.7 (C), 120.7 (CH), 114.8 (2 × CH), 110.3 (CH), 65.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 20.6 (CH_3).

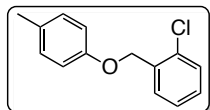
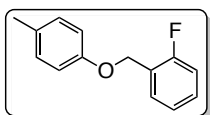
EI-LRMS m/z 228 (M^+ , 10), 121 (100), 91 (52).

**1-Bromo-4-((*p*-tolylloxy)methyl)benzene (1η):**

White solid, 60% yield, m.p. = 106–108 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54–7.47 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.13–7.06 (m, 2H), 6.89–6.83 (m, 2H),

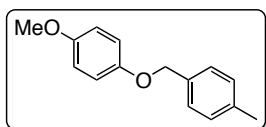
4.99 (s, 2H), 2.30 (s, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.5 (C), 136.4 (C), 313.8 (2 × CH), 130.5 (C), 130.1 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 121.9 (C), 114.8 (2 × CH), 69.4 (CH₂), 20.6 (CH₃).**EI-LRMS** *m/z* 278 (M⁺+2, 33), 276 (M⁺, 33), 169 (100), 90 (20).**1-Chloro-2-((*p*-tolylloxy)methyl)benzene (1θ):**Light yellow oil, 65% yield, *R*_f = 0.23 (hexane/EtOAc = 60/1).**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63–7.56 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.35–7.23 (m, 2H), 7.13 (ad, *J* = 8.6 Hz, 2H),6.93 (ad, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).**¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.5 (C), 135.1 (C), 132.6 (C), 130.5 (C), 130.1 (2 × CH), 129.4 (CH), 129 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 114.8 (2 × CH), 67.3 (CH₂), 20.6 (CH₃).**EI-LRMS** *m/z* 232 (M⁺, 20), 125 (100), 89 (12).**1-Fluoro-2-((*p*-tolylloxy)methyl)benzene (1κ):**

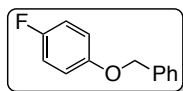
White solid, 72% yield, m.p. = 38–40 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.60–7.50 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 1H), 7.23–7.06 (m, 4H), 6.93 (ad, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.14

(s, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.5 (d, *J* = 246.7 Hz, C), 156.6 (C), 130.5 (C), 130 (2 × CH), 129.7 (d, *J* = 5.8 Hz, CH), 129.6 (d, *J* = 9.9 Hz, CH), 124.5 (d, *J* = 14.4 Hz, C), 124.3 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz, CH), 114.8 (2 × CH), 63.8 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₂), 20.6 (CH₃).**EI-LRMS** *m/z* 216 (M⁺, 71), 109 (100), 83 (19).**1-Methoxy-4-((4-methylbenzyl)oxy)benzene (1μ):**

White solid, 89% yield, m.p. = 85–87 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H),6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).**¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.9 (2 × C), 153.1 (2 × C), 137.7 (CH), 134.3 (CH), 129.3 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 115.9 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 70.64 (CH₂), 55.7 (CH₃), 21.3 (CH₃).**EI-LRMS** *m/z* 228 (M⁺, 36), 105 (100).**1-Benzyloxy-4-fluorobenzene (1π):**

White solid, 94% yield, m.p. = 61–63 °C.

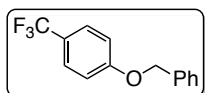
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57–7.33 (m, 5H), 7.11–

6.90 (m, 4H), 5.08 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.3.9 (d, $J = 238.3$ Hz, C), 154.9 (d, $J = 2.1$ Hz, C), 136.9 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 \times CH), 115.9 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 \times CH), 115.7 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 \times CH), 70.5 (CH_2).

EI-LRMS m/z 202 (M^+ , 16), 91 (100).

EI- HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}$: 202.0794; found: 202.0796.



1-(Benzyloxy)-4-(trifluoromethyl)benzene (1p):

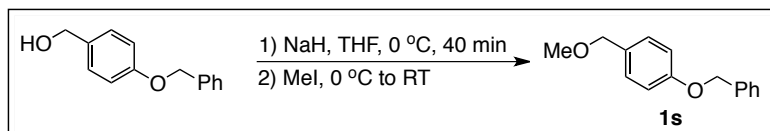
White solid, 98% yield, m.p. = 71–73 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.57 (ad, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49–7.34 (m, 5H), 7.06 (ad, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H).

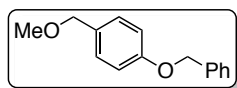
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.3 (C), 136.4 (C), 128.9 (2 \times CH), 128.4 (CH), 127.6 (2 \times CH), 127.1 (q, $J = 3.8$ Hz, 2 \times CH), 124.9 (q, $J = 217.8$ Hz, C), 122.9 (q, $J = 20.6$ Hz, C), 115.0 (2 \times CH), 70.3 (CH).

EI-LRMS m/z 252 (M^+ , 21), 91 (100), 65 (37).

2.2. Synthesis of diethers 1s-u



To a stirred solution of NaH (11 mmol, 263.9 mg) in THF (20 mL) under N_2 atmosphere at 0 °C, (4-(benzyloxy)phenyl)methanol (10 mmol, 2.14 g) was added and the reaction mixture was stirred for 40 minutes. After this time, MeI (11 mmol, 1.56 g) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Finally, the reaction was quenched with water (50 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times 30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Product **1s** was used without further purification.



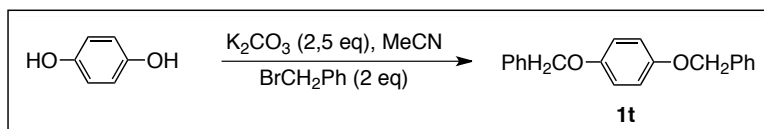
1-(Benzyloxy)-4-(methoxymethyl)benzene (1s):

Light yellow oil, 85% yield.

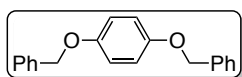
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48–7.32 (m, 5H), 7.31– 7.26 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02–6.96 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.5 (C), 137.1 (C), 130.7 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128 (CH), 127.5 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 74.4 (CH_2), 70.1 (CH_2), 57.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z 228 (M^+ , 30), 91 (100), 65 (12).



To a stirred solution of hydroquinone (11 mmol, 1.21 g) and K_2CO_3 (22 mmol, 3.03 g) in MeCN (25 mL), benzyl bromide (20 mmol, 3.42 g) was added and the resulting solution was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Product **1t** was used without further purification.



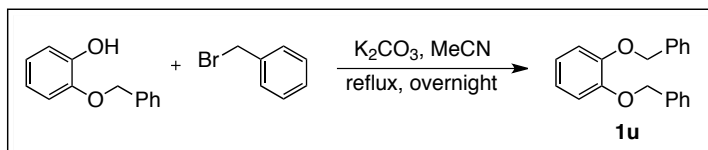
1,4-Bis(benzyloxy)benzene (1t):

White solid, 79% yield, m.p. = 130–132 °C.

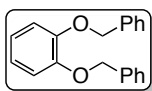
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54–7.33 (m, 10H), 6.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 4H), 5.06 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.2 ($2 \times \text{C}$), 137.3 ($2 \times \text{C}$), 128.6 ($4 \times \text{CH}$), 128 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($4 \times \text{CH}$), 115.8 ($4 \times \text{CH}$), 70.7 ($2 \times \text{CH}_2$).

EI-LRMS m/z 290 (M^+ , 96), 91 (100), 65 (32).



To a stirred solution of 2-(benzyloxy)phenol (11 mmol, 2.20 g) and K_2CO_3 (11 mmol, 1.52 g) in MeCN (20 mL), benzyl bromide (10 mmol, 1.71 g) was added and the resulting solution was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Product **1u** was used without further purification.



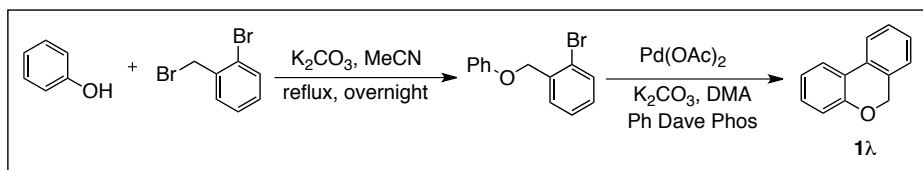
1,2-Bis(benzyloxy)benzene (1u):

White solid, 91% yield, m.p. = 64–66 °C.

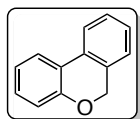
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55–7.29 (m, 10H), 7.03–6.88 (m, 4H), 5.20 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.1 ($2 \times \text{C}$), 137.5 ($2 \times \text{C}$), 128.6 ($4 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 127.4 ($4 \times \text{CH}$), 121.7 ($2 \times \text{CH}$), 115.3 ($2 \times \text{CH}$), 71.3 ($2 \times \text{CH}_2$).

EI-LRMS m/z 290 (M^+ , 9), 181 (13), 91 (100).

2.3. Synthesis of 6*H*-benzo[*c*]chromene (**1λ**)

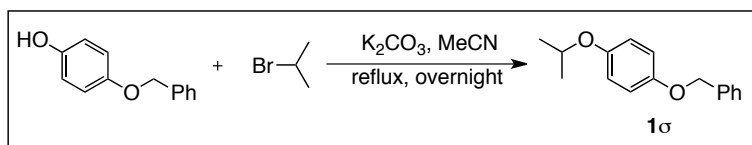
To a stirred solution of phenol (11 mmol, 1.03 g) and K_2CO_3 (11 mmol, 1.52 g) in MeCN (20 mL), 2-bromobenzyl bromide (10 mmol, 2.49 g) is added and the resulting solution was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The resulting product was used in the second step of the reaction without further purification following the procedure described in literature.⁹⁶

**6*H*-Benzo[*c*]chromene (**1λ**):**

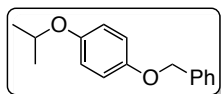
Yellow oil, 71% yield, $R_f = 0.22$ (hexane).

NMR data are in agreement with those reported in literature.

EI-LRMS m/z 182 (M^+ , 100), 152 (31).

2.4. Synthesis of aryl benzyl ether **1σ**

To a stirred solution of 4-(benzyloxy)phenol (10 mmol, 2 g) and K_2CO_3 (10 mmol, 1.38 g) in MeCN (20 mL), 2-bromopropane (15 mmol, 1.84 g) was added and the resulting solution was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Product **1σ** was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/ $EtOAc$).

**1-((Benzyloxy)-4-isopropoxy)benzene (**1σ**):**

White solid, 71% yield, m.p. = 45–47 °C, $R_f = 0.28$ (hexane/ $EtOAc = 10/1$).

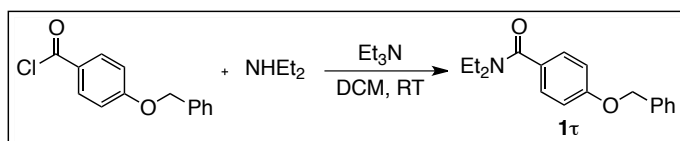
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.54–7.35 (m, 5H), 7.01–6.87 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.55–4.42 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.2 (C), 152.3 (C), 137.5 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 117.5 (2 \times CH), 115.9 (2 \times CH), 71.0 (CH), 70.8 (CH), 22.2 (2 \times CH_3).

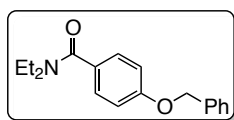
EI-LRMS m/z 242 (M^+ , 33), 109 (35), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 242.1307; found: 242.1306.

2.5. Synthesis of aryl benzyl ether **1 τ**



This product was synthesized following the procedure described in literature.²⁵¹



4-(Benzyloxy)-*N,N*-diethylbenzamide (1 τ**):**

White solid, 93% yield, m.p. = 73–75 °C, R_f = 0.17 (hexane/EtOAc = 2/1).

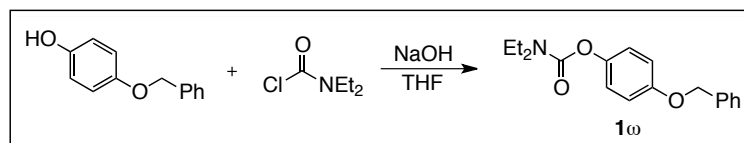
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.30 (m, 7H), 7.09–6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.46 (bs, 4H), 1.22 (bs, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.2 (C), 159.5 (C), 136.7 (C), 129.9 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 114.6 (2 \times CH), 70.1 (CH_2). Signals corresponding to ethyl groups are missing due to the existence of rotational conformers.

EI-LRMS m/z 282 (M^+ , 44), 211 (36), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 283.3648; found: 283.3651.

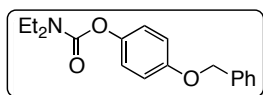
2.6. Synthesis of aryl benzyl ether **1 ω**



To a stirred solution of 4-(benzyloxy)phenol (10 mmol, 2.2 g) and NaOH (25 mmol, 1 g) in THF (20 mL), *N,N*-diethylcarbamoyl chloride (10 mmol, 1.35 g) was added and the resulting solution was stirred overnight at room temperature. After this time, 15 mL of H_2O were added and THF was removed under reduced pressure. Then, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times 30 mL), dried over anhydrous

²⁵¹A. Leggio, E. L. Belsito, M. L. Di Gioia, V. Leotta, E. Romio, C. Siciliano, A. Liguori, *Org. Lett.* **2015**, *56*, 199.

Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Product **1o** was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc).



4-(Benzyloxy)phenyl diethylcarbamate (1o**):**

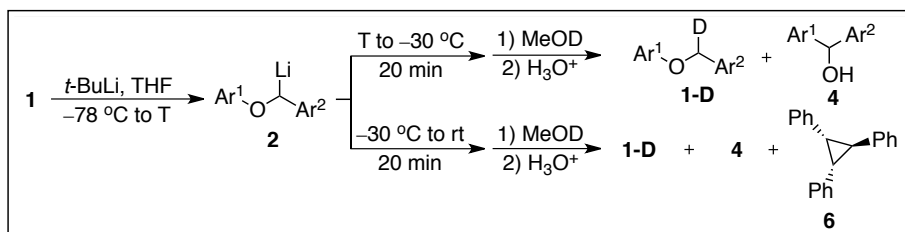
White solid, 87% yield, m.p. = 39–41 °C, R_f = 0.34 (hexane/EtOAc = 5/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54–7.31 (m, 5H), 7.08 (ad, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (ad, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.45 (bs, 4H), 1.27 (bs, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.1 (C), 154.7 (C), 145.4 (C), 137.1 (C), 128.7 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 × CH), 122.7 (2 × CH), 115.4 (2 × CH), 70.6 (CH), 42.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.5 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 299 (M⁺, 47), 100 (100), 72 (53).

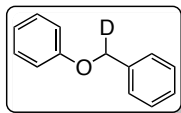
3. SYNTHESIS OF α-DEUTERIATED ARYL BENZYL ETHERS 1-D, ALCOHOLS 4, AND CICLOPROPANE DERIVATIVE 6



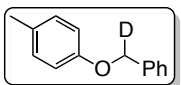
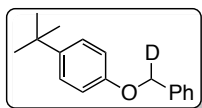
To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.5 mmol) and anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to –78 °C and then *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol, 1,3 eq) was added. After 5 min at –78 °C, the cooling bath was slowly warmed up to the selected temperature (T) and the mixture was stirred at this temperature for further 20 min (see Tables 1.7, 1.8 and 1.9). Finally, the reaction mixture was quenched with a few drops of MeOD and then H₂O (10 mL), and extracted with Et₂O (3 × 15 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Products **1-D** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc), unless otherwise specified (R_f not reported).

Spectroscopic data from alcohols **4** and product **6** are in agreement with those reported in literature.²⁵²

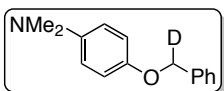
²⁵²(a) R. Lerebours, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13052. (b) C. Qin, H. Wu, J. Cheng, X. Chen, M. Liu, W. Zhang, W. Su, J. Ding, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4102. (c) A. F. Trindade, M. P. Pedro, L. F. Veiros, V. Andre, M. T. Duarte, C. A. M. Afonso, S. Caddick, F. G. N. Cloke, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4076. (d) M. Kuriyama, R. Shimazawa, T. Enomoto, R. Shirai, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6939. (e) L. Busetto, M. C. Cassani, C. Femoni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, R. Mazzoni, G. Solinas, *Organometallics* **2011**, 30, 5258–5272;

 **α -Deuteriobenzyl phenyl ether (1a-D):**

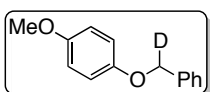
White solid, 96% yield, m.p. = 39–41 °C.

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.60–7.40 (m, 7H), 7.18–7.09 (m, 3H), 5.16 (s, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 (C), 137.1 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 121.0 (CH), 114.9 (2 \times CH), 69.3 (t, J = 21.7 Hz, CH).**EI-LRMS** m/z 185 (M^+ , 17), 92 (100), 66 (8).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{DO}$: 185.0951; found: 185.0954. **α -Deuteriobenzyl 4-methylphenyl ether (1b-D):**White solid, 91 % yield, m.p. = 43–45 °C, R_f = 0.24 (hexane/EtOAc, 40/1). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.36 (m, 5H), 7.17 (ad, J = 6.5 Hz, 2H), 6.97 (ad, J = 6.5 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.37 (s, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (C), 137.3 (C), 130.2 (C), 130.0 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 70.2 (t, J = 22 Hz, CH), 20.6 (CH_3).**EI-LRMS** m/z 199 (M^+ , 24), 92 (100), 66 (2).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DO}$: 199.1107; found: 199.1105. **α -Deuteriobenzyl 4-*tert*-butylphenyl ether (1c-D):**

White solid, 89% yield, m.p. = 63–65 °C.

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.32 (m, 7H), 6.97 (ad, J = 8.8 Hz), 5.07 (s, 1H), 1.35 (s, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.7 (C), 143.7 (C), 137.4 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.4 (2 \times CH), 114.4 (2 \times CH), 69.8 (t, J = 21.9 Hz, CH), 34.2 (C), 31.7 (3 \times CH_3).**EI-LRMS** m/z 241 (M^+ , 19), 226 (10), 92 (100), 66 (7).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{DO}$: 241.1577; found: 241.1575.**4-(Deuterio(phenyl)methoxy)-*N,N*-dimethylaniline (1d-D):**

White solid, 98% yield, m.p. 76–78 °C.

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.28 (m, 5H), 6.95 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 6.78 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.90 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.2 (C), 146.0 (C), 137.6 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 \times CH), 115.9 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 70.4 (t, J = 22.4 Hz, CH), 41.8 (2 \times CH_3).**EI-LRMS** m/z 228 (M^+ , 17), 136 (100).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{DNO}$: 228.1373; found: 228.1377. **α -Deuteriobenzyl 4-methoxyphenyl ether (1e-D):**

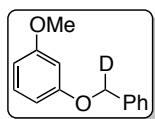
White solid, 86% yield, m.p. = 76–78 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52–7.32 (m, 5H), 6.96 (ad, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.87 (ad, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.0 (C), 153.0 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 × CH), 115.9 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 70.4 (t, *J* = 21.8 Hz, CH), 55.8 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 215 (M⁺, 27), 123 (18), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₃DO₂: 215.1057; found: 215.1062.



1-(Deuterio(phenyl)methoxy)-3-methoxybenzene (1f-D):

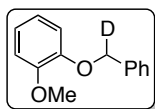
Colorless oil, 95% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52–7.31 (m, 5H), 7.27–7.19 (m, 1H), 6.67–6.53 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 3.81 (s, CH₃).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.9 (C), 160.1 (C), 137.0 (C), 130.0 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 × CH), 107.0 (CH), 106.7 (CH), 101.4 (CH), 69.8 (t, *J* = 21.8 Hz, CH), 55.4 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 215 (M⁺, 41), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₃D₂O: 215.1057; found: 215.1051.



1-(Deuterio(phenyl)methoxy)-2-methoxybenzene (1g-D):

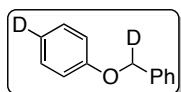
White solid, 94% yield, m.p. = 61–63 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52–7.27 (m, 5H), 7.00–6.82 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.8 (C), 148.2 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.3 (2 × CH), 121.5 (CH), 120.8 (CH), 114.2 (CH), 112.0 (CH), 70.7 (t, *J* = 22.5 Hz, CH), 56.0 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 215 (M⁺, 83), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₃D₂O: 215.1057; found: 215.1057.



α-Deuteriobenzyl 4-deuteriophenyl ether (1h-D₂):

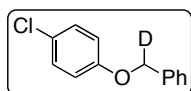
It was necessary to use 3,3 eq of *t*-BuLi for the preparation of this compound. White solid, 91% yield, m.p. = 44–46 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49–7.27 (m, 7H), 7.03–6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.9 (C), 137.1 (C), 129.5 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 × CH), 121.0 (C), 114.9 (2 × CH), 69.7 (t, *J* = 22.0 Hz, CH).

EI-LRMS *m/z* 186 (M⁺, 16), 92 (100), 28 (22).

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₀D₂O: 186.1014; found: 186.1008.



α-Deuteriobenzyl 4-chlorophenyl ether (1i-D):

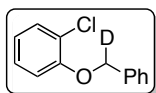
White solid, 97% yield, m.p. = 74–76 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48–7.33 (m, 5H), 7.26 (ad, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (a d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.4 (C), 136.6 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 125.9 (C), 116.3 (2 \times CH), 70.0 (t, $J = 22.0$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 219 (M^+ , 10), 92 (100), 66 (7).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{DClO}$: 219.0561; found: 219.0554.



α -Deuteriobenzyl 2-chlorophenyl ether (1k-D):

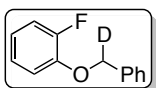
Colorless oil, 90% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.32 (m, 6H), 7.27–7.17 (m, 1H), 7.02–6.89 (m, 2H), 5.17 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.3 (C), 136.6 (C), 130.4 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (2 \times CH), 123.3 (C), 121.7 (CH), 114.2 (CH), 70.5 (t, $J = 21.9$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 219 (M^+ , 32), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{DClO}$: 219.0561; found: 219.0557.



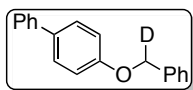
α -Deuteriobenzyl 2-fluorophenyl ether (1l-D):

Yellowish oil, 89% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52–7.33 (m, 4H), 7.15–6.88 (m, 5H), 5.14 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.1 (d, $J = 245.9$ Hz, C), 146.8 (d, $J = 10.3$ Hz, C), 136.6 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 124.4 (d, $J = 3.9$ Hz, CH), 121.6 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 116.4 (d, $J = 18.3$ Hz, CH), 115.9 (d, $J = 1.6$ Hz, CH), 71.1 (t, $J = 21.7$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 203 (M^+ , 8), 92 (100).



4-(α -Deuteriobenzyl)oxy-1,1'-biphenyl (1m-D):

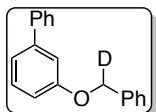
White solid, 85% yield, m.p. = 133–135 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67–7.30 (m, 12H), 7.10 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.5 (C), 140.9 (C), 137.0 (C), 134.1 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 126.8 (CH), 115.2 (2 \times CH), 69.9 (t, $J = 21.9$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 261 (M^+ , 33), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{DO}$: 261.1264; found: 261.1264.



3-(Deuterio(phenyl)methoxy)-1,1'-biphenyl (1n-D):

White solid, 89% yield, m.p. = 62–64 $^\circ\text{C}$.

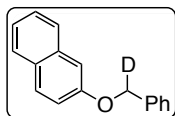
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67–7.60 (m, 2H), 7.56–7.33 (m, 9H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 5.15 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (C), 142.9 (C), 141.1 (C), 137.0 (C), 129.9 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 \times CH), 127.5

(CH), 127.3 (2 × CH), 120.0 (CH), 114.0 (CH), 113.6 (CH), 69.8 (t, $J = 22.0$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 261 (M^+ , 45), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{19}H_{15}DO$: 261.1264; found: 261.1265.



2-(Deuterio(phenyl)methoxy)naphthalene (1o-D):

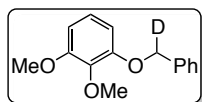
White solid, 91% yield, m.p. = 99–101 °C, $R_f = 0.31$ (hexane/EtOAc = 60/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.85–7.75 (m, 3H), 7.57–7.35 (m, 7H), 7.32–7.24 (m, 2H), 5.19 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.9 (C), 136.9 (C), 134.6 (C), 129.6 (CH), 129.2 (C), 128.7 (2 × CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 × CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 123.8 (CH), 119.2 (CH), 107.2 (CH), 69.8 (t, $J = 21.9$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 235 (M^+ , 43), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{17}H_{13}DO$: 235.1108; found: 235.1107.



1-(Deuterio(phenyl)methoxy)-2,3-dimethoxybenzene (1p-D):

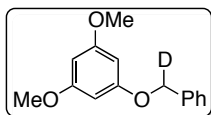
Colorless oil, 87% yield.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.50–7.27 (m, 5H), 6.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65–6.56 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 153.7 (C), 152.7 (C), 138.9 (C), 137.2 (C), 128.6 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.3 (2 × CH), 123.6 (C), 107.5 (CH), 105.6 (CH), 70.7 (t, $J = 21.8$ Hz, CH), 60.9 (CH₃), 56.1 (CH₃):

EI-LRMS m/z 245 (M^+ , 48), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{15}H_{15}DO_3$: 245.1162; found: 245.1162.



1-(Deuterio(phenyl)methoxy)-3,5-dimethoxybenzene (1q-D):

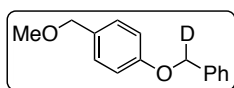
Colorless oil, 90% yield.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.49–7.20 (m, 5H), 6.22–6.18 (m, 2H), 6.15–6.11 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.78 (s, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 161.6 (2 × C), 160.8 (C), 136.9 (C), 128.7 (2 × CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 × CH), 93.8 (2 × CH), 93.3 (CH), 69.8 (t, $J = 21.8$ Hz, CH), 55.4 (2 × CH₃).

EI-LRMS m/z 245 (M^+ , 67), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{15}H_{15}DO_3$: 245.1162; found: 245.1159.



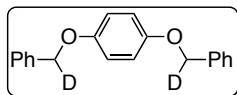
1-(Deuterio(phenyl)methoxy)-4-(methoxymethyl)benzene (1s-D):

Colorless oil, 99% yield.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.49–7.25 (m, 7H), 6.99 (ad, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.5 (C), 137.0 (C), 130.6 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 74.4 (CH_2), 69.7 (t, $J = 21.9$ Hz, CH), 57.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z 229 (M^+ , 28), 92 (100).



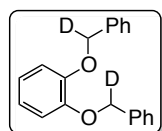
1,4-Bis(deuterio(phenyl)methoxy)benzene (1t-D₂):

It was necessary to use 2,3 eq of *t*-BuLi for the preparation of this compound. Colorless solid, 86% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.51–7.36 (m, 10H), 6.96 (s, 4H), 5.04 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.2 (2 \times C), 137.3 (2 \times C), 128.6 (4 \times CH), 128.0 (2 \times CH), 127.6 (4 \times CH), 115.8 (4 \times CH), 70.4 (t, $J = 22.1$ Hz, 2 \times CH).

EI-LRMS m/z 292 (M^+ , 40), 92 (100).



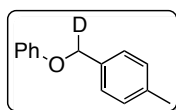
1,2-Bis(deuterio(phenyl)methoxy)benzene (1u-D₂):

It was necessary to use 2,3 eq of *t*-BuLi for the preparation of this compound. White solid, 82% yield, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 30/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.42 (m, 4H), 7.39–7.27 (m, 6H), 6.97–6.92 (m, 2H), 6.90–6.86 (m, 2H), 5.15 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.1 (2 \times C), 137.4 (2 \times C), 128.6 (4 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 127.4 (4 \times CH), 121.7 (4 \times CH), 71.1 (t, $J = 22.1$ Hz, 2 \times CH).

EI-LRMS m/z 292 (M^+ , 36), 92 (100).



α -Deuterio-4-methylbenzyl phenyl ether (1v-D):

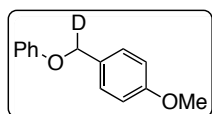
White solid, 93% yield, m.p. = 83–85 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.4–7.32 (m, 4H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.10–6.99 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 (C), 137.8 (C), 134.0 (C), 129.6 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 120.9 (CH), 114.9 (2 \times CH), 69.5 (t, $J = 22.0$ Hz, CH), 21.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 199 (M^+ , 8), 106 (100), 78 (6).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DO}$: 199.1107; found: 199.1108.



α -Deuterio-4-methoxybenzyl phenyl ether (1w-D):

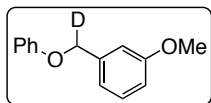
White solid, 93% yield, m.p. = 90–92 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40–7.25 (m, 4H), 7.02–6.89 (m, 5H), 4.99 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5 (C), 158.9 (C), 129.6 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 129.1 (C), 120.9 (CH), 114.9 (2 \times CH), 114.1 (2 \times CH), 69.4 (t, $J = 22.1$ Hz, CH), 55.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 215 (M^+ , 1), 122 (100), 79 (3).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DO}_2$: 215.1057; found: 215.1057.



α -Deuterio-3-methoxybenzyl phenyl ether (1x-D):

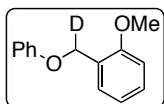
Yellowish oil, 99% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39–7.29 (m, 4H), 7.09–6.96 (m, 5H), 6.94–6.88 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.9 (C), 158.8 (C), 138.7 (C), 129.7 (C), 129.6 (2 \times CH), 121.0 (CH), 119.7 (CH), 114.9 (2 \times CH), 113.6 (CH), 113.0 (CH), 69.5 (t, J = 21.9 Hz, CH), 55.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 215 (M^+ , 29), 122 (100), 28 (87).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DO}_2$: 215.1057; found: 215.1054.



α -Deuterio-2-methoxybenzyl phenyl ether (1y-D):

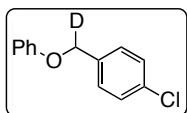
White solid, 95% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55–7.48 (m, 1H), 7.38–7.30 (m, 3H), 7.08–6.92 (m, 5H), 5.15 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.1 (C), 156.9 (C), 129.5 (2 \times CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 125.4 (C), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 115.0 (2 \times CH), 110.3 (CH), 64.7 (t, J = 21.8 Hz, CH), 55.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z 215 (M^+ , 11), 122 (100), 92 (61).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DO}_2$: 215.1057; found: 215.1064.



α -Deuterio-4-chlorobenzyl phenyl ether (1z-D):

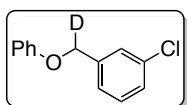
White solid, 94% yield, m.p. = 86–88 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.24 (m, 6H), 7.03–6.93 (m, 3H), 5.02 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 (C), 135.6 (C), 133.8 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 121.2 (CH), 114.9 (2 \times CH), 68.9 (t, J = 22.0 Hz, CH).

EI-LRMS m/z 221 (M^+ +2, 4), 219 (M^+ , 11), 126 (100), 90 (9).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{DClO}$: 219.0561; found: 219.0563.



α -Deuterio-3-chlorobenzyl phenyl ether (1 α -D):

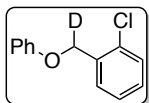
Yellowish oil, 90% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (bs, 1H), 7.39–7.29 (m, 5H), 7.05–6.96 (m, 3H), 5.04 (s, 1H).

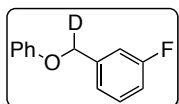
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 (C), 139.2 (C), 134.6 (C), 130.0 (CH), 129.7 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (CH), 121.3 (CH), 114.9 (2 \times CH), 68.8 (t, J = 21.9 Hz, CH).

EI-LRMS m/z 221 (M^+ +2, 7), 219 (M^+ , 23), 126 (100), 90 (11).

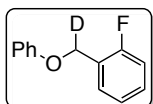
EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{DClO}$: 219.0561; found: 219.0554.

 **α -Deuterio-2-chlorobenzyl phenyl ether (1 β -D):**

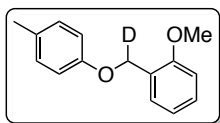
Colorless oil, 92% yield.

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65–7.57 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 4H), 7.08–6.99 (m, 3H), 5.19 (s, 1H). **^{13}C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 (C), 134.9 (C), 132.7 (C), 129.7 (2 \times CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 121.3 (CH), 115.0 (2 \times CH), 66.8 (t, J = 22.1 Hz, CH).**EI-LRMS** m/z 220 (M^+ , 4), 219 (M^+ , 18), 126 (100), 90 (8).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{DClO}$: 219.0561; found: 219.0559. **α -Deuterio-3-fluorobenzyl phenyl ether (1 γ -D):**

Colorless oil, 88% yield.

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.28 (m, 3H), 7.27–7.15 (m, 2H), 7.09–6.94 (m, 4H), 5.07 (s, 1H). **^{13}C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.1 (d, J = 246.3 Hz, C), 158.6 (C), 139.77 (d, J = 7.2 Hz, C), 130.2 (d, J = 8.3 Hz, CH), 129.7 (2 \times CH), 122.8 (d, J = 2.8 Hz, CH), 121.3 (CH), 114.89 (d, J = 21.1 Hz, CH), 114.9 (2 \times CH), 114.35 (d, J = 22.0 Hz, CH), 68.8 (t, J = 22.5 Hz, CH).**EI-LRMS** m/z 203 (M^+ , 38), 110 (100).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{DFO}$: 203.0857; found: 203.0851. **α -Deuterio-2-fluorobenzyl phenyl ether (1 δ -D):**

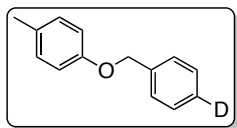
Yellowish oil, 96% yield.

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58–7.49 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.22–7.06 (m, 2H), 7.04–6.95 (m, 3H), 5.14 (s, 1H). **^{13}C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.6 (d, J = 246.9 Hz, C), 158.6 (C), 129.83 (d, J = 3.5 Hz, CH), 129.81 (d, J = 8.1 Hz, CH), 129.6 (2 \times CH), 124.4 (d, J = 3.5 Hz, CH), 121.2 (CH), 115.4 (d, J = 21.2 Hz, CH), 114.9 (2 \times CH), 63.3 (td, J = 5.2, 22.6, CH). One signal corresponding to one C is missing due to overlapping.**EI-LRMS** m/z 203 (M^+ , 17), 110 (100).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{DFO}$: 203.0857; found: 203.0849.**1-(Deuterio(*p*-tolylloxy)methyl)-2-methoxybenzene (1 ϵ -D):**

Colorless oil, 90% yield.

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51–7.46 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 1H), 6.95–6.89 (m, 3H), 5.10 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.0 (C), 156.9 (C), 130.0 (2 \times CH), 128.9 (CH), 125.6 (C), 120.7 (CH), 114.8 (2 \times CH), 110.3 (CH), 64.9 (t, J = 20.9, CH), 55.4 (CH_3), 20.6 (CH_3). One signal corresponding to one C is missing due to overlapping.**EI-LRMS** m/z 229 (M^+ , 18), 122 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₅H₁₅DO₂: 229.1213; found: 229.1205.



4-Deuterio-1-((*p*-tolylloxy)methyl)benzene (1η-D_p):

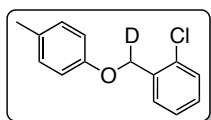
Colorless oil, 94% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56–7.45 (m, 4H), 7.22–7.16 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.8 (C), 137.3 (C), 130.2 (C), 130.0 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 114.7 (2 × CH), 70.1 (CH₂), 20.6 (CH₃). Triplet signal corresponding to CD was not observed.

EI-LRMS *m/z* 199 (M⁺, 25), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₃DO: 199.1107; found: 199.1105.



1-Chloro-2-(deuterio(*p*-tolylloxy)methyl)benzene (1θ-D):

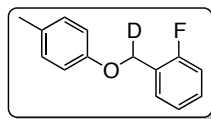
Colorless oil, 89% yield, R_f = 0.45 (hexane/EtOAc = 50/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.61–7.55 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.94–6.88 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.5 (C), 135.0 (C), 132.7 (C), 130.5 (C), 130.1 (2 × CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 114.8 (2 × CH), 67.0 (t, *J*, 22.3 Hz, CH), 20.6 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 235 (M⁺+2, 4), 233 (M⁺, 11), 126 (100), 90 (11).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₂DClO: 233.0718; found: 233.0715.



1-(Deuterio(*p*-tolylloxy)methyl)-2-fluorobenzene (1κ-D):

Colorless oil, 98% yield.

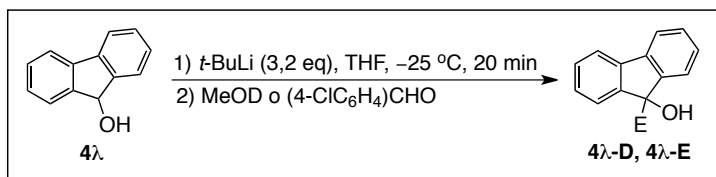
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.61–7.52 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 1H), 7.24–7.09 (m, 4H), 6.98–6.91 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.5 (d, *J* = 246.7 Hz, C), 156.6 (C), 130.5 (C), 130.1 (2 × CH), 129.8 (d, *J* = 3.9 Hz, CH), 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 124.3 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz, CH), 114.8 (2 × CH), 63.6 (td, *J* = 4.0, 22.1 Hz, CH), 20.6 (CH₃). One signal corresponding to one C was not observed.

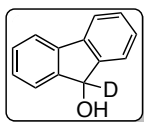
EI-LRMS *m/z* 217 (M⁺, 11), 126 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₂DFO: 217.1013; found: 217.1012.

4. SYNTHESIS OF FLUORENOL DERIVATIVES 4λ-D AND 4λ-E



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added fluorenol (**4λ**) (0.5 mmol, 91 mg) with anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.94 mL of a 1.7M solution in pentane, 1.6 mmol, 3.2 eq) was added. After 5 min at $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$, the cooling bath was slowly warmed up to $-25 \text{ } ^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for further 20 min. Finally, the reaction mixture was quenched with the corresponding electrophile (MeOD (few drops) for **4λ-D** or *p*-chlorobenzaldehyde (1.6 mmol, 225 mg) for **4λ-D**) and then H_2O (10 mL), and extracted with Et_2O ($3 \times 15 \text{ mL}$). Organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **4λ-D** y **4λ-E** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).

**9-Deuterio-9H-fluoren-9-ol (4λ-D):**

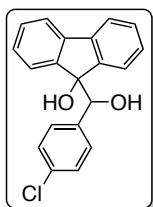
White solid, m.p. = $158\text{--}160 \text{ } ^\circ\text{C}$, $R_f = 0.08$ (hexane/EtOAc = 10/1). This product was synthesized by this procedure with 82% yield and ~80%-D. It can be also synthesized from ether **1λ** (see Esquema 1.62) with 76% yield and ~92%-D.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68–7.57 (m, 4H), 7.43–7.27 (m, 4H), 1.99 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.7 (2 × C), 140.1 (2 × C), 129.2 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 125.3 (2 × CH), 120.1 (2 × CH), 75.2 (t, $J = 21.8 \text{ Hz}$, C).

EI-LRMS m/z 183 (M^+ , 100), 166 (29), 153 (65).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{DO}$: 183.0794; found: 183.0796.

**9-((4-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-9H-fluoren-9-ol (4λ-E):**

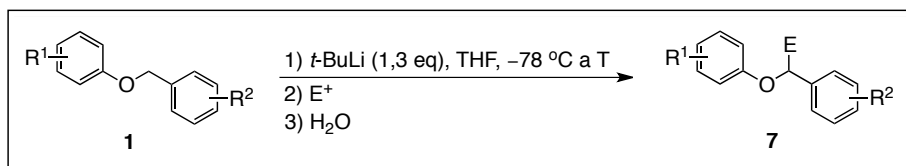
White solid, 48% yield, m.p. = $169\text{--}171 \text{ } ^\circ\text{C}$, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 4/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68–7.60 (m, 1H), 7.53–7.44 (m, 1H), 7.38–7.18 (m, 6H), 6.84–6.75 (m, 2H), 6.62–6.53 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.97 (s, 1H).

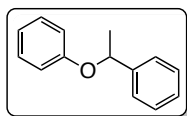
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.6 (C), 144.5 (C), 140.3 (C), 140.2 (C), 136.0 (C), 133.1 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2 × CH), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 120.2 (CH), 119.9 (CH), 84.8 (C), 79.0 (CH).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 345.0658; found: 345.0651.

5. SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED ARYL BENZYL ETHERS 7



To an oven dried Schlenck flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.5 mmol) and anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 5 min at this temperature, the cooling bath was slowly warmed up to T (see Tables 1.7 and 1.8) and the mixture was stirred for 20 min. Then, the corresponding electrophile (0.65 mmol) was added, and after 5 min, the cooling bath was removed, allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL), and extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Products **7** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc), unless otherwise specified (R_f not reported).

**(1-Phenoxyethyl) benzene (7aa):**

White solid, 95% yield, m.p. = 36–38 °C.

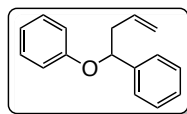
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50–7.36 (m, 4H), 7.35–7.22 (m, 3H), 7.03–6.88 (m, 3H), 5.37 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.70 (d,

J = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.0 (C), 143.3 (C), 129.4 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.5 (CH), 125.6 (2 × CH), 120.7 (CH), 116.0 (2 × CH), 75.9 (CH), 24.7 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 198 (M⁺, 4), 105 (100), 94 (28), 77 (18).

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₄O (M⁺-CH₃): 183.0810; found:183.0803.

**(1-Phenoxybut-3-en-1-yl)benzene (7ab):**

Yellowish oil, 88% yield.

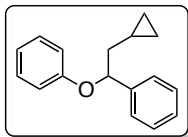
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51–7.26 (m, 7H), 7.05–6.95 (m, 3H), 6.10–5.92 (m, 1H), 5.32–5.24 (m, 2H), 5.23–5.18 (m,

1H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.78–2.67 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.2 (C), 141.5 (C), 134.3 (CH), 129.4 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 127.6 (CH), 126.1 (2 × CH), 120.8 (CH), 117.6 (CH₂), 116.1 (2 × CH), 79.9 (CH), 43.0 (CH₂).

EI-LRMS *m/z* 183 (M⁺-C₃H₅, 100), 130 (42), 91 (29).

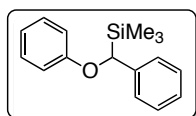
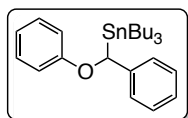
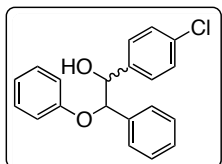
EI-HRMS calcd. for C₁₆H₁₆O: 224.1201; found: 224.1198.

**(2-Cyclopropyl-1-phenoxyethyl)benzene (7ac):**

Colorless oil, 94% yield.

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50–7.36 (m, 4H), 7.35–7.22 (m, 3H), 7.00–6.90 (m, 3H), 5.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.17–2.03 (m, 1H), 1.78–1.65 (m, 1H), 1.00–0.84 (m, 1H), 0.63–0.44 (m,

2H), 0.28–0.08 (m, 2H).

 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.5 (C), 142.3 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.5 (CH), 126.2 (2 \times CH), 120.7 (CH), 116.1 (2 \times CH), 80.7 (CH), 43.9 (CH_2), 7.9 (CH), 4.7 (CH_2), 4.6 (CH_2).**EI-LRMS** m/z 238 (M^+ , 4), 144 (55), 91 (100).**Trimethyl(phenoxy(phenyl)methyl)silane (7ad):**Colorless oil, 95% yield, $R_f = 0.46$ (hexane). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.29 (m, 2H), 7.29–7.15 (m, 5H), 6.99–6.85 (m, 3H), 4.97 (s, 1H), 0.15 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.1 (C), 141 (C), 129.3 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.9 (CH), 125.0 (2 \times CH), 120.4 (CH), 115.7 (2 \times CH), 75.9 (CH), –3.8 (3 \times CH_3).**EI-LRMS** m/z 256 (M^+ , 20), 179 (100), 135 (96), 73 (64).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{OSi}$: 256.1283; found: 256.1282.**Tributyl(phenoxy(phenyl)methyl)stannane (7ae):**Colorless oil, 62% yield, $R_f = 0.51$ (hexane/EtOAc = 60/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36–7.20 (m, 6H), 7.15–7.07 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 1.61–1.47 (m, 6H), 1.42–1.29 (m, 6H), 1.04–0.90 (m, 15H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.1 (C), 144.5 (C), 129.3 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 124.7 (CH), 123.0 (2 \times CH), 120.4 (CH), 115.4 (2 \times CH), 76.2 (CH), 29.0 (3 \times CH_2), 27.5 (3 \times CH_2), 13.8 (3 \times CH_3), 9.7 (3 \times CH_2).**EI-LRMS** m/z 474 (M^+ , 1), 281 (17), 235 (13), 207 (100), 177 (13).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{OSn}$: 474.1945; found: 474.1956.**1-(4-Chlorophenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanol (7af):**

Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 79% yield.

Diastereoisomer A: white solid, m.p. = 112–114 °C, $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc = 15/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25–7.15 (m, 7H), 7.10–7.01 (m, 4H), 6.95–6.85 (m, 3H), 5.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.44 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.5 (C), 137.2 (C), 136.9 (C), 133.8 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.2 (2 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 121.6 (CH), 116.2 (2 \times CH), 85.5 (CH), 78.1 (CH).

EI-LRMS m/z 183 ($M^+ - C_7H_6ClO$, 100), 155 (23), 77 (22).

EI-HRMS calcd. for $C_{20}H_{15}ClO$ ($M^+ - H_2O$): 307.0890; found: 307.0896.

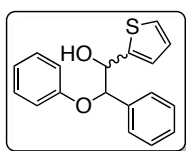
Diastereoisomer B: white solid, m.p. = 100–102 °C, R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 15/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36–7.11 (m, 11H), 6.94–6.86 (m, 1H), 6.85–6.76 (m, 2H), 5.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.5 (C), 138.3 (C), 136.8 (C), 133.6 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.44 (2 \times CH), 128.37 (CH), 128.2 (2 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 121.4 (CH), 116.0 (2 \times CH), 83.7 (CH), 73.5 (CH).

EI-LRMS m/z 183 ($M^+ - C_7H_6ClO$, 100), 155 (23), 77 (22).

EI-HRMS calcd. for $C_{20}H_{15}ClO$ ($M^+ - H_2O$): 307.0890; found: 307.0892.



2-Phenoxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)-ethanol (7ag):

Obtained as a 3:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 68% yield.

Major diastereoisomer (syn): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9ab** with *i*-PrOH/ $Al(Oi\text{-}Pr)_3$, white solid, m.p. = 88–90 °C, R_f = 0.32 (hexane/EtOAc = 20/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36–7.26 (m, 8H), 7.04–6.95 (m, 3H), 6.93–6.88 (m, 1H), 6.73–6.67 (m, 1H), 5.28 (bs, 2H), 3.64 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.4 (C), 142.0 (C), 137.2 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.1 (2 \times CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.3 (CH), 121.5 (CH), 116.1 (2 \times CH), 85.0 (CH), 74.7 (CH).

EI-LRMS m/z 278 ($M^+ - H_2O$, 3), 183 (100), 155 (28), 77 (16).

EI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{16}O_2S$: 296.0871; found: 296.0878.

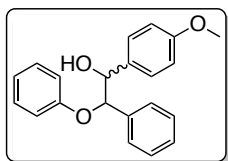
Minor diastereoisomer (anti): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9ab** with Red-Al, white solid, m.p. = 74–76 °C, R_f = 0.15 (hexane/EtOAc = 20/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.37–7.13 (m, 8H), 7.02–6.80 (m, 5H), 5.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.6 (C), 143.1 (C), 137.2 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (CH), 127.4 (2 \times CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 121.4 (CH), 116.1 (2 \times CH), 83.7 (CH), 73.8 (CH).

EI-LRMS m/z 278 ($M^+ - H_2O$, 3), 183 (100), 155 (28), 77 (16).

EI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{16}O_2S$: 296.0871; found: 296.0884.



1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanol (7ah):

Obtained as a 3.7:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 85% yield.

Major diastereoisomer (*syn*): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9ae** with *i*-PrOH/Al(*Oi*-Pr)₃, white solid, $R_f = 0.11$ (hexane/EtOAc = 8/1), m.p. = 112–114 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25–7.16 (m, 5H), 7.11–7.02 (m, 4H), 6.95–6.86 (m, 3H), 6.77 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3 (C), 157.7 (C), 137.4 (C), 130.8 (C), 129.5 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.3 (2 × CH), 121.4 (CH), 116.2 (2 × CH), 113.4 (2 × CH), 85.6 (CH), 78.3 (CH), 55.2 (CH₃).

EI-LRMS m/z 302 (M⁺–H₂O, 5), 197 (28), 137 (100).

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₂₀O₃: 320.1412; found: 332.1769.

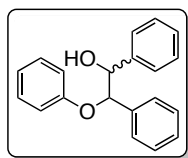
Minor diastereoisomer (*anti*): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9ae** with Red-Al, colorless oil, $R_f = 0.12$ (hexane/EtOAc = 8/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34–7.10 (m, 9H), 6.92–6.76 (m, 5H), 5.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.2 (C), 157.7 (C), 137.2 (C), 132.0 (C), 129.4 (2 × CH), 128.34 (2 × CH), 128.31 (2 × CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 × CH), 121.2 (CH), 116.1 (2 × CH), 113.4 (2 × CH), 84.0 (CH), 76.8 (CH), 55.3 (CH₃).

EI-LRMS m/z 302 (M⁺–H₂O, 5), 197 (28), 137 (100).

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₂₀O₃: 320.1412; found: 332.1769.



2-Phenoxy-1,2-diphenylethanol (7ai):

Obtained as a 2:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 87% yield.

Major diastereoisomer (*syn*): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9aa** with *i*-PrOH/Al(*Oi*-Pr)₃, white solid, m.p. = 106–108 °C, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 10/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30–7.18 (m, 8H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 2H), 6.97–6.88 (m, 3H), 5.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.45 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.7 (C), 138.7 (C), 137.2 (C), 129.5 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.12 (CH), 128.10 (CH), 128.07 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 121.5 (CH), 116.2 (2 × CH), 85.6 (CH), 78.8 (CH).

EI-LRMS m/z 183 (M⁺–C₇H₇O, 100), 155 (45), 77 (40).

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₁₈O₂: 290.1307; found: 332.1769.

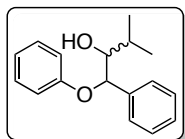
Minor diastereoisomer (*anti*): this diastereoisomer can be selectively obtained by reduction of product **9aa** with Red-Al, colorless oil, $R_f = 0.15$ (hexane/EtOAc = 10/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37–7.13 (m, 12H), 6.93–6.85 (m, 1H), 6.85–6.79 (m, 2H), 5.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.52 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.7 (C), 139.8 (C), 137.0 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.1 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 121.2 (CH), 116.1 (2 \times CH), 83.9 (CH), 77.1 (CH).

EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 100), 155 (45), 77 (40).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 290.1307; found: 332.1769.



3-Methyl-1-phenoxy-1-phenylbutan-2-ol (7aj):

Obtained as a 1.25:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash chromatography, 71% yield.

Major diastereoisomer: white solid, m.p. = 79–81 °C, R_f = 0.12 (hexane/EtOAc = 40/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.26 (m, 5H), 7.25–7.16 (m, 2H), 6.95–6.84 (m, 3H), 5.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 6.4, 3.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.9 (C), 138.7 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.0 (2 \times CH), 121.3 (CH), 116.1 (2 \times CH), 82.0 (CH), 80.0 (CH), 29.1 (CH), 20.4 (CH_3), 16.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 40), 155 (23), 94 (100), 77 (23), 43 (14).

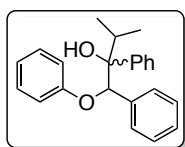
EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 238.1358; found: 238.1350.

Minor diastereoisomer: colorless oil, R_f = 0.08 (hexane/EtOAc = 40/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51–7.42 (m, 2H), 7.41–7.28 (m, 3H), 7.25–7.16 (m, 2H), 6.93–6.83 (m, 3H), 5.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 2.11–1.97 (m, 1H), 1.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.8 (C), 138.6 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.5 (2 \times CH), 121.0 (CH), 115.9 (2 \times CH), 80.8 (CH), 78.9 (CH), 29.2 (CH), 20.1 (CH_3), 16.4 (CH_3); **EI-LRMS** m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 40), 155 (23), 94 (100), 77 (23), 43 (14).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 238.1358; found: 238.1351.



3-Methyl-1-phenoxy-1,2-diphenylbutan-2-ol (7ak):

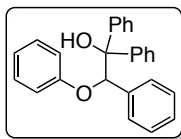
Obtained as a 2.5:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 23:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil, 70% yield, R_f = 0.21 (hexane/EtOAc = 40/1). Data for the major diastereoisomer.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.40 (m, 2H), 7.33–7.24 (m, 3H), 7.23–7.09 (m, 7H), 6.93–6.82 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 2.66 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.18 (bs, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.8 (C), 142.2 (C), 137.3 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 127.83 (CH), 127.76 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 126.7 (3 \times CH), 121.1 (CH), 115.9 (2 \times CH), 82.8 (CH), 80.8 (C), 33.3 (CH), 17.8 (CH_3), 16.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 314 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 207 (59), 149 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{23}H_{24}O_2$: 332.1776; found: 332.1769.



2-Phenoxy-1,1,2-triphenylethanol (7al):

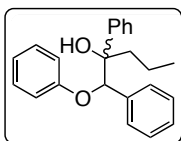
White solid, 81% yield, m.p. = 193–195 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.57–7.50 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 3H), 7.20–7.08 (m, 9H), 7.04–6.79 (m, 6H), 5.98 (s, 1H), 3.28 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.3 (C), 145.5 (C), 143.3 (C), 136.2 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.7 (3 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (2 \times CH), 121.3 (CH), 116.0 (2 \times CH), 82.8 (CH), 81.0 (C).

EI-LRMS m/z 183 ($M^+ - C_{13}H_{11}O$, 100), 105 (61), 77 (33).

EI-HRMS calcd. for $C_{26}H_{20}O$ ($M^+ - H_2O$): 348.1514; found: 348.1499.



1-Phenoxy-1,2-diphenylpentan-2-ol (7am):

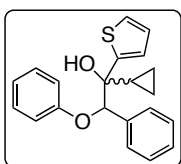
Obtained as a 4:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 2:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil, 78% yield, R_f = 0.12 (hexane/EtOAc = 40/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.09 (m, 22H, both diast.), 7.04–7.00 (m, 2H, both diast.), 6.91–6.81 (m, 4H, both diast.), 6.78–6.74 (m, 2H, both diast.), 5.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H, maj.), 5.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H, min.), 2.78 (s, 1H, maj.), 2.55 (s, 1H, min.), 2.25–2.11 (m, 2H, min.), 2.00–1.83 (m, 2H, maj.), 1.51–1.32 (m, 2H, maj.), 1.12–1.00 (m, 2H, min.), 0.92–0.83 (m, 6H, both diast.).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.04 (C, min.), 157.96 (C, maj.), 142.5 (C, maj.), 142 (C, min.), 136.81 (C, maj.), 136.78 (C, min.), 129.5 (2 \times CH, min.), 129.4 (2 \times CH, maj.), 128.4 (2 \times CH, maj.), 128.14 (CH, maj.), 128.06 (CH, min.), 127.9 (2 \times CH, min.), 127.8 (2 \times CH, min.), 127.7 (2 \times CH, maj.), 127 (CH, maj.), 126.8 (CH, min.), 126.7 (2 \times CH, maj.), 126.5 (2 \times CH, min.), 87.3 (C, maj.), 86.7 (C, min.), 79.4 (2 \times CH, both diast.), 40.4 (CH_2 , min.), 38.7 (CH_2 , maj.), 16.8 (CH_3 , min.), 16.6 (CH_3 , maj.), 14.7 (CH_2 , min.), 14.6 (CH_2 , maj.).

EI-LRMS m/z 184 ($M^+ - C_{10}H_{12}O$, 23), 149 (100), 77 (19).

EI-HRMS calcd. for $C_{23}H_{23}O$ ($M^+ - \text{OH}$): 315.1749; found: 315.1744.



1-Cyclopropyl-2-phenoxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanol (7an):

Obtained as a 3.3:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 4:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil, 79% yield, R_f = 0.11 (hexane/EtOAc = 30/1).

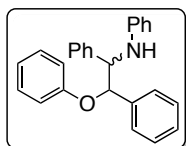
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.22 (m, 16H, both diast.), 7.12–6.90 (m, 10H, both diast.), 5.51 (s, 1H, maj.), 5.45 (s, 1H, min.), 3.01 (s, 1H, maj.), 2.84 (s, 1H, min.), 1.63–1.54 (m, 1H, min.), 1.45–1.35 (m, 1H, maj.), 0.76–0.47 (m, 8H, both diast.).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.7 (C, min.), 157.6 (C, maj.), 148.4 (C, maj.), 147.9 (C, min.), 136.6 (C, maj.), 129.4 (2 \times CH, maj.), 128.13 (2 \times CH, maj.), 128.09

(CH, maj.), 127.9 (2 × CH, maj.), 126.4 (CH, maj.), 126.1 (CH, min.), 125 (CH, min.), 124.70 (CH, maj.), 124.66 (CH, maj.), 124.6 (CH, min.), 121.31 (CH, maj.), 121.26 (CH, min.), 116.0 (2 × CH, maj.), 87.0 (C, maj.), 86.9 (C, min.), 76.4 (CH, maj.), 75.6 (CH, min.), 18.0 (CH, min.), 17.9 (CH, maj.), 2.0 (CH₂, maj.), 1.9 (CH₂, min.), 0.9 (CH₂, min.), 0.5 (CH₂, maj.). Signals corresponding to nine CH and one C from the minor diastereoisomer were not observed due to overlapping.

EI-LRMS *m/z* 183 (M⁺-C₈H₉OS, 14), 153 (100), 111 (49), 77 (16).

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₈OS (M⁺-H₂O): 318.1078; found: 318.1090.



N-(2-phenoxy-1,2-diphenylethyl)aniline (7aã):

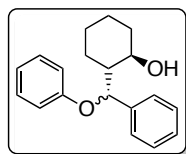
Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 2.3:1 mixture of diastereoisomers by precipitation in cold ether, white solid, 65% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37–7.00 (m, 24H, both diast.), 6.98–6.83 (m, 8H, both diast.), 6.76–6.54 (m, 8H, both diast.), 5.62 (d, *J* = 3.1 Hz, maj.), 5.29 (d, *J* = 6.4 Hz, min.), 5.10–4.73 (bs, 2H, both diast.), 4.86 (d, *J* = 3.1 Hz, maj.), 4.70 (d, *J* = 6.4 Hz, min.).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.82 (C, min.), 157.77 (C, maj.), 417.5 (C, min.), 146.7 (C, maj.), 139.9 (C, min.), 138.2 (C, maj.), 138.1 (C, min.), 137.3 (C, maj.), 129.5 (2 × CH, maj.), 129.2 (2 × CH, maj.), 129.1 (2 × CH, min.), 128.5 (2 × CH, maj.), 128.3 (2 × CH, maj.), 128.1 (CH, maj.), 127.9 (2 × CH, maj.), 127.6 (CH, min.), 127.4 (CH, maj.), 127.2 (2 × CH, min.), 127.0 (2 × CH, maj.), 121.4 (CH, min.), 121.3 (CH, maj.), 117.9 (CH, min.), 117.8 (CH, maj.), 116.2 (2 × CH, min.), 116.1 (2 × CH, maj.), 114.3 (2 × CH, min.), 113.9 (2 × CH, maj.), 83.9 (CH, min.), 82.8 (CH, maj.), 64.7 (CH, min.), 63.0 (CH, maj.); signals corresponding to nine CH from the minor diastereoisomer were not observed due to overlapping.

EI-LRMS *m/z* 272 (M⁺-C₆H₆N, 5), 182 (100), 104 (17), 77 (24).

EI-HRMS calcd. for C₂₆H₂₃NO: 365.1780; found: 365.1764.



2-(Phenoxy(phenyl)methyl)cyclohexanol (7ao):

Obtained as a 1.5:1 pure mixture of diastereoisomers, white solid, 95% yield.

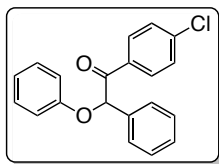
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39–7.09 (m, 16H, both diast.), 6.88–6.82 (m, 4H, both diast.), 5.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, min.), 5.29 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H, maj.), 3.75–3.66 (m, 1H, min.), 3.60–3.52 (m, 1H, maj.), 3.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, maj.), 2.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, min.), 2.08–0.78 (m, 18H, both diast.).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.4 (C, min.), 157.2 (C, maj.), 140.0 (C, min.), 139.3 (C, maj.), 129.4 (4 × CH, both diast.), 128.39 (2 × CH, maj.), 128.35 (2 × CH, min.), 127.9 (CH, maj.), 127.5 (2 × CH, maj.), 127.2 (CH, min.), 126.6 (2 × CH, min.), 121.4 (CH, maj.), 120.8 (CH, min.), 116.6 (2 × CH, maj.), 115.9 (2 × CH, min.), 84.6 (CH, maj.), 79.1 (CH, min.), 73.6 (CH, maj.), 70.6 (CH, min.), 51.8 (CH, min.), 50.1

(CH, maj.), 36.0 (CH₂, min.), 35.4 (CH₂, maj.), 26.6 (CH₂, maj.), 25.6 (CH₂, min.), 25.2 (CH₂, maj.), 24.8 (CH₂, min.), 24.5 (CH₂, maj.), 24.2 (CH₂, min.).

EI-LRMS *m/z* 188 (M⁺-C₆H₆O, 100), 117 (35), 91 (90).

EI-HRMS calcd. for C₁₉H₂₀O (M⁺-H₂O): 264.1499; found: 264.1501.



1-(4-Chlorophenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanone (7ap ≈ 9ad):

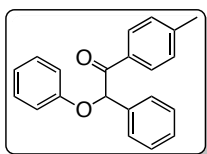
White solid, 30% yield, m.p. = 104–106 °C. This product was also synthesized by procedure 8 in 76% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.04–7.97 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.45–7.31 (m, 5H), 7.29–7.21 (m, 2H), 7.01–6.92 (m, 3H), 6.29 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.3 (C), 157.5 (C), 140.1 (C), 135.2 (C), 132.7 (C), 130.9 (2 × CH), 129.8 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.9 (CH), 127.1 (2 × CH), 122.0 (CH), 115.7 (2 × CH), 83.3 (CH).

EI-LRMS *m/z* 183 (M⁺-C₇H₄ClO, 100), 155 (38), 77 (27).

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₁₅ClO₂: 322.0761; found: 322.0762.



2-Phenoxy-2-phenyl-1-(p-tolyl)ethanone (7aq):

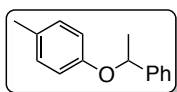
Yellowish oil, 41% yield, R_f = 0.21 (hexane/EtOAc = 40/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (ad, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.45–7.19 (m, 7H), 7.04–6.91 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.6 (C), 157.6 (C), 144.6 (C), 135.6 (C), 132.0 (C), 129.6 (2 × CH), 129.45 (2 × CH), 129.39 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.7 (CH), 127.4 (2 × CH), 121.7 (CH), 115.6 (2 × CH), 82.7 (CH), 21.8 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 302 (M⁺, 4), 183 (100), 119 (24).

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₈O: 302.1307; found: 302.1301.



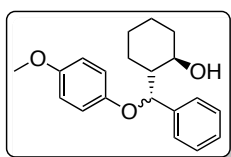
1-Methyl-4-(1-phenylethoxy)benzene (7ba):

Data are in agreement with those reported in literature.²⁵³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49–7.27 (m, 5H), 7.11–7.02 (m, 2H), 6.87–6.80 (m, 2H), 5.34 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9 (C), 143.5 (C), 129.91 (C), 129.87 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.5 (CH), 125.7 (2 × CH), 115.9 (2 × CH), 76.1 (CH), 24.6 (CH₃), 20.6 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 212 (M⁺, 14), 108 (100), 77 (42).



2-((4-Methoxyphenoxy)(phenyl)methyl)cyclohexanol (7ea):

Obtained as a 1.6:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.75:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, white solid, 88% yield, R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 5/1).

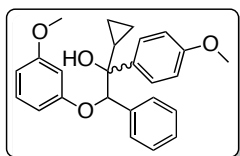
²⁵³ A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* **1983**, 9, 1435.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37–7.20 (m, 10H, both diast.), 6.82–6.66 (m, 8H, both diast.), 5.53 (d, J = 2.3 Hz, min.), 5.10 (d, J = 7.7 Hz, maj.), 3.83 (s, 1H, maj.), 3.69 (s, 1H, min.), 3.68 (s, 1H, maj.), 2.44 (s, 1H, min.), 2.08–1.90 (m, 4H, both diast.), 1.77–1.41 (m, 6H, both diast.), 1.40–0.99 (m, 8H, both diast.), 0.89–0.77 (m, 2H, both diast.).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.4 (C, maj.), 153.8 (C, min.), 152.6 (C, min.), 151.1 (C, maj.), 140.1 (C, min.), 139.4 (C, maj.), 128.4 (2 \times CH, maj.), 128.3 (2 \times CH, min.), 127.9 (CH, maj.), 127.6 (2 \times CH, maj), 127.2 (CH, min.), 126.7 (2 \times CH, min.), 118.1 (2 \times CH, maj.), 116.8 (2 \times CH, min.), 114.6 (2 \times CH, min.), 114.5 (2 \times CH, maj.), 86.6 (CH, maj.), 80.3 (CH, min.), 74 (CH, maj.), 70.6 (CH, min.), 55.7 (CH₃, min.), 55.6 (CH₃, maj.), 51.6 (CH, min.), 49.9 (CH, maj.), 35.9 (CH₂, min.), 35.2 (CH₂, maj.), 26.8 (CH₂, maj.), 25.6 (CH₂, min.), 25.2 (CH₂, maj.), 24.7 (CH₂, min.), 24.5 (CH₂, maj.), 24.3 (CH₂, min.).

EI-LRMS m/z 312 (M⁺, 2), 207 (21), 124 (100).

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₂₄O₃: 312.1725; found: 312.1728.



1-Cyclopropyl-2-(3-methoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethanol (7fa):

Obtained as a 4:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 7.5:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil, 69% yield, R_f = 0.26

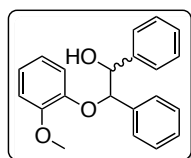
(hexane/EtOAc = 7/1). Data for the major diastereoisomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39–7.33 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 7.16–7.10 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 1H), 6.88–6.82 (m, 2H), 6.45–6.34 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 1.33–1.21 (m, 1H), 0.61–0.44 (m, 2H), 0.40–0.22 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.7 (C), 159.2 (C), 158.8 (C), 137.0 (C), 135.6 (C), 129.8 (CH), 128.3 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.93 (CH), 127.85 (2 \times CH), 113.1 (2 \times CH), 108.4 (CH), 106.7 (CH), 102.7 (CH), 87.2 (C), 76.6 (CH), 55.31 (CH₃), 55.28 (CH₃), 16.4 (CH), 2.1 (CH₂), -0.1 (CH₂).

EI-LRMS m/z 372 (M⁺–H₂O, 5), 177 (100), 135 (58).

EI-HRMS calcd. for C₂₅H₂₆O₄: 390.1831; found: 391.1832.



2-(3-Methoxyphenoxy)-1,2-diphenylethanol (7ga):

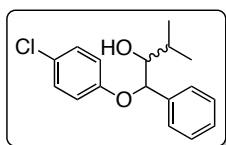
Obtained as a 1.7:1 mixture of diastereoisomers, the major diastereoisomer could be isolated separately by flash column chromatography, colorless oil, 71% yield, R_f = 0.21 (hexane/EtOAc = 7/1). Data for the major diastereoisomer.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25–7.14 (m, 6H), 7.12–7.04 (m, 4H), 7.01–6.91 (m, 2H), 6.76–6.62 (m, 2H), 4.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.6 (C), 148.1 (C), 138.7 (C), 138.0 (C), 128.2 (2 \times CH), 128.1 (CH), 128.0 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 123.2 (CH), 121.0 (CH), 118.8 (CH), 111.9 (CH), 90.6 (CH), 79.0 (CH), 55.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z 302 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 177 (100), 135 (60).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.1412; found: 320.1407.



1-(4-Chlorophenoxy)-3-methyl-1-phenylbutan-2-ol (7ia):

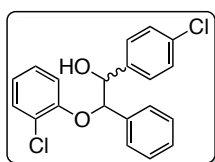
Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.1:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil, 83% yield, $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.24 (m, 10H, both diast.), 7.08–7.15 (m, 4H, both diast.), 6.82–6.73 (m, 4H, both diast.), 5.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, maj.), 5.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, min.), 3.77–3.71 (m, 1H, min.), 3.70–3.64 (m, 1H, maj.), 2.48 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, min.), 2.07–1.94 (m, 1H, maj.), 1.72–1.61 (m, 1H, min.), 1.67 (d, $J = 4.7$ Hz, min.), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, min.), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, maj.), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, both diast.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.5 (C, maj.), 156.3 (C, min.), 138.1 (2 \times C, both diast.), 129.4 (4 \times CH, both diast.), 128.9 (2 \times CH, maj.), 128.8 (2 \times CH, both diast.), 128.4 (2 \times CH, min.), 127.5 (2 \times CH, min.), 127.0 (2 \times CH, maj.), 126.2 (C, maj.), 125.9 (C, min.), 117.5 (2 \times CH, maj.), 117.3 (2 \times CH, min.), 82.5 (CH, maj.), 81.2 (CH, min.), 79.9 (CH, maj.), 78.8 (CH, min.), 29.2 (CH, min.), 29.1 (CH, maj.), 20.4 (CH_3 , maj.), 20.1 (CH_3 , min.), 16.5 (CH_3 , maj.), 16.3 (CH_3 , min.).

EI-LRMS m/z 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 17), 128 (100), 91 (87).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$: 290.1074; found: 290.1087.



2-(2-Chlorophenoxy)-1-(4-chlorophenyl)-2-phenylethanone (7ka):

Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 60% yield.

Diastereoisomer A: colorless oil, $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc = 5/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.34 (m, 1H), 7.30–7.16 (m, 5H), 7.12–7.16 (m, 5H), 6.90–6.83 (m, 1H), 6.72–6.63 (m, 1H), 5.04–4.95 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.2 (C), 136.9 (C), 136.5 (C), 133.9 (C), 130.4 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.64 (CH), 128.59 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 \times CH), 123.6 (C), 122.4 (CH), 116.0 (CH), 87.2 (CH), 78.1 (CH).

EI-LRMS m/z 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{ClO}$, 100), 201 (30).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$: 340.0422; found: 340.0427.

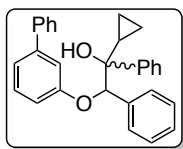
Diastereoisomer B: colorless oil, $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc = 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36–7.31 (m, 1H), 7.31–7.22 (m, 7H), 7.20–7.14 (m, 2H), 7.02–6.94 (m, 1H), 6.85–6.78 (m, 1H), 6.67–6.61 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.9 (C), 137.7 (C), 136.1 (C), 133.7 (C), 130.4 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 127.6 (CH), 127.3 (2 \times CH), 123.4 (C), 122.0 (CH), 115.3 (CH), 84.6 (CH), 76.7 (CH).

EI-LRMS m/z 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{ClO}$, 100), 201 (30).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 340.0422; found: 340.0421.



2-((1,1'-Biphenyl)-3-yloxy)-1-cyclopropyl-1,2-diphenylethanol (7na):

Obtained as a 2.6:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 6:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, white foam, 79% yield, $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc = 20/1). Data for the

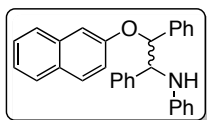
major diastereoisomer.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55–7.06 (m, 18H), 6.82–6.76 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.42–1.32 (m, 1H), 0.62–0.46 (m, 2H), 0.46–0.32 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.3 (C), 143.6 (C), 142.6 (C), 140.9 (C), 136.9 (C), 129.7 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 \times CH), 127.8 (2 \times CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (2 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 120.2 (CH), 115.3 (CH), 114.8 (CH), 87.2 (CH), 76.9 (C), 16.7 (CH), 2.2 (CH_2), 0.0 (CH_2).

EI-LRMS m/z 260 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$, 32), 147 (100), 105 (77).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 406.1933; found: 290.1087.



N-(2-(Naphthalen-2-yloxy)-1,2-diphenylethyl)aniline (7oa):

Obtained as a 1.3:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.4:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, white solid, 73% yield, $R_f = 0.14$ (hexane/EtOAc

= 50/1).

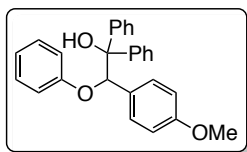
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.82–7.74 (m, 3H, maj.), 7.65–7.58 (m, 3H, min.), 7.45–7.24 (m, 20H, both diast.), 7.21–7.04 (m, 10H, both diast.), 6.74–6.67 (m, 3H, maj.), 6.66–6.58 (m, 3H, maj.), 5.85 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, maj.), 5.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, min.), 5.10 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H, maj.), 4.91 (bs, 1H), 4.85 (d, $J = 5.6$ Hz, min.).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.1 (C, min.), 156.0 (C, maj.), 147.9 (C, min.), 147.4 (C, maj.), 140.8 (C), 139.0 (C), 138.7 (C), 137.8 (C), 134.82 (C, maj.), 134.76 (C, min.), 130.0 (3 \times CH, both diast.), 129.69 (CH), 129.64 (2 \times CH, maj.), 129.56 (2 \times CH, min.), 129.0 (2 \times CH, maj.), 128.88 (2 \times CH, min.), 128.85 (2 \times CH, min.), 128.81 (2 \times CH, maj.), 128.63 (CH, min.), 128.60 (CH, maj.), 128.4 (2 \times CH, maj.), 128.3 (2 \times CH, min.), 128.07 (2 \times CH, both diast.), 128.05 (CH, min.), 127.96 (CH, maj.), 127.62 (2 \times CH, min.), 127.55 (2 \times CH, maj.), 127.25 (CH, maj.), 127.23 (CH, min.), 126.94 (2 \times CH, both diast.), 124.51 (CH, min.), 124.47 (CH, maj.), 119.6 (CH, maj.), 119.5 (CH,

min.), 118.25 (CH, min.), 118.23 (CH, maj.), 114.4 (2 × CH, min.), 114.3 (2 × CH, maj.), 84.3 (CH, min.), 83.2 (CH, maj), 64.6 (CH, min), 63.4 (CH, maj.).

EI-LRMS m/z 182 ($M^+ - C_{17}H_{13}O$, 100), 77 (16).

EI-HRMS calcd. for $C_{30}H_{25}NO - C_{17}H_{13}O$: 182.0970; found: 182.0978.



2-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxy-1,1-diphenylethanol

(7wa):

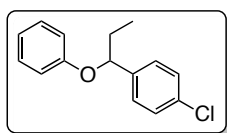
White solid, 70% yield, m.p.= 145–147 °C, R_f = 0.15 (hexane/EtOAc = 10/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.53 (ad, J = 6.8 Hz, 2H), 7.37–7.14 (m, 10H), 6.93 (ad, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (ad, J = 7.7 Hz, 2H), 6.66 (ad, J = 8.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159.0 (C), 157.3 (C), 145.5 (C), 143.5 (C), 129.7 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 128.2 (C), 128.1 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (2 × CH), 121.2 (CH), 116.1 (2 × CH), 113.0 (2 × CH), 82.4 (C), 81.0 (CH), 55.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 378 ($M^+ - H_2O$, 3), 213 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{27}H_{23}O_2$ ($M^+ - OH$): 379.1698; found: 379.1679.



1-Chloro-4-(1-phenoxypropyl)benzene (7za):

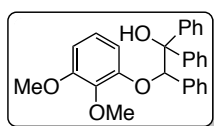
Colorless oil, 92% yield, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 60/1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25–7.15 (m, 4H), 7.13–7.07 (m, 2H), 6.82–6.76 (m, 1H), 6.74 (ad, J = 8.7 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.2 (C), 135.6 (C), 128.2 (C), 124.5 (2 × CH), 123.8 (2 × CH), 122.6 (2 × CH), 115.9 (CH), 111.0 (2 × CH), 75.7 (CH), 26.7 (CH_2), 5.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z 246 (M^+ , 2), 152 (65), 125 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{13}H_{10}ClO_2$ ($M^+ - C_2H_5$): 217.0420; found: 217.0418.



2-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1,1,2-triphenylethanol (7pa):

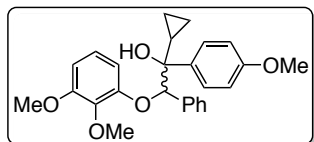
White solid, 82% yield, m.p. = 197–199 °C, R_f = 0.16 (hexane/EtOAc = 5/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62–7.55 (m, 2H), 7.35–7.21 (m, 4H), 7.20–7.04 (m, 7H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51–6.46 (m, 1H), 6.41–6.35 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.8 (C), 151.1 (C), 145.5 (2 × C), 143.1 (C), 136.0 (C), 128.6 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.2 (3 × CH), 127.0 (CH), 126.8 (2 × CH), 123.6 (CH), 107.8 (CH), 105.5 (CH), 83.5 (CH), 81.0 (C), 60.7 (CH_3), 56.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 243 ($M^+ - C_{13}H_{11}O$, 100), 183 (96), 105 (79).

ESI-HRMS calcd. for $C_{28}H_{24}O_3$ ($M^+ - H_2O$): 408.1725; found: 408.1727.



1-Cyclopropyl-2-(2,3-dimethoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethanol (7pb):

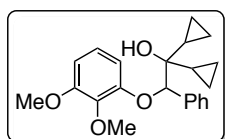
Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.4:1 mixture of diastereoisomers, colorless gel, 70% yield, $R_f = 0.11$ (hexane/EtOAc = 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39–7.16 (m, 10H, both diast.), 7.14–7.04 (m, 4H, both diast.), 6.86–6.70 (m, 6H, both diast.), 6.55–6.48 (m, 2H, maj.), 6.27–6.21 (m, 2H, min.), 5.21 (s, 1H, maj.), 5.15 (s, 1H, min.), 3.91 (s, 3H, min.), 3.85–3.81 (m, 9H, both diast.), 3.80 (s, 3H, maj.), 3.79 (s, 3H, min.), 3.56 (bs, 1H, min.), 3.42 (bs, 1H, maj.), 1.51–1.39 (m, 1H), 1.36–1.21 (m, 1H), 0.92–0.82 (m, 1H), 0.79–0.68 (m, 2H), 0.61–0.27 (m, 5H, both diast.).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.8 (C, maj.), 158.5 (C, min.), 153.71 (C, maj.), 153.68 (C, min.), 152.5 (C, maj.), 152.3 (C, min.), 139.4 (C, min.), 139.1 (C, maj.), 137.4 (C, min.), 137.3 (C, maj.), 135.7 (C, maj.), 135.4 (C, min.), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, min.), 128.4 ($4 \times \text{CH}$, both diast.), 128.1 ($2 \times \text{CH}$, maj.), 128.0 (CH, min.), 127.8 (CH, maj.), 127.72 ($2 \times \text{CH}$, maj.), 127.66 ($2 \times \text{CH}$, min.), 123.8 (CH, maj.), 123.7 (CH, min.), 113.0 ($2 \times \text{CH}$, maj.), 112.6 ($2 \times \text{CH}$, min.), 110.1 (CH, min.), 109.4 (CH, maj.), 106.1 (CH, min.), 105.9 (CH, maj.), 90.23 (CH, min.), 90.15 (CH, maj.), 76.5 (C, maj.), 75.8 (C, min.), 61.3 (CH_3 , min.), 61.1 (CH_3 , maj.), 56.1 ($2 \times \text{CH}_3$, both diast.), 55.30 (CH_3 , maj.), 55.26 (CH_3 , min.), 17.2 (CH, min.), 15.3 (CH, min.), 2.0 (CH_2 , maj.), 1.9 (CH_2 , min.), 0.7 (CH_2 , min.), 0.4 (CH_2 , min.).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 36), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$): 177.0916; found: 177.0916.



1,1-Dicyclopropyl-2-(2,3-dimethoxyphenoxy)-2-phenylethanol (7pc):

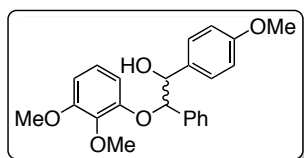
Colorless oil, 74% yield, $R_f = 0.13$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.62–7.55 (m, 2H), 7.40–7.25 (m, 3H), 6.82–6.73 (m, 1H), 6.56–6.49 (m, 1H), 6.35–6.28 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 1.05–0.94 (m, 1H), 0.78–0.63 (m, 2H), 0.62–0.48 (m, 2H), 0.46–0.23 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.7 (C), 152.8 (C), 139.3 (C), 138.3 (C), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 (CH), 123.7 (CH), 109.8 (CH), 106.0 (CH), 90.7 (CH), 72.4 (C), 61.2 (CH_3), 56.0 (CH_3), 16.1 (CH), 14.9 (CH), 1.2 (CH_2), 0.2 (CH_2), -0.4 (CH_2), -0.6 (CH_2).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$, 80), 111 (100), 69 (51).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$): 244.1097; found: 244.1099.



2-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethanol (7pd):

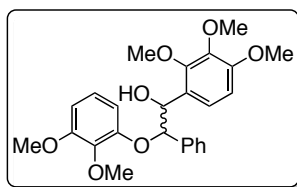
Obtained and isolated as a 2.2:1 mixture of diastereoisomers, yellow gel, 88% yield, $R_f = 0.10$ (hexane/EtOAc = 5/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28–7.15 (m, 10H, both diast.), 7.11–7.06 (m, m, 3H, both diast.), 7.05–6.99 (m, 2H, maj.), 6.83–6.75 (m, 2H, maj.), 6.75–6.70 (m, 3H, both diast.), 6.55 (ad, $J = 8.4$ Hz, 1H, maj.), 6.51 (ad, $J = 8.4$ Hz, 1H, min.), 6.40–6.31 (m, 2H, both diast.), 5.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, min.), 5.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, min.), 4.94 (s, 2H, maj.), 3.97 (s, 3H, maj.), 3.84 (s, 3H, maj.), 3.81 (s, 3H, min.), 3.80 (s, 3H, min.), 3.76 (s, 3H, min.), 3.73 (s, 3H, maj.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 (C, maj.), 159.1 (C, min.), 153.7 (C, min.), 153.6 (C, maj.), 152.2 (C, maj.), 151.7 (C, min.), 139.5 (C, min.), 137.8 (2 \times C, maj.), 137.4 (C, min.), 132.0 (C, min.), 130.9 (C, maj.), 128.6 (2 \times CH, maj.), 128.5 (2 \times CH, min.), 128.13 (2 \times CH, maj.), 128.07 (CH, maj.), 127.97 (3 \times CH, min.), 127.5 (2 \times CH, min.), 127.4 (2 \times CH, maj.), 123.7 (CH, maj.), 123.6 (CH, min.), 113.3 (2 \times CH, maj.), 113.2 (2 \times CH, min.), 110.4 (CH, maj.), 109.7 (CH, min.), 106.4 (CH, maj.), 105.9 (CH, min.), 88.9 (CH, maj.), 85.7 (CH, min.), 78.3 (CH, maj.), 76.5 (CH, min.), 61.2 (CH_3 , maj.), 61.0 (CH_3 , min.), 56.0 (2 \times CH_3 , both diast.), 55.2 (CH_3 , min.), 55.1 (CH_3 , maj.).

EI-LRMS m/z 362 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 30), 244 (65), 197 (60), 154 (71), 137 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 380.1624; found: 380.1625.



2-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-2-phenyl-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)ethanol (7pe):

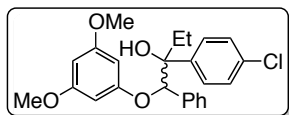
Obtained and isolated as a 1.6:1 mixture of diastereoisomers, white foam, 73% yield, $R_f = 0.12$ (hexane/EtOAc = 3/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25–7.11 (m, 12H, both diast.), 6.89–6.73 (m, 3H, both diast.), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, maj.), 6.57–6.50 (m, 2H, both diast.), 6.50–6.43 (m, 1H, min.), 6.35–6.28 (m, 1H, maj.), 5.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, min.), 5.36 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, min.), 5.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, maj.), 5.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, maj.), 3.96 (s, 3H, maj.), 3.86–3.80 (m, 18H, both diast.), 3.78 (s, 3H, min.), 3.70 (s, 3H, maj.), 3.41 (s, 3H, maj.), 3.12 (bs, 2H, both diast.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.72 (C, min.), 153.68 (C, maj.), 153.4 (C, maj.), 153.1 (C, min.), 152.3 (C, maj.), 151.8 (C, maj.), 151.6 (C, min.), 151.1 (C, min.), 141.7 (C, maj.), 141.5 (C, min.), 139.5 (C, min.), 139.4 (C, maj.), 138.2 (C, maj.), 137.3 (C, min.), 128.2 (2 \times CH), 127.90 (2 \times CH), 127.85 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 125.4 (C, min.), 125.1 (C, maj.), 123.71 (2 \times CH, both diast.), 123.0 (CH, maj.), 122.7 (CH, min.), 110.0 (CH, maj.), 109.9 (CH, min.), 107.1 (CH, maj.), 107.0 (CH, min.), 106.1 (CH, maj.), 105.9 (CH, min.), 87.5 (CH, maj.), 84.4 (CH, min.), 72.9 (CH, maj.), 71.2 (CH, min.), 61.3 (CH_3 , maj.), 61.1 (CH_3 , min.), 61.0 (CH_3 , min.), 60.8 (CH_3 , min.), 60.6 (2 \times CH_3 , maj.), 56.1 (2 \times CH_3 , both diast.), 56.0 (2 \times CH_3 , both diast.).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$, 72), 111 (100), 69 (50).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$): 197.0814; found: 197.0820.



2-(4-Chlorophenyl)-1-(3,5-dimethoxyphenoxy)-1-phenylbutan-2-ol (7qa):

Obtained and isolated as a 1.5:1 mixture of diastereoisomers, colorless gel, 83% yield, $R_f = 0.10$

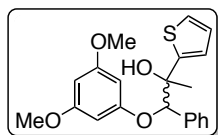
(hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.31–7.02 (m, 18H, both diast.), 6.06–5.99 (m, 4H, both diast.), 5.97–5.93 (m, 2H, both diast.), 5.17 (s, 1H, maj.), 5.13 (s, 1H, min.), 3.68 (s, 6H, min.), 3.66 (s, 6H, maj.), 2.63 (bs, 2H, both diast.), 2.26–2.13 (m, 2H, min.), 2.03–1.88 (m, 2H, maj.), 0.84–0.73 (q, $J = 7.3$ Hz, 6H, both diast.).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.4 (2 \times C, min.), 161.3 (2 \times C, maj.), 159.7 (C, min.), 159.6 (C, maj.), 140.6 (C, maj.), 140.1 (C, min.), 136.5 (C, min.), 136.4 (C, maj.), 132.9 (C, maj.), 132.7 (C, min.), 128.3 (2 \times CH, maj.), 128.23, 128.18 (2 \times CH, maj.), 128.12, 128.14 (2 \times CH, maj.), 128.0, 127.93 (2 \times CH, maj.), 127.90, 127.8, 95.1 (2 \times CH, maj.), 94.9 (2 \times CH, min.), 93.5 (CH, maj.), 93.4 (CH, min.), 86.9 (CH, maj.), 86.5 (CH, min.), 79.24 (C, maj.), 79.21 (C, min.), 55.29 (2 \times CH_3 , min.), 55.27 (2 \times CH_3 , maj.), 30.5 (CH_2 , min.), 29.3 (CH_2 , maj.), 7.6 (CH_3 , min.), 7.4 (CH_3 , maj.).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}$, 100), 215 (51), 169 (35).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}$): 244.1099; found: 244.1100.



1-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-1-phenyl-2-(thiophen-2-yl)propan-2-ol (7qb):

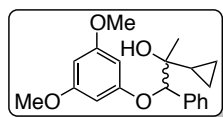
Obtained as a 3.5:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 4:1 mixture of diastereoisomers, colorless gel, 80% yield, $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc = 8/1). Data for the major diastereoisomer.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28–7.18 (m, 5H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.73–6.69 (m, 1H), 6.04 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 3.68 (s, 6H), 1.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.3 (2 \times C), 159.5 (C), 148.5 (C), 136.5 (C), 128.2 (CH), 128.0 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 126.5 (CH), 124.9 (CH), 124.7 (CH), 95.06 (2 \times CH), 93.6 (CH), 87.2 (CH), 75.9 (C), 55.3 (2 \times CH_3), 25.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{OS}$, 100), 215 (49), 127 (60).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$: 370.1239; found: 370.1244.



2-Cyclopropyl-1-(3,5-dimethoxyphenoxy)-1-phenylpropan-2-ol (7qc):

Obtained as a 2.5:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 2:1 mixture of diastereoisomers, colorless oil, 74% yield, $R_f =$

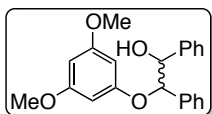
0.12 (hexane/EtOAc = 4/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.40 (m, 4H, both diast.), 7.36–7.24 (m, 6H, both diast.), 6.06–5.98 (m, 6H, both diast.), 5.00–4.97 (m, 2H, both diast.), 3.68 (s, 12H, both diast.), 2.16 (s, 1H, maj.), 1.89 (s, 1H, min.), 1.22 (s, 3H, min.), 1.20 (s, 3H, maj.), 1.03–0.94 (m, 1H, min.), 0.90–0.80 (m, 1H, maj.), 0.56–0.28 (m, 8H, both diast.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.3 (2 \times C, both diast.), 160.0 (C, min.), 159.9 (C, maj.), 137.8 (C, amj.), 137.6 (C, min.), 128.15 (4 \times CH), 128.10 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 \times CH), 127.8 (2 \times CH), 94.95 (2 \times CH, maj.), 94.88 (2 \times CH, maj.), 93.3 (CH, maj.), 93.2 (CH, min.), 87.1 (CH, maj.), 86.7 (CH, min.), 72.93 (C, maj.), 72.87 (C, min.), 55.2 (4 \times CH_3 , both diast.), 23.0 (CH_3 , min.), 22.2 (CH_3 , maj.), 17.8 (CH, maj.), 17.4 (CH, min.), 0.9 (CH_2 , min.), 0.8 (CH_2 , maj.), 0.49 (CH_2 , min.), 0.45 (CH_2 , maj.).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, 100), 154 (41), 138 (38).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 328.1675; found: 328.1675.



2-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-1,2-diphenylethanol (7qd):

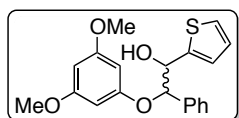
Obtained as a 2:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.7:1 mixture of diastereoisomers, colorless gel, 76% yield, $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 5/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32–7.16 (m, 14H, both diast.), 7.15–7.09 (m, 3H, both diast.), 7.07–7.01 (m, 3H, both diast.), 5.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, min.), 5.08 (ad, $J = 7.7$ Hz, 2H, both diast.), 4.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, maj.), 3.68 (s, 6H, maj.), 3.66 (s, 6H, min.), 3.34 (bs, 1H, maj.), 2.46 (bs, 1H, min.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.4 (2 \times C, maj.), 161.3 (2 \times C, min.), 159.6 (2 \times C, both diast.), 139.8 (C, min.), 138.7 (C, maj.), 137.2 (C, maj.), 136.9 (C, min.), 128.4 (2 \times CH, maj.), 128.3, 128.2, 128.12 (CH, maj.), 128.09 (2 \times CH, maj.), 127.9, 127.54, 127.52 (2 \times CH, maj.), 127.2 (2 \times CH, maj.), 127.3, 95.2 (2 \times CH, maj.), 95.1 (2 \times CH, min.), 93.7 (CH, maj.), 93.5 (CH, min.), 85.7 (CH, maj.), 84.1 (CH, min.), 78.7 (CH, maj.), 77.0 (CH, min.), 55.4 (2 \times CH_3 , maj.), 55.3 (2 \times CH_3 , min.).

EI-LRMS m/z 332 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 5), 244 (100), 215 (81), 154 (71).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{O}$): 244.1099; found: 244.1106.



2-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanol (7qe):

Obtained as a 3.5:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 3:1 mixture of diastereoisomers, colorless gel, 72% yield, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 5/1). Data for the major diastereoisomer.

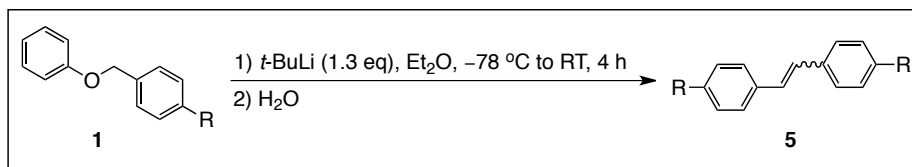
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.14 (m, 9H), 7.01–6.91 (m, 1H), 6.10–6.01 (m, 2H), 5.31–5.22 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.61 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.3 (2 \times C), 159.5 (C), 143.2 (C), 137.1 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.4 (CH), 127.3 (2 \times CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 95.1 (2 \times CH), 93.6 (CH), 83.8 (CH), 73.7 (CH), 55.3 (2 \times CH_3).

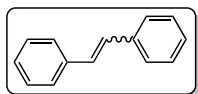
EI-LRMS m/z 338 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 8), 244 (100), 215 (82), 154 (48).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$: 356.1082; found: 356.1090.

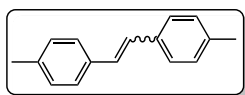
6. SYNTHESIS OF STILBENES 5a AND 5v



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.5 mmol) and anhydrous Et₂O (2.5 mL). This solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 5 min at this temperature, the cooling bath was slowly warmed up to room temperature and the mixture was stirred for 4 hours. Finally, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL), and extracted with Et₂O ($3 \times 15\text{ mL}$). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Products were purified by flash silica gel chromatography (hexane).

**1,2-Diphenylethene (5a):**

Obtained as a 1:1 mixtures of *Z/E* isomers, white solid, 48% yield, $R_f = 0.35$ (hexane). Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources.

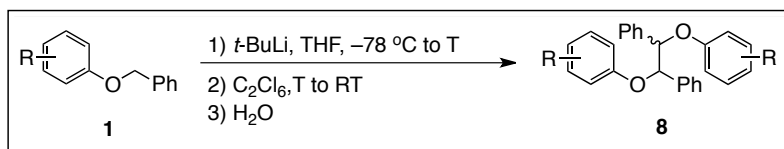
**1,2-Di-*p*-tolylene (5v):**

Obtained as a 1:1 mixtures of *Z/E* isomers, isolated as 1.3:1 mixture of *Z/E* isomers, white solid, 55% yield, $R_f = 0.41$ (hexane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46–7.39 (m, 4H, both diast.), 7.22–7.14 (m, 6H, both diast.), 7.09–6.98 (m, 8H, both diast.), 6.53 (s, 2H, maj.), 2.38 (6H, min.), 2.33 (6H, maj.).

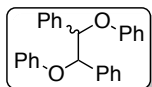
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.4 (2 \times C), 136.8 (2 \times C), 134.9 (2 \times C), 134.6 (2 \times C), 129.6 (2 \times CH), 129.5 (4 \times CH), 129.0 (4 \times CH), 128.9 (4 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 126.4 (4 \times CH), 28.5 (3 \times CH₃), 21.4 (3 \times CH₃).

7. SYNTHESIS OF DIMERS 8



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.5 mmol) and anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 5 min at this temperature, the cooling bath was slowly warmed up to T (see Table 1.7) and the

mixture was stirred for 20 min. Then, C_2Cl_6 (0.65 mmol) was added, and after 15 min, the cooling bath was removed, allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3×15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **8** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



1,2-Diphenoxy-1,2-diphenylethane (**8a**):

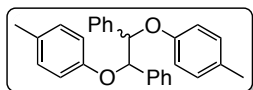
Obtained and isolated as a 1:1 mixture of diastereoisomers, white solid, 90% yield, $R_f = 0.29$ (hexane/EtOAc = 40/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.41–7.15 (m, 28H, both diast.), 6.95–6.79 (m, 12H, both diast.), 5.50 (s, 2H, diast. A), 5.44 (s, 2H, diast. B).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.3 (2 \times C), 158.0 (2 \times C), 137.8 (2 \times C), 137.5 (2 \times C), 129.41 (4 \times CH), 129.36 (4 \times CH), 128.15 (4 \times CH), 128.11 (4 \times CH), 128.06 (2 \times CH), 128.00 (2 \times CH), 127.8 (4 \times CH), 127.6 (4 \times CH), 121.1 (4 \times CH, both diast.), 116.4 (4 \times CH), 116.3 (4 \times CH), 83.6 (2 \times CH), 83.2 (2 \times CH).

EI-LRMS m/z 273 ($M^+ - C_6H_5O$, 6), 183 (100), 155 (15), 77 (7).

EI-HRMS calcd. for $C_{26}H_{22}O_2$: 366.1620; found: 366.1631.



1,2-Diphenyl-1,2-bis(*p*-tolylloxy)ethane (**8b**):

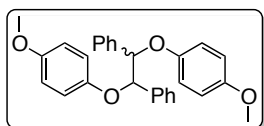
Obtained and isolated as a 1:1 mixture of diastereoisomers, white solid, 70% yield, $R_f = 0.32$ (hexane/EtOAc = 40/1).

Product is slightly contaminated with starting material.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39–7.26 (m, 10H, both diast.), 7.24–7.14 (m, 10H, both diast.), 7.03–6.91 (m, 8H, both diast.), 6.84–6.77 (m, 4H, diast. A.) 6.72–6.65 (m, 4H, diast. B), 5.43 (s, 2H, diast. A), 5.36 (s, 2H, diast. B), 2.25 (s, diast. A), 2.22 (s, diast. B).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.3 (2 \times C), 155.9 (2 \times C), 138.1 (2 \times C), 137.7 (2 \times C), 130.4 (2 \times C), 130.3 (2 \times C), 129.85 (4 \times CH), 129.79 (4 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 128.04 (4 \times CH), 127.95 (2 \times CH), 127.88 (2 \times CH), 127.8 (4 \times CH), 127.6 (4 \times CH), 116.3 (4 \times CH), 116.2 (4 \times CH), 83.8 (2 \times CH), 83.4 (2 \times CH), 20.60 (2 \times CH_3), 20.58 (2 \times CH_3).

EI-HRMS calcd. for $C_{28}H_{26}O_2$: 394,1933; found: 394,1936.



1,2-Bis(4-methoxyphenoxy)-1,2-diphenylethane (**8e**):

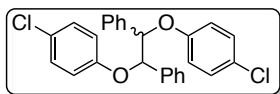
Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.5:1 mixture of diastereoisomers, white foam, 80% yield, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 10/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.42–7.35 (m, 4H, min.), 7.32–7.10 (m, 16H, both diast.), 6.82–6.76 (m, 6H, min.), 6.74–6.66 (m, 10H, both diast.), 5.52 (s, 2H, maj.), 5.46 (s, 2H, min.), 3.59 (s, 6H, maj.), 3.58 (s, 6H, min.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.6 (2 \times C, min.), 153.5 (2 \times C, maj.), 151.7 (2 \times C, maj.), 151.2 (2 \times C, min.), 138.2 (2 \times C, min.), 137.8 (2 \times C, maj.), 127.9 (10 \times CH), 127.8 (2 \times CH), 127.7 (8 \times CH), 117.1 (4 \times CH, min.), 117.0 (4 \times CH, maj.), 114.41 (4 \times CH, maj.), 114.39 (4 \times CH, min.), 83.1 (2 \times CH, maj.), 82.5 (2 \times CH, min.), 55.24 (2 \times CH_3 , maj.), 55.22 (2 \times CH_3 , min.).

EI-LRMS m/z 426 (M^+ , 8), 302 (62), 213 (78), 123 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 426.1831; found: 426.1831.



1,2-Bis(4-chlorophenoxy)-1,2-diphenylethane (8i):

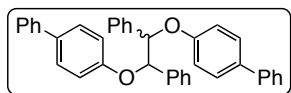
Obtained and isolated as a 1:1 mixture of diastereoisomers, colorless oil, 73% yield, $R_f = 0.25$ (hexane/EtOAc = 20/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34–7.07 (m, 28H), 6.83–6.79 (m, 4H), 6.73–6.68 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.35 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (2 \times C, maj.), 156.5 (2 \times C, min.), 137.1 (2 \times C, min.), 136.8 (2 \times C, maj.), 129.33 (4 \times CH, maj.), 129.29 (4 \times CH, min.), 128.4 (2 \times CH), 128.32 (4 \times CH), 128.30 (6 \times CH), 127.7 (4 \times CH, min.), 127.5 (4 \times CH, maj.), 126.19 (2 \times C), 126.15 (2 \times C), 117.67 (4 \times CH, maj.), 117.59 (4 \times CH, min.), 84.14 (2 \times CH, maj.), 83.53 (2 \times CH, min.).

EI-LRMS m/z 307 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{ClO}$, 12), 217 (100), 180 (55).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_2$: 434.0840; found: 434.0842.



1,2-Bis([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-1,2-diphenylethane (8m):

Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers, isolated as 1.6:1 mixture of diastereoisomers, white foam, 87% yield, $R_f = 0.26$ (hexane/EtOAc = 30/1).

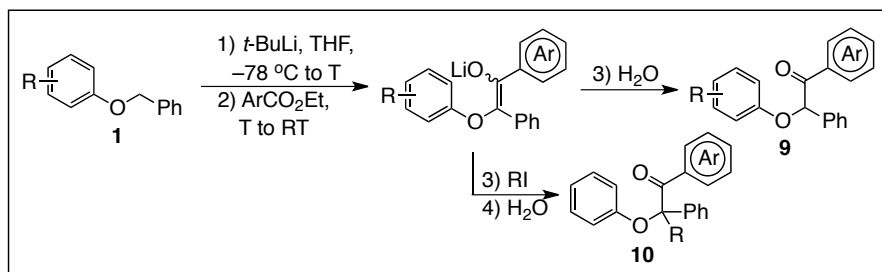
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.08 (m, 68H, both diast.), 6.93–6.87 (m, 2H, maj.), 6.83–6.78 (m, 2H, min.), 5.59 (s, 2H, maj.), 5.55 (s, 2H, min.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.7 (C, maj.), 158.4 (C, min.), 142.7 (C, maj.), 142.6 (C, min.), 141.04 (C, maj.), 140.99 (C, min.), 137.7 (C, min.), 137.4 (C, maj.), 129.72, 129.67, 128.79, 128.78, 128.24, 128.22, 128.17, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 127.22, 127.20, 120.15, 120.13, 115.6, 115.5, 115.0, 114.9, 83.9 (CH, maj.), 83.4 (CH, min.).

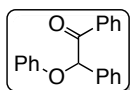
EI-LRMS m/z 348 ($\text{M}^+ - \text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}$, 10), 259 (100), 179 (25).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 518.2246; found: 518.2239.

8. SYNTHESIS OF KETONES 9 AND 10



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding aryl benzyl ether **1** (0.5 mmol) and anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then, *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 5 min at this temperature, the cooling bath was slowly warmed up to T (see Tables 1.7, 1.8 and 1.9) and the mixture was stirred for 20 min. Then, the corresponding carboxylic ester (0.65 mmol) was added and after 5 min, the cooling bath was removed allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. For the synthesis of ketones **10**, the corresponding halide (0.75 mmol) was added when the reaction mixture reached room temperature and allowed to stir for further 15 min. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **9** and **10** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/ EtOAc).

8.1. Characterization data for ketones **9****2-Phenoxy-1,2-diphenylethanone (9aa) :**

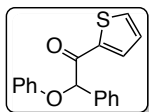
White solid, 73% yield, m.p. = $87\text{--}89\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.18$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 20/1$).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08 (ad, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.61 (ad, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.57–7.22 (m, 8H), 6.99 (ad, $J = 7.1$ Hz, 3H), 6.40 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.1 (C), 157.6 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 133.7 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.7 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 121.8 (CH), 115.7 (2 x CH), 82.8 (CH).

EI-LRMS m/z 288 (M^+ , 2), 183 (100), 155 (34), 77 (29).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 288.1150; found: 288.1160.

**2-Phenoxy-2-diphenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanone (9ab):**

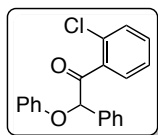
White solid, 60% yield, m.p. = $101\text{--}103\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.20$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 20/1$).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07–8.01 (m, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.44–7.22 (m, 6H), 7.12–7.06 (m, 1H), 7.05–6.93 (m, 3H), 6.09 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190.0 (C), 157.6 (C), 140.0 (C), 135.6 (C), 135.1 (CH), 134.6 (CH), 129.9 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (2 \times CH), 122.1 (CH), 115.7 (2 \times CH), 84.3 (CH).

EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_3\text{OS}$, 100), 155 (27), 77 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: 294.0715; found: 294.0711.



1-(2-Chlorophenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanone (9ac):

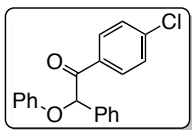
Colorless oil, 72% yield, $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc = 15/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50–7.43 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 5H), 7.29–7.20 (m, 4H), 7.00–6.92 (m, 3H), 6.32 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.9 (C), 157.4 (C), 137.2 (C), 134.9 (C), 131.9 (CH), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.6 (2 \times CH), 129.5 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.98 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.6 (CH), 121.9 (CH), 116.1 (2 \times CH), 84.5 (CH).

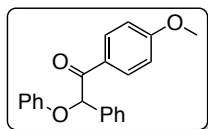
EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{ClO}$, 100), 155 (31), 77 (25).

HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$: 322.0761; found: 322.0757.



1-(4-Chlorophenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanone (9ad \approx 7ap):

76% yield. See data for product 7ap.



1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxy-2-phenylethanone (9ae):

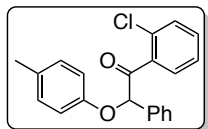
Yellowish solid, 83% yield, m.p. = 105–107 $^\circ\text{C}$, $R_f = 0.10$ (hexane/EtOAc = 40/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.09 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.44–7.20 (m, 5H), 7.02–8.95 (m, 3H), 6.89 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.6 (C), 163.9 (C), 157.7 (C), 153.8 (C), 131.8 (2 \times CH), 129.7 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 128.7 (CH), 127.4 (C), 127.3 (2 \times CH), 121.7 (CH), 115.6 (2 \times CH), 113.9 (2 \times CH), 82.9 (CH), 55.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$, 26), 135 (100), 77 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 318.1256; found: 318.1248.



1-(2-Chlorophenyl)-2-phenyl-2-(p-tolyloxy)ethanone (9ba):

Colorless oil, 74% yield, $R_f = 0.08$ (hexane/EtOAc = 35/1).

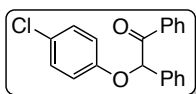
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52–7.18 (m, 9H), 7.03 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 2.25

(s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.1 (C), 155.4 (C), 137.3 (C), 135.1 (C), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (2 \times CH), 129.5 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.6 (CH), 116.1 (2 \times CH), 84.8 (CH), 20.6 (CH_3). One signal corresponding to one C was not observed.

EI-LRMS m/z 336 (M^+ , 48), 305 (80), 271 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{21}H_{17}ClO_2$: 336.0917; found: 336.0918.



2-(4-Chlorophenoxy)-1,2-diphenylethanone (9ia):

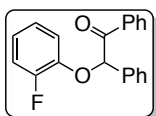
White solid, 70% yield, m.p. = 97–99 °C, R_f = 0.12 (hexane/EtOAc = 40/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.02 (ad, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61–7.49 (m, 3H), 7.47–7.29 (m, 5H), 7.19 (ad, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 195.6 (C), 156.2 (C), 135.0 (C), 134.5 (C), 133.8 (CH), 129.6 (2 \times CH), 129.3 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 129.1 (CH), 128.8 (2 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 126.8 (C), 117.1 (2 \times CH), 83.2 (CH).

EI-LRMS m/z 322 (M^+ , 6), 217 (100), 105 (39).

EI-HRMS calcd. for $C_{20}H_{15}ClO_2$: 322.0761; found: 322.0760.



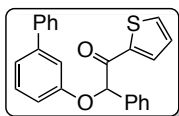
2-(2-Fluorophenoxy)-1,2-diphenylethanone (9la):

White solid, 61% yield, R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 30/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.12–7.92 (m, 2H), 7.66–7.27 (m, 8H), 7.16–7.02 (m, 1H), 7.02–6.83 (m, 3H), 6.42 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 195.6 (C), 153.3 (d, J = 246.7 Hz, C), 145.4 (d, J = 10.6 Hz, C), 135.1 (C), 134.5 (C), 133.7 (CH), 129.4 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 124.4 (d, J = 3.8 Hz, CH), 122.8 (d, J = 7.0 Hz, CH), 118.0 (CH), 116.7 (d, J = 18.4 Hz, CH), 84.4 (CH).

EI-LRMS m/z 306 (M^+ , 70), 195 (100).



2-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanone (9na):

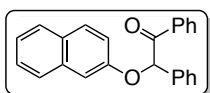
White solid, 65% yield, m.p. = 129–131 °C, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 20/1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.09–8.04 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.47–7.38 (m, 4H), 7.38–7.27 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.11–7.06 (m, 1H), 7.01–6.96 (m, 1H), 6.18 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 189.8 (C), 157.8 (C), 143.1 (C), 140.7 (C), 139.8 (C), 135.5 (C), 135.0 (CH), 134.4 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (3 \times CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (2 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 120.9 (CH), 114.8 (CH), 114.0 (CH), 84.2 (CH).

EI-LRMS m/z 260 (M^+ – C_5H_2SO , 65), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{24}H_{26}O_3$: 362.1882; found: 362.1889.



2-(Naphthalen-2-yloxy)-1,2-diphenylethanone (9oa):

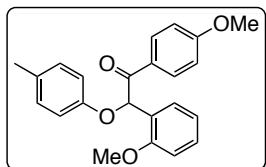
Colorless oil, 66% yield, R_f = 0.13 (hexane/EtOAc = 40/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.10 (ad, J = 7.1 Hz, 2H), 7.75 (ad, J = 9.1 Hz, 2H), 7.68–7.62 (m, 3H), 7.56–7.48 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 5H), 7.37–7.27 (m, 3H), 7.16 (ad, J = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.1 (C), 155.5 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 133.7 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (C), 129.4 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 \times CH), 127.7 (CH), 127.4 (2 \times CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 124.2 (CH), 119.1 (CH), 108.8 (CH), 83.1 (CH).

EI-LRMS m/z 338 (M^+ , 37), 320 (100), 259 (81), 233 (86).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 338.1307; found: 318.1308.



2-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(*p*-tolylloxy)ethanone (9εa):

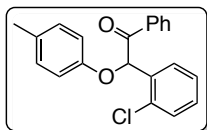
White solid, 59% yield, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 5/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.97 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.99–6.84 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193.8 (C), 163.8 (C), 156.4 (C), 155.8 (C), 131.2 (2 \times CH), 130.6 (C), 130.2 (CH), 130.0 (2 \times CH), 129.1 (CH), 128.1 (C), 124.3 (C), 121.4 (CH), 115.6 (2 \times CH), 113.9 (2 \times CH), 111.0 (CH), 74.5 (CH), 55.8 (CH_3), 55.5 (CH_3), 20.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 362 (M^+ , 9), 344 (71), 135 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 362.1518; found: 362.1503.



2-(2-Chlorophenyl)-1-phenyl-2-(*p*-tolylloxy)ethanone (9θa):

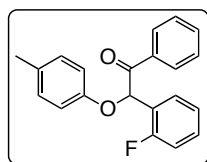
Colorless oil, 45% yield, $R_f = 0.13$ (hexane/EtOAc = 40/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08–8.01 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 2H), 6.92–6.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.2 (C), 155.3 (C), 135.0 (C), 133.8 (CH), 133.6 (C), 133.5 (C), 131.4 (C), 130.22 (CH), 130.19 (2 \times CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 127.6 (CH), 115.6 (2 \times CH), 77.8 (CH), 20.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 336 (M^+ , 4), 318 (100), 255 (51).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$: 336.0917; found: 336.0916.



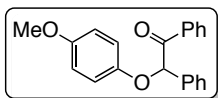
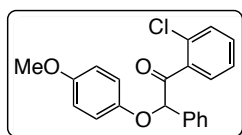
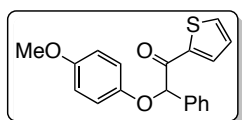
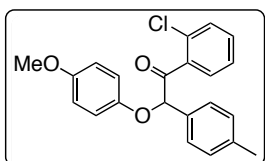
2-(2-Fluorophenyl)-1-phenyl-2-(*p*-tolylloxy)ethanone (9κa):

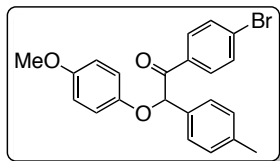
White solid, 69% yield, $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc = 30/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11–8.03 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 1H), 7.20–7.04 (m, 4H), 6.94–6.82 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.2 (C), 160.1 (d, $J = 247.0$ Hz, C), 155.2 (C), 134.7 (C), 133.8 (CH), 131.3 (C), 130.9 (d, $J = 8.4$ Hz, CH), 130.2 (2 \times CH), 129.5 (d, $J = 3.1$ Hz, CH), 128.9 (4 \times CH), 125.0 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 123.0 (d, $J = 14.1$ Hz, C), 115.9 (CH), 115.6 (2 \times CH), 74.4 (CH), 20.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 320 (M^+ , 6), 229 (65), 92 (100).

**2-(4-Methoxyphenoxy)-1,2-diphenylethanone (9ea):**Colorless oil, 55% yield, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 10/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11–8.05 (m, 2H), 7.64–7.52 (m, 3H), 7.47–7.33 (m, 5H), 6.94 (ad, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.82 (ad, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.4 (C), 154.6 (C), 151.8 (C), 135.7 (C), 134.7 (C), 133.6 (CH), 129.4 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 128.8 (CH), 128.7 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 117.1 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 84.0 (CH), 55.7 (CH_3).**ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 319.1334; found: 319.1330.**1-(2-Chlorophenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-phenylethanone (9eb):**Colorless oil, 74% yield, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 10/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51–7.45 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 5H), 7.26–7.22 (m, 2H), 6.93 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.81 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.2 (C), 154.7 (C), 151.6 (C), 137.3 (C), 135.1 (C), 131.8 (CH), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.6 (CH), 117.5 (2 \times CH), 114.7 (2 \times CH), 85.6 (CH), 55.7 (CH_3).**ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 353.0939; found: 353.0936.**2-(4-Methoxyphenoxy)-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanone (9ec):**Colorless oil, 55% yield, $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc = 10/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08–8.05 (m, 1H), 7.60–7.63 (m, 3H), 7.46–7.32 (m, 3H), 7.14–7.09 (m, 1H), 6.98 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.84 (ad, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190.2 (C), 154.7 (C), 151.6 (C), 139.9 (C), 135.7 (C), 135.0 (CH), 134.5 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (2 \times CH), 116.8 (2 \times CH), 114.9 (2 \times CH), 85.0 (CH), 55.7 (CH_3).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 324.0820; found: 324.08204.**1-(2-Chlorophenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-(p-tolyl)ethanone (9μa):**Colorless oil, 62% yield, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 10/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.33 (m, 4H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.93 (ad, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.81 (ad, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.2 (C), 154.6 (C), 151.6 (C), 138.8 (C), 137.4 (C), 132.0 (C), 131.7 (CH), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.7 (2 \times CH), 129.5 (CH), 127.6 (2 \times CH), 126.6 (CH), 117.6 (2 \times CH), 114.6 (2 \times CH), 85.4 (CH), 55.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).**EI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$: 366.1023; found: 366.1018.



1-(4-Bromophenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-(*p*-tolyl)ethanone (9μb):

Colorless oil, 51% yield, $R_f = 0.26$ (hexane/EtOAc = 10/1).

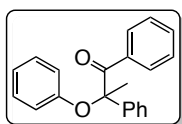
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91 (ad, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (ad, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (ad, $J = 8.2$ Hz, 2H),

7.19 (ad, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.87 (ad, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.77 (ad, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 195.8 (C), 154.7 (C), 151.7 (C), 138.9 (C), 133.3 (C), 132.4 (C), 132.0 (2 \times CH), 131.0 (2 \times CH), 129.9 (2 \times CH), 128.8 (C), 117.0 (2 \times CH), 114.8 (2 \times CH), 84.2 (CH), 55.7 (CH₃), 21.3 (CH₃).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 411.0586; found: 411.0590.

8.2. Characterization data for ketones 10



2-Phenoxy-1,2-diphenylpropan-1-one (10aa):

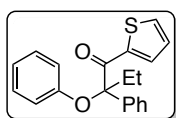
White solid, 69% yield, m.p. = 85–87 °C, $R_f = 0.29$ (hexane/EtOAc = 40/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08–8.02 (m, 2H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.42–7.15 (m, 8H), 6.98–6.88 (m, 3H), 1.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3 (C), 155.1 (C), 143.0 (C), 134.8 (C), 132.9 (CH), 130.6 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.8 (CH), 124.6 (2 \times CH), 122.6 (CH), 119.6 (2 \times CH), 87.9 (C), 25.8 (CH₃).

EI-LRMS m/z 197 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$, 100), 103 (47), 77 (37).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 302.1317; found: 302.1295.



2-Phenoxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (10ab):

Colorless oil, 64% yield, $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 50/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.95–7.89 (m, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.43–7.16 (m, 5H), 7.02–6.86 (m, 4H),

2.77–2.62 (m, 1H), 2.46–2.30 (m, 1H), 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

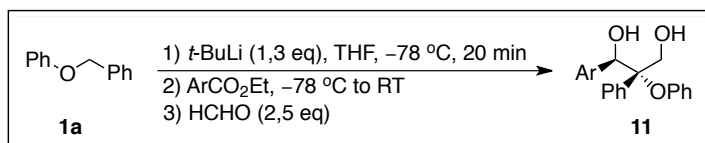
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193.6 (C), 154.7 (C), 140.0 (C), 139.8 (C), 135.3 (CH), 134.4 (CH), 129.5 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.84 (CH), 127.80 (CH), 125.7 (2 \times CH), 122.1 (CH), 118.5 (2 \times CH), 89.7 (CH), 27.0 (CH₂), 6.7 (CH₃).

EI-LRMS m/z 322 (M^+ , 2), 211 (100), 117 (39).

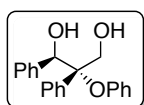
EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: 322.1028; found: 322.1023.

9. SYNTHESIS OF 1,3-DIOLS **11** AND ACETALS **12**

9.1. Synthesis of 1,3-diols **11**



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added benzyl phenyl ether **1** (0.5 mmol, 92 mg) and anhydrous THF (2.5 mL). This solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and then, *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 20 minutes at this temperature, the corresponding carboxylic ester (0.65 mmol) was added and after 5 min, the cooling bath was removed allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. Then, paraformaldehyde (1.25 mmol, 38 mg) was added and the reaction mixture was allowed to stir for further 120 min. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **11** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



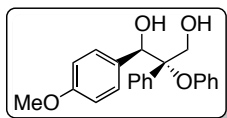
(1R*,2S*)-2-Phenoxy-1,2-diphenylpropane-1,3-diol (11aa):

White solid, 69% yield, m.p. = $132\text{--}134\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 4/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35–7.09 (m, 8H), 7.08–7.01 (m, 2H), 6.97–6.88 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 12.6\text{ Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.29 (bs, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.1 (C), 138.3 (C), 138.0 (C), 129.2 (2 x CH), 128.1 (3 x CH), 127.8 (3 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 122.1 (CH), 119.6 (2 x CH), 85.1 (C), 81.0 (CH), 60.8 (CH_2).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.1412; found: 320.1413.



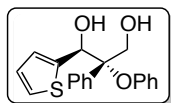
(1R*,2S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxy-2-phenylpropane-1,3-diol (11ab):

White solid, 45% yield, m.p. = $127\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 2/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.31–7.21 (m, 3H), 7.15–7.08 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.94–6.88 (m, 1H), 6.84–6.75 (m, 4H), 6.72–6.66 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (bs, 1H), 2.93 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 (C), 155.2 (C), 138.5 (C), 130.0 (C), 129.2 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.1 (2 x CH), 122.1 (CH), 119.6 (2 x CH), 112.9 (2 x CH), 85.2 (C), 81.0 (CH), 60.9 (CH_2), 55.3 (CH_3).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 350.1518; found: 350.1515.



(1*S*,2*S*)-2-Phenoxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)propane-1,3-diol (11ac):

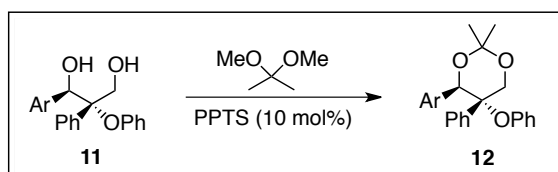
White solid, 57% yield, m.p. = 122–124 °C, R_f = 0.10 (hexane/EtOAc = 4/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34–7.25 (m, 3H), 7.22–7.08 (m, 5H), 6.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86–6.77 (m, 3H), 6.49 (d, J 3.5 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.60 (bs, 1H).

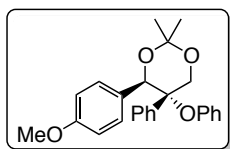
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.0 (C), 141.9 (C), 137.9 (C), 129.3 (2 \times CH), 128.3 (CH), 128.2 (2 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 125.0 (CH), 122.3 (CH), 119.7 (2 \times CH), 85.1 (C), 77.0 (CH), 61.3 (CH_2).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 326.0977; found: 326.0980.

9.1. Synthesis of acetals **12**



To a solution of the corresponding 1,3-diol **11** (0.20 mmol) in 3 mL of 2,2-dimethoxypropane was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (10 mol%, 0.02 mmol, 5 mg), and the reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Then, the reaction mixture was heated to reflux and stirred for further 60 minutes. Finally, the excess of 2,2-dimethoxypropane was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dryloaded onto silica and purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc) in order to obtain the corresponding acetals **12**.



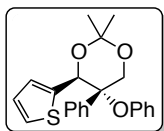
(4*R,5*S**)-4-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-5-phenoxy-5-phenyl-1,3-dioxane (12ab):**

Colorless oil, 72% yield, R_f = 0.67 (hexane/EtOAc = 3/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27–7.22 (m, 2H), 7.20–7.04 (m, 5H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.88–6.81 (m, 1H), 6.72–6.61 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 4.76 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.69 (3, 3H), 1.64 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 (C), 154.9 (C), 129.2 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 \times CH), 121.2 (CH), 118.5 (2 \times CH), 112.6 (2 \times CH), 99.8 (C), 78.4 (CH), 77.9 (C), 67.9 (CH_2), 55.3 (CH_3), 28.8 (CH_3), 19.3 (CH_3).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 390.1831; found: 390.1830.



(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-phenoxy-5-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-1,3-dioxane (12ac):

Colorless oil, 81% yield, $R_f = 0.41$ (hexane/EtOAc = 10/1).

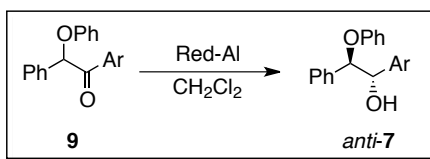
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.34 (m, 2H), 7.25–7.06 (m, 6H), 6.94–6.82 (m, 3H), 6.72–6.65 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.8 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 129.2 (2 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 127.4 (CH), 127.3 (2 \times CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 121.4 (CH), 118.6 (2 \times CH), 100.3 (C), 77.7 (C), 76.2 (CH_2), 67.8 (CH), 28.6 (CH_3), 19.4 (CH_3).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: 366.1290; found: 366.1292.

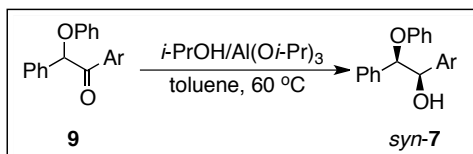
10. REDUCTION OF KETONES **9**: DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF ALCOHOLS **7ag**, **7ah**, AND **7ai**

10.1. Synthesis of *anti*-alcohols **7**:



To an oven dried Schlenk flask under N_2 the corresponding ketone **9** (0.5 mmol) was added to anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL). This solution was cooled to -78 $^\circ\text{C}$ and then, sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride (0.16 mL of a 65% wt solution in toluene, 0.5 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 h at this temperature. Then, the cooling bath was removed allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with saturated potassium sodium tartrate (Rochelle's salt) (15 mL) followed by extraction with Et_2O (3×10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Crude $^1\text{H NMR}$ was used to determine the diastereoselectivity. Products *anti-7* were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc). Characterization data for *anti*-alcohols **7af**, **7ah** and **7ai** have already been reported.

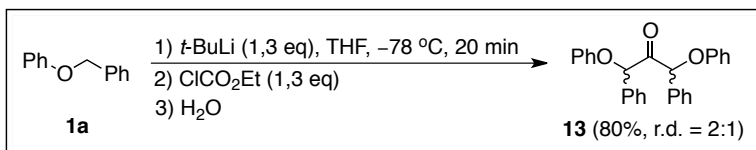
10.2. Synthesis of *syn*-alcohols **7**:



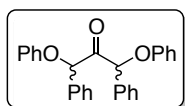
A mixture of the corresponding ketone **9** (0.33 mmol), $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (0.65 equiv), and $i\text{-PrOH}$ (218 mg, 11 equiv) in toluene (3 mL) was heated at 60 $^\circ\text{C}$ under N_2 until

complete conversion as determined by TLC. The reaction mixture was quenched with HCl (1 N) and extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The organic layers were combined, washed with water, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Crude ¹H NMR was used to determine the diastereoselectivity. The products *syn*-**7** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc). Characterization data for *syn*-alcohols **7ag**, **7ah** and **7ai** have already been reported.

11. SYNTHESIS OF KETONE **13**



To an oven dried Schlenck flask under N₂ atmosphere benzyl phenyl ether **1a** (0.5 mmol, 92 mg) and anhydrous THF (2.5 mL) are added. This solution was cooled to -78 °C and then, *t*-BuLi (0.38 mL of a 1.7M solution in pentane, 0.65 mmol) was added. After 20 min at this temperature, ethyl chloroformate (0.65 mmol, 71 mg) was added and the cooling bath was removed allowing the reaction mixture to warm up to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL), and extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Product **13** was purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



1,3-Diphenoxy-1,3-diphenylpropan-2-one (13):

Obtained as a ca. 2:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash chromatography, 80% yield.

Major diastereoisomer:

White solid, m.p. = 165–167 °C, R_f = 0.26 (hexane/EtOAc = 20/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56–7.47 (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 6H), 7.21–7.12 (m, 4H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.79–6.70 (m, 4H), 6.00 (s, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.6 (C), 157.1 (2 × C), 134.6 (2 × C), 129.5 (4 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.98 (4 × CH), 127.8 (4 × CH), 121.8 (2 × CH), 115.7 (4 × CH), 82.4 (2 × CH).

EI-LRMS *m/z* 256 (17), 183 (M⁺-C₁₄H₁₁O₂, 100), 163 (41), 135 (36), 107 (31).

HRMS calcd. for C₂₇H₂₂O₃: 394.1569; found: 394.1562.

Minor diastereoisomer (slightly contaminated with the major diastereoisomer):

White solid, m.p. = 116–118 °C, R_f = 0.23 (hexane/EtOAc = 20/1).

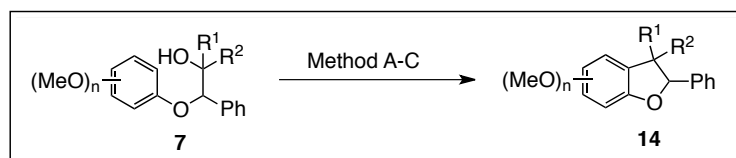
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55–7.48 (m, 3H), 7.42–7.27 (m, 7H), 7.23–7.11 (m, 4H), 6.98–6.88 (m, 2H), 6.80–6.70 (m, 4H), 6.00 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.5 (C), 157.1 (2 \times C), 134.4 (2 \times C), 129.6 (4 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (4 \times CH), 127.9 (4 \times CH), 121.9 (2 \times CH), 115.7 (4 \times CH), 82.5 (2 \times CH).

EI-LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2$, 100), 155 (19), 77 (8).

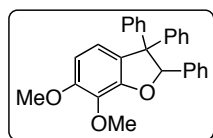
EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 394.1569; found: 394.1562.

12. SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDROBENZO[*b*]FURANS DERIVATIVES 14



12.1. Synthesis of dihydrobenzofurans derivatives **14a**, **14d** and **14e** (Method A)

To a round-bottom flask with MeCN (3 mL), the corresponding alcohol **7p** or **7q** (0.3 mmol) and 2,4-dinitrobenzenesulfonic acid (DNBSA, 10 mol%, 7 mg) were added. This solution was heated to reflux and the reaction was then monitored by TLC upon completion. Finally, the reaction mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M), and extracted with Et_2O (3 \times 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



6,7-Dimethoxy-2,3,3-triphenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan

(**14a**):

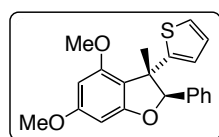
White foam, 81%, R_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.53 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 1H), 7.09–6.91 (m, 8H), 6.70–6.59 (m, 4H), 6.51 (ad, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.6 (C), 151.0 (C), 145.7 (C), 141.7 (C), 138.0 (C), 133.6 (C), 130.3 (2 \times CH), 128.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.0 (2 \times CH), 127.63 (CH), 127.55 (2 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 127.0 (2 \times CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 119.8 (CH), 105.4 (CH), 93.8 (CH), 64.6 (C), 60.9 (CH_3), 56.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 408 (M^+ , 100), 271 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 408.1725; found: 408.1722.



4,6-Dimethoxy-3-methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**14d**):

Obtained and isolated as a single *trans*-diastereoisomer, colorless oil, 88% yield, R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 60/1).

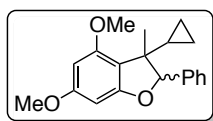
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39–7.28 (m, 3H), 7.26–

7.16 (m, 3H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.84–6.78 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.3 (C), 160.8 (C), 157.4 (C), 152.6 (C), 136.8 (C), 128.1 (3 \times CH), 126.7 (CH), 126.5 (2 \times CH), 124.0 (CH), 123.8 (CH), 114.0 (C), 96.8 (CH), 92.5 (CH), 88.5 (CH), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 51.6 (C), 22.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 352 (M^+ , 47), 337 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$: 352.1133; found: 352.1133.



3-Cyclopropyl-4,6-dimethoxy-3-methyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (14e):

Obtained and isolated as a 3:1 mixture of diastereoisomers, colorless oil, 73% yield, $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 20/1). Data

for the major diastereoisomer:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.20 (m, 5H), 6.17–6.14 (m, 1H), 6.06–6.03 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.27–1.13 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.52–0.25 (m, 4H).

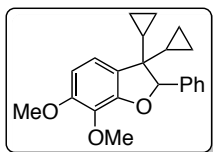
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.65 (C), 161.61 (C), 158.1 (C), 139.0 (C), 128.1 (2 \times CH), 127.8 (CH), 126.8 (2 \times CH), 111.9 (C), 94.6 (CH), 91.8 (CH), 88.2 (CH), 55.6 (CH_3), 55.2 (CH_3), 49.8 (C), 22.0 (CH_3), 19.1 (CH), 1.6 (CH_2), 1.3 (CH_2).

EI-LRMS m/z 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6$, 100), 154 (51), 138 (47).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 310.1569; found: 310.1574.

12.2. Synthesis of dihydrobenzofuran derivative **14b** (Method B)

To a round-bottom flask with DCE (2 mL), alcohol **7p,q** (0.3 mmol), FeCl_3 (15 mol%, 7 mg) and AgSbF_6 (45 mol%, 46 mg) were added. The solution was heated to 50 °C and the reaction was monitored by TLC upon completion. Finally, the reaction mixture was quenched with aq. NaOH (0.5 M), and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Product **14b** was purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



3,3-Dicyclopropyl-6,7-dimethoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (14b):

Colorless gel, 87% yield, $R_f = 0.34$ (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.50 (m, 2H), 7.40–7.27 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.21–1.08 (m, 1H), 0.62–0.37 (m, 4H), 0.13–(–0.05) (m, 3H), –0.10–(–0.22) (m, 1H), –0.24–(–0.33) (m, 1H).

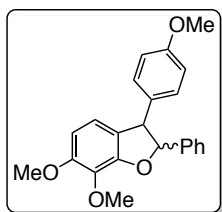
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.6 (C), 151.7 (C), 137.9 (C), 133.5 (C), 127.8 (2 \times CH), 127.7 (CH), 127.2 (2 \times CH), 125.3 (C), 118.9 (CH), 104.1 (CH), 97.0 (CH), 60.8 (CH), 56.4 (CH), 51.2 (C), 18.8 (CH_3), 11.5 (CH_3), 0.45 (CH_2), 0.37 (CH_2), 0.02 (CH_2), –0.34 (CH_2).

EI-LRMS m/z 336 (M^+ , 70), 308 (100), 293 (68), 231 (63).

EI-HRMS calcd. for C₂₂H₂₄O₃: 336.1725; found: 336.1724.

12.3. Synthesis of dihydrobenzofurans derivatives **14c** and **14f** (Method C)

To a round-bottom flask with toluene (3 mL), the corresponding alcohol **7p,q** (0.3 mmol) and Hg(OTf)₂ (1 mol%, 2 mg) were added. The solution was heated to reflux and the reaction was monitored by TLC upon completion. Finally, the reaction mixture was filtered through a pad of silica and the solvent was evaporated in vacuo. Products were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



6,7-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**14c**):

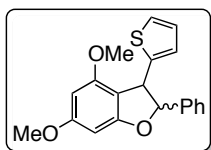
Obtained as a 3.5:1 mixture of diastereoisomers isolated as a 11:1 mixture of diastereoisomers by flash column chromatography, colorless oil 35% yield, $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc = 10/1). Data for the major isomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36–7.23 (m, 6H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.8 (C), 152.6 (C), 151.7 (C), 140.6 (C), 133.7 (C), 129.3 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.1 (CH), 125.8 (2 \times CH), 125.1 (C), 118.5 (CH), 114.2 (2 \times CH), 105.0 (CH), 94.3 (CH), 60.7 (CH), 56.9 (CH₃), 56.4 (CH₃), 55.3 (CH₃). One signal corresponding to one aromatic carbon is missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 362 (M⁺, 35), 244 (81), 197 (70), 137 (100).

EI-HRMS calcd. for C₂₃H₂₂O₄: 362.1518; found: 362.1516.



4,6-Dimethoxy-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**14f**):

Obtained as a 1.5:1 mixture of diastereoisomers, isolated as a 1.3:1 mixture of diastereoisomers, colorless oil, 34% yield, $R_f = 0.15$ (hexane/EtOAc = 20/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45–7.14 (m, 12H, both diast.), 7.07–7.03 (m, 1H), 7.01–6.93 (m, 2H), 6.86–6.83 (m, 1H), 6.26–6.19 (m, 2H), 6.10–6.04 (m, 2H), 5.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, minor), 5.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, major), 4.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, minor), 4.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, major), 3.83 (s, 3H, major), 3.81 (s, 3H, minor), 3.67 (s, 3H, major), 3.62 (s, 3H, minor).

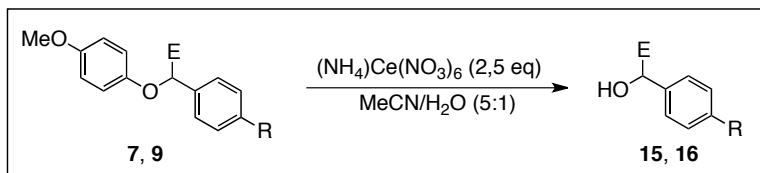
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.8 (C, maj.), 162.6 (C, min.), 161.8 (C, maj.), 161.2 (C, min.), 157.5 (C, maj.), 157.3 (C, min.), 147.1 (C, maj.), 144.3 (C, min.), 142.4 (C, min.), 141.4 (C, maj.), 128.8 (2 \times CH, maj.), 128.7 (2 \times CH, min.), 128.2 (CH), 127.5 (2 \times CH, min.), 127.01 (CH), 126.96 (CH), 126.9 (CH), 125.54 (CH), 125.47 (2 \times CH, maj.), 125.1 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 108.3 (C, min.), 107.9 (C, maj.), 93.4

(CH, maj.), 92.24 (CH, min.), 92.18 (CH, maj.), 89.5 (CH, min.), 88.6 (CH, min.), 88.4 (CH, maj.), 55.7 (CH₃, maj.), 55.53 (CH₃, min.), 55.51 (CH, min.), 50.4 (CH, maj.).

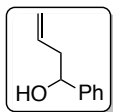
EI-LRMS m/z 338 (M⁺, 35), 305 (15), 247 (19).

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₁₈O₃S: 338.0977; found: 338.0983.

13. SYNTHESIS OF BENZYLIC ALCOHOLS 15 AND ASYMMETRIC AROMATIC ACYLOINS 16



To a suspension of the corresponding α -functionalized ether **7** or ketone **9** (0.5 mmol) in a 5:1 mixture of MeCN/H₂O was added CAN (2.5 eq, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred overnight, at 60 °C for products **15eb**, **15ed**, **16eb**, **16ec**, **16 μ a** and **16 μ b** and at room temperature for product **16ea**. For product **15eb** the reaction mixture was stirred at room temperature for 60 minutes. Finally, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL), and extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Products were purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc).



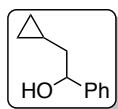
1-Phenylbut-3-en-1-ol (**15eb**):

Colorless oil, 83% yield, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 10/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48–7.28 (m, 5H), 5.96–5.74 (m, 1H), 5.32–5.13 (m, 2H), 4.87–4.72 (m, 1H), 2.68–2.46 (m, 2H), 1.96 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144 (C), 134.6 (CH), 128.6 (2 \times CH), 127.7 (CH), 125.9 (2 \times CH), 118.6 (CH₂), 73.4 (CH), 44 (CH₂).

ESI-HRMS calcd. for C₁₀H₁₃O (M+H)⁺: 149.0966; found: 149.0968.



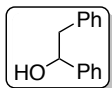
2-Cyclopropyl-1-phenylethanol (**15ec**):

White solid, 56%, $R_f = 0.38$ (hexane/EtOAc = 8/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46–7.25 (m, 5H), 4.81 (dd, $J = 7.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.20 (bs, 1H), 1.80–1.60 (m, 2H), 0.82–0.66 (m, 1H), 0.58–0.39 (m, 2H), 0.22–0.12 (m, 1H), 0.12–0.01 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 127.5 (CH), 126.0 (2 \times CH), 75.1 (CH), 44.2 (CH₂), 7.7 (CH), 4.6 (CH₂), 4.0 (CH₂).

ESI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₅O (M+H)⁺: 163.1117; found: 163.1121.

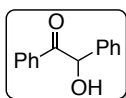
**1,2-Diphenylethanol (15ed):**

White solid, 61%, m.p. = 66–68 °C, R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 10/1).

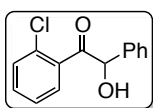
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.22 (m, 10H), 4.94 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.14–2.99 (m, 2H), 1.99 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.9 (C), 138.2 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (2 \times CH), 75.5 (CH), 46.2 (CH_2).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 221.0937; found: 221.0942.

**Benzoin (16ea):**

White solid, 59% yield. Data are in agreement with those from commercial sources.

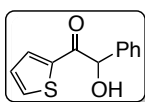
**1-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-2-phenylethanone (16eb):**

Colorless oil, 61% yield, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.34 (m, 2H), 7.31–7.18 (m, 7H), 5.99 (s, 1H), 4.45 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.9 (C), 137.0 (C), 135.9 (C), 132.4 (CH), 131.4 (C), 130.6 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.7 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.7 (CH), 78.9 (CH).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 269.0338; found: 269.0340.

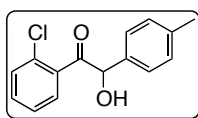
**2-Hydroxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethanone (16ec):**

White solid, 52% yield, m.p. = 144–146 °C, R_f = 0.10 (hexane/EtOAc = 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.51–7.32 (m, 5H), 7.08 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.51 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191.6 (C), 139.6 (C), 139.3 (C), 135.1 (CH), 134.3 (CH), 129.3 (2 \times CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (2 \times CH), 77.1 (CH).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 219.0477; found: 219.0474.

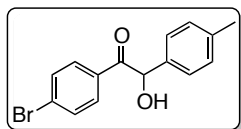
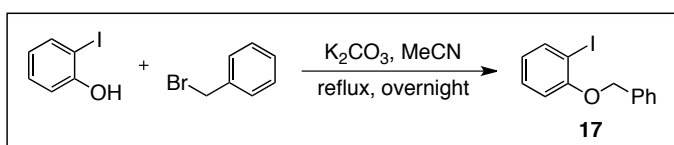
**1-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-2-(*p*-tolyl)ethanone (16 μ a):**

White solid, 57% yield, m.p. = 81–83 °C, R_f = 0.23 (hexane/EtOAc = 5/1).

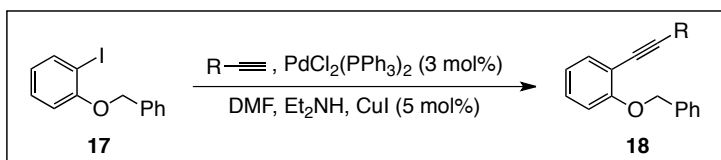
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.32 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.17–7.06 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 4.40 (bs, 1H), 2.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.0 (C), 138.6 (C), 134.0 (C), 132.3 (CH), 131.4 (C), 130.6 (CH), 129.6 (2 \times CH), 129.5 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.7 (CH), 78.6 (CH), 21.3 (CH_3). One signal corresponding to one C was not observed due to overlapping.

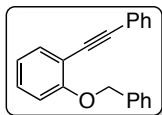
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 261.0695; found: 261.0677.

**1-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-2-phenylethanone (16 μ b):**Colorless oil, 54% yield, $R_f = 0.21$ (hexane/EtOAc = 5/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.2 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 132.3 (C), 132.2 (2 \times CH), 130.7 (2 \times CH), 130.1 (2 \times CH), 129.3 (C), 127.8 (2 \times CH), 76.2 (CH), 21.3 (CH_3).**ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 326.9993; found: 326.9991.**14. SYNTHESIS OF *o*-(ALKYNYL)PHENYL BENZYL ETHERS 18**

To a stirred solution of 2-iodophenol (11 mmol, 2.42 g) and K_2CO_3 (11 mmol, 1.52 g) in MeCN, benzyl bromide (10 mmol, 1.71 g) was added and the resulting mixture was heated to reflux overnight. After this time, aq. NaOH (50 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature. Then, MeCN was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times 25 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The resulting product **17** was used in the second step without further purification [$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.43–7.24 (m, 4H), 6.88 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.16 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.2 (C), 139.6 (CH), 136.5 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127 (2 \times CH), 122.9 (CH), 112.7 (CH), 86.9 (C), 70.9 (CH_2); **EI-LRMS** m/z 310 (M^+ , 23), 91 (100), 65 (10)].



To a stirred solution of 1-(benzyloxy)-2-iodobenzene (5 mmol, 1.55 g), Et_2NH (7.5 mmol, 0.55 g), CuI (5 mol%, 48 mg) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (3 mol%, 105 mg) in anhydrous DMF (30 mL) in a two necked round bottom flask under nitrogen, was added the corresponding alkyne (6.5 mmol) slowly at 0 $^\circ\text{C}$. After 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Finally, the reaction mixture was quenched with brine, and extracted with Et_2O (3 \times 10 mL). The organic layers were combined, washed with HCl (1N) and aq. NaHCO_3 , dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **18** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).

**1-(Benzyloxy)-2-(phenylethynyl)benzene (18a):**

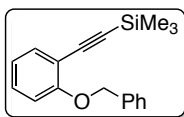
White solid, 87% yield, m.p. = 64–66 °C, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.46 (m, 5H), 7.43–7.24 (m, 7H), 7.01–6.93 (m, 2H), 5.21 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (C), 137.2 (C), 133.4 (CH), 131.7 (2 × CH), 129.7 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (2 × CH), 123.8 (C), 121.0 (CH), 113.5 (C), 112.9 (CH), 93.9 (C), 86 (C), 70.5 (CH_2).

EI-LRMS m/z 284 (M^+ , 82), 207 (100), 91 (95).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$: 284.1201; found: 284.1206.

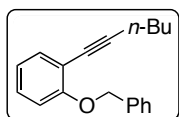
**((2-(Benzyloxy)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (18b):**

White solid, 85% yield, m.p. = 64–66 °C, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.24 (m, 7H), 6.96–6.89 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 0.29 (s 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.8 (C), 137.1 (C), 133.8 (CH), 130.0 (CH), 128.5 (2 × CH), 127.8 (CH), 126.8 (2 × CH), 120.9 (CH), 113.3 (C), 112.7 (CH), 101.4 (C), 98.8 (C), 70.3 (CH_2), 0.2 (3 × CH_3).

EI-LRMS m/z 280 (M^+ , 14), 91 (100), 265 (44), 249 (27).

**1-(Benzyloxy)-2-(hex-1-yn-1-yl)benzene (18c):**

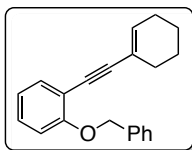
Brown oil, 83% yield, R_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.44 (m, 2H), 7.42–7.15 (m, 5H), 6.94–6.83 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67–1.55 (m, 2H), 1.54 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.1 (C), 137.1 (C), 133.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.6 (CH), 126.9 (2 × CH), 120.7 (CH), 114.1 (C), 112.6 (CH), 94.7 (C), 76.7 (C), 70.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 22.0 (CH_2), 19.4 (CH_2), 13.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 264 (M^+ , 12), 91 (100), 221 (31), 207 (16).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$: 264.1514; found: 264.1511.

**1-(Benzyloxy)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)benzene (18d):**

Brown solid, 86% yield, m.p. = 51–53 °C, R_f = 0.24 (hexane/EtOAc = 80/1).

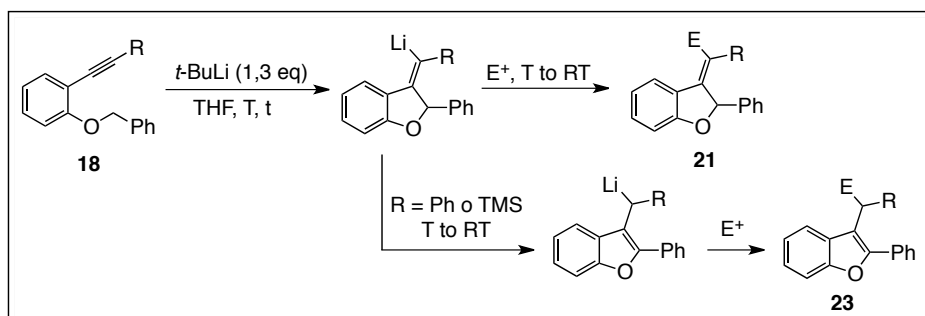
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.57–7.50 (m, 2H), 7.46–7.28 (m, 4H), 7.27–7.19 (m, 1H), 6.96–6.87 (m, 2H), 6.27–6.21 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.12–2.12 (m, 2H), 1.76–1.58 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (C), 137.5 (C), 135.1 (CH), 133.4 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.1 (2 × CH), 121.4 (C), 121.1 (CH), 114.2 (C), 113.0 (CH), 96.0 (C), 83.5 (C), 70.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.9 (CH_2).

EI-LRMS m/z 288 (M^+ , 40), 91 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$: 288.1514; found: 288.1518.

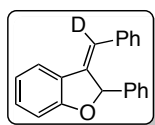
15. SYNTHESIS OF DIHIDROBENZO[*b*]FURAN DERIVATIVES **21** AND BENZO[*b*]FURAN DERIVATIVES **23**



To an oven dried Schlenk flask, the corresponding benzyl ether **18a-d** (0.25 mmol) and anhydrous THF (2 mL) were added under N₂ atmosphere. This solution was cooled to T (T = -20 °C for R = Ph, TMS or 1-cyclohex-1-enyl and -10 °C for R = *n*-Bu) and *t*-BuLi (0.19 mL of a 1.7 M solution in pentane, 0.33 mmol) was added afterwards. The reaction mixture was stirred for 40 min when R = *n*-Bu, 1-cyclohex-1-enyl, or 10 min when R = Ph, TMS.

a) In order to obtain products **21**, the selected electrophile (1.3 equiv, 0.33 mmol) was added to the solution at T and, after 5 min, the cooling bath was removed. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and, then, was quenched with water (15 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 15 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Final products **21** were purified by flash silica gel or aluminum oxide chromatography (hexane/EtOAc).

b) In order to obtain products **23** when using **18a** (R = Ph) or **18b** (R = TMS) as starting materials, the cooling bath was slowly warmed up from -20 °C to room temperature when R = Ph or to 0 °C when R = TMS and the mixture was stirred at this temperature for 3 hours. Then, the reaction mixture was recooled to -20 °C and, finally, the selected electrophile (1.3 equiv, 0.33 mmol) was added. After 10 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach room temperature. Finally, it was quenched with water (15 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 15 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Products **23** were purified by flash silica gel chromatography (hexane/EtOAc).



3-(Deuterio(phenyl)methylene)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**21aa-D**):

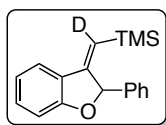
Obtained as a 2:1 (*Z*:*E*) mixture of geometrical isomers, isolated as a 4.5:1 mixture of *Z*:*E* isomers, white solid, 80% yield, *R*_f = 0.17 (hexane/EtOAc = 60/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.63–7.59 (m, 1H, maj.), 7.56–7.52 (m, 1H, min.), 7.47–7.34 (m, 6H, both diast.), 7.33–7.08 (m, 16H, both diast.), 7.00 (at, $J = 7.3$ Hz, 1H, maj.), 6.92 (ad, $J = 8.1$ Hz, 1H, min.), 6.87 (ad, $J = 8.1$ Hz, 1H, maj.), 6.74 (at, $J = 7.6$ Hz, 1H, min.), 6.58 (s, 1H, maj.), 6.17 (s, 1H, min.).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8 (C, min.), 160.9 (C, maj.), 141.0 (C, min.), 140.8 (C, maj.), 138.5 (C, min.), 137.9 (C, maj.), 136.9 (C, min.), 136.0 (C, maj.), 131.1 (CH, min.), 130.7 (CH, maj.), 129.05 (2 \times CH, maj.), 129.02 (2 \times CH, min.), 128.9 (CH, min.), 128.8 (2 \times CH, maj.), 128.6 (CH, maj.), 128.5 (2 \times CH, maj.), 128.2 (2 \times CH, maj.), 128 (CH, min.), 127.7 (2 \times CH, min.), 127.6 (CH, min.), 127.2 (CH, maj.), 124.5 (C, min.), 124.1 (C, maj.), 121.2 (CH, maj.), 120.7 (CH, min.), 120.3 (CH, maj.), 119.7 (t, $J = 23.2$ Hz, CD, maj.), 110.9 (CH, maj.), 110.8 (CH, min.), 88.6 (CH, min.), 87.0 (CH, maj.). Signals corresponding to four CH and one CD from the minor diastereoisomer were not observed due to overlapping.

EI-LRMS m/z 285 (M^+ , 48), 208 (100), 179 (18).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{DO}$: 285.1264; found: 285.1262.



(Deuterio(2-phenylbenzofuran-3(2H)-ylidene)methyl)trimethylsilane (21ba-D):

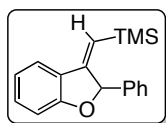
Obtained as a 10:1 (*Z*:*E*) mixture of geometrical isomers, isolated as a 14:1 mixture of *Z*:*E* isomers. Data for the *Z*-*anti* isomer: white solid, 81% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.45 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 5H), 7.27–7.20 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 6.86–6.80 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 0.14 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.8 (C), 154.0 (C), 139.9 (C), 131.1 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 120.9 (CH), 120.7 (CH), 116.9 (t, $J = 20.3$ Hz, CD), 111.0 (C), 87.3 (CH), -0.7 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 281 (M^+ , 57), 73 (100), 208 (75).

HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{DOSi}$: 281.1346; found: 281.1355.



Trimethyl((2-phenylbenzofuran-3(2H)-ylidene)methyl)silane (21ba-H):

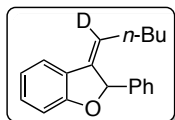
Obtained as a 10:1 (*Z*:*E*) mixture of geometrical isomers, isolated as a 9:1 mixture of *Z*:*E* isomers. Data for the *Z*-*anti* isomer: white solid, 77% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.45 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 5H), 7.27–7.20 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 6.86–6.80 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), -0.12 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.8 (C), 154.0 (C), 139.9 (C), 131.1 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 120.9 (CH), 120.7 (CH), 117.3 (CH), 111.0 (C), 87.4 (CH), -0.6 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 280 (M^+ , 61), 72 (100), 207 (70).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{OSi}$: 280.1283; found: 280.1284.



(Z)-3-(1-Deuteriopentylidene)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (21ca-D):

Obtained as a single geometrical *Z-anti* isomer, colorless oil, 78% yield. NMR spectra slightly contaminated with starting material.

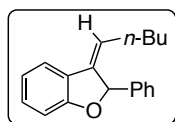
Purification by flash column chromatography on aluminium oxide, $R_f = 0.08$ (hexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33–7.22 (m, 6H), 7.11–7.05 (m, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.76–6.71 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.21–0.99 (m, 4H), 0.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.6 (C), 139.9 (C), 138.5 (C), 129.7 (CH), 128.94 (2 \times CH), 128.88 (CH), 128.0 (2 \times CH), 126.9 (C), 120.9 (CH), 120.1 (CH), 110.5 (CH), 86.6 (CH), 31.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.1 (CH_3). One signal corresponding to CD was not observed due to overlapping.

EI-LRMS m/z 265 (M^+ , 32), 208 (100), 179 (23).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{DO}$: 265.1577; found: 265.1581.



(Z)-3-Pentylidene-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (21ca-H):

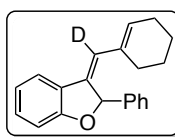
Obtained as a single geometrical *Z-anti* isomer, colorless oil, 83% yield. Purification by flash column chromatography on aluminium oxide, $R_f = 0.25$ (hexane/EtOAc = 80/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42–7.30 (m, 6H), 7.21–7.13 (m, 1H), 6.96–6.89 (m, 1H), 6.86–6.79 (m, 1H), 6.17–6.13 (m, 1H), 6.02–5.95 (m, 1H), 1.98–1.74 (m, 2H), 1.31–1.05 (m, 4H), 0.77 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.5 (C), 139.8 (C), 138.5 (C), 129.6 (CH), 128.84 (2 \times CH), 128.78 (CH), 127.9 (2 \times CH), 126.8 (C), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 120.0 (CH), 110.4 (CH), 86.5 (CH), 31.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z 264 (M^+ , 37), 207 (100), 178 (29).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$: 264.1514; found: 264.1513.



(Z)-3-(Deuterio(cyclohex-1-en-1-yl)methylene)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (21da-D):

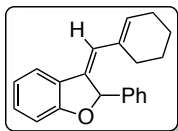
Obtained as a 9:1 (*Z:E*) mixture of geometrical isomers, isolated as a 5:1 (*Z:E*) mixture of geometrical isomers. Data for the *Z-anti* isomer: white solid, 76% yield. Purification by flash column chromatography on aluminium oxide, $R_f = 0.14$ (hexane/EtOAc = 80/1).

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 7.36–7.28 (m, 3H), 7.10–6.92 (m, 4H), 6.85–6.77 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.68–5.61 (m, 1H), 1.90–1.77 (m, 4H), 1.34–1.13 (m, 4H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 161.5 (C), 140.4 (C), 135.9 (C), 135.3 (C), 130.22 (CH), 130.19 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.4 (2 \times CH), 123.1 (t, $J = 22.9$ Hz, C), 121 (CH), 120.1 (CH), 110.9 (CH), 86.9 (CH), 27.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.0 (CH_2).

EI-LRMS m/z 289 (M^+ , 100), 232 (29), 208 (27).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{DO}$: 289.1577; found: 289.1566.



(Z)-3-(Cyclohex-1-en-1-ylmethylene)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (21da-H):

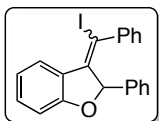
Obtained as a 9:1 (*Z:E*) mixture of geometrical isomers, isolated as a 5:1 (*Z:E*) mixture of geometrical isomers. Data for the *Z-anti* isomer: white solid, 78% yield. Purification by flash column chromatography on aluminium oxide, $R_f = 0.14$ (hexane/EtOAc = 80/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 7.34–7.29 (m, 2H), 7.12–6.92 (m, 5H), 6.85–6.78 (m, 2H), 6.54 (bs, 1H), 6.41 (bs, 1H), 5.67–5.61 (m, 1H), 1.90–1.77 (m, 4H), 1.33–1.15 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 161.5 (C), 140.4 (C), 136.1 (C), 135.3 (C), 130.21 (CH), 130.16 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 \times CH), 123.4 (CH), 121.0 (CH), 120.1 (CH), 110.9 (CH), 86.9 (CH), 27.9 (CH_2), 26.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.0 (CH_2).

EI-LRMS m/z 288 (M^+ , 100), 231 (40), 207 (36).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$: 288.1514; found: 288.1518.



3-(Iodo(phenyl)methylene)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (21ab):

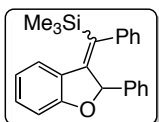
Obtained as a 1.5:1 mixture of geometrical isomers, isolated as a 1.3:1 mixture of geometrical isomers, yellow gel, 86% yield, $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc = 40/1). NMR spectra slightly contaminated with starting material.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54–7.49 (m, 2H, both diast.), 7.46–7.33 (m, 10H, both diast.), 7.19–7.04 (m, 10H, both diast.), 6.92–6.87 (m, 2H, both diast.), 6.81–6.73 (m, 2H, both diast.), 6.60–6.55 (m, 1H), 6.36–6.32 (m, 1H), 6.12 (s, 1H, min.), 6.02 (s, 1H, maj.).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.7 (C, min.), 163.5 (C, maj.), 145.25 (C, min.), 145.26 (C, maj.), 145.0 (C, min.), 143.9 (C, maj.), 139.2 (C, min.), 138.11 (C, maj.), 131.9 (CH, min.), 131.0 (CH, maj.), 129.3 (CH, min.), 129.0 (CH, maj.), 128.92 (3 \times CH), 128.88 (3 \times CH), 128.81 (2 \times CH), 128.55 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.3 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 125.4 (C, min.), 124.7 (C, maj.), 124.4 (CH, min.), 123.8 (CH, maj), 120.6 (CH, maj.), 120.0 (CH, min.), 111.2 (CH, maj.), 110.7 (CH, min.), 92.7 (CH, maj.), 90.4 (C, maj.), 84.5 (CH, min.), 85.05 (C, min.).

EI-LRMS m/z 410 (M^+ , 25), 283 (100), 205 (40).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{IO}$: 410.0168; found: 410.0164.



Trimethyl(phenyl(2-phenylbenzo[*b*]furan-3(2H)-ylidene)methyl)silane (21ac):

Obtained as a 2:1 mixture of geometrical isomers, isolated as a 2.3:1 mixture of geometrical isomers, white gel, 84% yield, $R_f = 0.25$ (hexane/EtOAc = 50/1).

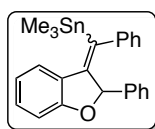
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.77–7.73 (m, 1H, maj.), 7.73–7.69 (m, 1H, min.), 7.63–7.59 (m, 1H, min.), 7.55–7.51 (m, 1H, maj.), 7.49–7.23 (m, 10H, both diast.),

7.21–6.98 (m, 10H, both diast.), 6.92–6.87 (m, 1H, maj.), 6.79–6.72 (m, 2H, both diast.), 6.56–6.47 (m, 1H, min.), 6.35 (s, 1H, min.), 5.91 (s, 1H, maj.), 0.20 (s, 9H, maj.), –0.14 (s, 9H, min.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (C, maj.), 162.3 (C, min.), 150.2 (C, maj.), 147.4 (C, min.), 144.5 (C, maj.), 144.0 (C, min.), 140.7 (C, min.), 140.0 (C, maj.), 138.0 (C, min.), 137.7 (C, maj.), 130.7 (CH, maj.), 130.5 (CH, min.), 129.2 (CH, maj.), 129.0 (CH, min.), 128.95 (2 \times CH, min.), 129.91 (2 \times CH, maj.), 128.2 (3 \times CH, min.), 128.0 (2 \times CH, maj.), 127.8 (2 \times CH, min.), 127.4 (3 \times CH, maj.), 126.8 (C, min.), 126.2 (C, maj.), 125.6 (CH, min.), 125.3 (CH, maj.), 125.2 (2 \times CH, maj.), 125.1 (2 \times CH, min.), 120.34 (CH, maj.), 120.29 (CH, min.), 111.0 (CH, maj.), 110.9 (CH, min.), 88.1 (CH, maj.), 86.1 (CH, min.), –0.04 (3 \times CH_3 , maj.), –0.58 (3 \times CH_3 , min.).

EI-LRMS m/z 356 (M^+ , 25), 283 (100), 73 (36).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{OSi}$: 356.1596; found: 356.1588.



Trimethyl(phenyl(2-phenylbenzo[*b*]furan-3(2*H*)-ylidene)methyl)stannane (21ad):

Obtained as a 1.2:1 mixture of geometrical isomers, isolated as a 3:1 mixture of geometrical isomers, colorless oil, 80% yield, R_f = 0.13

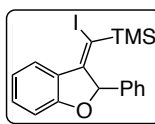
(hexane).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80–7.76 (m, 2H, min.), 7.74–7.69 (m, 2H, maj.), 7.63–7.54 (m, 10H, both diast.), 7.46–7.18 (m, 7H, both diast.), 7.06–7.02 (m, 2H, min.), 6.98–6.92 (m, 2H, both diast.), 6.77–6.69 (m, 2H, maj.), 6.43–6.39 (m, 1H, maj.), 6.37 (s, 1H, maj.), 6.23 (s, 1H, min.), 0.37 (s, 9H, min.), 0.00 (s, 9H, maj.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.9 (C, maj.), 161.0 (C, min.), 147.5 (C, min.), 145.6 (C, maj.), 141.2 (C, min.), 140.0 (C, maj.), 138.7 (C, min.), 137.9 (C, maj.), 136.1 (C, maj.), 131.9 (C, min.), 130.8 (CH, min.), 130.4 (CH, maj.), 129.5 (3 \times CH, maj.), 129.3 (3 \times CH, min.), 129.1 (2 \times CH, maj.), 128.9 (2 \times CH, min.), 128.6 (2 \times CH, min.), 128.2 (2 \times CH, maj.), 127.2 (CH, maj.), 126.6 (CH, min.), 126.4 (CH, min.), 126.2 (CH, maj.), 126.0 (2 \times CH, maj.), 124.9 (2 \times CH, min.), 121.3 (C, maj.), 120.5 (CH, maj.), 120.3 (CH, min.), 120.1 (C, min.), 111.1 (CH, maj.), 111.0 (CH, min.), 87.6 (CH, maj.), 87.0 (CH, maj.), –7.4 (3 \times CH_3 , min.), –8.2 (3 \times CH_3 , maj.).

EI-LRMS m/z 448 (M^+ , 5), 433 (31), 283 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{OSn}$: 448.0849; found: 448.0844.



(Iodo(2-phenylbenzofuran-3(2*H*)-ylidene)methyl)trimethylsilane (21bb):

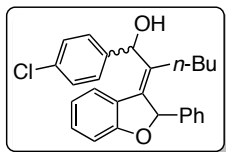
Obtained as a 2.6:1 mixture of geometrical isomers, isolated as a 6:1 mixture of geometrical isomers. Data for the *E-anti* isomer: colorless oil, 79% yield, R_f = 0.12 (hexane).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.90 (ad, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.27 (m, 6H), 7.05–6.98 (m, 1H), 6.80 (ad, J = 8.0 Hz, 6.21 (s, 1H), 0.13 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8 (C), 151.7 (C), 139.6 (C), 132.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 125.8 (CH), 119.6 (CH), 111.4 (CH), 100.2 (C), 87.9 (CH), 1.2 (3 \times CH_3). One signal corresponding to one C was not observed due to overlapping.

EI-LRMS m/z 279 ($\text{M}^+ - \text{I}$, 5), 126 (100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IOSi}$: 406.0250; found: 406.0251.



(*E*)-1-(4-Chlorophenyl)-2-(2-phenylbenzo[*b*]furan-3(2*H*)-ylidene)hexan-1-ol (21cb):

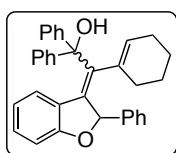
Obtained and isolated as a 1:1 mixture of *E-anti* diastereoisomers, colorless oil, 71% yield, $R_f = 0.21$ (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61–7.56 (m, 1H), 7.33–7.08 (m, 21H, both diast.), 6.88–6.74 (m, 4H, both diast.), 6.21 (bs, 1H), 6.18 (bs, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.09–1.96 (m, 2H), 1.93 (bs, 1H), 1.79–1.59 (m, 2H), 1.50 (bs, 1H), 1.05–0.89 (m, 3H), 0.88–0.65 (m, 4H), 0.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.27–0.16 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.2 (C), 163.0 (C), 140.3 (C), 140.13 (C), 140.11 (C), 140 (C), 138.3 (C), 136.6 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 133.3 (C), 133.1 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (2 \times CH), 129.0 (3 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 127.59 (2 \times CH), 127.56 (2 \times CH), 127.53 (3 \times CH), 125.0 (C), 124.9 (CH), 124.8 (C), 124.5 (CH), 121.1 (CH), 120.1 (CH), 111.0 (CH), 110.9 (CH), 87.0 (CH), 86.8 (CH), 72.4 (CH), 71.4 (CH), 31.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.1 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3). One signal corresponding to two CH from one of the diastereoisomers was not observed due to overlapping.

EI-LRMS m/z 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 57), 329 (100), 294 (49).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClO}_2$: 404.1543; found: 404.1544.



1-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2-methyl-1-(2-phenylbenzo[*b*]furan-3(2*H*)-ylidene)propan-2-ol (21db):

Obtained and isolated as a 1:1 mixture of geometrical isomers, colorless oil, 70% yield, $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc = 10/1).

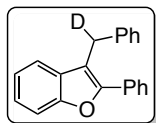
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 8.73–8.68 (m, 1H, one diast.), 8.65–8.59 (m, 1H, other), 7.23–7.14 (m, 3H, both diast.), 7.13–7.10 (m, 3H, both diast.), 7.03–6.80 (m, 10H, both diast.), 6.19 (s, 1H, one diast.), 5.79 (s, 1H, other), 5.23–5.18 (m, 1H, one diast.), 4.33–4.26 (m, 1H, other), 1.86–1.72 (m, 4H, both diast.), 1.49–0.80 (m, 12H, both diast.), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.59–0.45 (m, 2H)

^{13}C NMR (106 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 164.9 (C), 164.0 (C), 145.1 (C), 144.6 (C), 143.6 (C), 142.1 (C), 140.7 (C), 136.6 (C), 136.3 (C), 136.1 (C), 130.18 (CH), 130.16 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.33 (CH), 128.27 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 \times CH), 126.6 (C), 124.9 (C), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 110.7 (CH), 110.5 (CH), 88.3 (CH), 88.0 (CH), 72.7 (C),

72.6 (C), 30.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.7 (2 × CH₂), 28.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.8 (CH₂), 23.2 (CH₃), 22.1 (CH₃), 21.9 (CH₃), 21.5 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* 328 (M⁺–H₂O, 100), 313 (22), 232 (27)

EI-HRMS calcd. for C₂₄H₂₆O₂: 346.1933; found: 346.1937.



3-(Deuterio(phenyl)methyl)-2-phenylbenzo[*b*]furan (23aa-D):

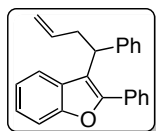
White solid, 92% yield, m.p. = 75–77 °C, *R_f* = 0.20 (hexane/EtOAc 70/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80–7.74 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.33–7.21 (m, 6H), 7.20–7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.3 (C), 152.2 (C), 139.4 (C), 131.0 (C), 130.6 (C), 128.9 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.5 (CH), 124.6 (CH), 122.7 (CH), 120.1 (CH), 113.9 (C), 111.2 (CH), 29.9 (t, *J* = 19.5 Hz, CDH).

EI-LRMS *m/z* 285 (M⁺, 100), 208 (83), 179 (27).

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₅DO: 285.1264; found: 285.1264.



2-Phenyl-3-(1-phenylbut-3-en-1-yl)benzo[*b*]furan (23ab):

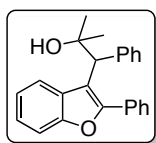
Colorless oil, 85% yield, *R_f* = 0.20 (hexane/EtOAc 60/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65–7.58 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.38–7.27 (m, 5H), 7.23–7.04 (m, 5H), 5.63 (m, 1H), 4.88 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.96 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.6 (C), 152.4 (C), 143.5 (C), 136.6 (CH), 131.1 (C), 129.0 (C), 128.7 (3 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 126.5 (CH), 124.2 (CH), 122.5 (CH), 121.7 (CH), 117.6 (C), 116.6 (CH), 111.5 (CH), 41.6 (CH), 38.9 (CH₂).

EI-LRMS *m/z* 324 (M⁺, 12), 283 (100), 205 (21).

EI-HRMS calcd. for C₂₄H₂₀O: 324.1514; found: 324.1524.



2-Phenyl-3-(phenyl(*p*-tolylthio)methyl)benzo[*b*]furan (23ac):

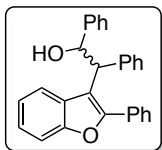
Colorless oil, 82% yield, *R_f* = 0.18 (hexane/EtOAc 10/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.54–8.49 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 4H), 7.51–7.40 (m, 4H), 7.37–7.23 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.8 (C), 153.6 (C), 141.0 (C), 131.3 (C), 130.2 (2 × CH), 129 (C), 128.84 (CH), 128.82 (2 × CH), 128.65 (2 × CH), 128.59 (2 × CH), 126.9 (CH), 124.9 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 117.4 (C), 111.2 (CH), 73.2 (C), 53.7 (CH), 31.0 (CH₃), 28.8 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* 342 (M⁺, 5), 284 (100), 207 (26).

EI-HRMS calcd. for C₂₄H₂₂O₂: 342.1620; found: 342.1631.



1,2-Diphenyl-2-(2-phenylbenzo[*b*]furan-3-yl)ethanol (23ad):

Obtained as a 2:1 mixture of diastereoisomers, isolated separately by flash column chromatography, 70% yield.

Major diastereoisomer:

Colorless oil, $R_f = 0.19$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.04–7.97 (m, 1H), 7.58–7.48 (m, 3H), 7.45–7.29 (m, 5H), 7.27–7.07 (m, 10H), 5.71 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.22 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.7 (C), 154.4 (C), 142.2 (C), 140.8 (C), 130.7 (C), 129.1 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.45 (2 \times CH), 128.39 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.0 (2 \times CH), 126.7 (CH), 124.6 (CH), 123.1 (CH), 122.2 (CH), 114.9 (C), 111.8 (CH), 76.7 (CH), 51.6 (CH).

EI-LRMS m/z 390 (M^+ , 5), 283 (100), 205 (31).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$): 283.1123; found: 283.1114.

Minor diastereoisomer:

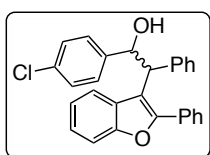
Colorless oil, $R_f = 0.13$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91–7.86 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.42–7.34 (m, 6H), 7.33–7.23 (m, 5H), 7.13–7.02 (m, 5H), 5.72 (dd, 1H, $J = 9.7, 2.5$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 2.20 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.4 (C), 153.0 (C), 142.3 (C), 140.7 (C), 130.6 (C), 129.0 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.8 (CH), 128.6 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (2 \times CH), 124.2 (CH), 122.6 (CH), 121.9 (CH), 116.1 (C), 111.5 (CH), 75.1 (CH), 50.9 (CH).

EI-LRMS m/z 390 (M^+ , 5), 283 (100), 205 (31).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$): 283.1123; found: 283.1114.



1-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-2-(2-phenylbenzofuran-3-yl)ethanol (23ae):

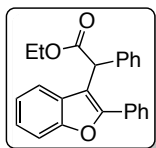
Obtained as a 4.5:1 mixture of geometrical isomers, isolated as a 5:1 mixture of geometrical isomers. Data for the major: colorless oil, 58% yield, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.86–7.77 (m, 1H), 7.64 (ad, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.48–7.21 (m, 13H), 6.97 (ad, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.4 (C), 153.1 (C), 140.7 (C), 133.4 (C), 130.4 (C), 129.0 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 127.8 (2 \times CH), 127.4 (CH), 127.0 (C), 126.4 (C), 124.3 (CH), 122.7 (CH), 121.7 (CH), 111.7 (CH), 115.7 (CH), 74.5 (CH), 50.9 (CH).

EI-LRMS m/z 283 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{ClO}$, 100), 206 (81).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$: 424.1230; found: 424.1234.



Ethyl 2-phenyl-2-(2-phenylbenzo[*b*]furan-3-yl)acetate (23af):

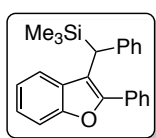
Colorless oil, 60% yield, $R_f = 0.11$ (hexane/EtOAc 40/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.77–7.72 (m, 2H), 7.56–7.40 (m, 6H), 7.34–7.26 (m, 5H), 7.20–7.14 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.1 (C), 154.5 (C), 153.7 (C), 130.4 (C), 129.1 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.4 (CH), 124.6 (CH), 122.8 (CH), 122.3 (CH), 112.7 (C), 111.3 (CH), 61.6 (CH), 48.1 (CH_2), 14.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 356 (M^+ , 35), 283 (100), 205 (21).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 356.1412; found: 356.1418.



Trimethyl(phenyl(2-phenylbenzo[*b*]furan-3-yl)methyl)silane

(23ag):

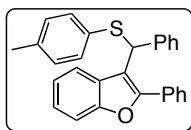
Colorless oil, 72% yield, $R_f = 0.21$ (hexane/EtOAc 50/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66–7.61 (m, 2H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.18–7.09 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 0.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.4 (C), 152.1 (C), 142.6 (C), 131.4 (C), 130.3 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.5 (CH), 128.1 (2 \times CH), 128 (2 \times CH), 125.2 (CH), 124.2 (CH), 122.3 (2 \times CH), 117.0 (C), 111.4 (CH), 34.3 (CH), -0.3 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 356 (M^+ , 100), 283 (44), 73 (78).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{OSi}$: 356.1596; found: 356.1599.



2-Phenyl-3-(phenyl(*p*-tolylthio)methyl)benzo[*b*]furan (23ah):

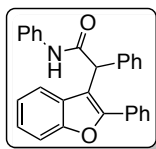
Colorless oil, 78% yield, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc 80/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.85–7.81 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.43–7.18 (m, 10H), 7.00–6.94 (m, 2H), 6.87–6.82 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.6 (C), 153.2 (C), 139.4 (C), 137.5 (C), 132.6 (2 \times CH), 131.5 (C), 130.3 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.3 (C), 128.0 (2 \times CH), 127.5 (CH), 124.5 (CH), 122.9 (CH), 122.5 (CH), 115.3 (C), 111.3 (CH), 49.9 (CH), 21.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z 406 (M^+ , 3), 283 (100), 205 (16).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{OS}$: 406.1391; found: 406.1390.



***N*,2-Diphenyl-2-(2-phenylbenzofuran-3-yl)acetamide (23ai):**

Colorless oil, 55% yield, $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc 15/1).

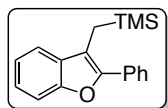
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.94 (ad, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.81 (ad, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76–7.39 (m, 15H), 7.36–7.30 (m, 1H), 5.72 (s, 1H). NH signal was not observed.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4 (C), 154.7 (C), 154.0 (C), 138.0 (C), 137.7 (C), 130.2 (C), 129.4 (CH), 129.3 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 129.0 (2 \times

CH), 128.6 (C), 128.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 123.5 (CH), 121.3 (CH), 120.2 (2 × CH), 113.2 (C), 111.8 (CH), 50.8 (CH).

EI-LRMS m/z 403 (M^+ , 18), 283 (100), 205 (16).

EI-HRMS calcd. for $C_{28}H_{21}NO_2$: 403.1572; found: 403.1568.



Trimethyl((2-phenylbenzofuran-3-yl)methyl)silane (23b):

Colorless oil, 69% yield, R_f = 0.20 (hexane/EtOAc 80/1).

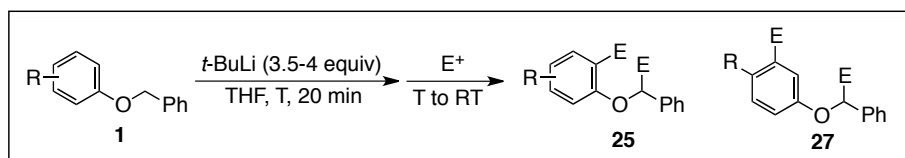
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.36–7.20 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 0.01 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.9 (C), 148.8 (C), 132.2 (C), 131.1 (C), 128.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 126.5 (2 × CH), 124.4 (CH), 122.1 (CH), 120.1 (CH), 114.4 (C), 111.0 (CH), 13.9 (CH_2), –0.6 (3 × CH_3).

EI-LRMS m/z 280 (M^+ , 3), 207 (100).

EI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{20}OSi$: 280.1283; found: 280.1288.

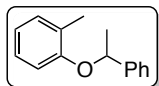
16. SYNTHESIS OF DIFUNCTIONALIZED ETHERS 25 AND 27



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.4 mmol) and anhydrous THF (3 mL). This solution was cooled to T (T = 0 °C when R = 4-Me, 4-Cl, 4-F, 4-MeO, 4-*i*-PrO, 4-Me₂N, 2-MeO; T = –20 °C when R = 3-MeO, 3,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂) and then *t*-BuLi (1.7M solution in pentane) was added (4 equiv when R = 4-Me or 4-Me₂N; 3.5 equiv when R = 4-Cl, 4-F, 4-MeO, 4-*i*-PrO, 2-MeO; 2.5 equiv when R = 3-MeO, 3,4-MeO, 3,5-MeO). After 20 minutes at this temperature, the cooling bath was cooled to –65 °C prior to the addition of the corresponding electrophile (4 equiv when R = 4-Me or 4-Me₂N; 3.5 equiv when R = 4-Cl, 4-F, 4-MeO, 4-*i*-PrO, 2-MeO; 2.5 equiv when R = 3-MeO, 3,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂) and the mixture was allowed to warm to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL), and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Final products **25** and **27** were purified by silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc).

* Reactions with benzyl phenyl ether (**1a**) were carried out with 3.5 equiv of *t*-BuLi at –15 °C for 5 hours.

** Reaction with 4-(benzyloxy)-*N,N*-diethylbenzamide (**1r**) was carried out with 3.5 equiv of *t*-BuLi at –65 °C for 20 minutes.



1-Methyl-2-(1-phenylethoxy)benzene (25aa):

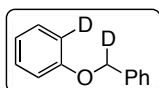
Colorless oil, 95% yield, $R_f = 0.25$ (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.29 (m, 5H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.12–7.04 (m, 1H), 6.91–6.84 (m, 1H), 6.78–6.73 (m, 1H), 5.40 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.2 (C), 143.7 (C), 130.8 (CH), 128.7 (2 \times CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (2 \times CH), 120.4 (CH), 113.1 (CH), 75.9 (CH), 24.7 (CH_3), 16.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 212 (M^+ , 8), 108 (65), 105 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 235.1093; found: 235.1088.



1-Methyl-2-(1-phenylethoxy)benzene (25ab):

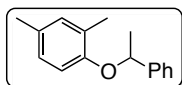
White solid, 62% yield, m.p. = 95–97 °C, $R_f = 0.25$ (hexane/EtOAc = 50/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54–7.28 (m, 7H), 7.08–6.98 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 (C), 137.1 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 \times CH), 121.0 (CH), 115.0 (CH), 114.7 (t, $J = 24.2$ Hz, C), 69.7 (t, $J = 22.0$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 186 (M^+ , 18), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{D}_2\text{O}$: 186.1014; found: 186.1009.



2,4-Dimethyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25ba):

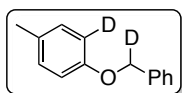
Colorless oil, 92% yield, $R_f = 0.30$ (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.20 (m, 5H), 6.97–6.91 (m, 1H), 6.81–6.75 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.26 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.0 (C), 143.8 (C), 131.6 (CH), 129.6 (C), 128.7 (2 \times CH), 127.4 (CH), 127.3 (C), 126.8 (CH), 125.6 (2 \times CH), 113.2 (CH), 76.1 (CH), 24.6 (CH_3), 20.6 (CH_3), 16.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 226 (M^+ , 14), 122 (100), 105 (77).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 226.1358; found: 226.1359.



2-Deuterio-1-(deuterio(phenyl)methoxy)-4-methylbenzene (25bb):

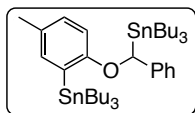
White solid, 84% yield, m.p. = 46–48 °C, $R_f = 0.15$ (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52–7.33 (m, 5H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.96–6.91 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (C), 137.3 (C), 130.2 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 114.8 (CH), 69.8 (t, $J = 21.9$ Hz, CH), 20.6 (CH_3). One signal corresponding to CD was not observed.

EI-LRMS m/z 200 (M^+ , 23), 92 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 201.1243; found: 201.1237.



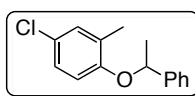
Tributyl(5-methyl-2-(phenyl(tributylstannyl)methoxy)phenyl)stannane (25bc):

Colorless oil, 72% yield, $R_f = 0.40$ (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32–7.12 (m, 5H), 7.10–7.02 (m, 1H), 6.98–6.89 (m, 1H), 6.79–6.61 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.66–1.53 (m, 6H), 1.49–1.36 (m, 11H), 1.35–1.23 (m, 8H), 1.22–1.14 (m, 5H), 1.00–0.83 (m, 24H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.1 (C), 144.4 (C), 137.9 (CH), 130.0 (CH), 129.3 (C), 129.2 (C), 128.6 (2 \times CH), 124.7 (CH), 123.5 (2 \times CH), 110.7 (CH), 75.1 (CH), 29.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 20.6 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3), 9.9 (CH_2), 9.6 (CH_2).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{67}\text{OSn}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 777.3229; found: 777.3239.



4-Chloro-2-methyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25ia):

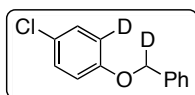
Colorless oil, 89% yield, $R_f = 0.45$ (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.28 (m, 5H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.03–6.96 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.7 (C), 143.1 (C), 130.5 (CH), 129.4 (C), 128.8 (2 \times CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (2 \times CH), 125.0 (C), 114.2 (CH), 76.4 (CH), 24.6 (CH_3), 16.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 246 (M^+ , 6), 142 (42), 105 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$: 246.0811; found: 246.0810.



4-Chloro-2-deuterio-1-(deuterio(phenyl)methoxy)benzene (25ib):

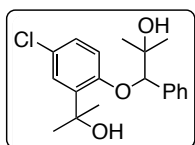
White solid, 89% yield, m.p. = 81–83 °C, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.37 (m, 5H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.00–6.94 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.4 (C), 136.6 (C), 129.45 (CH), 129.35 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 \times CH), 125.9 (C), 116.3 (CH), 115.9 (t, $J = 25.0$ Hz, C), 70.0 (t, $J = 21.9$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z 220 (M^+ , 17), 92 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{D}_2\text{ClO}$: 220.0624; found: 220.0625.



1-(4-Chloro-2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (25id):

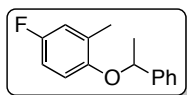
White solid, 77% yield, m.p. = 143–145 °C, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 3/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45–7.32 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.22 (bs, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.2 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (2 \times CH), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 115.7 (CH), 89.0 (CH), 73.5 (C), 72.4 (C), 30.1 (CH_3), 29.8 (CH_3), 26.8 (CH_3), 24.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z 258 (91), 243 (39), 168 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 357.1232; found: 357.1228.



4-Fluoro-2-methyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25πa):

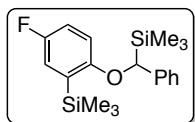
Colorless oil, 67% yield, $R_f = 0.27$ (hexane), purification carried out by aluminium oxide column chromatography.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47–7.22 (m, 5H), 6.94–6.81 (m, 1H), 6.79–6.55 (m, 2H), 5.26 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.8 (d, $J = 237.8$ Hz, C), 152.1 (d, $J = 2.2$ Hz, C), 143.3 (C), 129.3 (d, $J = 7.6$ Hz, C), 128.6 (2 \times CH), 127.5 (CH), 125.6 (2 \times CH), 117.3 (d, $J = 22.5$ Hz, CH), 114.1 (d, $J = 8.4$ Hz, CH), 112.2 (d, $J = 22.5$ Hz, CH), 76.8 (CH), 24.4 (CH_3), 16.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 230 (M^+ , 6), 126 (39), 105 (100).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}$: 230.1107; found: 230.1105.



(5-Fluoro-2-(phenyl(trimethylsilyl)methoxy)phenyl)trimethylsilane (25πe):

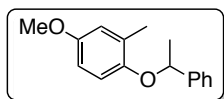
White solid, 78% yield, m.p. = 90–92 °C, $R_f = 0.26$ (hexane).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36–7.27 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 9.0, 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 0.44 (s, 9H), 0.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.8 (d, $J = 1.6$ Hz, C), 156.9 (d, $J = 239.3$ Hz, C), 140.4 (C), 129.6 (d, $J = 3.6$ Hz, C), 128.6 (2 \times CH), 126.1 (CH), 125.4 (2 \times CH), 121.4 (d, $J = 20.9$ Hz, C), 116.3 (d, $J = 22.9$ Hz, C), 112.2 (d, $J = 7.1$ Hz, C), 75.9 (CH), –0.5 (2 \times CH_3), –3.3 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 346 (M^+ , 10), 163 (68), 135 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FNHOSi}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 369.1477; found: 369.1477.



4-Methoxy-2-methyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25ea):

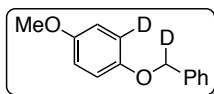
Colorless oil, 81% yield, $R_f = 0.21$ (hexane/EtOAc = 100/1). Slightly contaminated with the other regioisomer **27ea**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47–7.25 (m, 5H), 6.80–6.73 (m, 1H), 6.69–6.52 (m, 2H), 5.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.5 (C), 150.4 (C), 143.8 (C), 129.0 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.5 (CH), 125.7 (2 \times CH), 116.8 (CH), 114.7 (CH), 110.8 (CH), 76.9 (CH), 55.6 (CH_3), 24.5 (CH_3), 16.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z 242 (M^+ , 7), 138 (100), 105 (56).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 243.1381; found: 243.1380.



2-Deuterio-1-(deuterio(phenyl)methoxy)-4-methoxybenzene (25eb):

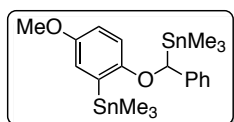
White solid, 88% yield, m.p. = 75–79 °C, R_f = 0.24 (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51–7.32 (m, 5H), 7.00–6.84 (m, 3H), 5.05 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.0 (C), 153.0 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 115.9 (CH), 114.7 (CH), 114.6 (CH), 70.43 (t, J = 21.9 Hz, CH), 55.8 (CH_3). One signal corresponding to CD is not observed.

EI-LRMS m/z 216 (M^+ , 33), 124 (24), 92 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 217.1192; found: 217.1178.



(5-Methoxy-2-(phenyl(trimethylstannyl)methoxy)phenyl)trimethylstannane (25ec):

White solid, 75% yield, m.p. = 73–75 °C, R_f = 0.22 (hexane/EtOAc = 50/1), purification by aluminium oxide flash

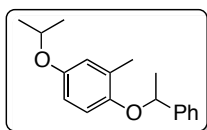
column chromatography. Slightly contaminated with the other regioisomer **27ec**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32–7.22 (m, 2H), 7.15–7.03 (m, 3H), 6.99–6.93 (m, 1H), 6.69–6.61 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 0.38 (s, 9H), 0.13 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.9 (C), 153.6 (C), 143.7 (C), 130.9 (C), 128.7 (2 \times CH), 124.9 (CH), 123.2 (2 \times CH), 122.8 (CH), 113.8 (CH), 111.1 (CH), 75.7 (CH), 55.8 (CH_3), –8.6 (3 \times CH_3), –9.8 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 377 (82), 165 (100), 121 (79).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Sn}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 565.0205; found: 565.0191.



4-Isopropoxy-2-methyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25oa):

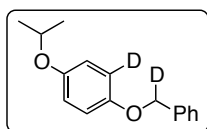
Colorless oil, 90% yield, R_f = 0.10 (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46–7.26 (m, 5H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.66–6.52 (m, 2H), 5.23 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.48–4.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.7 (C), 150.5 (C), 143.9 (C), 128.9 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.4 (CH), 125.8 (2 \times CH), 119.4 (CH), 114.7 (CH), 113.6 (CH), 76.9 (CH), 70.7 (CH), 24.4 (CH_3), 22.31 (CH_3), 22.30 (CH_3), 16.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z 270 (M^+ , 6), 166 (40), 124 (100), 105 (55).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 271.1694; found: 271.1693.



2-Deuterio-1-(deuterio(phenyl)methoxy)-4-isopropoxybenzene (25ob):

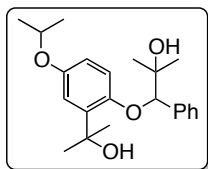
Colorless oil, 91% yield, R_f = 0.16 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.33 (m, 5H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 5.06 (bs, 1H), 4.56–4.42 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.1 (C), 152.2 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.6 (2 \times CH), 117.5 (CH), 117.3 (CH), 115.9 (CH), 115.6 (t, J = 24.5 Hz, C), 70.9 (CH), 70.4 (t, J = 21.9 Hz, CH), 22.2 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 244 (M^+ , 48), 110 (69), 92 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{D}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 245.1503; found: 245.1505.



1-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-isopropoxyphenoxy)-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (25 σ d):

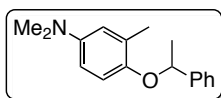
White solid, 76% yield, m.p. = 95–97 °C, R_f = 0.28 (hexane/EtOAc = 2/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.26 (m, 5H), 6.92–6.86 (m, 1H), 6.56–6.40 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.44–4.29 (m, 1H), 3.87 (bs, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.4 (C), 150.6 (C), 138.6 (C), 136.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 \times CH), 115.7 (CH), 114.7 (CH), 113.9 (CH), 88.7 (CH), 73.5 (C), 72.6 (C), 70.6 (CH), 30.2 (CH_3), 30.0 (CH_3), 26.7 (CH_3), 24.3 (CH_3), 22.2 (3 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 340 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 4), 192 (51), 150 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 381.2040; found: 381.2036.



4-Isopropoxy-2-methyl-1-(1-phenylethoxy)benzene (25da):

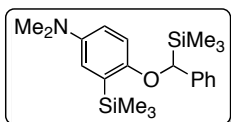
Colorless oil, 82% yield, R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 20/1). Slightly contaminated with the monofunctionalized product.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49–7.26 (m, 5H), 6.73–6.64 (m, 2H), 6.55–6.43 (m, 1H), 5.22 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.7 (C), 145.6 (C), 144.1 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.4 (C), 127.3 (CH), 125.8 (2 \times CH), 116.8 (CH), 115.3 (CH), 111.6 (CH), 77.1 (CH), 41.8 (2 \times CH_3), 24.4 (CH_3), 17.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z 255 (M^+ , 11), 150 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 256.1696; found: 256.1696.



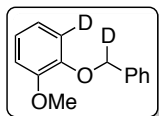
***N,N*-Dimethyl-4-(phenyl(trimethylsilyl)methoxy)-3-(trimethylsilyl)aniline (25de):**

Colorless oil (122 mg, 0.33 mmol, 82% yield, R_f = 0.24 (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.29 (m, 2H), 7.28–7.17 (m, 3H), 7.01–6.98 (m, 1H), 6.68–6.64 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 0.5 (s, 9H), 0.19 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.7 (C), 144.8 (C), 141.2 (C), 128.4 (2 \times CH), 127.7 (C), 125.8 (CH), 125.4 (2 \times CH), 121.8 (CH), 115.9 (CH), 111.7 (CH), 75.1 (CH), 42.1 (2 \times CH_3), -0.3 (3 \times CH_3), -3.3 (3 \times CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $C_{21}H_{34}NOSi_2$ (M+H)⁺: 372.2176; found: 372.2173.



1-Deuterio-2-(deuterio(phenyl)methoxy)-3-methoxybenzene (25gb):

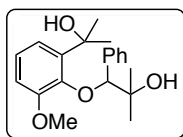
White solid, 83% yield, m.p. = 62–64 °C, R_f = 0.25 (hexane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53–7.28 (m, 5H), 7.02–6.87 (m, 3H), 5.19 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.8 (C), 148.2 (C), 137.3 (C), 128.6 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 × CH), 121.5 (CH), 120.8 (CH), 114.0 (t, J = 24.4 Hz, C), 112.0 (CH), 70.7 (t, J = 22.3 Hz, CH), 56.0 (CH₃).

EI-LRMS m/z 216 (M⁺, 25), 92 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{14}H_{12}D_2NaO_2$ (M+Na)⁺: 239.1010; found: 239.1012.



1-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-6-methoxyphenoxy)-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (25gd):

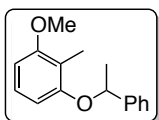
White solid, 66% yield, m.p. = 128–130 °C, R_f = 0.08 (hexane/EtOAc = 5/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48–7.42 (m, 2H), 7.32–7.19 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). OH signals are not observed.

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.4 (C), 145.2 (C), 138.4 (C), 138.2 (C), 128.6 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.3 (CH), 121.6 (CH), 118.5 (CH), 112.1 (CH), 90.6 (CH), 73.4 (C), 72.7 (C), 55.3 (CH₃), 31.7 (CH₃), 30.0 (CH₃), 27.8 (CH₃), 26.2 (CH₃).

EI-LRMS m/z 254 (39), 164 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{20}H_{26}NaO_4$ (M+Na)⁺: 353.1726; found: 353.1723.



1-Methoxy-2-methyl-3-(1-phenylethoxy)benzene (25fa):

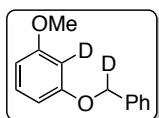
Colorless oil, 86% yield, R_f = 0.26 (hexane/EtOAc = 50/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50–7.30 (m, 5H), 7.08–7.01 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 5.40 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.5 (C), 156.8 (C), 143.7 (C), 128.6 (2 × CH), 127.4 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (2 × CH), 115.5 (C), 106.8 (CH), 103.4 (CH), 76.3 (CH), 55.7 (CH₃), 24.6 (CH₃), 8.7 (CH₃).

EI-LRMS m/z 242 (M⁺, 9), 138 (96), 105 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{19}O_2$ (M+H)⁺: 243.1377; found: 243.1380.



2-Deuterio-1-(deuterio(phenyl)methoxy)-3-methoxybenzene (25fb):

Colorless oil, 89% yield, R_f = 0.27 (hexane).

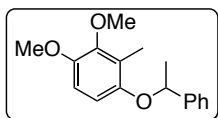
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49–7.30 (m, 5H), 7.24–7.16 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 5.04 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.9 (C), 160.1 (C), 137.0 (C), 130.0 (CH), 128.7 (2 \times CH),

128.1 (CH), 127.7 (2 \times CH), 107.0 (CH), 101.4 (CH), 101.4 (C), 69.8 (t, J = 22.1 Hz, CH), 55.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z 216 (M^+ , 40), 92 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 217.1192; found: 217.1192.



1,2-Dimethoxy-3-methyl-4-(1-phenylethoxy)benzene (25ra):

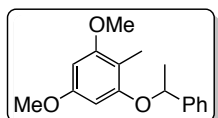
Colorless oil, 90% yield, R_f = 0.51 (hexane/EtOAc = 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58–7.22 (m, 5H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.7 (C), 148.1 (C), 147.2 (C), 143.8 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.4 (CH), 125.6 (2 \times CH), 122.3 (C), 109.2 (CH), 108.9 (CH), 76.8 (CH), 60.4 (CH_3), 56.1 (CH_3), 24.5 (CH_3), 9.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z 272 (M^+ , 10), 168 (100), 105 (71).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 273.1484; found: 273.1485.



1,5-Dimethoxy-2-methyl-3-(1-phenylethoxy)benzene (25qa):

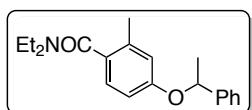
White solid, 75% yield, m.p. = 86–88 °C, R_f = 0.23 (hexane/EtOAc = 40:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.08 (m, 5H), 6.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.32 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 (C), 158.6 (C), 157.1 (C), 143.6 (C), 128.7 (2 \times CH), 127.5 (CH), 125.6 (2 \times CH), 107.9 (C), 93.5 (CH), 90.8 (CH), 76.5 (CH), 55.7 (CH_3), 55.3 (CH_3), 24.5 (CH_3), 8.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z 272 (M^+ , 11), 168 (100), 105 (73).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 273.1483; found: 273.1485.



***N,N*-Diethyl-2-methyl-4-(1-phenylethoxy)benzamide**

(27ra):

Colorless oil, 69% yield, R_f = 0.19 (hexane/EtOAc = 2:1).

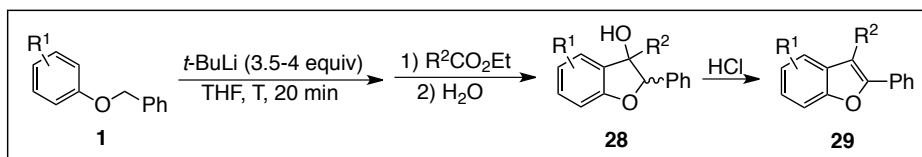
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.23 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79–6.63 (m, 2H), 5.33 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0 (C), 158.1 (C), 143.1 (C), 135.7 (C), 129.8 (C), 128.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (2 \times CH), 117.9 (CH), 113.0 (CH), 76.0 (CH), 42.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 24.5 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z 311 (M^+ , 11), 207 (97), 105 (100).

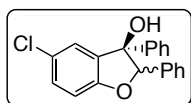
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 312.1959; found: 312.1958.

17. SYNTHESIS OF DIHYDROBENZO[*b*]FURAN DERIVATIVE **28ia** AND BENZO[*b*]FURANS DERIVATIVES **29**



To an oven dried Schlenck flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.4 mmol) and 3 mL of anhydrous THF. This solution was cooled to T (T = 0 °C when R¹ = 4-Me, 4-MeO, 4-*i*-Pr, 4-Me₂N, 2-MeO; T = -20 °C when R¹ = 3-MeO, 3,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂) and then *t*-BuLi was added (4 equiv when R¹ = 4-Me, 4-Me₂N; 3.5 equiv when R¹ = 4-MeO, 4-*i*-Pr, 2-MeO; 2.5 equiv when R¹ = 3-MeO, 3,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂; 1.7 M solution in pentane). After 20 minutes at this temperature the cooling bath was cooled to -65 °C prior to the addition of the corresponding ester (3 equiv when R¹ = 4-Me, 4-Me₂N; 2.5 equiv when R¹ = 4-MeO, 4-*i*-Pr, 2-MeO; 1.5 equiv when R¹ = 3-MeO, 3,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂) and the mixture was allowed to warm to room temperature. Finally, the reaction mixture is quenched with H₂O (15 mL), and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Alcohol **28ia** was isolated by flash silica chromatography (hexane/EtOAc). Otherwise, in order to obtain the corresponding benzo[*b*]furans **29**, products **8** were used without further purification and redissolved in a 1:1 mixture THF/Et₂O (8mL). Then, few drops of concentrated HCl were added to the solution and it was monitored by GC-MS upon completion. Finally, products **29** were purified by flash silica chromatography (hexane/EtOAc).

*Reaction with benzyl phenyl ether (**1h**) was carried out with 3.5 equiv of *t*-BuLi at -15 °C for 5 hours.



5-Chloro-2,3-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (**28ia**):

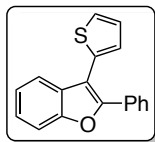
Obtained as a 1.3:1 mixture of diastereoisomers. Isolated separately by flash chromatography. Data for the major isomer corresponding to the *Z* isomer. Colorless oil, 60% yield, R_f = 0.20 (hexane EtOAc = 8/1). Stereochemistry was assigned using the chemical shifts of the substituents as reported in literature.⁸⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48–7.39 (m, 8H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.05 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.7 (C), 142.1 (C), 134.5 (C), 133.3 (C), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.0 (CH), 126.9 (2 × CH), 126.6 (2 × CH), 125.6 (CH), 112.0 (CH), 95.9 (CH), 83.0 (C). One signal corresponding to C is missing due to overlapping.

EI-LRMS *m/z* 322 (M⁺, 78), 152 (60), 91 (100).

ESI-HRMS calcd. for C₂₀H₁₆ClO₂ (M+H)⁺: 323.0824; found: 323.0833.



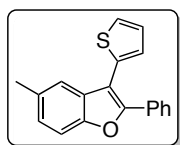
2-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)benzofuran (29aa):

White solid, 41% yield, m.p. = 81–83 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16–7.24 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 1H), 7.33–7.43 (m, 4H), 7.45 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74–7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.9 (C), 151.8 (C), 133.4 (C), 130.4 (C), 130.3 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (2 \times CH), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (CH), 120.3 (CH), 111.2 (CH), 110.8 (C).

Data are in agreement with those reported in literature.⁸⁴



5-Methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)benzofuran (29ba):

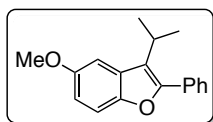
White solid, 55% yield, m.p. = 144–146 °C, $R_f = 0.38$ (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.84–7.77 (m, 2H), 7.52–7.35 (m, 6H), 7.26–7.18 (m, 3H), 2.50 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.4 (C), 151.9 (C), 133.7 (C), 132.8 (C), 130.54 (C), 130.47 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 \times CH), 126.3 (2 \times CH), 120.1 (CH), 110.8 (CH), 110.6 (C), 21.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 290 (M^+ , 100), 274 (18), 245 (16).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 291.0843; found: 291.0838.



3-Isopropyl-5-methoxy-2-phenylbenzofuran (29ea):

Colorless oil, 72% yield, $R_f = 0.23$ (hexane/EtOAc = 100/1).

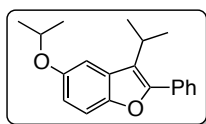
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76–7.69 (m, 2H), 7.58–7.40 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H),

3.94 (s, 3H), 3.60–3.43 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.3 (C), 151.1 (C), 149.7 (C), 131.6 (C), 129.1 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.0 (2 \times CH), 121.8 (C), 112.1 (CH), 111.8 (CH), 104.7 (CH), 56.2 (CH_3), 25.6 (CH), 22.3 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 266 (M^+ , 73), 251 (100), 105 (27).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 267.1382; found: 267.1380.



5-Isopropoxy-3-isopropyl-2-phenylbenzofuran (29oa):

Colorless oil, 71% yield, $R_f = 0.29$ (hexane/EtOAc = 100/1).

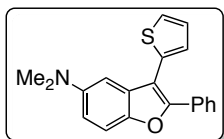
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76–7.68 (m, 2H), 7.57–7.48 (m, 2H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J =$

8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.67–4.53 (m, 1H), 3.57–3.42 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.3 (C), 151.0 (C), 149.8 (C), 131.6 (C), 129.2 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.0 (2 \times CH), 121.8 (C), 114.3 (CH), 111.7 (CH), 108.4 (CH), 71.5 (CH), 25.7 (CH), 22.34 (2 \times CH_3), 22.30 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 294 (M^+ , 55), 252 (32), 237 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 295.1691; found: 295.1693.



***N,N*-Dimethyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)benzofuran-5-amine (29da):**

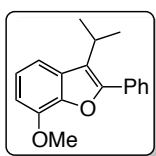
Yellow solid, 56% yield, m.p. = 112–114 °C, R_f = 0.34 (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.79–7.73 (m, 2H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, 2H), 2.99 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.2 (C), 148.3 (C), 147.8 (C), 134.0 (C), 131.0 (C), 130.7 (C), 128.6 (CH), 128.5 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 \times CH), 126.2 (CH), 113.3 (CH), 111.3 (CH), 110.7 (C), 103.2 (CH), 42.3 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 319 (M^+ , 100), 159 (9).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 320.1107; found: 320.1104.



3-Isopropyl-7-methoxy-2-phenylbenzofuran (29ga):

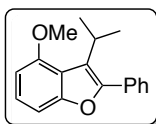
Colorless oil, 70% yield, R_f = 0.29 (hexane/EtOAc = 40/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80–7.78 (m, 2H), 7.57–7.39 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90–6.84 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.58–3.44 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.4 (C), 145.7 (C), 144.0 (C), 131.3 (C), 130.3 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.3 (2 \times CH), 122.8 (CH), 122.1 (C), 113.9 (CH), 106.3 (CH), 56.2 (CH_3), 25.7 (CH), 22.5 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 266 (M^+ , 79), 251 (100), 105 (19).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 289.1201; found: 289.1199.



3-Isopropyl-4-methoxy-2-phenylbenzofuran (29fa):

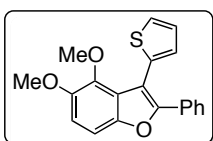
Colorless oil, 70% yield, R_f = 0.24 (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73–7.67 (m, 2H), 7.56–7.40 (m, 3H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.78–6.72 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.58–3.44 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.2 (C), 154.0 (C), 149.6 (C), 131.8 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.3 (CH), 125.0 (CH), 122.7 (C), 118.7 (C), 104.5 (CH), 103.3 (CH), 55.2 (CH_3), 25.5 (CH), 22.5 (2 \times CH_3).

EI-LRMS m/z 266 (M^+ , 81), 251 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 267.1380; found: 267.1380.



4,5-Dimethoxy-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)benzofuran (29ra):

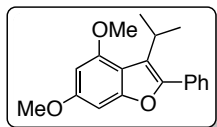
Colorless oil, 76% yield, R_f = 0.19 (hexane/EtOAc = 60/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72–7.65 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.41–7.26 (m, 4H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.8 (C), 149.8 (C), 148.7 (C), 143.1 (C), 133.9 (C), 130.3 (C), 128.71 (CH), 128.69 (CH), 128.5 (2 \times CH), 127.22 (CH), 127.17 (2 \times CH), 126.6 (CH), 124.6 (C), 112.2 (CH), 109.5 (C), 106.4 (CH), 61.5 (CH_3), 57.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 336 (M^+ , 100), 278 (20), 221 (25).

ESI-HRMS calcd. for $C_{20}H_{17}O_3S$ ($M+H$)⁺: 337.0897; found: 337.0893.



3-Isopropyl-4,6-dimethoxy-2-phenylbenzofuran (29qa):

Colorless oil, 62% yield, $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc = 100/1).

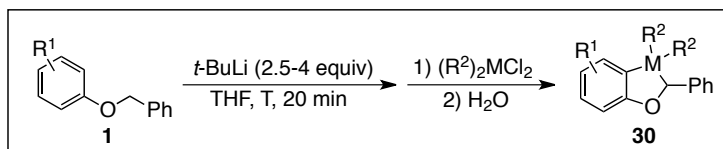
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.69–7.61 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 2H), 7.44–7.35 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.51–3.33 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159.0 (C), 156.9 (C), 154.1 (C), 148.5 (C), 131.9 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 127.9 (CH), 122.7 (C), 112.4 (C), 94.1 (CH), 88.1 (CH), 55.8 (CH₃), 55.3 (CH₃), 25.4 (CH), 22.5 (2 \times CH₃).

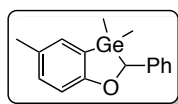
EI-LRMS m/z 296 (M^+ , 100), 281 (77).

ESI-HRMS calcd. for $C_{19}H_{21}O_3$ ($M+H$)⁺: 297.1475; found: 297.1485.

18. SYNTHESIS OF OXAMETALLACYCLES **30**



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1** (0.4 mmol) and 3 mL of anhydrous THF. This solution was cooled to T ($T = 0$ °C when $R^1 = 4\text{-Me}$, 4-Cl , 4-F , $4\text{-Me}_2\text{N}$; $T = -20$ °C when $R^1 = 3\text{-MeO}$, $3,4\text{-(MeO)}_2$, $3,5\text{-(MeO)}_2$) and then *t*-BuLi was added (4 equiv when $R^1 = 4\text{-Me}$, $4\text{-Me}_2\text{N}$; 3.5 equiv when $R^1 = 4\text{-Cl}$, 4-F ; 2.5 equiv when $R^1 = 3\text{-MeO}$, $3,4\text{-(MeO)}_2$, $3,5\text{-(MeO)}_2$; 1.7 M solution in pentane). After 20 minutes at this temperature the cooling bath was cooled to -65 °C prior to the addition of the corresponding $(R^2)_2MCl_2$ (3 equiv when $R^1 = 4\text{-Me}$, $4\text{-Me}_2\text{N}$; 2.5 equiv when $R^1 = 4\text{-Cl}$, 4-F ; 1.5 equiv when $R^1 = 3\text{-MeO}$, $3,4\text{-(MeO)}_2$, $3,5\text{-(MeO)}_2$) and the mixture was allowed to warm to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3×20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **30** were purified by flash silica chromatography (hexane/EtOAc).



3,3,5-Trimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxagermole (30ba):

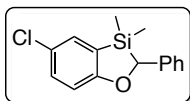
Colorless oil, 74% yield, $R_f = 0.12$ (hexane).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35–7.27 (m, 3H), 7.20–7.12 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 163.7 (C), 142.5 (C), 133.3 (CH), 132.1 (CH), 130.2 (C), 128.6 (2 \times CH), 125.7 (CH), 123.6 (2 \times CH), 122.3 (C), 77.7 (CH), 20.7 (CH₃), -1.2 (CH₃), -3.6 (CH₃).

EI-LRMS m/z 300 (M^+ , 100), 285 (89), 105 (99).

ESI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{19}GeO$ ($M+H$)⁺: 301.0653; found: 301.0645.



5-Chloro-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxasilole (30ia):

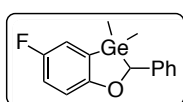
Colorless oil, 75% yield, $R_f = 0.31$ (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44–7.40 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 0.56 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.5 (C), 140.9 (C), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 128.7 (2 \times CH), 126.1 (CH), 125.7 (C), 123.9 (2 \times CH), 122.5 (C), 114.3 (CH), 77.8 (CH), -1.7 (CH_3), -3.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 274 (M^+ , 100), 259 (66), 239 (70), 169 (60).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 275.0659; found: 275.0655.



5-Fluoro-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxagermole (30πa):

Colorless oil, 40% yield, $R_f = 0.41$ (hexane/EtOAc = 100/1).

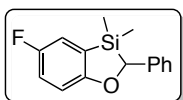
Purification was carried out by aluminium oxide flash column chromatography.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38–7.29 (m, 2H), 7.23–7.12 (m, 4H), 7.10–6.97 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.5 (C), 157.6 (d, $J = 240.3$ Hz, C), 142.0 (C), 128.7 (2 \times CH), 125.9 (CH), 124.0 (d, $J = 5.0$ Hz, C), 123.6 (2 \times CH), 118.5 (d, $J = 21.5$ Hz, CH), 118.1 (d, $J = 24.1$ Hz, CH), 113.5 (d, $J = 7.2$ Hz, CH), 78.4 (CH), -1.2 (CH_3), -3.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 304 (M^+ , 61), 183 (56), 105 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FGeO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 305.0397; found: 305.0399.



5-Fluoro-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxasilole (30πb):

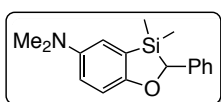
Colorless oil, 61% yield, $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 100/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.33 (m, 2H), 7.25–7.06 (m, 5H), 7.03–6.96 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 0.57 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9 (d, $J = 1.1$ Hz, C), 157.59 (d, $J = 239.5$ Hz, C), 141.1 (C), 128.7 (2 \times CH), 126.1 (CH), 123.9 (2 \times CH), 121.6 (d, $J = 5.2$ Hz, C), 119.1 (d, $J = 24.2$ Hz, CH), 118.2 (d, $J = 21.2$ Hz, CH), 113.7 (d, $J = 7.3$ Hz, CH), 77.8 (CH), -1.7 (CH_3), -3.7 (CH_3).

EI-LRMS m/z 258 (M^+ , 100), 243 (95), 153 (72).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 259.0952; found: 259.0949.



***N,N*,3,3-Tetramethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxasilol-5-amine (30da):**

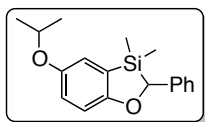
Colorless oil, 57% yield, $R_f = 0.21$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.28 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 3H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.93–6.87 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.93 (s, 6H), 0.55 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.0 (C), 146.1 (C), 141.9 (C), 128.6 (2 \times CH), 125.8 (CH), 124.0 (2 \times CH), 120.4 (C), 119.5 (CH), 117.4 (CH), 113.0 (CH), 77.2 (CH), 42.5 (2 \times CH_3), -1.5 (CH_3), -3.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z 283 (M^+ , 100), 268 (17).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 284.1466; found: 284.1465.



5-Chloro-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]

oxasilole (30αa):

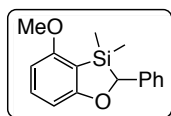
Colorless oil, 55% yield, R_f = 0.21 (hexane/EtOAc = 80/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38–7.29 (m, 2H), 7.24–7.16 (m, 3H), 7.01–6.95 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.54 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (C), 149.2 (C), 138.6 (C), 125.6 (2 \times CH), 122.9 (CH), 121.0 (2 \times CH), 118.3 (CH), 117.8 (C), 116.9 (CH), 110.3 (CH), 74.5 (CH), 68.3 (CH), 19.4 (2 \times CH_3), -4.6 (CH_3), -6.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 298 (M^+ , 82), 256 (100), 241 (96).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 299.1465; found: 299.1462.



4-Methoxy-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]

oxasilole (30fa):

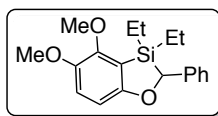
Colorless oil, 84% yield, R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 20/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40–7.27 (m, 3H), 7.21–7.14 (m, 3H), 6.70–6.64 (m, 1H), 6.45–6.39 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 0.55 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.3 (C), 164.7 (C), 141.7 (C), 133.9 (CH), 128.6 (2 \times CH), 125.8 (CH), 123.9 (2 \times CH), 107.7 (C), 106.0 (CH), 101.7 (CH), 77.8 (CH), 55.4 (CH_3), -1.8 (CH_3), -4.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z 270 (M^+ , 100), 255 (91).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 271.1151; found: 271.1149.



3,3-Diethyl-4,5-dimethoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[d][1,3]

oxasilole (30ra):

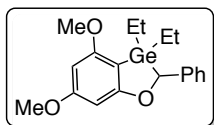
Colorless oil, 71% yield, R_f = 0.65 (hexane/EtOAc = 10/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37–7.29 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.21–1.02 (m, 5H), 0.71–0.52 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.8 (C), 152.9 (C), 145.6 (C), 141.7 (C), 128.5 (2 \times CH), 125.7 (CH), 124.0 (2 \times CH), 118.7 (CH), 112.4 (C), 107.4 (CH), 76.2 (CH), 60.5 (CH_3), 57.0 (CH_3), 7.6 (CH_3), 6.9 (CH_3), 4.9 (CH_2), 3.8 (CH_2).

EI-LRMS m/z 328 (M^+ , 100), 299 (41).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 329.1563; found: 329.1567.



3,3-Diethyl-4,6-dimethoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxagermole (30qa):

Colorless oil, 57% yield, $R_f = 0.30$ (hexane/EtOAc = 100/1).

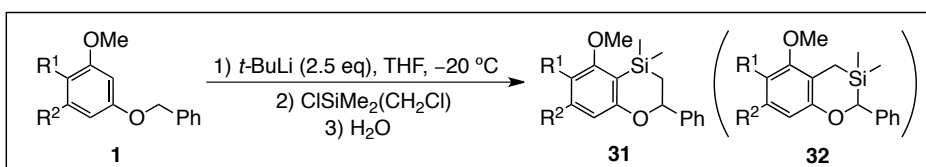
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.36–7.27 (m, 2H), 7.21–7.11 (m, 3H), 6.32–6.28 (m, 1H), 6.12–6.07 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.33–1.16 (m, 5H), 0.84–0.64 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.4 (C), 164.6 (C), 164.5 (C), 142.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 125.4 (CH), 123.5 (2 \times CH), 99.9 (C), 91.4 (CH), 90.4 (CH), 77.3 (CH), 55.5 (CH_3), 55.3 (CH_3), 9.3 (CH_3), 8.7 (CH_3), 6.8 (CH_2), 5.7 (CH_2).

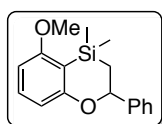
EI-LRMS m/z 374 (M^+ , 50), 345 (100), 317 (56).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{GeO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375.1016; found: 375.1014.

19. SYNTHESIS OF OXASILACYCLES 31



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1f**, **1q** or **1r** (0.4 mmol) and 3 mL of anhydrous THF. This solution was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.52 mL of a 1.7 M solution in pentane, 0.88 mmol) was added. After 20 minutes at this temperature the cooling bath was cooled to $-65\text{ }^\circ\text{C}$ prior to the addition of $\text{ClSiMe}_2(\text{CH}_2\text{Cl})$ (0.44 mmol, 1.1 equiv) and the mixture was allowed to warm to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3×20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **31f**, **31q** and **31r** were purified by silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc). Product **32r** could be isolated as well.



5-Methoxy-4,4-dimethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxasiline (31f):

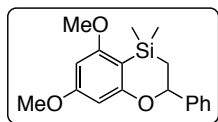
Obtained as a 5:1 mixture of regioisomers. Data for the major: colorless oil, 77% yield, $R_f = 0.17$ (hexane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.49 (m, 2H), 7.47–7.24 (m, 4H), 6.62 (dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.49–1.37 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 1H), 0.46 (s, 3H), 0.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.43 (C), 165.42 (C), 144.6 (C), 131.8 (CH), 128.6 (2 \times CH), 127.7 (CH), 126.2 (2 \times CH), 111.4 (CH), 109.5 (C), 102.3 (CH), 78.9 (CH), 55.5 (CH_3), 22.3 (CH_2), -1.1 (CH_3), -2.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 284 (M^+ , 4), 180 (100), 165 (36).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 285.1305; found: 285.1308.



5,7-Dimethoxy-4,4-dimethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxasiline (31q):

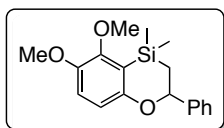
Obtained as a 6:1 mixture of regioisomers. Data for the major: colorless oil, 61% yield, $R_f = 0.42$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54–7.49 (m, 2H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (dd, $J = 14.6, 13.2$ Hz, 1H), 1.24 (dd, $J = 14.7, 1.7$ Hz, 1H), 0.42 (s, 3H), 0.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.3 (C), 166.2 (C), 163.2 (C), 144.4 (C), 128.5 (2 \times CH), 127.6 (CH), 126.1 (2 \times CH), 100.9 (C), 94.9 (CH), 91.9 (CH), 79.2 (CH), 55.3 (2 \times CH_3), 22.1 (CH_2), -1.0 (CH_3), -2.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z 314 (M^+ , 5), 210 (100), 181 (26).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315.1411; found: 315.1417.



5,6-Dimethoxy-4,4-dimethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxasiline (31r):

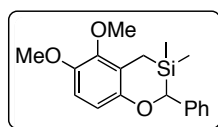
Obtained as a 3:1 mixture of regioisomers. Data for the major: white solid, 67% yield, m.p. = 83–85 °C, $R_f = 0.42$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56–7.31 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 13.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (dd, $J = 14.5, 13.0$ Hz, 1H), 1.28 (dd, $J = 14.7, 1.8$ Hz, 1H), 0.50 (s, 3H), 0.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.3 (C), 152.6 (C), 146.1 (C), 144.6 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.6 (CH), 126.1 (2 \times CH), 116.5 (CH), 115.7 (C), 113.4 (CH), 79.2 (CH), 60.7 (CH_3), 56.4 (CH_3), 22.6 (CH_2), -0.7 (CH_3), -1.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z 314 (M^+ , 5), 210 (100), 195 (87).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315.1411; found: 315.1422.



5,6-Dimethoxy-3,3-dimethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*e*][1,3]oxasiline (32r):

Obtained as a 3:1 mixture of regioisomers. Data for the minor: white solid, 21% yield, m.p. = 87–89 °C, $R_f = 0.40$

(hexane/EtOAc = 10/1).

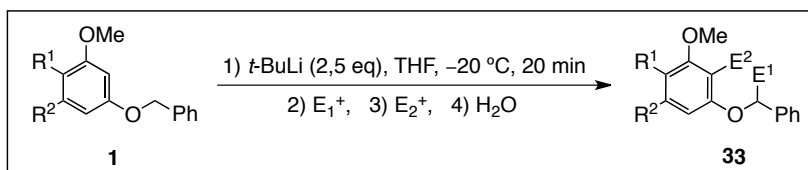
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.34 (m, 2H), 7.31–7.20 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 0.21 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.2 (C), 148.5 (C), 147.5 (C), 141.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 125.8 (CH), 124.4 (2 \times CH), 122.9 (CH), 114.9 (CH), 109.6 (C), 78.0 (CH), 60.5 (CH_3), 56.2 (CH_3), 8.8 (CH_2), -3.3 (CH_3), -4.7 (CH_3).

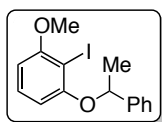
EI-LRMS m/z 314 (M^+ , 66), 237 (49), 209 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315.1411; found: 315.1423.

20. SYNTHESIS OF SELECTIVELY DIFUNCTIONALIZED ETHERS 33



To an oven dried Schlenk flask under nitrogen was added the corresponding ether **1f**, **1q** or **1r** (0.4 mmol) and 3 mL of anhydrous THF. This solution was cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then *t*-BuLi (0.52 mL of a 1.7 M solution in pentane, 0.88 mmol) was added. After 20 minutes at this temperature the cooling bath was cooled to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to the addition of E_1^+ (0.36 mmol, 0.9 equiv) and the mixture was allowed to warm to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the cooling bath was cooled again to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to the addition of E_2^+ (0.4 mmol, 1 equiv) and the mixture was allowed to warm to room temperature. Finally, the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL), and extracted with Et_2O (3×20 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Products **33** were purified by silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc).

**3-Isopropyl-4,6-dimethoxy-2-phenylbenzofuran (33fa):**

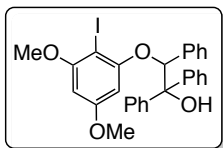
Colorless oil, 40% yield, $R_f = 0.11$ (hexane/EtOAc = 80/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48–7.42 (m, 2H), 7.42–7.32 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.41–6.35 (m, 1H), 5.42 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.7 (C), 158.0 (C), 142.9 (C), 129.6 (CH), 128.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 125.8 (2 \times CH), 107.4 (CH), 104.0 (CH), 79.6 (C), 77.6 (CH), 56.6 (CH_3), 24.6 (CH_3).

EI-LRMS m/z 354 (M^+ , 8), 250 (100), 105 (93).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 355.0185; found: 355.0189.

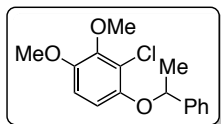
**2-(2-Iodo-3,5-dimethoxyphenoxy)-1,1,2-triphenylethanol (33qa):**

White solid, 33% yield, $R_f = 0.14$ (hexane/EtOAc = 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59–7.54 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.19–7.08 (m, 8H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.1 (C), 156.6 (C), 154.0 (C), 145.1 (C), 143.2 (C), 135.6 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 \times CH), 103.8 (C), 94.2 (CH), 92.1 (CH), 83.8 (CH), 80.9 (C), 56.3 (CH_3), 55.45 (CH_3). One signal corresponding to one CH is missing due to overlapping.

ESI-HRMS calcd. for $C_{28}H_{26}IO_4$ ($M+H$)⁺: 553.0876; found: 553.0871.



2-Chloro-3,4-dimethoxy-1-(1-phenylethoxy)benzene (33ra):

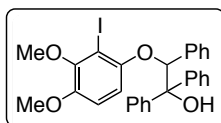
Colorless oil, 47% yield, R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 30/1).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.46–7.26 (m, 5H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 148.5 (C), 148.2 (C), 146.7 (C), 142.9 (C), 128.7 (2 × CH), 127.7 (CH), 125.9 (2 × CH), 119.5 (C), 111.1 (CH), 110.3 (CH), 78.2 (CH), 60.8 (CH₃), 56.5 (CH₃), 24.3 (CH₃).

EI-LRMS m/z 292 (M^+ , 3), 188 (100), 105 (80).

ESI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{17}ClNaO_3$ ($M+Na$)⁺: 315.0756; found: 315.0758.



2-(2-Iodo-3,4-dimethoxyphenoxy)-1,1,2-triphenylethanol (33rb):

White solid, 50% yield, m.p. = 187–189 °C R_f = 0.17 (hexane/EtOAc = 10/1).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.61–7.54 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 7.22–7.09 (m, 8H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.3 (C), 150.2 (C), 147.4 (C), 145.6 (C), 142.9 (C), 135.6 (C), 128.6 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.3 (3 × CH), 127.0 (CH), 126.8 (2 × CH), 113.0 (CH), 108.2 (CH), 86.7 (C), 84.2 (CH), 81.2 (C), 60.5 (CH₃), 56.6 (CH₃).

ESI-HRMS calcd. for $C_{28}H_{25}INaO_4$ ($M+Na$)⁺: 575.0683; found: 575.0690.