



UNIVERSIDAD DE BURGOS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

TESIS DOCTORAL

**REAGRUPAMIENTOS DE FRIES EN *N,N*-
DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO *ORTO*-LITIADOS**

CLAUDIA FEBERERO GARCÍA

AÑO 2021

| | |
|---|----------|
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES GENERALES | 5 |
| A. LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS | 7 |
| A.1. Historia..... | 5 |
| A.2. Descripción de los compuestos organolíticos..... | 8 |
| A.3. Formación de compuestos organolíticos | 10 |
| A.3.1. Desprotonación | 10 |
| A.3.2. Transmetalación | 11 |
| A.3.3. Intercambio halógeno–litio | 12 |
| A.3.4. Litiación reductora | 13 |
| A.3.5. Carbolitiación..... | 13 |
| B. REACCIONES DE <i>orto</i> -METALACIÓN DIRIGIDA | 14 |
| B.1. Reacciones de <i>orto</i> -litiación..... | 14 |
| B.2. Clases de grupos directores | 15 |
| B.2.1. Grupos con influencia coordinativa | 18 |
| B.2.2. Grupos con influencia inductiva | 18 |
| B.2.3. Grupos con influencia coordinativa e inductiva..... | 19 |
| C. REACCIONES DE LITIACIÓN EN <i>N,N</i> -DIETILCARBAMATOS DE <i>O</i> - ARILO | 20 |
| C.1. DoM y reacciones con electrófilos | 20 |
| C.1.1. Desprotección del grupo carbamato | 22 |
| C.1.2. Generación de arinos..... | 23 |
| C.2. Procesos de <i>orto</i> -litiación iterativos | 24 |
| C.3. Baile del halógeno..... | 25 |
| D. REAGRUPAMIENTOS DEL GRUPO CARBAMOÍLO | 27 |
| D.1. Reagrupamiento aniónico <i>orto</i> -Fries: Snieckus–Fries | 27 |
| D.2. Reagrupamiento Snieckus–Fries homólogo | 33 |
| D.3. Reagrupamiento Snieckus–Fries remoto..... | 35 |
| D.4. Reagrupamiento O→C _{α,β} -vinílico en 2-(<i>O</i> -carbamoil)estirenos | 37 |
| D.5. Reagrupamiento de Baker–Venkataraman | 38 |
| D.6. Reagrupamiento hetero–Fries..... | 38 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| E. | APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS <i>N,N</i> -DIALQUIL CARBAMATOS DE <i>O</i> -ARILO | 40 |
| E.1. | Reacciones DoM–Cross Coupling | 40 |
| E.2. | Síntesis total | 43 |
| III. | DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 47 |
| | <i>CAPÍTULO 1: Estudio de la Reacción de orto-litiación selectiva de los N,N-dietilcarbamatos de O-3,n-dihalofenilo: estabilidad de los carbamatos orto-litiados y aplicación a la síntesis de derivados fenólicos y de benzo[b]furanos funcionalizados.....</i> | 49 |
| 1.1. | ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS | 51 |
| 1.2. | OBJETIVO | 58 |
| 1.3. | PREPARACIÓN DE LOS <i>N,N</i> -DIETILCARBAMATOS DE <i>O</i> -ARILO 1 .. | 59 |
| 1.4. | ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE <i>orto</i> -LITIACIÓN DE LOS <i>N,N</i> -DIETILCARBAMATOS DE <i>O</i> -3, <i>n</i> -DIHALOFENILO | 62 |
| 1.4.1. | Optimización de la <i>orto</i> -litiación selectiva de 1e | 62 |
| 1.4.2. | Optimización de la <i>orto</i> -litiación selectiva de 1k | 66 |
| 1.4.3. | <i>orto</i> -Litiación de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-halofenilo 1e-t ... | 67 |
| 1.5. | SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,3, <i>n</i> -TRIHALOFENOLES..... | 69 |
| 1.5.1. | Síntesis de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -2-yodo-3, <i>n</i> -dihalofenilo 3 | 71 |
| 1.5.2. | Transformaciones de los derivados de 2-yodo-3, <i>n</i> -trihalofenol 3 | 72 |
| 1.5.2.1. | <i>Preparación del N,N-dietilcarbamato de O-2-bifenilo 4 mediante la reacción de Suzuki</i> | 73 |
| 1.5.2.2. | <i>Preparación del N,N-dietilcarbamato de O-2-alquinilfenilo 5 mediante la reacción de Sonogashira</i> | 73 |
| 1.5.2.3. | <i>Preparación del N,N-dietilcarbamato de O-2-cianofenilo 6 mediante reacción de cianidación</i> | 74 |
| 1.5.2.4. | <i>Preparación de los N,N-dietilcarbamatos de O-3-(2-hidroxi-2-yodofenilo 7</i> | 74 |
| 1.6. | ESTUDIO DEL REAGRUPAMIENTO <i>orto</i> -FRIES EN LOS <i>N,N</i> -DIETILCARBAMATOS DE <i>O</i> -3, <i>n</i> -DIHALOFENILO | 76 |
| 1.6.1. | Estudio de la estabilidad de los organolíticos intermedios 2 | 76 |
| 1.6.1.1. | <i>Estudio del N,N-dietilcarbamato de O-3,5-difluorofenilo orto-litiado 2f</i> | 77 |
| 1.6.1.2. | <i>Determinación de temperatura de reagrupamiento de 1e-j,o-r</i> . | 79 |

| | |
|---|------------|
| 1.6.1.3. Determinación de la temperatura de reagrupamiento de 1a-b | 80 |
| 1.6.2. Síntesis de dihalosalicilamidas 8 | 81 |
| 1.7. SÍNTESIS DE 4-HALOBENZO[<i>b</i>]FURANOS | 83 |
| 1.7.1. Antecedentes bibliográficos | 83 |
| 1.7.2. Objetivo | 89 |
| 1.7.3. Preparación de los carbamatos de <i>O</i> -2-alquinilfenilo 10 | 90 |
| 1.7.3.1. Síntesis de 1-metil-4-((feniletinil)sulfonil)benceno 10 | 90 |
| 1.7.3.2. Síntesis de los carbamatos de <i>o</i> -alquinilarilo 11 | 91 |
| 1.7.4. Optimización de la reacción de ciclación en carbamatos de <i>o</i> -alquinilarilo | 94 |
| 1.7.5. Síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos 15 | 97 |
| 1.7.6. Aplicaciones de los benzo[<i>b</i>]furanos | 99 |
| 1.8. CONCLUSIONES | 101 |
| CAPÍTULO 2: Reactividad de <i>N,N</i>-dietilcarbamatos de <i>O</i>-arilo orto-litiados frente a electrófilos que poseen triple enlace C≡N: reagrupamiento 1,5-<i>O</i>→<i>N</i> del grupo carbamoilo | 103 |
| 2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS | 104 |
| 2.2. OBJETIVO | 110 |
| 2.3. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS <i>orto</i> -LITIADOS 2 FRENTE A DIMETILMALONONITRILLO | 111 |
| 2.3.1. Reactividad de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-clorofenilo | 111 |
| 2.3.2. Reactividad de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -3-fluorofenilo | 113 |
| 2.3.3. Reactividad de los <i>N,N</i> -dietilcarbamatos de <i>O</i> -arilo sin halógenos en <i>meta</i> | 115 |
| 2.4. REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS <i>orto</i> -LITIADOS 2 FRENTE A NITRILLOS (HETERO)AROMÁTICOS: SÍNTESIS DE SALICILIDENUREAS | 120 |
| 2.4.1. Reactividad del intermedio <i>O</i> -3-fluor-2-litiofenilo 2a con nitrilos | 121 |
| 2.4.1.1. Nitrilos aromáticos | 121 |
| 2.4.1.2. Otros nitrilos | 122 |
| 2.4.1.3. Otras reacciones | 123 |
| 2.4.2. Reactividad de los intermedios 2 con nitrilos | 124 |

| | |
|---|-----|
| 2.4.3. Estudio del reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo | 126 |
| 2.5. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS SALICILIDENUREAS 24 | 130 |
| 2.5.1. Reducción de las salicilidenureas 24 : síntesis de ureas 29 | 130 |
| 2.5.2. Hidrólisis de las salicilidenureas 24 : síntesis de 2-hidroxibenzofenonas 22 | 131 |
| 2.5.2.1. Preparación de derivados de 2-(imino)bencilfenol 29 | 132 |
| 2.5.2.2. Preparación de derivados de 2-(alquilamino)bencilfenol 30 ... | 132 |
| 2.5.3. Reacción tándem: A _N y ciclación de las salicilidenureas 24 : síntesis de benzo[1,3]-oxacin-2-onas 31 | 133 |
| 2.6. CONCLUSIONES..... | 136 |

CAPÍTULO 3: Reactividad de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo orto-litiados frente a electrófilos que poseen doble enlace C=N

| | |
|---|------------|
| 3.1. OBJETIVO..... | 138 |
| 3.2. REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS <i>o</i>-LITIADOS 2 FRENTE A IMINAS..... | 139 |
| 3.2.1. Estudio de la reacción del carbamato de <i>O</i> -2-litiofenilo 2u frente a la <i>N</i> -bencilidenanilina | 139 |
| 3.2.2. Reacción de los intermedios 2 con iminas: síntesis de las urea 32 | 140 |
| 3.3. REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2 FRENTE A ISO(TIO)CIANATOS..... | 143 |
| 3.3.1. Reactividad del carbamato de <i>O</i> -2-litio-4-clorofenilo 2w frente a un isocianato..... | 144 |
| 3.3.2. Reactividad de los carbamatos de <i>O</i> -2-litio-4-clorofenilo 2w y <i>O</i> -2-litio-4-metoxifenilo 2x con un isotiocianato | 145 |
| 3.3.3. Reacción de los carbamatos <i>o</i> -litiados 2 frente a iso(tio)cianatos: síntesis de las amidas 36 y las tioamidas 37 | 147 |
| 3.4. REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2 FRENTE A CARBODIIMIDAS..... | 150 |
| 3.4.1. Reactividad de los carbamatos de <i>O</i> -2-litiofenilo 2u y <i>O</i> -2-litio-6-metoxifenilo 2β con la <i>N,N</i> -bis(isopropil)carbodiimida..... | 151 |
| 3.4.2. Reactividad del carbamato de <i>O</i> -2-litiofenilo 2u con una carbodiimida aromática | 153 |

| | |
|--|-----|
| 3.4.3. Reacción de los organolíticos 2 con carbodiimidas: síntesis de las bencimidamidas 38 y los carbamatos <i>o</i> -funcionalizados 39 | 154 |
| 3.4.4. Reacción de los organolíticos 2 con bis(trimetilsilil)carbodiimida: síntesis de los carbamatos <i>o</i> -sililados 27 | 158 |
| 3.5. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2 | 160 |
| 3.5.1. Contextualización de los modelos de reactividad simulados | 160 |
| 3.5.2. Simulación computacional del modelo químico simplificado con control termodinámico | 161 |
| 3.5.3. Simulación computacional del modelo químico simplificado con control cinético | 162 |
| 3.5.4. Simulación computacional del modelo químico en THF con control termodinámico | 164 |
| 3.5.4.1. <i>Aplicación del modelo a nitrilos e iminas</i> | 164 |
| 3.5.4.2. <i>Aplicación del modelo a iso(tio)cianatos</i> | 166 |
| 3.5.4.3. <i>Aplicación del modelo a carbodiimidas</i> | 166 |
| 3.5.5. Conclusiones del modelo químico y las simulaciones computacionales | 168 |
| 3.6. CONCLUSIONES | 169 |

CAPÍTULO 4: Reactividad de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo orto-litiados frente a epóxidos α -litiados: reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo..... 171

| | |
|---|-----|
| 4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS | 172 |
| 4.2. OBJETIVO | 181 |
| 4.3. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL CARBAMATO DE <i>O</i> -3-CLOROFENILO <i>o</i> -LITIADO 2b FRENTE A EPÓXIDOS α -LITIADOS . | 182 |
| 4.3.1. Reactividad del <i>O</i> -3-cloro-2-litiofenilo 2b frente al 1,2-epoxihexano | 182 |
| 4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción para el reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo: síntesis de 41ba | 184 |
| 4.4. ESTUDIO Y ALCANCE DE LA REACCIÓN DE CARBAMATOS <i>orto</i> -LITIADOS 2 FRENTE A EPÓXIDOS α -LITIADOS | 187 |
| 4.4.1. Reactividad de los carbamatos <i>o</i> -litiados 2 frente al 1,2-epoxihexano α -litiado | 187 |

| | |
|---|------------|
| 4.4.2. Reactividad del carbamato de <i>O</i> -3-cloro-2-litiofenilo 2b con epóxidos α -litiados..... | 189 |
| 4.4.3. Síntesis enantioselectiva de los compuestos 41 | 190 |
| 4.5. APLICACIONES DE LOS DERIVADOS 41 : REACCIÓN DE MITSUNOBU | 192 |
| 4.6. CONCLUSIONES..... | 193 |
| IV. CONCLUSIONES | 195 |
| V. PARTE EXPERIMENTAL | 199 |
| 0. GENERAL INFORMATION | 201 |
| 1. STUDY OF THE SELECTIVE <i>ortho</i> -LITHIATION REACTION OF THE <i>O</i> -3, <i>n</i> -DIHALOPHENYL <i>N,N</i> -DIETHYLCARBAMATES: <i>ortho</i> -LITHIATED CARBAMATES STABILITY AND APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF PHENOLIC DERIVATIVES AND BENZO[<i>b</i>]FURANS | 203 |
| 1.1. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -aryl <i>N,N</i> -diethylcarbamate derivatives 1 | 203 |
| 1.2. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-deuterioaryl <i>N,N</i> -diethylcarbamate derivatives 1-(D) | 210 |
| 1.3. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-iodophenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate derivatives 3 | 216 |
| 1.4. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -4,6-dichloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 4 | 221 |
| 1.5. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -5-chloro-3-fluoro-2-(phenylethynyl)phenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 5 | 222 |
| 1.6. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -6-chloro-2-cyano-3-fluorophenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 6 | 223 |
| 1.7. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -6-chloro-3-(2-hydroxyethoxy)-2-iodophenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 7 | 224 |
| 1.8. Synthesis and spectroscopic data of 2-hydroxybenzamide derivatives 8 | 225 |
| 1.9. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-(phenylethynyl)phenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate derivatives 11 | 229 |
| 1.10. Synthesis and spectroscopic data of 4-chloro- <i>N,N</i> -diethyl-2-hydroxy-3-(phenylethynyl) benzamide 12 | 230 |

| | |
|--|-----|
| 1.11. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -3-chloro-2,6-bis(phenylethynyl)phenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 14 | 231 |
| 1.12. Synthesis and spectroscopic data of 2-phenylbenzofuran derivatives 15 | 232 |
| 1.13. Synthesis and spectroscopic data of 4-chloro-5-iodo-2-phenylbenzofuran 16 | 236 |
| 1.14. Synthesis and spectroscopic data of (4-chloro-2-phenylbenzofuran-5-yl)(4-chlorophenyl) methanol 17 | 237 |
| 1.15. Synthesis and spectroscopic data of 4-chloro-2,5-diphenylbenzofuran 18 | 238 |
| 2. REACTIVITY OF <i>ortho</i> -LITHIATED <i>O</i> -ARYL <i>N,N</i> -DIETHYL CARBAMATES WITH ELECTROPHILES BEARING A TRIPLE C≡N BOND: 1,5-O→N CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT | 239 |
| 2.1. Synthesis and spectroscopic data of dicyano-functionalized <i>O</i> -aryl carbamate derivatives 19 | 239 |
| 2.2. Synthesis and spectroscopic data of urea derivatives 20 | 241 |
| 2.3. Synthesis and spectroscopic data of urea derivatives 21 | 245 |
| 2.4. Synthesis and spectroscopic data of 2-hydroxybenzophenone derivatives 22 | 248 |
| 2.5. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-benzoyl-4-chlorophenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamate 23w | 252 |
| 2.6. Synthesis and spectroscopic data of urea derivatives 24 | 252 |
| 2.7. Synthesis and spectroscopic data of (<i>N,N</i> -diethylcarbamoyl)oxy benzoate derivatives 25 | 265 |
| 2.8. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-chlorophenyl <i>N,N</i> -diethylcarbamates 26 | 266 |
| 2.9. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-(trimethylsilyl)aryl <i>N,N</i> -diethylcarbamate derivatives 27 | 267 |
| 2.10. Synthesis and spectroscopic data of urea derivatives 28 | 270 |
| 2.11. Synthesis and spectroscopic data of (2-cyclohexylimino)phenol derivatives 29 | 272 |
| 2.12. Synthesis and spectroscopic data of (2-cyclohexylamino)phenol derivatives 30 | 273 |

| | |
|---|-----|
| 2.13. Synthesis and spectroscopic data of benzo[1,3]oxazin-2-one derivatives 31 | 274 |
| 3. REACTIVITY OF <i>ortho</i> -LITHIATED <i>O</i> -ARYL <i>N,N</i> -DIETHYL CARBAMATES WITH ELECTROPHILES BEARING A DOBLE C=N BOND: COMPETENCE OF THE 1,5-O→N CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT | 277 |
| 3.1. Synthesis and spectroscopic data of urea derivatives 32 | 277 |
| 3.2. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2-(α -amidobenzyl)phenyl carbamate derivative 33 | 283 |
| 3.3. Synthesis and spectroscopic data of benzamide derivatives 36 | 284 |
| 3.4. Synthesis and spectroscopic data of benzothioamide derivatives 37 | 288 |
| 3.5. Synthesis and spectroscopic data of <i>o</i> -hydroxybenzimidamide derivatives 38 | 293 |
| 3.6. Synthesis and spectroscopic data of <i>O</i> -2- <i>N,N'</i> -diarylcarbamidoyl carbamate derivatives 39 | 297 |
| 4. REACTIVITY OF <i>ortho</i> -LITHIATED <i>O</i> -ARYL <i>N,N</i> -DIETHYL CARBAMATES WITH α -LITHIATED EPOXIDES: 1,4-O→C CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT..... | 299 |
| 4.1. Synthesis and spectroscopic data of <i>N,N</i> -diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)butanamide derivatives 41 | 299 |
| 4.2. Synthesis and spectroscopic data of <i>N,N</i> -diethyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide derivatives 42 | 308 |
| 4.3. Synthesis and spectroscopic data of (<i>R,E</i>)- <i>N,N</i> -diethyl-2-(2-hydroxyphenyl)pent-3-enamide derivatives 43 | 310 |
| 5. X-RAY SINGLE-CRYSTAL DIFRACTION ANALYSIS | 312 |
| 5.1. Diffraction analysis of 21u | 312 |
| 5.2. Diffraction analysis of 32ua | 314 |
| 5.3. Diffraction analysis of 33 | 316 |
| 5.4. Diffraction analysis of 36wa | 318 |
| 5.5. Diffraction analysis of 37xa | 320 |
| 5.6. Diffraction analysis of 37wb | 322 |
| 5.7. Diffraction analysis of 38ua | 324 |
| 5.1. Diffraction analysis of 39ua | 326 |

I. INTRODUCCIÓN

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. PARTE EXPERIMENTAL

La disponibilidad de una gran variedad de compuestos aromáticos sustituidos permite la preparación de compuestos heterocíclicos funcionalizados, los cuales presentan un especial atractivo dentro de la Síntesis Orgánica debido a las interesantes propiedades que manifiestan este tipo de compuestos. Muchos de estos heterociclos presentan actividad biológica y/o farmacológica lo que ha contribuido, por ejemplo, al desarrollo de nuevos fármacos.

Un objetivo importante en Síntesis Orgánica es la introducción de distintos sustituyentes en una posición determinada de un anillo aromático. En este contexto, las reacciones de *orto*-metalación dirigida han sido ampliamente utilizadas como un método eficiente para la funcionalización regioselectiva de compuestos aromáticos. Estas reacciones permiten la obtención de compuestos organometálicos por desprotonación de derivados aromáticos sustituidos, y constituyen un método alternativo a la sustitución electrofílica aromática clásica, permitiendo la funcionalización de una posición concreta del anillo aromático evitando así la obtención de mezclas de regioisómeros.

Por otro lado, las migraciones de grupos funcionales de una a otra posición dentro de la misma molécula son, entre otros, uno de los procedimientos más empleados en Síntesis Orgánica para la construcción de nuevos enlaces C–C ó C–heteroátomo. De esta forma, estos reagrupamiento que, normalmente están asistidos por bases presentes en el medio de reacción, permiten la elaboración de moléculas con un alto grado de funcionalización a partir de sustratos muy sencillos.

En este contexto, la preparación y aplicaciones sintéticas de derivados organolíticos funcionalizados constituye una de las líneas de investigación de nuestro grupo de investigación. En este campo, en los últimos años se han desarrollado diversas metodologías que han resultado adecuadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos funcionalizados.

Con estas premisas, y dada la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el empleo de carbamatos de *O*-arilo para la síntesis regioselectiva de derivados de heterociclos funcionalizados, para el desarrollo de esta Tesis Doctoral se planteó el estudio de la reacción de *orto*-litiación selectiva en *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo y sus posibles aplicaciones. Asimismo, también se pensó en el estudio de los posibles reagrupamientos que pueden involucrar al grupo carbamóilo.

Concretamente, el primer capítulo se centra en el estudio de las condiciones de reacción de *o*-litiación en los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo, que conduce, tanto al reagrupamiento de Snieckus-Fries, como a la síntesis de derivados de 2,3,*n*-trihalofenoles y de benzofuranos. En el segundo capítulo, se estudia la reactividad entre los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo una vez *o*-litiados y nitrilos, describiéndose un nuevo reagrupamiento del grupo carbamoilo. Para el tercer capítulo de la tesis, se amplía este estudio con otros electrófilos como son los iso(tio)cianatos, iminas y carbodiimidas, además de llevarse a cabo el estudio computacional. En el cuarto y último capítulo, la búsqueda de nuevas reactividades de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo *o*-litiados con distintos reactivos electrofílicos, desenvoca en la síntesis de una nueva familia de derivados 3-hidroxiopropanamidas de 2-hidroxifenilo, que se obtiene como un único diastereoisómero, por reacción de un epóxido α -litiado con un carbamato de *O*-arilo *o*-litiado y dando lugar a un nuevo reagrupamiento del grupo carbamoilo.

Previamente a la exposición de los resultados obtenidos, se realizará una breve revisión bibliográfica de los principales tipos de reacciones de orto-metalación dirigida en carbamatos y de los reagrupamientos del grupo carbamoilo.

II. ANTECEDENTES GENERALES

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. PARTE EXPERIMENTAL

A. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

A.1. HISTORIA

Los inicios de la química de organolíticos se remontan a principios del siglo XX, cuando en 1917 Schlenk y Holtz obtuvieron el primer compuesto organolítico por transmetalación de dimetilmercurio con litio.¹ En 1928 se describió el primer caso de una reacción de metalación por un compuesto organolítico (reacción de etil-litio con fluoreno para dar 9-fluorofenil-litio),² mientras que poco después Ziegler, Wittig y Gilman describieron la preparación de reactivos organolíticos a partir de halogenuros orgánicos con litio metal y los efectos del disolvente en la reactividad de dichos organometálicos.³

El desarrollo de ligandos quelantes llegó en torno a 1960 con investigaciones, principalmente industriales, sobre el empleo conjunto de organolíticos y diaminas para favorecer la polimerización aniónica de hidrocarburos insaturados como el etileno o el butadieno. Langer, Eberhardt y Eastham describieron que la reactividad de los compuestos organolíticos se ve considerablemente mejorada al emplear diaminas terciarias quelantes, tales como la TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina) o la (-)-esparteína (Figura A.1).⁴

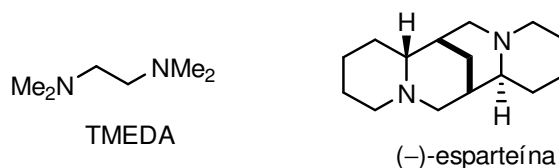


Figura A.1

Por otra parte, los primeros trabajos de compuestos organolíticos en síntesis enantioselectiva fueron publicados por Nozaki⁵ en la década de los 60. También en los años 70 y 80 se publicaron algunos estudios sobre reacciones enantioselectivas utilizando organolíticos y aditivos quirales, destacando los estudios de Hoppe y Hense.⁶

¹ W. Schlenk, J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 262–274.

² S. Chlenk, E. Bergmann, *Annalen* **1928**, *463*, 98.

³ (a) K. Ziegler, H. Colonius *Annalen* **1930**, *479*, 135–149. (b) G. Wittig, M. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2395–2405. (c) H. Gilman, E.A. Zoellner, W.M. Selby, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1957–1962.

⁴ D.M. Hodgson, *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*; Springer: Heidelberg, **2003**.

⁵ H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905–913.

⁶ D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.

A.2. DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

La naturaleza del enlace C–Li sigue siendo objeto de controversia dado el comportamiento inusual que, en ocasiones, presentan los compuestos organolíticos. Pese a que la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el litio sugiere que este enlace debe ser esencialmente iónico, la solubilidad de ciertos compuestos organolíticos en disolventes no polares, como el benceno, resalta la complejidad de dicho enlace, que denota un cierto carácter covalente.⁷ Esto explica las diferencias existentes con los enlaces análogos C–Na o C–Cs, más iónicos que el enlace C–Li. A pesar de ello, los estudios realizados por Streitwieser y col.⁸ sugieren que el enlace C–Li puede modelarse como un enlace esencialmente iónico para estudios teóricos.

Los compuestos organolíticos, a excepción del metil-litio y del fenil-litio, son notablemente solubles incluso en disoluciones de hidrocarburos, presentándose comercialmente como disoluciones estables. El metil- y el fenil-litio son estables a temperatura ambiente en presencia de éteres, por lo que se comercializan en disoluciones de dietil éter o THF. Las disoluciones de *n*, *s* y *t*BuLi son la principal fuente para la preparación del resto de organolíticos, aunque también se emplean otras bases a partir de sustratos más ácidos, entre ellas LDA, LTMP, u otras amidas de litio impedidas. Estudios realizados revelan que los organolíticos se agregan en disolución de hidrocarburos como hexámeros, tetrámeros o dímeros (Figura A.2).⁹

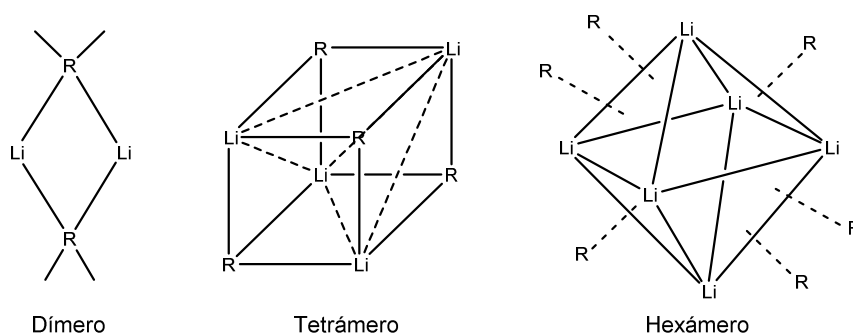


Figura A.2

⁷ Z. Rappoport, I. Marek, *The Chemistry of Organolithium Compounds (Vol. 1)*; Wiley: Chichester, **2004**; p. 2–5.

⁸ A. Streitwieser, S.M. Bachrach, P.v.R. Schleyer, *Lithium Chemistry. A Theoretical and Experimental Overview*; Wiley: New York, **1995**; p. 1–6.

⁹ T. L. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23–32.

El estado de agregación que presentan los organolíticos se debe a que el átomo de Li, deficiente en electrones, requiere una mayor estabilización. Las estructuras de estos agregados en disolución se han deducido a partir de sus estructuras cristalinas o por cálculos teóricos (Figura A.2). El estado de agregación de los organolíticos no funcionalizados depende principalmente del impedimento estérico. Así, al encontrarse en disolución de hidrocarburos el bencil-litio y los alquil-litios muy voluminosos son dímeros, los organolíticos secundarios y terciarios son tetrámeros y los primarios son hexámeros (con alguna excepción). Los ligandos coordinantes (tales como éteres, aminas o incluso alcóxidos metálicos) pueden estabilizar los agregados al coordinarse a los átomos de litio de los vértices y favorecer así que los organolíticos cambien de estado de agregación a uno más favorecido entrópicamente, pudiendo en ciertos casos disgregarse hasta los correspondientes monómeros.

Asimismo, los disolventes coordinantes pueden aumentar considerablemente la reactividad de los organolíticos, siendo indispensables en la mayor parte de sus reacciones. Los disolventes coordinantes más importantes que se emplean comúnmente en las reacciones de estos compuestos se detallan en la Figura A.3.

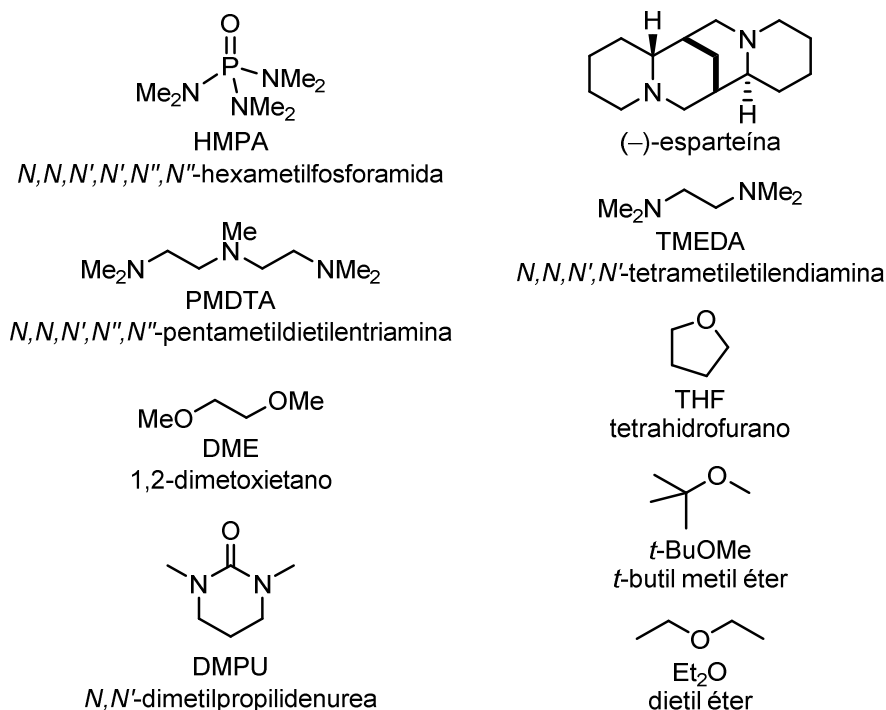
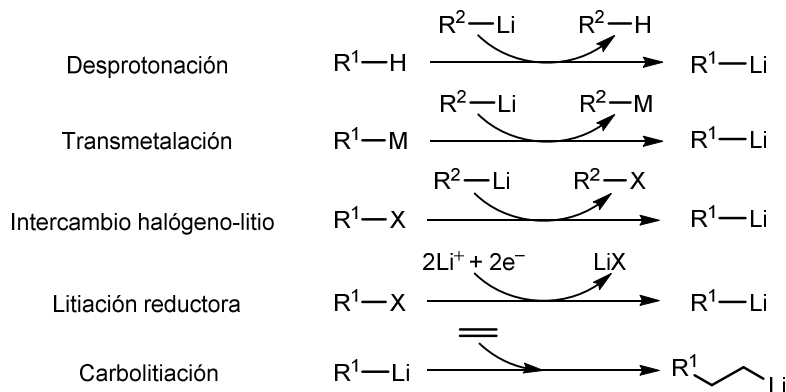


Figura A.3

A.3. FORMACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Los compuestos organolíticos pueden ser preparados de diferentes maneras. A continuación, se expondrán muy brevemente los principales métodos que permiten su formación, tal como se detalla en el Esquema A.1.



Esquema A.1

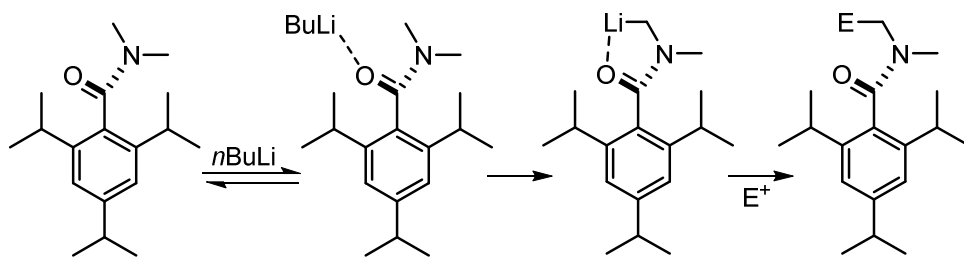
A.3.1 Desprotonación

La litiación por desprotonación de un enlace C–H es más favorable y, por tanto, más rápida, si el organolítico resultante presenta coordinación intramolecular entre el átomo de Li electrón-deficiente y un heteroátomo, así como si hay un grupo electron-atractor que permita estabilizar el enlace.¹⁰

Existen muchos modelos de reacciones de desprotonación. Por ejemplo, las reacciones de litiación adyacente a un heteroátomo, o α -litiación, se ven favorecidas por la presencia de grupos fuertemente acidificantes como los grupos sulfonilo, arilsulfonilo o alquilfosfonilo, pero también por grupos funcionales basados en oxígeno o nitrógeno que aparentemente pueden incluso disminuir la acidez de los protones adyacentes, siempre que estos se coordinen fuertemente con el organolítico. Este proceso de α -litiación se ha observado en la reacción de la 2,4,6-triisopropilbenzamida con *n*BuLi, donde el primer paso de reacción se corresponde con la formación del complejo amida-organolítico (Esquema A.2).¹¹

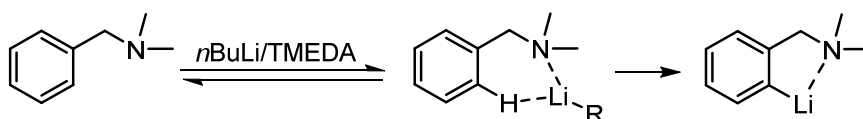
¹⁰ (a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon Press: Amsterdam, **2002**; p. 9–33. (b) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393.

¹¹ (a) M. Al-Aseer, P. Beak, D. Hay, D.J. Kempf, S. Mills, S.G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2080–2082. (b) D.R. Hay, Z. Song, S.G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145–8153.



Esquema A.2

Otro tipo de reacciones de desprotonación son las de *orto*-litiación, definidas como aquellas en las que la metalación de un anillo aromático está dirigida en posición adyacente a un grupo funcional que contiene un heteroátomo. Así, el tratamiento de la *N,N*-dimetilbencilamida con *n*BuLi/TMEDA permite la desprotonación regioselectiva en posición 2 del anillo (Esquema A.3).¹²



Esquema A.3

El interés por estas reacciones ha ido en aumento en los últimos años al constituir una alternativa muy útil a las reacciones de sustitución electrofílica aromática clásica a la hora de preparar anillos aromáticos regioespecíficamente funcionalizados.¹³ Estas se tratarán más detenidamente en el Apartado B.1.

A.3.2 Transmetalación

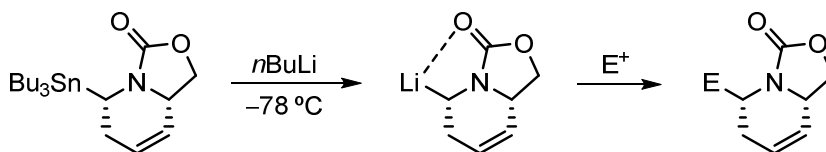
Otra forma de acceder a compuestos organolíticos es mediante reacciones de transmetalación. Estas implican el intercambio del grupo R de un organometálico por el grupo R' de un organolítico, siendo este un proceso reversible. Para que este proceso sea eficaz se requiere que el metal a intercambiar sea más electronegativo que el litio. Las transmetalaciones más habituales son Sn–Li, Se–Li, Hg–Li y Te–Li.¹⁴ Un ejemplo de este tipo de reacciones es la transmetalación Sn–Li que se muestra en el Esquema A.4.¹⁵

¹² F.N. Jones, M.F. Zinn, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 663–665.

¹³ Ver referencia 10(a) p. 9–27.

¹⁴ E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Elsevier: Oxford, **1995**.

¹⁵ A. Lumbroso, I. Beaudet, J-P. Quintard, C. Fraisse, N. Galland, L. Toupet, E.L. Grogneq, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3777–3786.

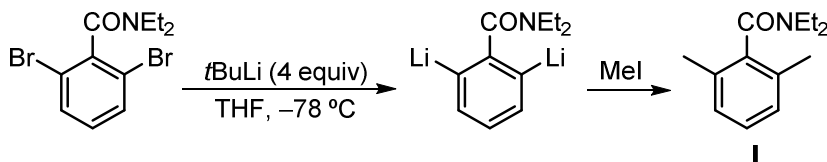


Esquema A.4

A.3.3 Intercambio halógeno-litio

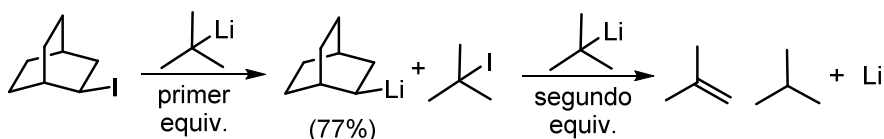
Los organolíticos también pueden formarse mediante una reacción conocida como intercambio halógeno-metal, que consiste en el intercambio de un átomo de halógeno con uno de litio entre un halogenuro y un organolítico.¹⁶ Es un proceso reversible en el que se favorece la formación del compuesto litiado menos básico y, por tanto, más estable.

Mediante estas reacciones de intercambio Hal-Li se preparan, principalmente, derivados de aril- y alquenil-litio y, en casos particulares, alquil-litio. La reacción es muy rápida a bajas temperaturas y en disolventes etéreos, siendo el orden de reactividad de los halógenos $I > Br \gg Cl \gg F$. Así, por ejemplo, la reacción de la 2,6-dibromo-*N,N*-dietilbenzamida con *t*BuLi y adición de MeI conduce a la formación del producto **I** (Esquema A.5).¹⁷



Esquema A.5

Los reactivos organolíticos empleados habitualmente en estas reacciones son *n*BuLi o *t*BuLi (2 equivalentes). En este último caso no existe posibilidad de equilibrio ya que el segundo equivalente de *t*BuLi provoca la eliminación de HX- del *t*BuX, generado tras el intercambio, formándose 2-metilpropano y 2-metilpropeno (Esquema A.6).



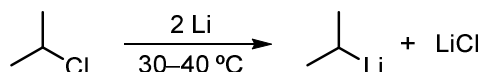
Esquema A.6

¹⁶ Ver referencia 10(a) p. 112-125.

¹⁷ R.J. Mills, R.F. Horvath, M.P. Sibi, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1145-1148.

A.3.4 Litiación reductora¹⁸

Los organolíticos más sencillos, particularmente los que están disponibles comercialmente, se preparan por litiación reductora de halogenuros de alquilo con litio metal (Esquema A.7).

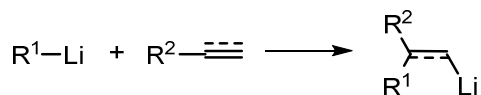


Esquema A.7

Estas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente o superiores. El principal problema es que los organolíticos formados pueden atacar a los sustratos de partida, dando lugar a productos de acoplamiento tipo Wurtz. Este proceso es más rápido con yoduros y bromuros, por lo que los mejores sustratos para la litiación reductora son los cloruros de alquilo. La litiación reductora es complementaria a la desprotonación como método para la síntesis de compuestos organolíticos, siendo más rápida para los alquil-litio y más lenta para los aril-litio.

A.3.5 Carbolitiación¹⁹

Las reacciones de carbolitiación son aquellas que resultan de la adición de un organolítico a un enlace π C-C de un alqueno o alquino no activado para la formación de un nuevo compuesto organolítico en el que se han generado dos nuevos enlaces: C-C y C-Li (Esquema A.8).



Esquema A.8

Para evitar un proceso competitivo de polimerización, dado que el producto de la reacción es un nuevo compuesto organolítico, es necesario que este sea menos reactivo que el organolítico de partida empleado. En ocasiones, estas reacciones también pueden tener lugar sobre alquinos, aunque hay que tener en cuenta que la reacción de desprotonación de la posición propargílica puede competir con la carbolitiación.

¹⁸ Ver referencia 10(a), p. 149–154.

¹⁹ Ver referencia 10(a), p. 273–280.

B. REACCIONES DE *orto*-METALACIÓN DIRIGIDA

Las reacciones de *orto*-metalación dirigida (DoM) son aquellas que resultan de la desprotonación de compuestos aromáticos sustituidos mediante la utilización de un compuesto organometálico. Desde el trabajo pionero de Gilman y Wittig,²⁰ las reacciones de *orto*-metalación dirigida han sido ampliamente utilizadas como método eficiente para la funcionalización regioselectiva de compuestos aromáticos.²¹

Estas reacciones están favorecidas por la presencia de ciertos grupos funcionales denominados grupos directores (DMG). Los reactivos que han sido empleados tradicionalmente para llevar a cabo este proceso de desprotonación son bases fuertes, tales como alquil-litios o dialquilamidos de litio, empleándose para la preparación de moléculas orgánicas complejas.

B.1. REACCIONES DE *orto*-LITIACIÓN

En los años 1939–1940, Gilman y Wittig introdujeron el término “*orto*-litiación” al descubrir que el anisol era desprotonado en posición *orto* al grupo metoxilo por tratamiento con *n*BuLi. Este tipo de reacciones constituyen un método alternativo a la sustitución electrofílica aromática clásica, permitiendo la obtención de anillos aromáticos sustituidos regioespecíficamente.²²

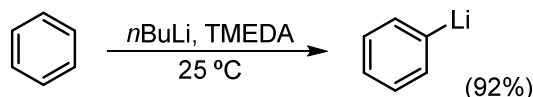
Las reacciones de *o*-litiación permiten obtener compuestos organolíticos mediante la desprotonación de anillos aromáticos sustituidos al tratarlos con otro reactivo organolítico, generalmente *n*, *s*, ó *t*BuLi o, en anillos aromáticos con una mayor deficiencia electrónica, diisopropilamido de litio (LDA) u otros amidos similares. En ocasiones se requiere la adición de un agente coordinante externo. Así, la reacción del benceno con *n*BuLi en hexano es termodinámicamente favorable, pero cinéticamente lenta debido al estado de agregación que presenta el *n*BuLi en disolución. Por ello, es necesario la adición

²⁰ (a) H. Gilman, R.L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112. (b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197–1218.

²¹ a) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312. b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *40*, 1094–1211.

²² Ver referencia 7, p. 497–502.

de TMEDA o THF, que rompen los agregados de *n*BuLi aumentando su reactividad y favoreciendo así la reacción de litiación (Esquema B.1).²³



Esquema B.1

Sin embargo, cuando el compuesto aromático se encuentra sustituido por heteroátomos o grupos funcionales capaces de interactuar con el reactivo organolítico, los denominados grupos directores (DMG), la metalación en la posición *orto* al sustituyente se ve favorecida.

B.2. CLASES DE GRUPOS DIRECTORES

En 1990 Snieckus dividió los grupos directores más comunes para llevar a cabo reacciones de *orto*-litiación en diferentes clases, de acuerdo a su habilidad para dirigir la metalación y a sus aplicaciones en síntesis. Así, los grupos directores se pueden clasificar según la secuencia mostrada en la Figura B.1, donde se especifican las condiciones requeridas por cada grupo funcional para llevar a cabo dicha reacción.²⁴

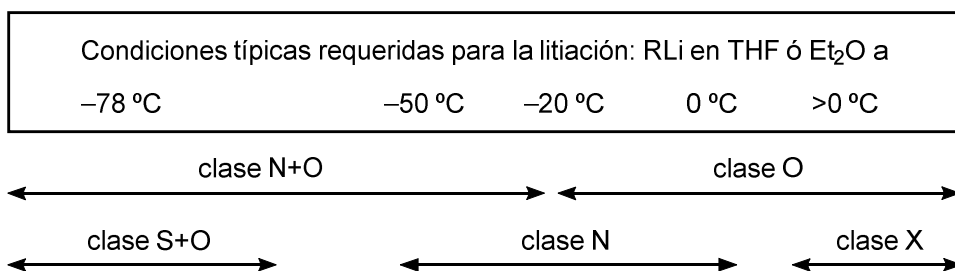


Figura B.1

La clase *N+O* comprende aquellas funciones carbonadas que contienen nitrógeno y oxígeno, como amidas secundarias y terciarias, carbamatos y oxazolinas. Son los grupos más eficaces para dirigir la *orto*-litiación debido a su naturaleza anfótera: todos ellos contienen un heteroátomo básico que favorece la coordinación al reactivo organolítico y, además, muchos son grupos electrón-

²³ Ver referencia 10(a), p. 28–33.

²⁴ Ver referencia 10(a), p. 34–41.

atractores que incrementan la acidez de los protones del anillo. Por otro lado, son grupos funcionales susceptibles de posteriores transformaciones, lo que favorece sus posibilidades sintéticas.

Las sulfonas y sulfonamidas, pertenecientes a la clase *S+O*, también son potentes grupos directores y, aunque en ocasiones son susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico sobre el anillo aromático, no experimentan ataques electrofílicos sobre el átomo de azufre. Estos grupos directores son menos útiles dado que sus aplicaciones sintéticas son más limitadas, al tratarse de grupos más robustos que difícilmente experimentan transformaciones posteriores.

Menos poderosos en cuanto a la capacidad de dirección, pero de alto valor sintético, son los grupos funcionales que contiene solo oxígeno, clase *O* (éteres, acetales, carboxilatos, ...) o solo nitrógeno, clase *N* (aminas, iminas, nitrilos, ...). Generalmente, estos grupos dirigen la litiación más lentamente y requieren temperaturas más altas, pero tienen la ventaja de que no pueden ser atacados por el reactivo organolítico.

Los halógenos, clase *X*, están adquiriendo cada vez mayor relevancia a la hora de ser empleados como grupos directores y, más concretamente, para la litiación de anillos heteroaromáticos. Los halógenos dirigen la metalación solo por un efecto inductivo y acidificante, funcionando mejor en aquellos casos en los que existan factores adicionales que favorezcan la desprotonación. Además, los halógenos son susceptibles al ataque de organolíticos y los haloarenos *orto*-litiados pueden evolucionar mediante eliminación para generar arinos, por lo que las condiciones de reacción deben ser controladas exquisitamente, empleándose como agente más habitual de litiación la LDA.

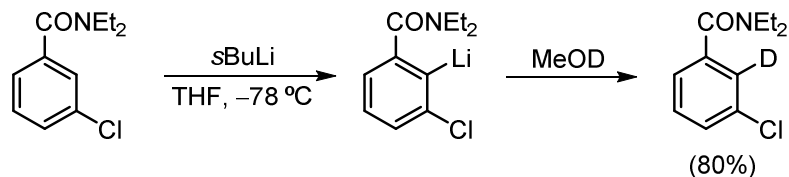
Dentro de la clase *N+O* se encuentra el grupo funcional empleado para dirigir las reacciones de *orto*-litiación estudiadas en la presente Tesis Doctoral: los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo. Snieckus y Sibi fueron los primeros en describir la reacción de *orto*-litiación dirigida en carbamatos de *O*-arilo, siendo los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo los que permiten controlar la reacción de *o*-litiación con más facilidad.²⁵

Como se ha descrito anteriormente, cuando un compuesto aromático que contiene un grupo director experimenta una reacción de litiación, esta ocurre con preferencia en la posición *orto* a dicho grupo. En el caso que el compuesto

²⁵ M.P. Sibi, V. Sieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935–1937.

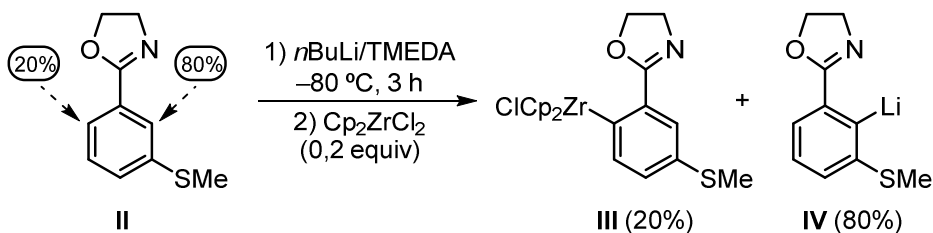
aromático presente más de un grupo director pueden tener lugar dos situaciones diferentes.

La primera es aquella en la que los dos sustituyentes dirigen la reacción de *orto*-litiación sobre la misma posición (efecto cooperativo). Esta situación ocurre en la metalación de la *N,N*-dietil-3-clorobenzamida con *s*BuLi, donde la desprotonación tiene lugar en la posición *orto* común a los dos grupos directores (Esquema B.2).²⁶



Esquema B.2

En sustratos asimétricos también es habitual que la metalación no tenga lugar sobre una única posición del anillo aromático a pesar del efecto cooperativo, ya que los efectos estéricos juegan en contra de la posición *orto* a ambos grupos. En estos casos, se originan mezclas de regioisómeros, cuya formación, lógicamente, dificulta las aplicaciones sintéticas posteriores. Para solventar este problema de regioselectividad, el grupo de Knochel²⁷ ha descrito recientemente un método, empleando Cp_2ZrCl_2 , que permite una transmetalación completamente regioselectiva del organolítico menos impedido estéricamente. Así, la litiación de la oxazolina **II** con *s*BuLi y TMEDA produce una mezcla de regioisómeros 2- y 6-litiados. La posterior adición del complejo de Zr permite obtener la especie de circonio **III** (menos impedida) dejando intacto el areno litiado **IV** (Esquema B.3).



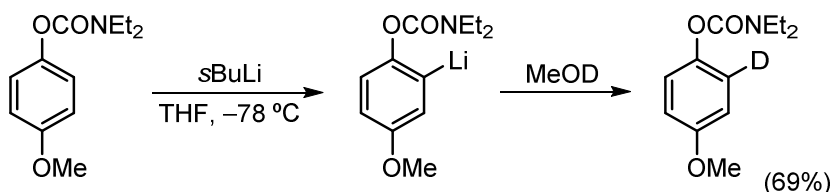
Esquema B.3

La segunda situación posible tiene lugar cuando los dos sustituyentes del compuesto aromático favorecen la *orto*-metalación en distintas posiciones. En

²⁶ P. Beak, R.A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34–46.

²⁷ A.C. Micó, S.A. Herbert, T. León, T. Bein, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 401–404.

este caso, la desprotonación suele tener lugar en la posición adyacente al grupo director más potente. Así, en la metalación del *N,N*-dietilcarbamato de 4-metoxifenilo, la desprotonación se produce regioselectivamente en la posición *orto* al carbamato (Esquema B.4).²⁸



Esquema B.4

La reacción de *orto*-litiación consta de dos etapas: coordinación del agregado (RLi)_n al heteroátomo que contiene el grupo director y desprotonación en la posición *orto*- a dicho grupo director. La regioselectividad y la velocidad de reacción con la que se produce la litiación son controladas por la coordinación entre el organolítico y el heteroátomo, así como por la acidez del protón a abstraer. Los mejores grupos directores se coordinan de forma eficaz al átomo de litio y aumentan la acidez del protón en *orto*- favoreciendo su abstracción. Atendiendo a esto último, se pueden clasificar los DMGs en tres grupos según su influencia en la reacción de *orto*-litiación.

B.2.1 Grupos con influencia coordinativa

Son sustituyentes que proporcionan un punto de coordinación al alquil-litio, favoreciendo la aproximación del compuesto organolítico al protón en *orto* al sustituyente y facilitando la desprotonación de esta posición. Es el caso, por ejemplo, de la *N,N*-dimetilbencilamina, cuyos protones no son más ácidos que los del benceno, pero es desprotonada más rápidamente que este, y regioselectivamente en la posición 2 (la más cercana al grupo director), por reacción con *n*BuLi en condiciones relativamente suaves (ver Esquema A.3).²⁹

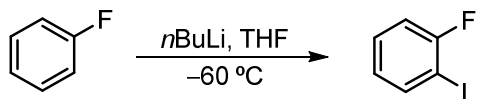
B.2.2 Grupos con influencia inductiva

Son aquellos sustituyentes que presentan un efecto inductivo electrón-atractor, aumentando la acidez de los hidrógenos en posición *orto*. Este es el único factor que explica la litiación dirigida que tiene lugar en sustratos en los que la coordinación al heteroátomo es electrónica o geoméricamente imposible, como

²⁸ Ver referencia 25.

²⁹ a) Ver referencia 12. b) D.E. Applequist, D.F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 743–746.

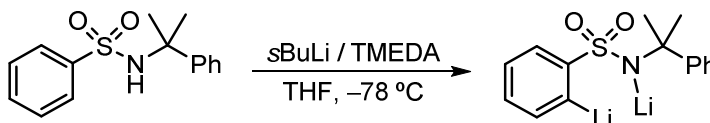
es el caso del fluorobenceno que experimenta *orto*-litiación por reacción con *n*BuLi en THF a temperaturas inferiores a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema B.5).³⁰



Esquema B.4

B.2.3 Grupos con influencia coordinativa e inductiva

Sustituyentes que ejercen simultáneamente ambos efectos. Son los sustituyentes con mayor capacidad para dirigir la litiación en posición *orto* y tienen una mezcla de propiedades básicas, necesarias para una buena coordinación al átomo de litio, y de propiedades ácidas, requeridas para una desprotonación rápida y eficiente. Dentro de estos sustituyentes se encuentran el grupo carbamato o las sulfonamidas (Esquema B.6).³¹



Esquema B.5

³⁰ a) H. Gilman, T. S. Soddy, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1715. b) F. Mongis, A. Tognini, F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1749–1758.

³¹ a) B. Chauder, L. Green, V. Snieckus, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 8, 1521–1522. b) J. Blanchet, T. Macklin, P. Ang, C. Metallinos, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3199–3203.

C. REACCIONES DE LITIACIÓN EN *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO

Dentro de los grupos directores para fenoles,³² el grupo *N,N*-dietilcarbamato (OCONEt₂) se ha consolidado durante los últimos años como el más potente y con mayores aplicaciones para la preparación de moléculas complejas, únicamente desafiado en cuanto a su fortaleza como DMG por el grupo OP(O)(NR₂)₂.³³ Además de en procesos de *orto*-litiación, este grupo también participa en otros procesos tales como metalaciones remotas dirigidas o reacciones de acoplamiento cruzado. En este apartado se mostrarán de forma resumida, algunas de las reacciones en las que el grupo carbamato actúa como grupo director en procesos de *orto*-litiación.

C.1. *DoM* Y REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

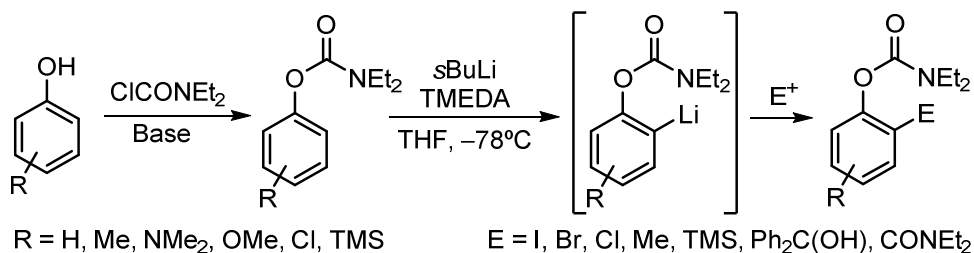
Snieckus y Sibi fueron los primeros en describir la reacción de *orto*-metalación dirigida en carbamatos de *O*-arilo.³⁴ Así, los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo, obtenidos a partir del correspondiente fenol por tratamiento con cloruro de dietilcarbamato, reaccionan con un organolítico, tal como *s*BuLi en presencia de TMEDA, generando un carbamato de *O*-arilo *o*-litiado. Su posterior reacción con diferentes reactivos electrofílicos, permite la introducción de una gran variedad de sustituyentes en el anillo aromático (Esquema C.1). Esta reactividad es compatible con la presencia de otros grupos funcionales en el anillo. Entre los grupos funcionales que se pueden introducir en *orto* al carbamato destacan: halógenos I, Br ó Cl (por reacción con yodo, 1,2-dibromoetano o percloroetano, respectivamente), grupos alquilo (por reacción con agentes alquilantes), grupos hidroxialquilo o carbamoilo (por reacción con aldehídos, cetonas o cloruros de carbamoilo) y grupos trimetilsililo (por reacción con TMSCl).³⁵

³² (a) R. Stern, J. English, H.G. Cassidy, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5797–5800. (b) G.H. Posner, K.A. Canella, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2571–2573. (c) M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, M. Tsukazaki, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2564–2566. (d) S. Sengupta, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4267–4270. (e) M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, T. Hori, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2637–2643. (f) B. Zacharie, G. Attardo, N. Barriault, C. Penney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 2925–2929.

³³ M. Alessi, J.J. Patel, K. Zumbansen, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2147–2151.

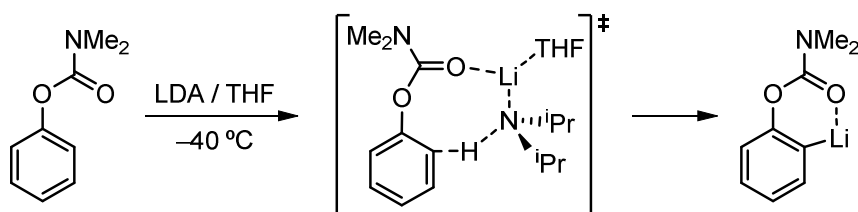
³⁴ (a) Ver referencia 24. (b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.

³⁵ M.A. Jalil Miah, M.P. Sibi, S. Chattopadhyay, O.B. FAMILONI, V. Snieckus, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 440–446.



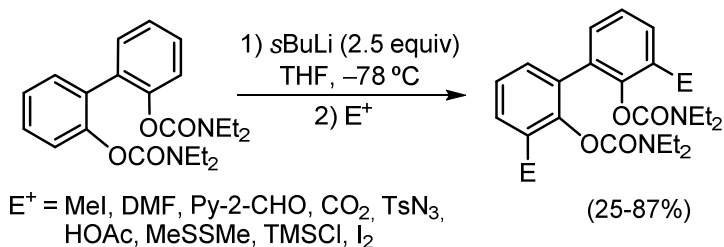
Esquema C.1

Los estudios de Collum sobre la velocidad de la *ortho*-litiación revelaron que la metalación transcurre a través de un estado de transición basado en monómeros monosolvatados (Esquema C.2).³⁶



Esquema C.2

La posibilidad de introducir electrófilos a la carta en posición *ortho* al grupo carbamato hace que esta estrategia tenga un enorme potencial sintético, pudiéndose preparar diferentes compuestos orgánicos de difícil acceso por otras metodologías. Una de las muchas aplicaciones de esta estrategia sintética es la preparación de compuestos biarílicos polifuncionalizados, que publicó el grupo de Snieckus en el año 94. Partiendo del derivado de 2,2'-dihidroxibifenilo que posee un grupo carbamato en cada uno de sus anillos y, tras una doble *ortho*-litiación y adición de un reactivo electrofílico, se obtuvieron los correspondientes bifenilos tetrafuncionalizados (Esquema C.3).³⁷

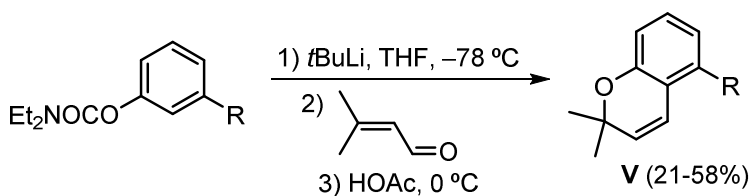


Esquema C.3

³⁶ K.J. Singh, D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13753–13762.

³⁷ A.S. Parsons, J.M. García, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7537–7540.

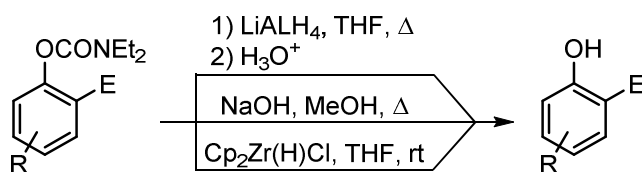
También se ha descrito una metodología para la obtención de 2*H*-1-benzopiranos-2,2-disustituidos **V** a partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo usando un proceso de *orto*-litiación seguido de reacción con crotonaldehído y una posterior ciclación intramolecular en medio ácido (Esquema C.4).³⁸



Esquema C.4

C.1.1 Desprotección del grupo carbamato

El potencial de este grupo se debe en parte a que es posible llevar a cabo su desprotección para la obtención de los correspondientes fenoles.³⁹ Así, los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo se pueden hidrolizar bajo condiciones básicas. En ausencia de otros grupos sensibles, también puede emplearse LiAlH₄ para la reducción del grupo carbamato, que seguida de tratamiento ácido libera al fenol. Condiciones más suaves se pueden conseguir empleando hidróxido sódico en metanol a reflujo.⁴⁰ También se ha descrito un método general para la reducción de carbamatos de *O*-arilo a los correspondientes fenoles empleando el reactivo de Schwartz. En base a la coordinación del Zr a grupos que poseen heteroátomos con algún par de electrones libre, los carbamatos son susceptibles de ser reducidos por este reactivo (Esquema C.5).⁴¹



Esquema C.5

La obtención de los fenoles a partir de carbamatos de *O*-arilo no se limita únicamente a los *N,N*-dietilcarbamatos. De hecho, algunos carbamatos que

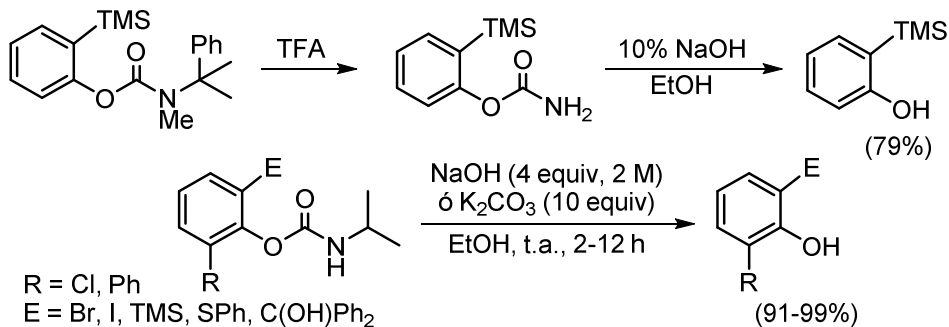
³⁸ B.A. Chauder, A.V. Kalinin, V. Snieckus, *Synthesis* **2001**, 140–144.

³⁹ (a) S. Mabic, L. Vaysse, C. Benezra, J.-P. Lepoittevin, *Synthesis* **1999**, 1127–1134. (b) M. Kauch, V. Snieckus, D. Hoppe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7149–7158. (c) M. Kauch, H. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1575–1577. (d) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1578–1590.

⁴⁰ Ver referencia 20(b)

⁴¹ J. Morin, Y. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4102–4105.

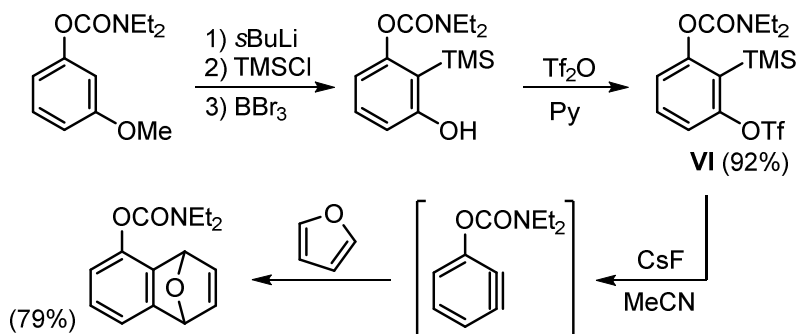
presentan otro modelo de sustitución sobre el átomo de nitrógeno resultan más fáciles de desproteger. Así, en condiciones básicas suaves se pueden liberar los fenoles a partir de los *N*-cumil-*N*-metilcarbamatos⁴² de *O*-arilo o de los *N*-isopropil carbamatos de *O*-arilo⁴³ (Esquema C.6).



Esquema C.6

C.1.2 Generación de arinos

Considerando que los triflatos de arilo que contienen un grupo trimetilsililo en posición *orto* son precursores de arinos al reaccionar con una fuente de fluoruro,⁴⁴ se han aprovechado las reacciones de *o*-metalación de carbamatos de *O*-arilo para generar precursores de arinos tales como VI, el cual en presencia de dienófilos permite obtener el producto resultante de una cicloadición con furano con buenos rendimientos (Esquema C.7).⁴⁵



Esquema C.7

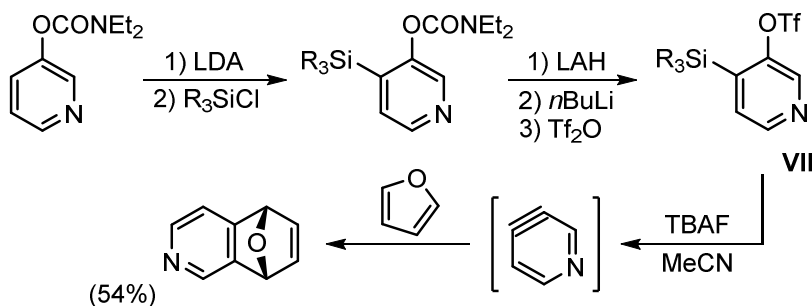
⁴² C. Metallinos, S. Nerdinger, V. Snieckus, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1183–1186.

⁴³ M. Kauch, D. Hoppe, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1736–1746.

⁴⁴ Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211–1214.

⁴⁵ K. Shankaran, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2827–2830.

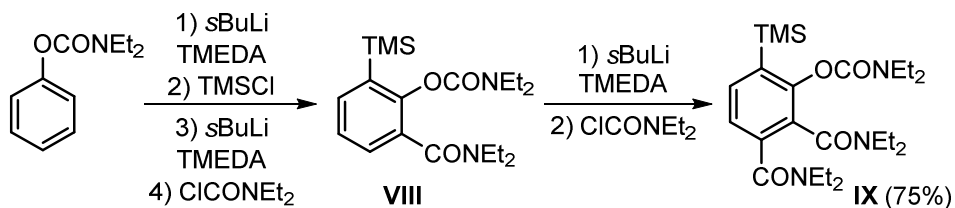
También Snieckus ha preparado triflatos de 4-trialquilsilil-3-piridilo **VII**, por metalación / sililación del correspondiente carbamato de *O*-piridilo y una posterior transformación del carbamato en el triflato correspondiente. El tratamiento de **VII** con fluoruro genera un intermedio heteroarínico que es susceptible de ser atrapado por dienos, tales como furano (Esquema C.8).⁴⁶



Esquema C.8

C.2. PROCESOS DE *orto*-LITIACIÓN ITERATIVOS

Los procesos de *orto*-litiación dirigida de forma iterativa, aunque no han sido estudiados exhaustivamente, muestran un gran potencial para acceder de forma rápida a diferentes compuestos aromáticos polisustituídos. Este concepto implica la introducción secuencial de electrófilos los cuales, a su vez, sirven de grupos *orto*-directores para la siguiente metalación. Las reacciones de *orto*-litiación tienen lugar de forma sucesiva en distintas posiciones alrededor del anillo. Así, la secuencia metalación / sililación y metalación / carbamoilación conduce a un derivado bencénico trisustituído **VIII**. Este experimenta una nueva reacción de metalación / carbamoilación para generar el derivado tetrasustituído **IX** (Esquema C.9).⁴⁷

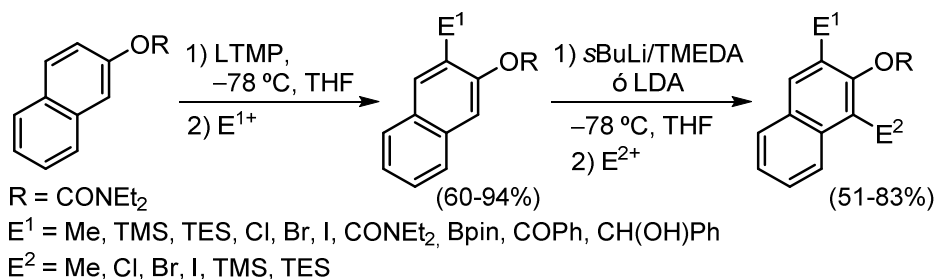


Esquema C.9

⁴⁶ H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701–730.

⁴⁷ Ver referencia 34 (b).

Por otro lado, Snieckus también ha estudiado la regioselectividad de la *o*-litiación en carbamatos de *O*-2-naftilo. Estos sustratos son capaces de dirigir la litiación de forma selectiva en dos posiciones *orto* diferentes. Así, una primera adición de LTMP seguida de un reactivo electrofílico permite la introducción regioselectiva de un sustituyente en posición C-3. A continuación, de forma iterativa, una segunda *orto*-litiación mediada por sBuLi/TMEDA ó LDA, seguida de la adición de un segundo reactivo electrofílico, permite la introducción de una nueva funcionalización en posición C-1. De esta forma es posible preparar regioselectivamente derivados de naftalenos 2,3-di y 1,2,3-trisustituídos (Esquema C.10).⁴⁸



Esquema C.10

C.3. BAILE DEL HALÓGENO

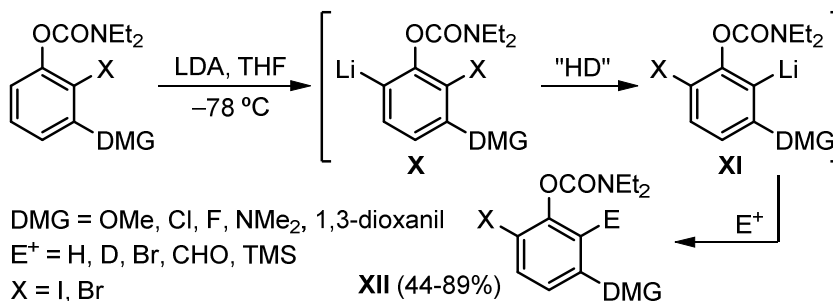
El baile o intercambio de halógeno (“*Halogen Dance*” o “*HD*”) es un reagrupamiento en el cual, un átomo de litio que se encuentra en un anillo aromático, induce la migración de un átomo de halógeno a dicha posición produciéndose un intercambio Hal–Li. Es conocido que algunos bromuros o yoduros de arilo pueden experimentar este reagrupamiento tras una metalación inicial con amiduros alcalinos.⁴⁹

El grupo de Snieckus ha estudiado la preparación de carbamatos de *O*-arilo tetrasustituídos mediante esta estrategia del “baile del halógeno” que, junto con el reagrupamiento *orto*-Fries, ha permitido el desarrollo de rutas sintéticas y regioespecíficas para la obtención de carbamatos de *O*-arilo 2,3,6-

⁴⁸ K. Groom, S. M. S. Hussain, J. Morin, C. Nilewski, T. Rantanen, V. Sieckus, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2378–2381.

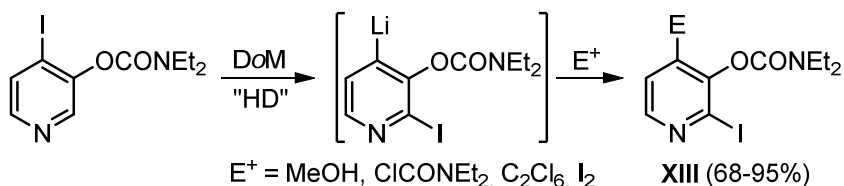
⁴⁹ (a) M. Schnürch, M. Spina, A.F. Khan, M.D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046–1057. (b) Y. Hayashi, K. Okano, A. Mori, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 958–961. (c) D. Mari, N. Miyagawa, K. Okano, A. Mori, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14126–14137.

trifuncionalizados. Así, una reacción de *o*-litiación con LDA sobre el carbamato 2,3-disustituido inicial da lugar a la formación de una especie *o*-litiada **X**, la cual evoluciona a otra termodinámicamente más estable **XI** a través del *HD*. Posteriormente, la adición de un reactivo electrofílico genera el carbamato de *O*-arilo tetrasustituido **XII** (Esquema C.11).⁵⁰



Esquema C.11

Esta reactividad también ha sido ensayada sobre sustratos de partida heteroaromáticos, como es el caso del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-yodo-3-piridilo, el cual, tras la secuencia de litiación y baile del halógeno, reacciona con un electrófilo resultando en la formación de las piridinas trifuncionalizadas **XIII** con buenos rendimientos (Esquema C.12).

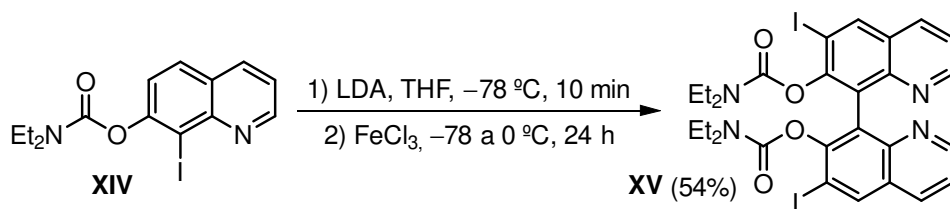


Esquema C.12

El baile del halógeno, en combinación con la dimerización oxidante de organolíticos, ha permitido al grupo de Blakemore desarrollar una estrategia para la síntesis de 7,7'-dihidroxi-8,8'-biquinolinas 6,6'-disustituidas. La *o*-litiación a baja temperatura del carbamato **XIV** seguida de un tratamiento con cloruro férrico da como resultado una reacción *tándem* de baile del halógeno / acoplamiento oxidante para generar la biquinolina **XV** con un rendimiento del 54% (Esquema C.12).⁵¹

⁵⁰ R. E. Miller, T. Rantanen, K. A. Ogilvie, U. Groth, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2010**, *10*, 2198–2201.

⁵¹ P.R. Blakemore, C. Kilner, S.D. Milicevic, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 373–376.



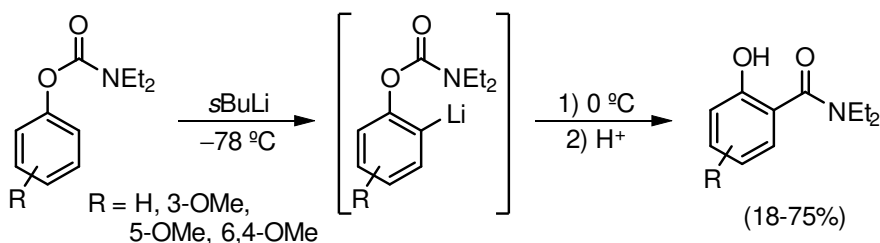
Esquema C.13

D. REAGRUPAMIENTOS DEL GRUPO CARBAMOÍLO

La litiación *orto*-dirigida de carbamatos y carbonatos aromáticos, en determinadas condiciones, provoca una migración del sustituyente del O a un átomo de C adyacente o cercano. Esta reacción, que da como resultado la formación de compuestos *orto*-hidroxicarbonílicos, se conoce generalmente como transposición aniónica de Fries, o Snieckus-Fries, y se describe en términos del grupo migratorio como un desplazamiento 1,3-O→C.⁵²

D.1. REAGRUPAMIENTO ANIÓNICO *orto*-FRIES: SNEECKUS-FRIES

En 1983, Snieckus describió el equivalente aniónico del reagrupamiento *orto*-Fries en los carbamatos de *O*-arilo.⁵³ La metalación con *s*BuLi de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la adición de un electrófilo a esta temperatura da como resultado la entrada de dicho electrófilo en la posición *orto* al grupo director (Apartado C.1). Sin embargo, si se deja evolucionar la mezcla de reacción hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin adicionar ningún electrófilo externo, lo que tiene lugar es la migración intramolecular del carbamoílo a través de un desplazamiento 1,3-O→C (Esquema D.1).



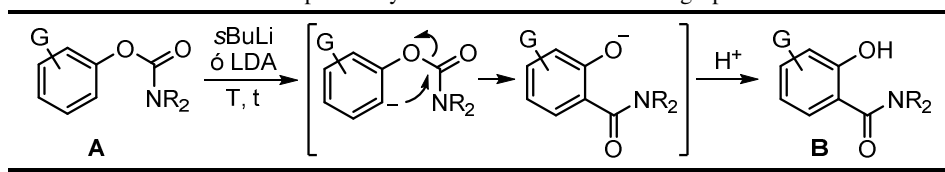
Esquema D.1

La velocidad del reagrupamiento aniónico *orto*-Fries depende de varios factores, siendo altamente sensible a la sustitución en el átomo de nitrógeno y a la temperatura, habiéndose demostrado que transcurre mediante un mecanismo intramolecular (Tabla D.1).⁵⁴

⁵² M. Korb, H. Lang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 2829–2882.

⁵³ (a) O. Middel, Z. Greff, N.J. Tayler, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 667–675. (b) Ver referencia 25.

⁵⁴ Ver referencia 34 (b).

Tabla D.1 Influencia de la temperatura y la sustitución del N en el reagrupamiento *orto*-Fries


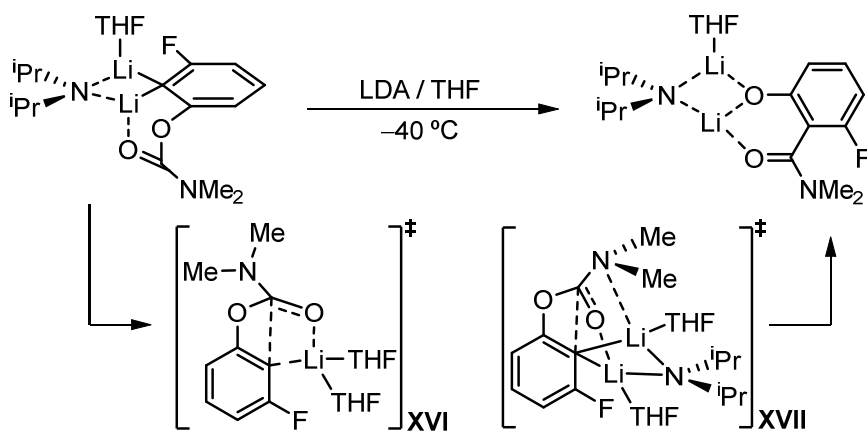
| R | T (°C) | t (min) | Proporción (A/B) | Rto (%) |
|----|--------|---------|------------------|---------|
| Et | -78 | 10-60 | 1/0 | 70 |
| Me | -78 | 45 | 0/1 | 75 |
| Me | -78 | 10 | 7/3 | 80 |
| Me | -95 | 10 | 1/0 | 90 |

Así, los *N,N*-dimetilcarbamatos de *O*-arilo son inestables a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una vez litiados, sufriendo rápidamente el reagrupamiento aniónico *orto*-Fries, mediante un mecanismo de transferencia del grupo carbamoilo. Sin embargo, en el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos es posible controlar este reagrupamiento, ya que el carbamato *orto*-litiado es estable a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, siendo al subir la temperatura cuando experimenta el reagrupamiento para generar la correspondiente salicilamida (2-hidroxibenzamida).

Los estudios espectroscópicos por IR realizados por Collum⁵⁵ revelaron que los sustituyentes en el anillo aromático apenas ejercen efecto en el reagrupamiento. En cambio, los sustituyentes del átomo de N tienen poca influencia sobre la *o*-litiación, pero muestran efectos muy marcados en el reagrupamiento, siendo más lento conforme más voluminosos sean estos sustituyentes. El reagrupamiento de Fries transcurre mediante un dímero mixto, un raro ejemplo de una reacción mixta basada en agregados cuidadosamente alineados, a través de los estados de transición **XVI** y **XVII** (Esquema D.2). Los estudios computacionales que emplean Me_2NLi y Me_2O como modelos para la LDA y el THF, respectivamente, avalan los intermedios propuestos. Los agregados mixtos introducen una gran complejidad a la hora de abordar los estudios mecanísticos. Snieckus ha demostrado que el empleo de un solo equiv de LDA hace que la metalación se detenga debido a la acumulación de agregados mixtos desencadenando la autoinhibición de la reacción. Por el contrario, el reagrupamiento aniónico de Fries es más rápido en ausencia de LDA. Por tanto,

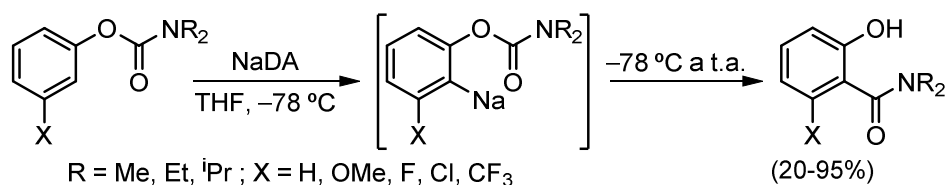
⁵⁵ Ver referencia 36.

en esta secuencia de dos pasos, el exceso de LDA promueve el primer paso y retarda el segundo.⁵⁶



Esquema D.2

La NaDA (diisopropilamido de sodio) es una base mucho más reactiva que la LDA y muestra una selectividad complementaria, aunque su empleo se ha visto limitado por su insolubilidad en hidrocarburos y su propensión a la descomposición en éteres, lo que dificulta su almacenaje en forma de disolución. La NaDA es capaz de inducir también el reagrupamiento de Snieckus-Fries en carbamatos de *O*-arilo, siendo la metalación más rápida que con LDA y pasando por un intermedio arilsodio que ha podido ser identificado (Esquema D.4).⁵⁷



Esquema D.3

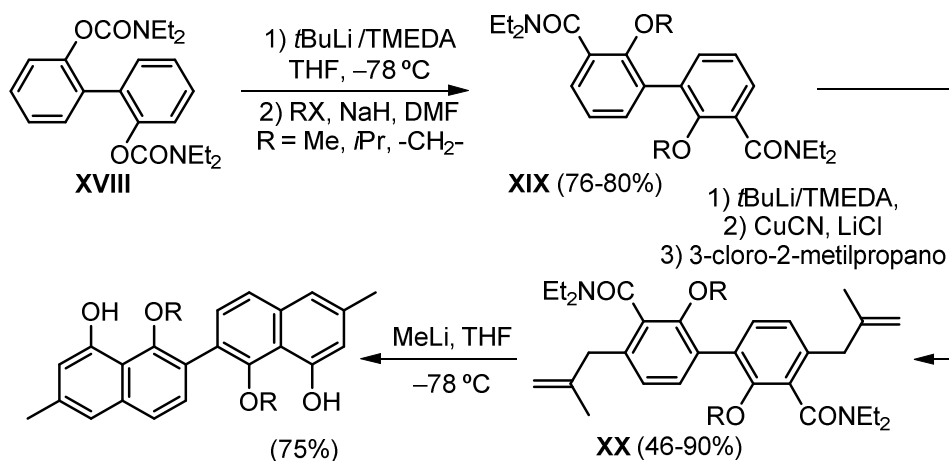
En ocasiones, el reagrupamiento intramolecular de Fries frustra los intentos de funcionalización selectiva en carbamatos de *O*-arilo. En este sentido, recientemente se ha desarrollado una técnica basada de microfluidos cuyo elemento central es un microreactor-chip, que ofrece un tiempo de reacción en el rango de submilisegundos incluso a temperaturas criogénicas. Esta técnica hace

⁵⁶ (a) Ver referencia 20 (b). (b) T. Nguyen, M.A. Wicki, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7816–7821.

⁵⁷ Y. Ma, R.A. Woltornist, R.F. Algera, D.B. Collum, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9051–9057.

que la funcionalización selectiva sea más rápida que el propio reagrupamiento de Fries, lo que ha permitido funcionalizar quimioselectivamente carbamatos de *O*-2-yodofenilo.⁵⁸

Las reacciones de *orto*-litiación, en combinación con el reagrupamiento de *orto*-Fries, han resultado de gran utilidad para la preparación de compuestos aromáticos polisustituídos de forma regioselectiva. Los carbamatos de *O*-arilo pueden experimentar un reagrupamiento de este tipo conduciendo a una amida, la cual ofrece nuevas posibilidades de funcionalización por litiación. En este contexto, a partir del bifenilo **XVIII**, tras una secuencia de doble *o*-litiación / reagrupamiento de Fries y protección de los grupos OH, se obtiene la amida **XIX**. Una nueva doble *o*-litiación, en esta ocasión dirigida por los grupos amida, transmetalación con CuCN/LiCl y adición de 3-cloro-2-metilpropeno, conduce a la formación del compuesto **XX**. Finalmente, una ciclación inducida por MeLi permite obtener el producto final (Esquema D.4).⁵⁹



Esquema D.4

Otro ejemplo muy reciente, que demuestra la utilidad sintética de los reagrupamientos de tipo Snieckus-Fries, consiste en el acceso directo a las chalconas **XXIII**⁶⁰ y a las *o*-hidroxicetonas **XXII**⁶¹ a partir de salicilamidas, las cuales pueden también generarse *in situ* mediante el reagrupamiento de los correspondientes carbamatos (Esquema D.5).

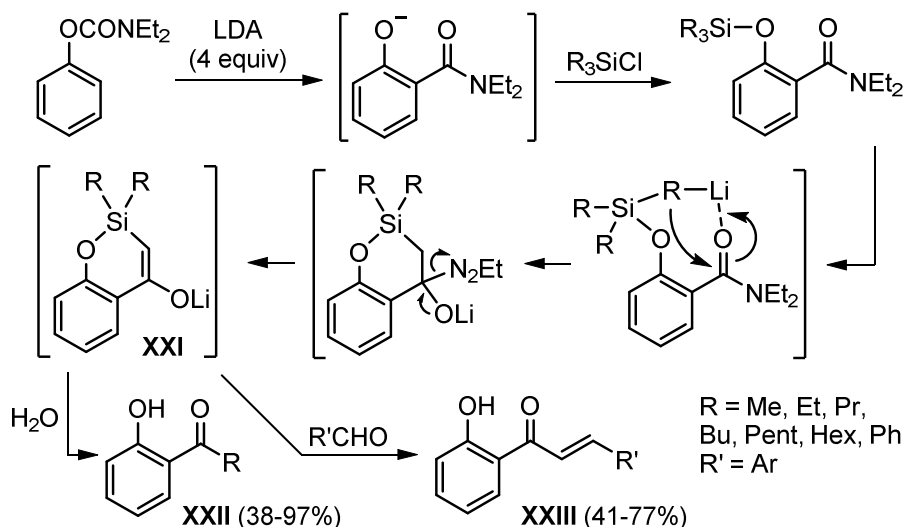
⁵⁸ (a) H. Kim, K.I. Min, K. Inoue, D.J. Im, D.-P. Kim, J.I. Yoshida, *Science*, **2016**, 352, 691–694.

(b) H. Kim, K. Inoue, J.I. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7863–7866.

⁵⁹ N. Thasana, S. Pisutjaroenpong, S. Ruchirawat, *Synlett* **2006**, 7, 1080–1084.

⁶⁰ S.N. Kumar, S.R. Bavikar, C.N.S.S. Kumar, A.F. Yú, R.-J. Chein, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5362–5366.

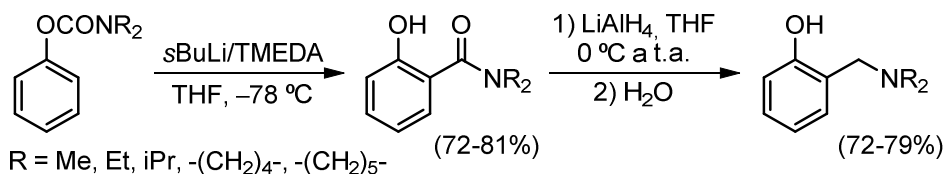
⁶¹ (a) C.-Y. Lin, R.-J. Chein, *Synlett* **2014**, 25, 2827–2830. (b) H.-J. Lo, C.-Y. Lin, M.-C. Tseng, R.-J. Chein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9026–9029.



Esquema D.5

La transformación mostrada implica que el carbamato de *O*-arilo inicial, en presencia de un cloruro de trialquilsilicio y exceso de LDA, experimenta una secuencia reagrupamiento aniónico de Fries / adición nucleofílica intramolecular del compuesto de Si, que tras el movimiento de electrones y expulsión del resto $-\text{NEt}_2$, genera el intermedio de tipo oxasilinolato **XXI**. La hidrólisis de este intermedio libera las *o*-hidroxicetonas **XXII**. Alternativamente, la adición de un aldehído sobre **XXI** da lugar a una condensación de Claisen-Schmidt obteniéndose así las correspondientes chalconas **XXIII**.

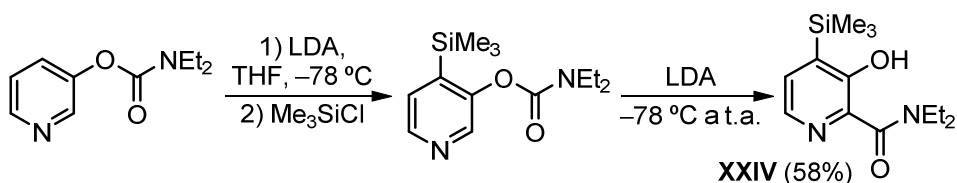
Por otra parte, a partir de carbamatos de *O*-arilo y, tras el reagrupamiento de Fries para obtener *o*-hidroxiamidas, estas pueden ser fácilmente reducidas accediéndose así a las aminas, formalmente resultantes de una reacción de Mannich de los fenoles de partida (Esquema D.6).⁶²



Esquema D.6

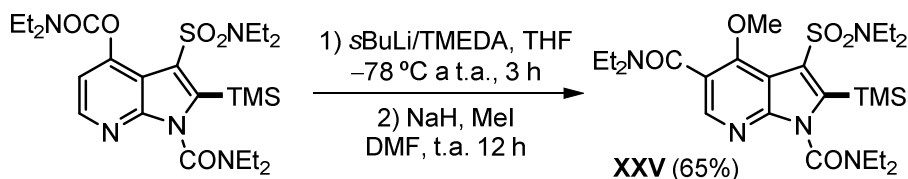
⁶² N. Assimomytis, Y. Sariyannis, G. Stavropoulos, P.G. Tsoungas, *Synlett* **2009**, 17, 2777–2782.

Además, este reagrupamiento aniónico también puede ocurrir en compuestos heteroaromáticos, tales como piridinas. Así, se ha descrito la síntesis de la 3-hidroxipiridina **XXIV** a partir de un carbamato de *O*-piridilo mediante dos *o*-litiaciones consecutivas (Esquema D.7).⁶³



Esquema D.7

Otro ejemplo es el llevado a cabo con el derivado de una pirrolopiridina sustituida con un grupo carbamato en posición C-4. En esta ocasión, se obtiene el compuesto **XXV** tras la migración del grupo carbamoilo y una posterior *O*-metilación (Esquema D.8).⁶⁴



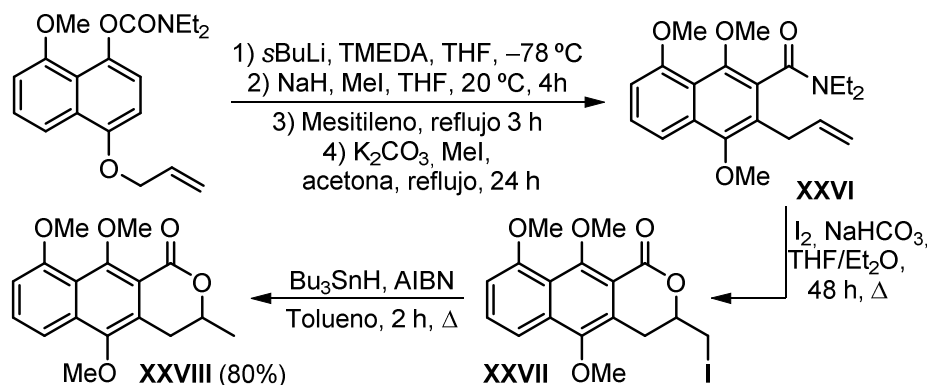
Esquema D.8

Recientemente, también ha sido descrito un método para la síntesis de derivados de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*g*]isocromen-1-onas. El derivado de trihidroxinaftaleno de partida experimenta dos reagrupamientos consecutivos: Snieckus-Fries / Claise. La amida **XXVI**, resultante de una *O*-metilación posterior, evoluciona mediante una yodolactonización, generando la lactona **XXVII**. Tras una deshalogenación con Bu₃SnH/AIBN se obtiene la metil-lactona **XXVIII**, precursora del *eleutherin*, un equivalente sintético del inhibidor de la topoisomerasa II (Esquema D.9).⁶⁵

⁶³ M. Tsukazaki, V. Snieckus, *Heterocycles* **1992**, *33*, 533–536.

⁶⁴ C. Schneider, E. David, A.A. Toutov, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2722–2726.

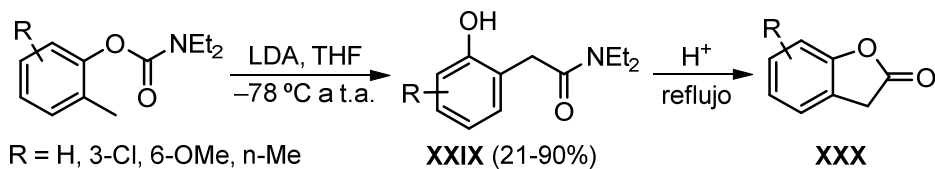
⁶⁵ L. J. Duffy, J. García-Torres, R. C. F. Jones, M. R. J. Elsegood, S. M. Allin, *Synlett* **2013**, *24*, 0185–0188.



Esquema D.9

D.2. REAGRUPAMIENTO SNEECKUS-FRIES HOMÓLOGO

Snieckus ha demostrado que la migración $\text{O} \rightarrow \text{C}$ puede extenderse de 1,3 a 1,4, proceso conocido como reagrupamiento aniónico de Fries homólogo. Inicialmente, observaron que al tratar con un organolítico el carbamato de *O*-2-etilfenilo se produce la litiación del anillo aromático y no la litiación lateral. Tras evolución hasta temperatura ambiente el organolítico resultante experimenta el reagrupamiento de Fries 1,3- $\text{O} \rightarrow \text{C}$. Sin embargo, partiendo del carbamato de *o*-tolilo como sustrato, su tratamiento con LDA resultó en la litiación selectiva del grupo metilo (litiación lateral). Un posterior calentamiento hasta temperatura ambiente indujo una migración 1,4- $\text{O} \rightarrow \text{C}$ generándose el compuesto **XXIX**, el cual, por tratamiento ácido, da lugar a las benzo[*b*]furan-2(3*H*)-onas **XXX** (Esquema D.10).⁶⁶

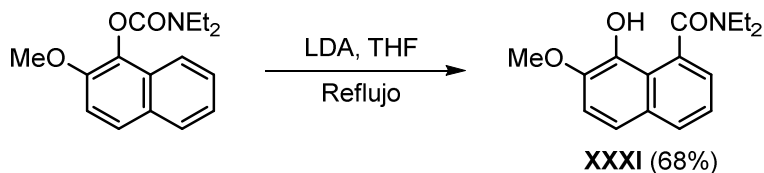


Esquema D.10

Otro ejemplo de esta reactividad es la que presenta el *N,N*-dietilcarbamto de *O*-2-metoxinaftilo en presencia de LDA, que sufre un reagrupamiento homólogo

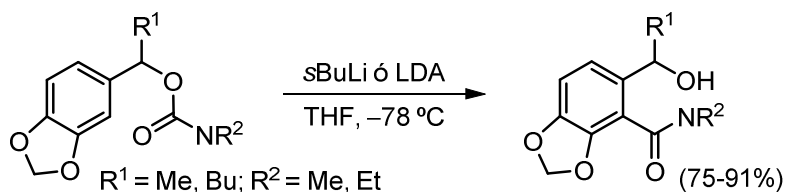
⁶⁶ A.V. Kalinin, M.A.J. Miah, S. Chattopadhyay, M. Tsukazaki, M. Wicki, T. Nguen, A.L. Coelho, M. Kerr, V. Snieckus, *Synlett* **1997**, 839–841.

de Snieckus-Fries para generar el nuevo derivado de naftaleno **XXXI** (Esquema D.11).⁶⁷



Esquema D.11

Un caso alternativo para la secuencia litiación / reagrupamiento homólogo es el descrito en carbamatos de *O*-bencilo los cuales, por tratamiento con LDA ó *s*BuLi, experimentan dos posibles migraciones O→C: 1,4- sobre la posición *orto* o 1,3- sobre la posición bencílica. En aquellos sustratos de partidas en los que la posición bencílica está estéricamente impedida por la presencia de un resto alquílico adicional, tiene lugar el reagrupamiento homólogo 1,4 del grupo carbamoilo de forma selectiva (Esquema D.12).⁶⁸



Esquema D.12

D.3. REAGRUPAMIENTO SNECKUS-FRIES REMOTO

En los carbamatos de *O*-arilo, cuando las posiciones *orto* están bloqueadas, el grupo director puede dirigir la litiación en otra posición más alejada aunque cercana espacialmente, lo que se conoce como litiación remota.⁶⁹ Los carbaniones así generados también son susceptibles de sufrir el reagrupamiento aniónico de Fries, lo que permite la síntesis de compuestos altamente funcionalizados difícilmente accesible mediante otras estrategias. El descubrimiento de esta reacción se basó en la lógica de que, mediante la protección previa de la posición *orto* tras una *o*-litiación inicial, la desprotonación remota del otro anillo se ve termodinámicamente favorecida por el efecto

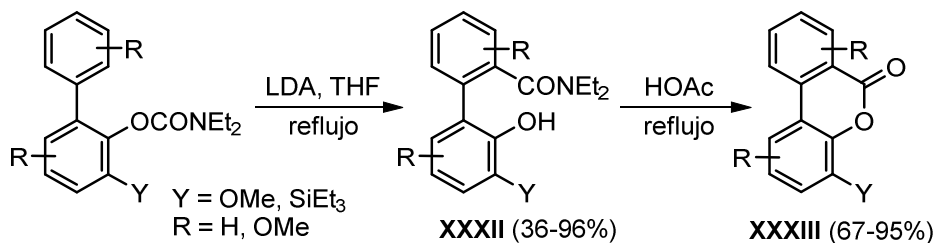
⁶⁷ Ver referencia 32 (b).

⁶⁸ P. Zhang, R.E. Gawley, *Org. Chem.* **1993**, 58, 3223–3224.

⁶⁹ D. Tilly, J. Magolan, J. Mortier, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3804–3820.

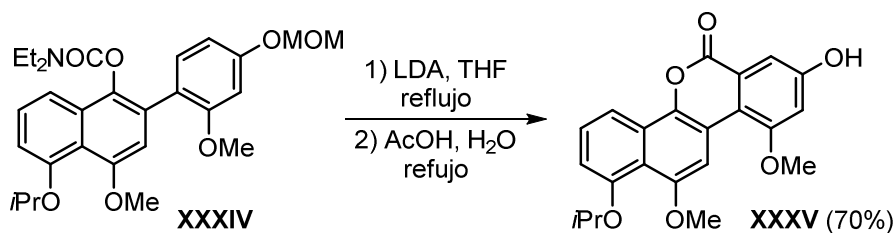
complejo de proximidad inducida (CIPE). Este concepto postula que la coordinación ácido-base puede identificar posiciones remotas débilmente ácidas para una posible desprotonación.⁷⁰

Snieckus amplió la distancia del reagrupamiento empleando carbamatos biarílicos, donde la transferencia del grupo carbamoilo es 1,5-. Así, la reacción con LDA de derivados de carbamatos de *O*-2-bifenilo protegidos en la posición C-3, induce, tras una litiación remota, la migración 1,5 del grupo carbamoilo para generar las bifenilamidas **XXXII**. Su posterior en medio ácido conduce a las correspondientes dibenzopirranonas **XXXIII** (Esquema D.13).⁷¹



Esquema D.13

Esta estrategia de metalación / reagrupamiento remoto también ha permitido preparar diferentes derivados de 6*H*-dibenzo[*c,h*]chromen-6-onas. El carbamato biarílico **XXXIV** experimenta, por tratamiento con LDA en THF a reflujo, una litiación remota, seguida de un reagrupamiento de Snieckus-Fries con migración del grupo carbamoilo. La posterior ciclación del intermedio formado en medio ácido conduce a la lactona **XXXV** (Esquema C.14).⁷²



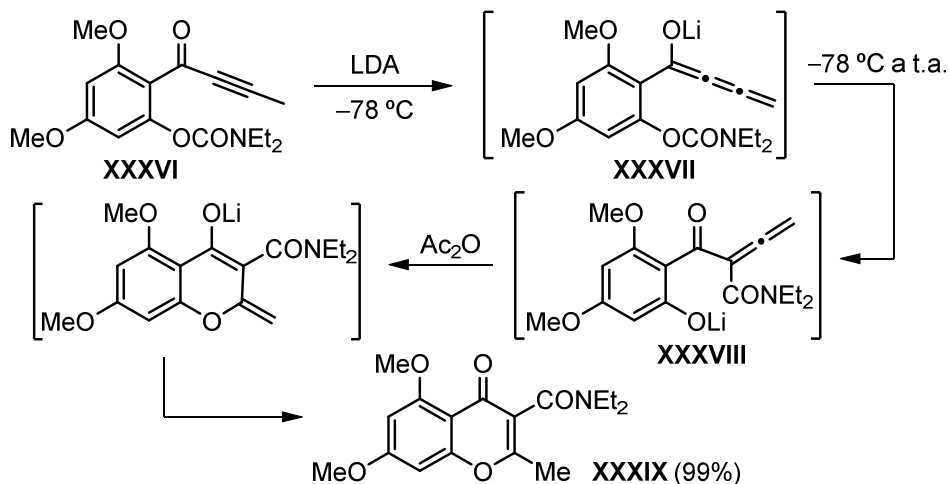
Esquema D.14

⁷⁰ M.C. Whisler, S. Macneil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.

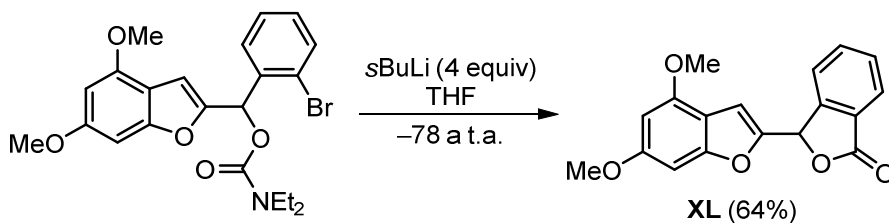
⁷¹ W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424–426.

⁷² (a) C.A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149–8152. (b) C.A. James, A.L. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094–4103. (c) C.A. James, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080–4093.

Del mismo modo, a partir del carbamato **XXXVI** y, mediante el reagrupamiento aniónico remoto mediado por LDA, se ha descrito la síntesis de de *4H*-cromen-4-onas con un rendimiento casi cuantitativo. Así, el tratamiento de dicho carbamato con LDA permite generar un cumulenolato intermedio **XXXVII** el cual, por calentamiento hasta temperatura ambiente promueve la transferencia del carbamoilo dando lugar al dienolato de litio **XXXVIII**. La adición de anhídrido acético deuterado permite obtener la *4H*-cromen-4-ona final **XXXIX**. El último paso de reacción (**XXXVIII** → **XXXIX**) transcurre mediante una adición de Michael intramolecular del fenolato a la buta-2,3-dienamida **XXXVIII**, seguida de una protonación final (Esquema D.15).⁷³



Un caso particular de este reagrupamiento tiene lugar en la síntesis de la ftalida **XL**, la cual se obtiene por un intercambio Br-Li inicial, en lugar de una litiación, y una posterior migración remota del grupo carbamoilo. Una ciclación final genera el producto **XL** (Esquema D.16).⁷⁴

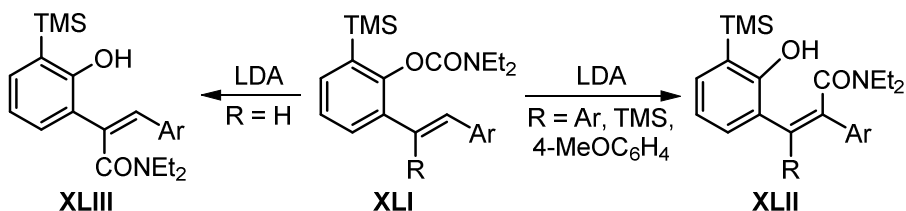


⁷³ T.K. Macklin, J. Pantelev, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2097–2101.

⁷⁴ G.B.C.A. Slana, M. Soares de Azevedo, R.A.C. Lopes, C.C. Lopes, J.N. Cardoso, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 1–4.

D.4. REAGRUPAMIENTO O→C α,β -VINÍLICO EN 2-(O-CARBAMOIL) ESTIRENOS

El grupo de Snieckus, con el objetivo de diseñar nuevas metodologías basadas en carbaniones para la síntesis de compuestos (hetero)aromáticos, describió un nuevo reagrupamiento regio y estereoselectivo del grupo carbamoilo de tipo 1,4- ó 1,5-O→C a partir de 2-O-carbamoilestilbenos, mediante su tratamiento con un exceso de LDA (Esquema D.17).⁷⁵



Esquema D.17

Así, protegida la posición *orto* del carbamato **XLI**, para evitar el reagrupamiento aniónico de Fries 1,3-O→C, puede tener lugar la migración a las posiciones α - ó β -vinílica en función de si la posición α está libre o no. Así, cuando la posición α -vinílica se encuentra sustituida con un grupo aromático o TMS, la litación se produce en la posición β , por lo que la consiguiente migración del grupo carbamoilo es 1,5-O→C β , obteniéndose así los derivados fenólicos **XLII**. En cambio, cuando la posición α -vinílica no está sustituida en el carbamato de partida (R=H la litación se produce de forma selectiva en esa posición accediéndose, tras la migración 1,4-O→C α , a los derivados **XLIII**.

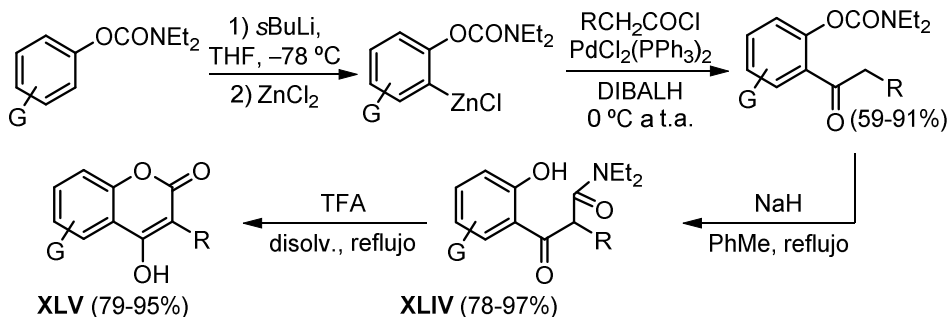
D.5. REAGRUPAMIENTO DE BAKER-VENKATARAMAN

En 1998 se publicó una nueva versión aniónica del reagrupamiento de Baker-Venkataraman que implicaba al grupo carbamoilo.⁷⁶ Este nuevo reagrupamiento tiene lugar en carbamatos de *O*-2-acilfenilo, los cuales se preparan a partir del correspondiente carbamato por una DoM seguida de transmetalación con Zn y acoplamiento de Negishi con un cloruro de ácido. A partir de este carbamato de *o*-acilfenilo, se puede inducir el equivalente aniónico del reagrupamiento de

⁷⁵ M.A. Reed, M.T. Chang, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2297–2300.

⁷⁶ (a) A.V. Kalinin, A.J. Silva, C.C. Lopes, R.S.C. Lopes, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4995–4998. (b) D. Ameen, T.J. Snape, *Synthesis* **2015**, 141–158.

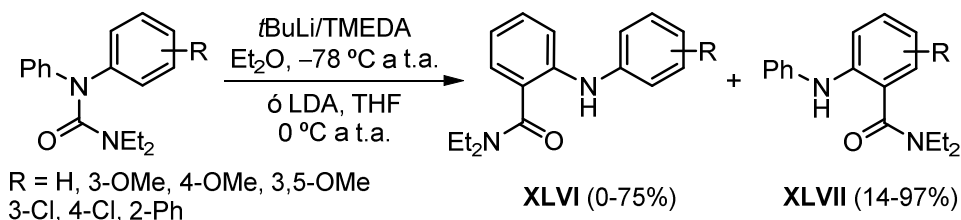
Baker-Venkataraman empleando NaH como base para obtener el derivado **XLIV** con altos rendimientos, el cual es precursor de la 4-hidroxycumarina **XLV** por reacción con TFA (Esquema D.18).



Esquema D.18

D.6. REAGRUPAMIENTO HETERO-FRIES

En bibliografía se encuentran descritos otros reagrupamientos de tipo hetero-Fries, donde la migración es 1,3-X→C (X = C o un heteroátomo diferente de O). Uno de los más estudiados ha sido el reagrupamiento 1,3-N→C del grupo carbamoilo en carbamatos de *N*-arilo, descrita por primera vez por Snieckus en 2006 y que permite obtener los derivados de amidas aromáticas **XLVI** y **XLVII** con una amina secundaria en *orto* (Esquema D.19).⁷⁷



Esquema D.19

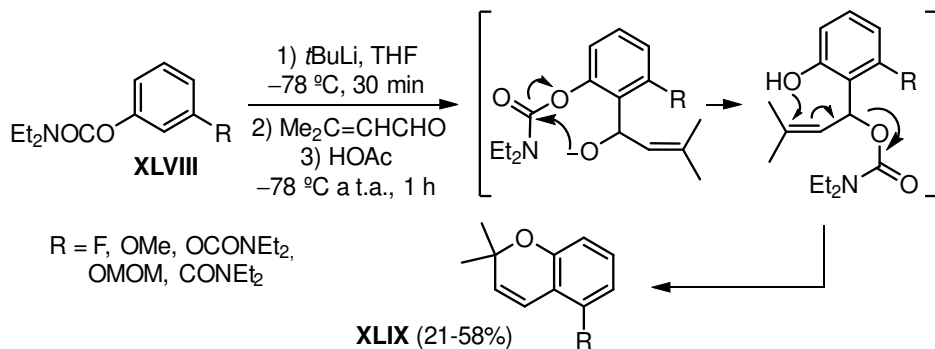
De igual modo, también se han descrito reagrupamientos de tipo 1,3-C→C⁷⁸ y 1,3-S→C⁷⁹ que involucran al grupo carbamoilo. Sin embargo, las migraciones

⁷⁷ (a) S.L. MacNeil, B.J. Wilson, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1133–1136. (b) Z. Zhao, A. Jaworski, I. Piel, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2617–2620. (c) R. Costil, H.J.A. Dale, N. Fey, G. Whitcombe, J.V. Matlock, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12533–12537.

⁷⁸ W. Wykypiel, J.-J. Lohmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1337–1346.

⁷⁹ S.M.W. Bennett, S.M. Brown, G. Conole, M.R. Dennis, P.K. Fraser, S. Radojevic, M. McPartlin, C.M. Topping, S. Woodward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3127–3132.

de grupos carbamoilo de tipo O→X (X ≠ C) están mucho menos desarrolladas y, únicamente, se han descrito algunos ejemplos que implican reagrupamientos 1,5-O→O. En el ejemplo del Esquema D.21 se muestra la síntesis *one pot* y regioselectiva de 2*H*-1-benzopiranos 2,2-disustituidos a partir de carbamatos de *O*-arilo. La *o*-litiación y adición de 3-metil-2-butenal al carbamato de *O*-arilo **XLVIII** induce una migración 1,5-O→O del resto carbamoilo. A continuación, un tratamiento ácido permite obtener el cromeno **XLIX** con rendimientos moderados. (Esquema D.20).⁸⁰



Esquema D.20

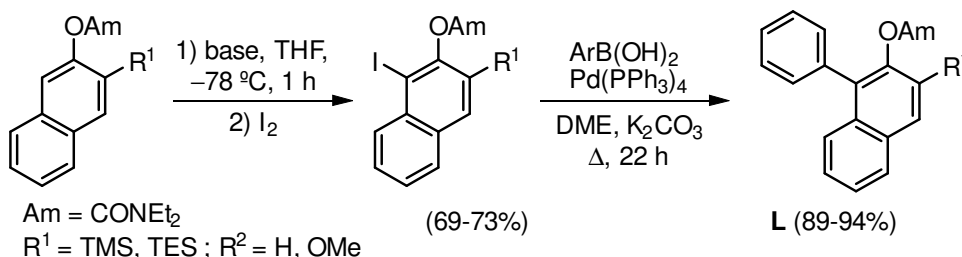
⁸⁰ (a) B.A. Chauder, A.V. Kalinin, N.J. Taylor, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1435–1438. (b) Ver referencia 38.

E. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS *N,N*-DIALQUIL CARBAMATOS DE *O*-ARILO

E.1. REACCIONES DoM-CROSS COPUPLING

Los procesos catalizados por metales de transición han despertado especial interés durante los últimos 30 años. La reacciones de acoplamiento C-C, en conexión con la gran versatilidad que presentan las reacciones de *orto*-litiación, permiten la preparación de compuestos (hetero)biarílicos cuya regioquímica está dictada por la presencia de grupos directores en una de las moléculas de partida.⁸¹

Sobre carbamatos de *O*-naftilo se han descrito reacciones de *o*-litiación para la preparación de sustratos regioselectivamente yodados que permiten, a continuación, realizar una reacción Suzuki-Miyaura y acceder así a los productos **L** (Esquema E.1).³²

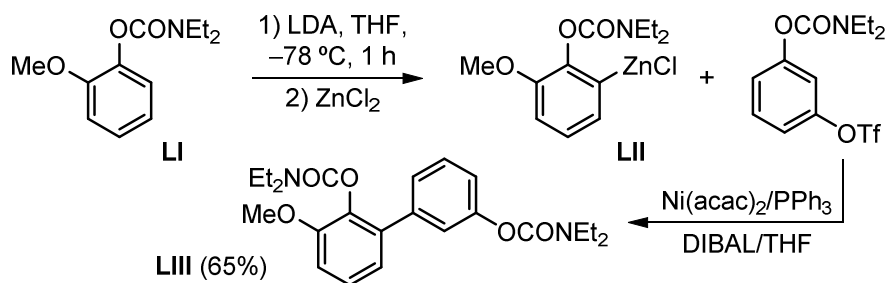


Esquema E.1

También, la combinación DoM-Negishi ha sido empleada para la preparación de compuestos (hetero)aromáticos polifuncionalizados. Es el caso del carbamato de *O*-arilo **LI**, el cual, tras litiación con LDA de la posición *orto* y transmetalación con ZnCl₂ para formar el intermedio **LII**, permite llevar a cabo un acoplamiento de Negishi con el carbamato de *O*-3-(trifluorometanosulfonilo)fenilo, obteniéndose **LIII** con excelente rendimiento (Esquema E.2).⁸²

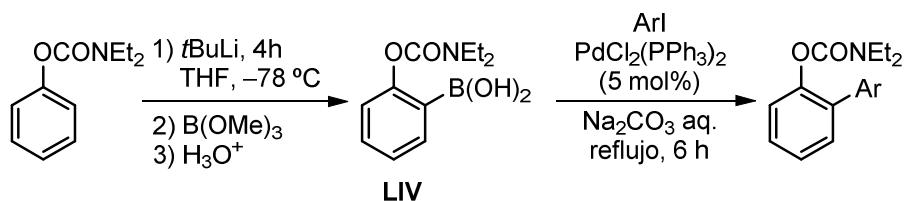
⁸¹ A. Didier, *Modern Arene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim; **2002**, p.330–367.

⁸² C.A. Quesnelle, O.B. Familoni, V. Snieckus, *Synlett* **1994**, 349–350.



Esquema E.2

Asimismo, la combinación de la reacción de *o*-metalación con el acoplamiento de Suzuki ha sido ampliamente utilizada para la introducción de grupos arilo en la posición *orto* al grupo director. En este sentido, se ha descrito la *o*-litiación de carbamatos de *O*-arilo seguida de la adición de trimetilborato como electrófilo. El ácido borónico **LIV**, obtenido tras hidrólisis ácida, experimenta un acoplamiento de Suzuki por reacción con un yoduro de arilo, obteniéndose el correspondiente carbamato de *O*-2-arilfenilo (Esquema E.3).⁸³

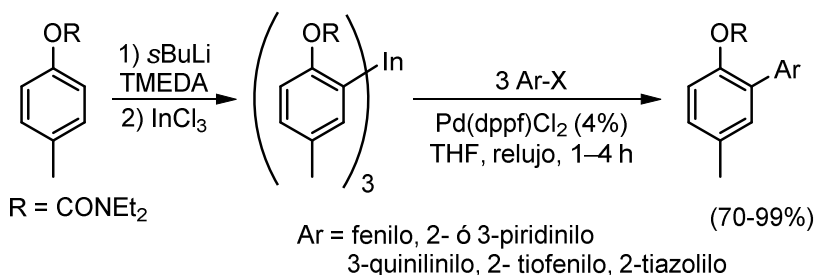


Esquema E.3

Mediante esta estrategia “DoM-Cross Coupling”, el grupo de Sarandeses ha podido preparar eficazmente diferentes compuestos biarílicos mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd, entre reactivos de triarilindio *orto*-sustituidos y halogenuros de arilo. Los reactivos de triarilindio se preparan por *o*-litiación y transmetalación con InCl_3 . El átomo de In se une covalentemente a tres grupos arilo, que se transfieren de manera eficiente, obteniéndose los compuestos biarílicos finales con altos rendimientos (Esquema E.4).⁸⁴

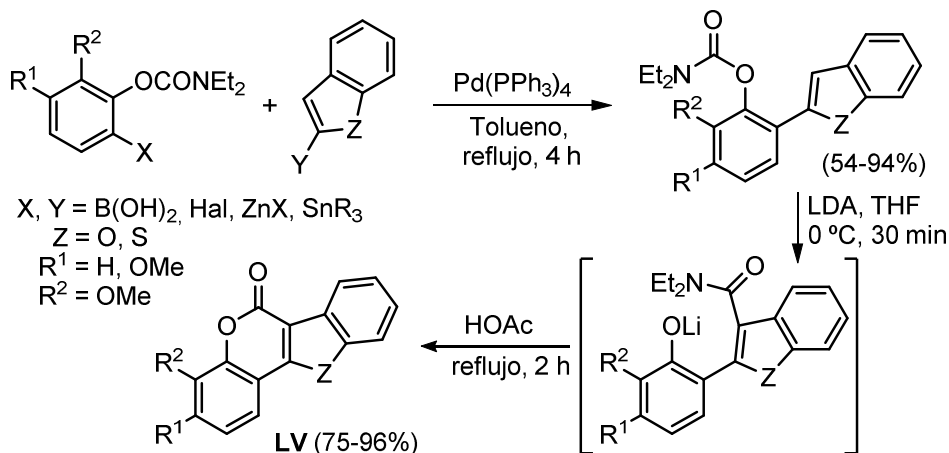
⁸³ E. J.-G. Anctil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 150–160.

⁸⁴ M.A. Pena, J.P. Sestelo, L.A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1271–1275.



Esquema E.4

La combinación de DoM/Suzuki-Miyaura ha sido muy explotada en sustratos aromáticos con grupos carbamato. Snieckus también ha contribuido a esta estrategia, por ejemplo con la síntesis de dibenzopiranonas mostrada en el esquema. En este caso, en vez de producirse una DoM tiene lugar una litiación remota (DREM) con LDA, tras la cual tiene lugar la migración del grupo carbamoilo. De esta forma, a partir de un carbamato de *O*-heterobiario, se obtienen los derivados de cumestanos LV (Esquema E.5).⁸⁵



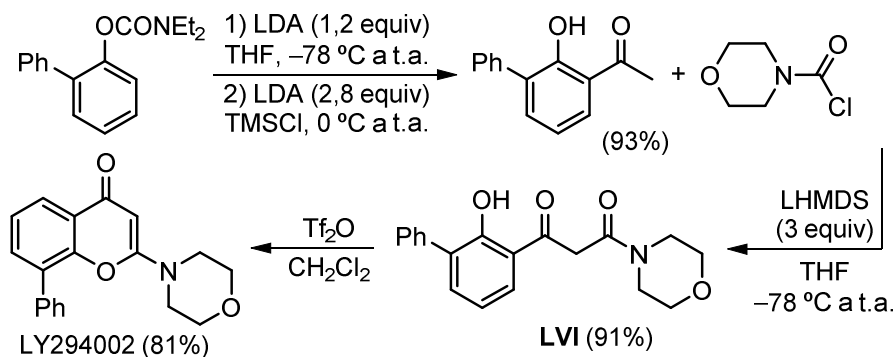
Esquema E.5

⁸⁵ Ver referencia 72 (b).

E.2. SÍNTESIS TOTAL

Los heterociclos funcionalizados se pueden considerar estructuras privilegiadas por presentar una excelente capacidad de interacción con diferentes receptores, puesta de manifiesto por su presencia en el esqueleto de una amplia gama de compuestos biológicamente activos. Este hecho ha provocado el desarrollo de numerosas rutas sintéticas prácticas y eficientes con el propósito de obtener tanto productos naturales como (hetero)ciclos regioselectivamente funcionalizados con una amplia variedad de patrones de sustitución.⁸⁶

El grupo de Chien describió en 2014 un procedimiento que permite acceder a 2-hidroxicetofenonas. Estas se pueden preparar por tratamiento con TMSCl en presencia de LDA de las correspondientes *N,N*-dietil salicilamidas, obtenidas mediante una migración Snieckus-Fries a partir de un carbamato de *O*-arilo *o*-litiado. La aplicación de esta metodología a la preparación de un inhibidor farmacológico derivado de la familia de las fosfoinositol 3-quinasas (PI3K), el LYL294002, se muestra en el esquema. El tratamiento de la *o*-hidroxicetona obtenida con un cloruro de carbamoilo genera el intermedio **LVI**, el cual experimenta una ciclación hasta el producto final (Esquema E.6).⁸⁷



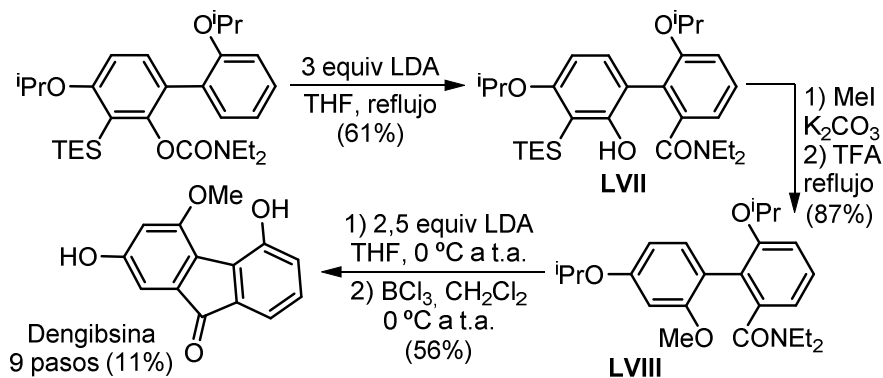
Esquema E.6

En este contexto, la *dengibsina*, perteneciente a la familia de las fluorenonas naturales, puede ser preparada a partir de un carbamato de *O*-biarilo protegido. Tras su tratamiento con LDA experimenta una DReM seguida de la migración del grupo carbamoilo, generando **LVII**. La protección y desililación para dar **LVIII** y un segundo tratamiento con LDA proporciona la *dengibsina* tras una desisopropilación final (Esquema E.7).⁸⁸

⁸⁶ Ver referencia 21 (b).

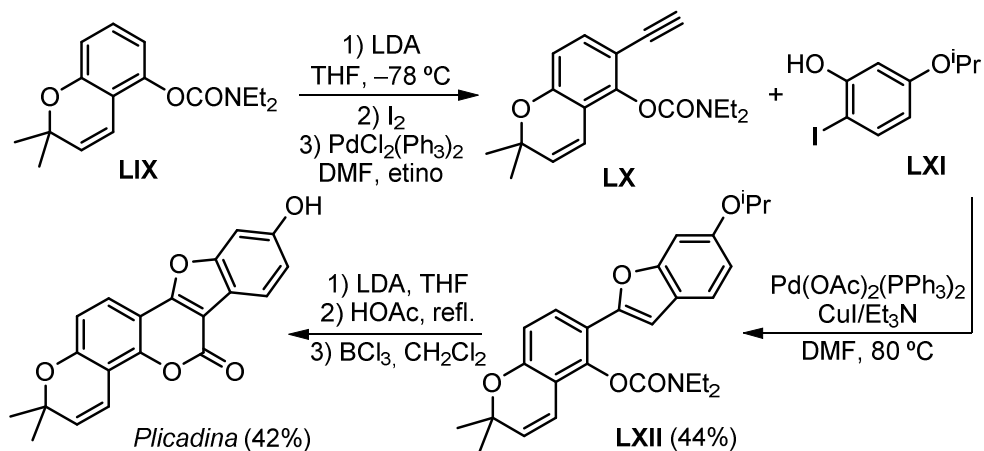
⁸⁷ Ver referencia 48.

⁸⁸ Ver referencia 35.



Esquema E.7

La *Plicadina*, un producto natural aislado a partir de la planta *Psoralea Plikata*, puede prepararse en una secuencia de reacción DoM/acoplamiento C–C/DoM. Partiendo del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-resorcinol **LIX**, se introduce el yodo mediante *o*-litiación para, posteriormente, realizar una reacción de Sonogashira con acetileno, generándose así el cromeno **LX**. Su reacción con el yodofenol **LXI** da lugar a **LXII** con rendimiento moderado. Una última metalación, en esta ocasión remota, seguida de reagrupamiento remoto de Fries, concluye con la correspondiente ciclación. Una desprotección final permite sintetizar la *Plicadina* con buen rendimiento global (Esquema E.9).⁸⁹



Esquema E.8

⁸⁹ (a) B.A. Chauder, A.V. Kalinin, N.J. Taylor, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *III*, 1528–1530; (b) Ver referencia 78.

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 1

ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE *orto*-LITIACIÓN SELECTIVA DE LOS *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-3,*n*-DIHALOFENILO: ESTABILIDAD DE LOS CARBAMATOS *orto*-LITIADOS Y APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS FENÓLICOS Y DE BENZO[*b*]FURANOS FUNCIONALIZADOS

Como se ha indicado en los *Antecedentes Bibliográficos Generales*, las reacciones de *orto*-metalación dirigida (DoM)⁹⁰ representan una de las estrategias sintéticas más eficientes para la síntesis regioselectiva de compuestos aromáticos y heteroaromáticos polisustituídos. Estas reacciones están asistidas por un grupo director (DMG), siendo el grupo carbamoilo (CONR₂)⁹¹ uno de los más potentes. Así, la reacción del grupo carbamoilo con un fenol en condiciones básicas permite acceder al grupo funcional carbamato (OCONR₂), siendo éste el grupo director que compete en esta tesis.

Por otro lado, los haloarenos son compuestos de gran interés para la síntesis de moléculas más complejas. Los arenos yodo-, bromo- o cloro-sustituídos son ampliamente utilizados ya que permiten la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo empleando procesos catalizados por metales de transición. Además, los compuestos organofluorados son de vital importancia en la industria farmacéutica, agroquímica y en ciencia de materiales⁹². Por estos motivos, en los últimos años ha aumentado el interés por el desarrollo de diversas estrategias que permitan la introducción de halógeno en un anillo aromático.

Una de las líneas centrales de nuestro grupo de investigación se basa en el desarrollo de metodologías sostenibles para la síntesis de compuestos heterocíclicos funcionalizados regioselectivamente, empleando el grupo *N,N*-dietilcarbamato de *O*-arilo como grupo director.

Con estas premisas, la experiencia previa de nuestro grupo de investigación y con los *Antecedentes Bibliográficos Generales* presentados, el planteamiento general de esta Tesis Doctoral es el estudio y el alcance de la reacción de *orto*-

⁹⁰ (a) H.C. Gschwend, H. Rodriguez, *Org. React.*, **1979**, *26*, 1–360. (b) Ver referencia 34 (b).

⁹¹ Ver referencia 25.

⁹² (a) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214. (b) Special issue en *Fluorine in the Life Sciences*, *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 557–726.

metalaci3n dirigida en *N,N*-dietilcarbamato de *O*-arilo para la s3ntesis regioselectiva de compuestos arom3ticos polisustituídos.

En este primer *Capítulo*, inicialmente, se expone una breve revisi3n bibliogr3fica de los trabajos m3s representativos relacionados con la s3ntesis de derivados de 2,3-dihalofenoles y, posteriormente, se mostrar3n algunos ejemplos de su reactividad y como se puede acceder, a partir de estos, a estructuras m3s complejas de elevado valor sint3tico. A continuaci3n, se plantea el objetivo de este *Capítulo 1* y se lleva a cabo la discusi3n de los resultados obtenidos.

1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se van a tratar los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación desarrollado en este *Capítulo*. En este punto, la siguiente revisión únicamente se centra en aquellas metodologías de síntesis de derivados de 2,3-dihalofenoles y en algunos ejemplos de aplicaciones que conllevan el empleo de estos como sustratos de partida para la obtención de estructuras aromáticas polisustituidas más sofisticadas.

El principal problema que existe a la hora de plantearse el estudio de la reactividad de los derivados de 2,3-dihalofenoles es su escasa disponibilidad. De hecho, el 2,3-diclorofenol es el único comercial. En la primera mitad del siglo XX se describió la síntesis de algunos 2,3-dihalofenoles mediante tediosas secuencias que implicaban varios pasos de reacción, basados principalmente en procesos de sustitución electrofílica aromática tradicional. Así, en el año 1929 se sintetizó por primera vez el 2-bromo-3-fluorofenol a partir de la disulfonación del 3-fluorofenol, bromación y posterior hidrólisis.⁹³ Posteriormente, en la década de los 30 también se llevó a cabo la preparación de 3-cloro-2-halofenoles por disulfonación del 3-clorofenol, halogenación mediante una sal de bario y posterior eliminación de los grupos sulfónicos.⁹⁴

Por otro lado, se ha demostrado que los fenoles pueden ser fácilmente funcionalizados mediante litiación selectiva del correspondiente carbamato y posterior reacción con electrófilos.⁹⁵ La preparación de dichos carbamatos se lleva a cabo habitualmente por reacción de un fenol con NaH en THF y posterior tratamiento con cloruro de *N,N*-dietilcarbamato, lo que permite obtener de forma casi cuantitativa el correspondiente carbamato.⁹⁶

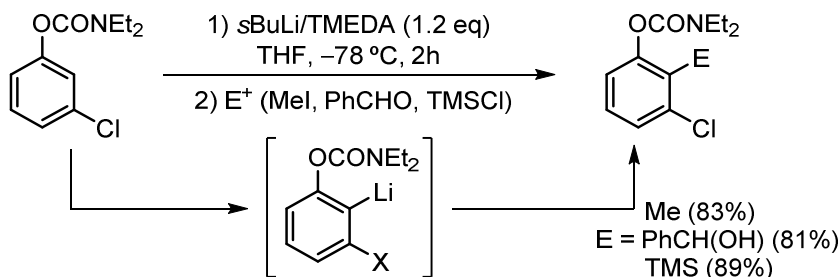
La reacción de *orto*-metalación dirigida (DoM) de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-clorofenilo⁶ fue brevemente descrita por Snieckus, siendo las condiciones estándar empleadas: *s*-BuLi/TMEDA en THF a -78 °C. La *orto*-litiación es completa al cabo de 1.5–2 h en la posición 2 pese a estar estéricamente desfavorable. La posterior adición de un reactivo electrófilo halogenado a -78 °C permite obtener los carbamatos de *O*-3-clorofenilo 2-sustituidos (Esquema 1.1).

⁹³ H. H. Hodgson, J. Nixon, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1632–1639.

⁹⁴ (a) H. H. Hodgson, A. Kershaw, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1419–1425. (b) R. V. Henley, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1930**, 928–934. (c) H. H. Hodgson, J. Nixon, *J. Chem. Soc.* **1934**, 137–138.

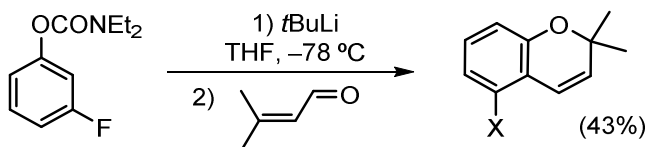
⁹⁵ (a) Ver referencia 25. (b) Ver referencia 34 (b).

⁹⁶ C. Mukherjee, S. Kamila, A. De, *Synlett*, **2003**, 1474–1478.



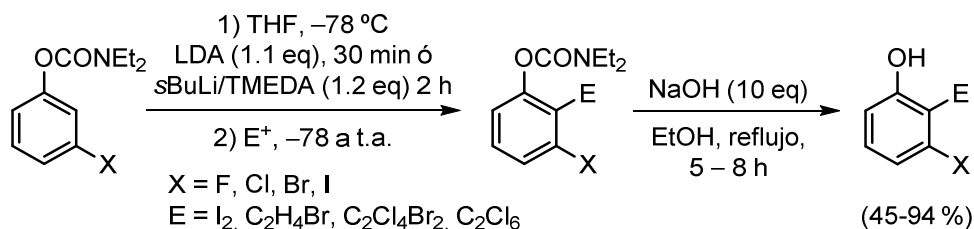
Esquema 1.1

Del mismo modo, también se describió la reacción de *orto*-litiación para carbamatos de *O*-3-fluorofenilo⁹⁷ con *t*BuLi en THF a -78 °C y posterior adición de 3-metil-2-butenal como electrófilo que, tras hidrólisis ácida, permite acceder al correspondiente 2*H*-1-benzopirano (Esquema 1.2).



Esquema 1.2

Pese a que existen bastantes ejemplos en la literatura que estudian y describen la *orto*-litiación de derivados de fluoro y clorobenceno, apenas existen unos pocos ejemplos descritos de *orto*-litiación de los correspondientes bromo- y yodobencenos. En este campo, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto una ruta que permite la preparación de una amplia variedad de derivados de 2,3-dihalo fenoles de forma eficiente, empleando la *orto*-metalación dirigida de *N,N*-diethylcarbamatos de *O*-3-haloarilo como paso clave. Así, en el año 2005 describimos un procedimiento que permite la síntesis de 2,3-dihalo fenoles independientemente del halógeno en posición *meta*- (Esquema 1.3).

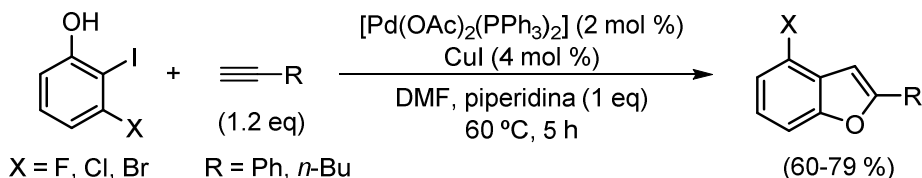


Esquema 1.3

⁹⁷ Ver referencia 38.

Para que la desprotonación tenga lugar de forma exclusiva en la posición *orto*- al carbamato y al halógeno (C-2), se trata el carbamato 3-halosustituido con 1.1 equivalentes de LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para, tras tratamiento con un electrófilo halogenado y posterior hidrólisis alcalina, dar lugar al correspondiente 2,3-dihalofenol.⁹⁸ El empleo de LDA como agente metalante se justifica ya que al emplear *s*-BuLi como base en aquellos sustratos que poseen bromo y/o yodo en su estructura, tiene lugar la reacción competitiva de intercambio halógeno-litio antes que el proceso de *o*-litiación. Sin embargo también es posible llevar a cabo la reacción con el sistema *s*-BuLi/TMEDA cuando se utilizan los carbamatos de *O*-3-cloro y *O*-3-fluorofenilo.

La importancia de poder sintetizar estos productos de forma sencilla y eficaz reside en el gran potencial sintético que tienen para obtener compuestos heteroaromáticos de alto valor. En este sentido, nuestro grupo ha desarrollado en los últimos años diversas metodologías que permiten la síntesis de compuestos heteroaromáticos polifuncionalizados. En el Esquema 1.4 se muestra la síntesis de 4-halobenzo[*b*]furanos a partir de 2-yodo-3-halofenoles.¹⁰



Esquema 1.4

Un acoplamiento de Sonogashira seguido de una ciclación *5-endo-dig*, proporciona los correspondientes 4-halobenzo[*b*]furanos. Estos, al poseer un halógeno en posición 4 son susceptibles de experimentar potentes reacciones de acoplamiento, como la de Kumada o la de Suzuki, entre otras.

Aprovechando la metodología puesta a punto para la síntesis de 2,3-dihalofenoles y dada la importancia que tiene el núcleo indólico, nuestro grupo publicó en el año 2007 la síntesis regioselectiva de derivados de 4- o 7-alcoxiindoles.⁹⁹ Cabe destacar que esta estrategia ha permitido sintetizar el LY315920, un conocido inhibidor de la fosfolipasa A₂ (Figura 1.1).

⁹⁸ R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548–6551.

⁹⁹ R. Sanz, M. P. Castroviejo, V. Guilarte, A. Pérez, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5113–5118.

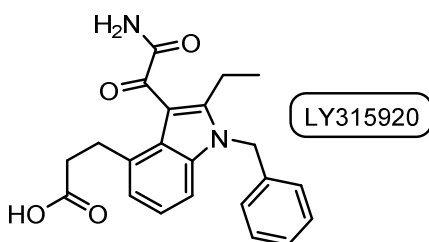
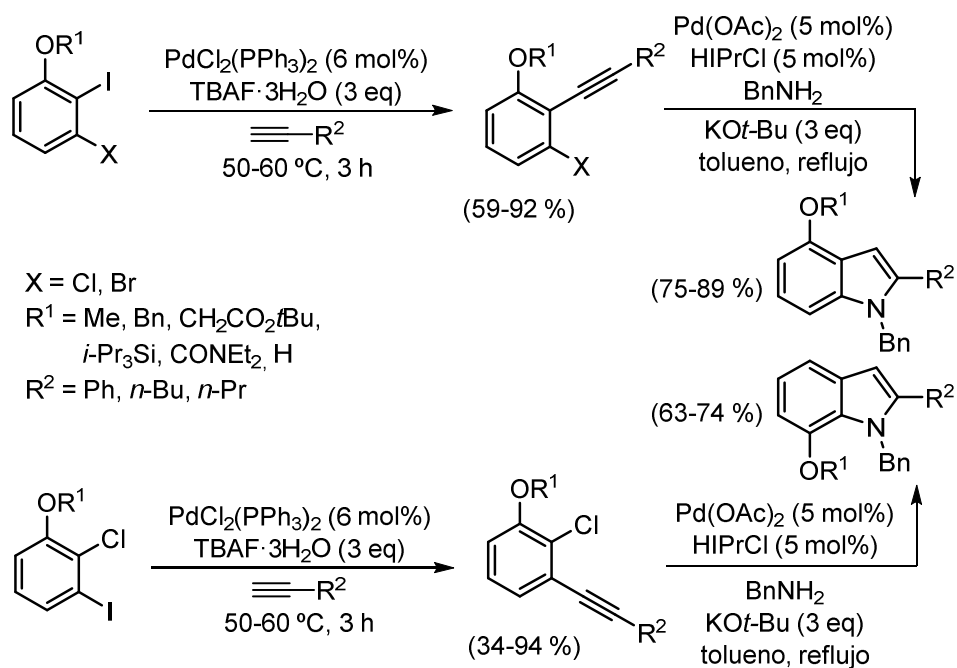


Figura 1.1

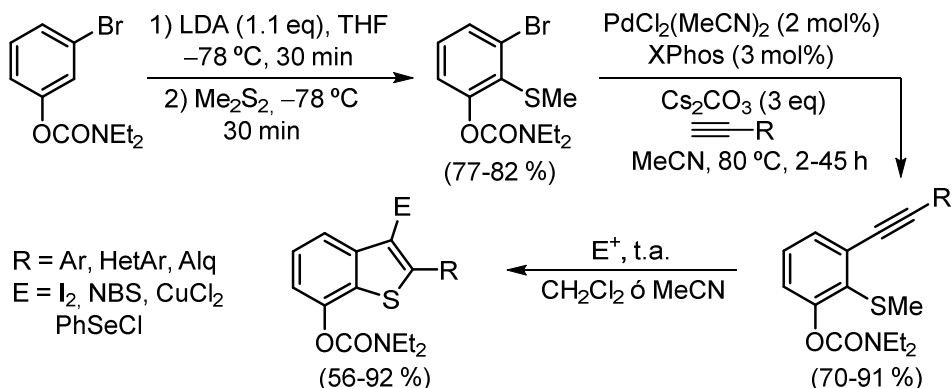
Para la síntesis regioselectiva de derivados de 4- o 7-alcoxiindoles, inicialmente, se prepararon los éteres de 2,3-dihalofenilo a partir de los correspondientes 2,3-dihalofenoles, los cuales se sometieron a una reacción de Sonogashira. Tras una reacción tándem de aminación/ciclación se obtuvieron los 4- o 7-alcoxiindoles con buenos rendimientos (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

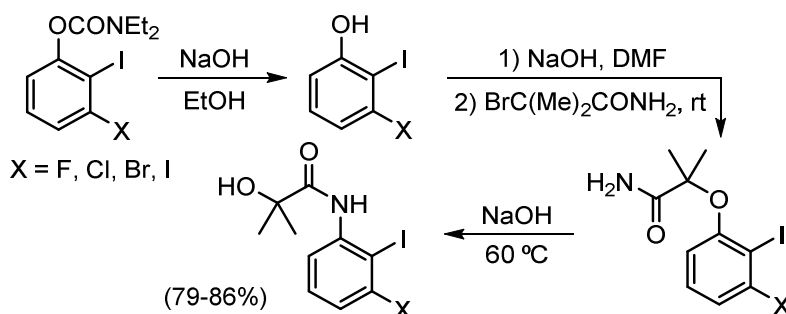
En este campo, nuestro grupo ha publicado una metodología que permite la síntesis eficiente de benzo[*b*]tiofenos 2,3,7-funcionalizados regioselectivamente a partir del *N,N*-dietilcarbamato de *o*-3-bromofenilo. Tras su *orto*-litiación y reacción con dimetildisulfuro se obtiene el carbamato de *O*-3-bromo-2-metiltiofenilo (Esquema 1.6). Posteriormente, se introduce un alquino mediante

un acoplamiento de Sonogashira y, a continuación, se induce la reacción de ciclación asistida por yodo, *N*-bromosuccinimida, cloruro de fenilselenio ó cloruro de cobre. De este modo, se obtienen con buenos rendimientos los 7-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-3-halobenzo[*b*]tiofenos sustituidos con grupos (hetero)aril ó alquilo en la posición C-2.¹⁰⁰



Esquema 1.6

En nuestro grupo también se ha descrito, a partir de derivados de 2,3-dihalo fenoles, la síntesis tanto de 4-halo-1*H*-indoles¹⁰¹ como de 2,3-dihaloanilinas.¹⁰² Partiendo de los carbamatos 2,3-dihalo funcionalizados se genera el correspondiente fenol mediante hidrólisis básica que, al ser tratado con exceso de 2-bromo-2-metilpropionamida y NaOH en DMF genera una 2-ariloxi-2-metilpropionamida. El posterior reagrupamiento de Smile permite obtener la *N*-aril-2-hidroxi-2-metilpropionamida con rendimientos elevados (Esquema 1.7).



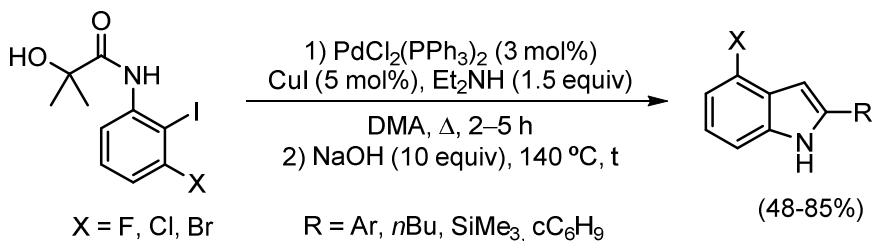
Esquema 1.7

¹⁰⁰ R. Sanz, V. Guilarte, E. Hernando, A. M. Sanjuán, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7443–7446.

¹⁰¹ R. Sanz, V. Guilarte, N. García, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3860–3864.

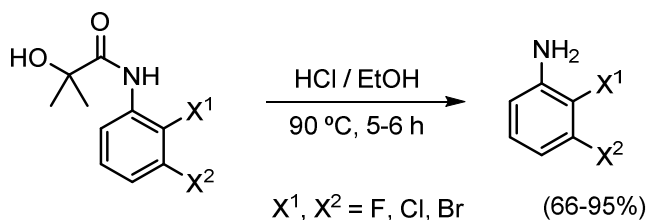
¹⁰² V. Guilarte, M.P. Castroviejo, P. García-García, M.A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3416–3437.

Las 3-halo-2-iodoanilidas sirven de sustrato para la síntesis de 4-haloindoles en un proceso *one pot*. Para ello, estas se someten a un acoplamiento selectivo de Sonogashira, asistido por un catalizador de Pd-Cu, con un alquino terminal. A continuación, los derivados de 2-alquilanilinas generados sufren una ciclación mediada por NaOH, generándose los 4-halo-1*H*-indoles correspondientes (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

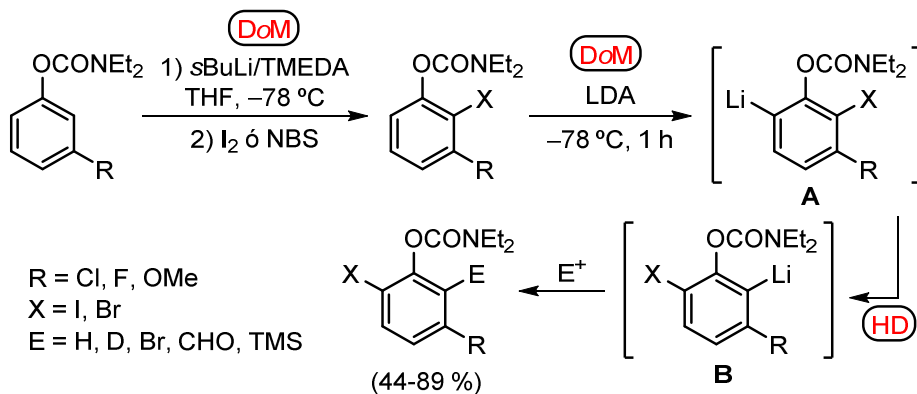
Además, las 2,3-dihaloanilidas que no poseen yodo en posición C-2 permiten la síntesis de 2,3-dihaloanilinas mediante la hidrólisis de las correspondientes anilidas. La reacción se lleva a cabo en etanol como disolvente y con HCl (6M) a 90 °C durante 6 horas, obteniéndose las correspondientes anilinas con elevados rendimientos (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

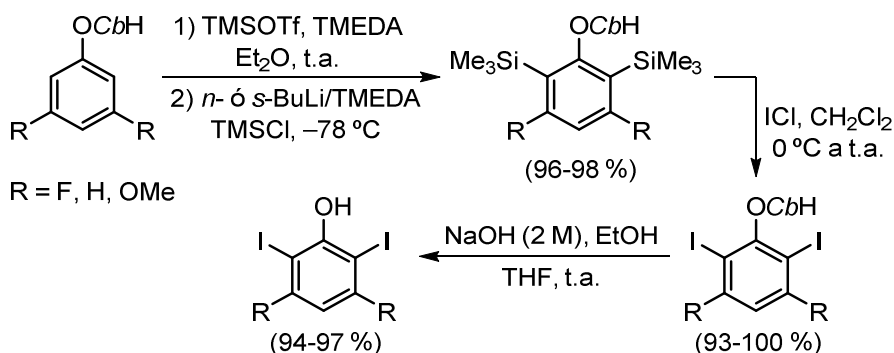
Por otro lado, las reacciones de *orto*-metalación dirigida (*DoM*) también pueden ser combinadas con otros procesos permitiendo así la síntesis de compuestos aromáticos polisustituídos más complejos. Un ejemplo es la ruta sintética descrita por Snieckus que implica una doble *DoM* y una reacción de “*baile de halógeno*”. Inicialmente tiene lugar una *orto*-litiación, seguida de halogenación, del *N,N*-dietilcarbamato de fenilo 3-sustituído. A continuación, la *orto*-litiación de la otra posición *orto*-vacante empleando LDA como base forma el organolítico intermedio **A**, el cual sufre una reacción de “*baile del halógeno*” dando lugar a un segundo intermedio *orto*-litiado **B**, que es finalmente atrapado por un electrófilo. Mediante esta metodología se obtienen los respectivos *N,N*-

dietilcarbamatos de fenilo tetrasustituídos, con rendimientos de moderados a buenos y en un proceso *one-pot*. (Esquema 1.10).¹⁰³



Esquema 1.10

Finalmente, cabe mencionar que pese a que esta revisión se centra en el alcance sintético que tienen los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo para la obtención de derivados de 2,3-dihalofenoles, también es posible su obtención a partir de otros carbamatos con distinto modelo de sustitución sobre el nitrógeno. Por ejemplo, los *N*-isopropilcarbamatos de *O*-fenilo 3,5-disustituídos que poseen flúor en su anillo aromático, son susceptibles de sufrir una doble *DoM* según la metodología descrita por Hoppe, lo que permite obtener los correspondientes carbamatos *o,o'*-bis-sililado con altos rendimientos (Esquema 1.11).¹⁰⁴ Tras una *ipso*-yododisililación se obtienen los *N*-isopropilcarbamatos de *o,o'*-diyodofenol que son fácilmente hidrolizables para obtener los fenoles tetrasustituídos.



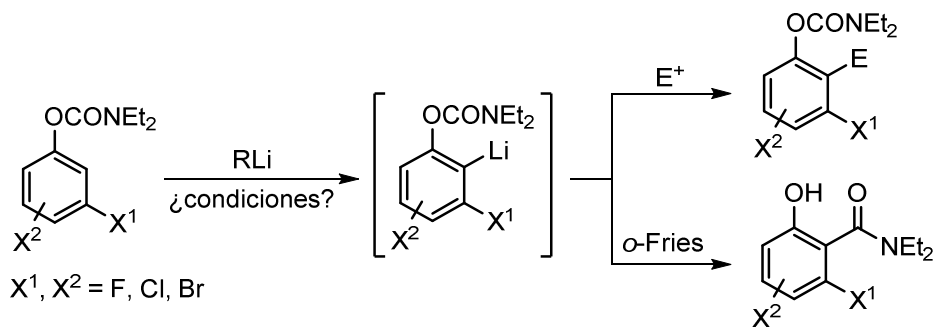
Esquema 1.11

¹⁰³ R. E. Miller, T. Rantanen, K. A. Ogilvie, U. Groth, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2198–2201.

¹⁰⁴ Ver referencia 39 (d).

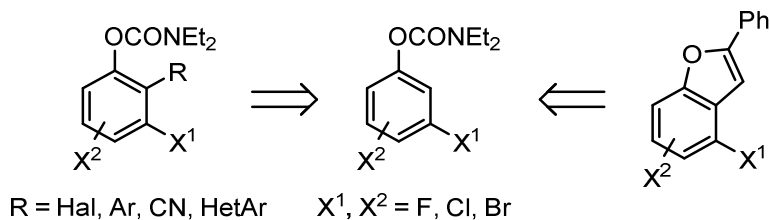
1.2. OBJETIVO

En la introducción a este *Capítulo* se ha presentado la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, basada en la *orto*-litiación selectiva de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halofenilo, para la síntesis de derivados de 2,3-dihalofenoles. Teniendo en cuenta estos precedentes, el primer objetivo que nos planteamos fue el estudio de las condiciones para la reacción de *orto*-litiación selectiva en *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo. Además, se planteó determinar cómo afecta la sustitución del anillo aromático sobre la estabilidad de los carbamatos *orto*-litiados en función de la temperatura, al existir competencia con el reagrupamiento *orto*-Fries cuando esta aumenta (Esquema 1.8).



Esquema 1.12

El siguiente objetivo que se planteó fue la aplicación de dicha metodología para la síntesis regioselectiva de compuestos aromáticos polisustituidos, tanto *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-fenilo 2,3,*n*-trisustituidos, como derivados de benzo[*b*]furanos (Esquema 1.9).



Esquema 1.13

1.3. PREPARACIÓN DE LOS *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO 1

En la Tabla 1.1 se muestran los carbamatos de *O*-3-halofenilo **1a-t** sintetizados.

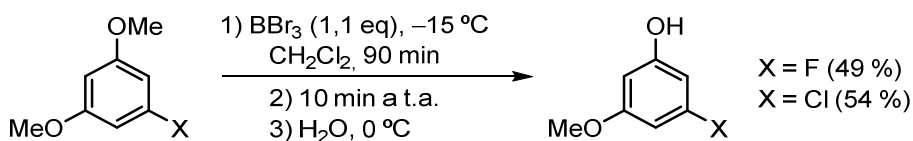
Tabla 1.1 Síntesis de los carbamatos de *O*-3-halofenilo **1a-t**

| Entrada | Producto | X ¹ | X ^{2(a)} | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|----------------|-------------------|-------------------------|
| 1 | 1a | F | H | 96 |
| 2 | 1b | Cl | H | 98 |
| 3 | 1c | Br | H | 89 |
| 4 | 1d | I | H | 85 |
| 5 | 1e | F | 4-F | 97 |
| 6 | 1f | F | 5-F | 96 |
| 7 | 1g | F | 2-F | 92 |
| 8 | 1h | F | 4-Cl | 91 |
| 9 | 1i | F | 3-Cl | 97 |
| 10 | 1j | F | 2-Cl | 88 |
| 11 | 1k | F | 4-Br | 89 |
| 12 | 1l | F | 3-Br | 87 |
| 13 | 1m | F | 2-Br | 88 |
| 14 | 1n | F | 5-OMe | 86 |
| 15 | 1o | Cl | 4-Cl | 90 |
| 16 | 1p | Cl | 5-Cl | 93 |
| 17 | 1q | Cl | 2-Cl | 87 |
| 18 | 1r | Cl | 4-F | 94 |
| 19 | 1s | Cl | 4-Br | 87 |
| 20 | 1t | Cl | 5-OMe | 84 |

^[a] Posición de X² considerando que X¹ ocupa siempre la posición C-3. ^[b] Rendimiento aislado del producto **1** sin purificar.

En este trabajo, la síntesis de los productos de partida se llevó a cabo a escala multigramo partiendo de los correspondientes fenoles, por tratamiento con cloruro de dietilcarbamoilo y empleando NaOH perlado como base. La posterior extracción básica permite obtener los debidos carbamatos con excelentes rendimientos.

Los carbamatos **1a-t** se caracterizan por presentar siempre con un halógeno (flúor o cloro) en posición 3 y, en la mayoría de los casos, están susstituidos por otro grupo funcional de tipo halo o alcoxi. En el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-fluoro-5-metoxifenilo **1j** y de *O*-3-cloro-5-metoxifenilo **1p**, los fenoles de partida no son comerciales. Para su preparación se partió del 5-fluoro o 5-cloro-1,3-dimetoxibenceno y se hicieron reaccionar con tribromuro de boro bajo condiciones descritas en bibliografía (Esquema 1.10).¹⁰⁵ En ambos casos los fenoles se obtuvieron con buen rendimiento y se emplearon los crudos de reacción para la síntesis de los carbamatos correspondientes.



Esquema 1.14

Análogamente, se prepararon los carbamatos de partida **1u-ε**, que presentan un modelo de sustitución distinto al de los sustratos de partida **1a-t**. El objetivo de su síntesis es poder disponer de carbamatos de partida con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica para los sucesivos estudios que se expondrán a lo largo de la esta Tesis. Así, los grupos funcionales que encontramos en diferentes posiciones del anillo aromático, pueden ser electrón-atractores o electrón-dadores, además de presentar distintas electronegatividades.

En este caso, los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo sintetizados poseen un único sustituyente en el anillo aromático además del grupo carbamato (Tabla 1.2). En general, los rendimientos oscilaron entre buenos y excelentes. Además, a excepción del **1ε**, no se requirió la purificación por columna cromatográfica del carbamato final y, en todos los casos, los fenoles de partida fueron adquiridos comercialmente.

¹⁰⁵ D. S. Su, J. J. Lim, E. Tinney, B. L. Wan, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7163–7169.

Tabla 1.2 Síntesis de los carbamatos de *O*-fenilo **1u-ε**

1) NaOH (2.5 eq), THF, 15 min
2) CICONEt₂ (1 eq)

1q-δ

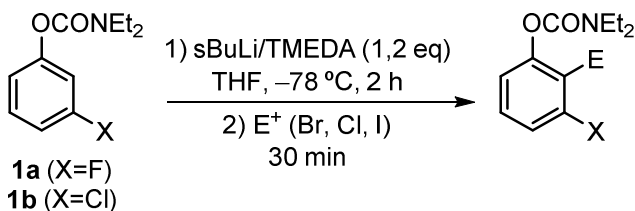
| Entrada | Producto | R | Rto. (%) ^[a] |
|-------------------|-----------|------------------------------|-------------------------|
| 1 | 1u | H | 98 |
| 2 | 1v | 4-F | 96 |
| 3 | 1w | 4-Cl | 92 |
| 4 | 1x | 4-OMe | 93 |
| 5 | 1y | 4-Me | 95 |
| 6 | 1z | 4-Ph | 86 |
| 7 | 1α | 2-Cl | 84 |
| 8 | 1β | 2-OMe | 82 |
| 9 | 1γ | 2-Me | 87 |
| 10 ^[b] | 1δ | 3,4-(CH) ₄ - | 90 |
| 11 ^[c] | 1ε | 2-Br-3,4-(CH) ₄ - | 72 ^[d] |

^[a] Rendimiento aislado del producto **1** sin purificar. ^[b] A partir del 2-naftol. ^[c] A partir del 1-bromo-2-naftol.

^[d] Requiere purificación por columna cromatográfica.

1.4. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE *orto*-LITIACIÓN DE LOS *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-3-HALOFENILO **1a-t**

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado con anterioridad la reacción de *orto*-litiación en todos los carbamatos de *O*-3-halofenilo **1a-d**.⁸ Así, quedó establecido que las condiciones óptimas para llevar a cabo la *orto*-litiación selectiva de los carbamatos **1a,b** son: adición inversa del carbamato sobre una disolución de 1,2 equivalentes de *s*-BuLi /TMEDA en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y mantener a esa temperatura durante 2 horas; posteriormente, adición del electrófilo y dejar reaccionar a la misma temperatura durante 30 minutos (Esquema 1.15).

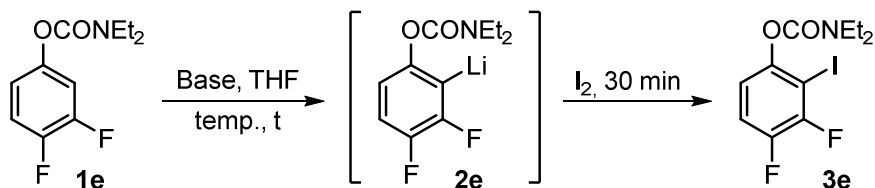


Esquema 1.15

Para este *Capítulo 1*, el objetivo planteado ha sido el estudio de la reacción de litiación en *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo y *O*-3-halo-5-metoxifenilo. Una vez sintetizados los productos de partida **1e-t**, el primer paso fue determinar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo una reacción de *orto*-litiación selectiva.

1.4.1 Optimización de la *orto*-litiación selectiva de **1e**

Inicialmente, se seleccionó como sustrato modelo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3,4-difluorofenilo **1e**, con el fin de estudiar las condiciones óptimas para su reacción de *orto*-litiación. En primer lugar, se realizó un estudio que consistió en realizar varias experiencias en las que en cada una de ellas se variaba solo una de las condiciones de reacción, tales como base empleada y equivalentes de la misma, temperatura hasta la que evoluciona la reacción y el tiempo a dicha temperatura, manteniendo el resto de las variables de reacción fijas. Todas las pruebas se llevaron a cabo en THF anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno y tratando la mezcla de reacción con yodo como electrófilo (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Para facilitar el análisis de los resultados, el electrófilo seleccionado para su adición al organolítico intermedio **2a** fue yodo, ya que su reacción con este tipo de organolíticos es prácticamente cuantitativa y muy limpia. De este modo, fue posible hacer un análisis de los crudos de reacción mediante el empleo de la técnica instrumental de cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas (CG-EM). Además, se determinaron las relaciones de los distintos compuestos presentes en los crudos de reacción obtenidas en cada experimento, por resonancia magnética nuclear de protón. Así, se estableció cuáles eran las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de *orto*-litiación de **1e** obteniendo únicamente, tras la yodonólisis, el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-fluoro-2-yodofenilo **3e** (Tabla 1.3).

Tabla 1.3 Estudio de las condiciones óptimas para la *o*-litiación de **1e** y la síntesis de **3e**

| Entrada | RLi | Equiv. | T (°C) | t (min) ^[a] | 1e / 3e ^[b] |
|---------|----------------|--------|--------|------------------------|--------------------------------------|
| 1 | LDA | 1,3 | -78 | 45 | 1 / 5 |
| 2 | LDA | 1,3 | -65 | 45 | 1 / 6 |
| 3 | LDA | 1,3 | -65 | 90 | 1 / 4 |
| 4 | LDA | 1,3 | -65 | 360 | 1 / 1,5 |
| 5 | LDA | 1,6 | -78 | 45 | — ^[c] |
| 6 | LDA | 1,6 | -65 | 90 | — ^[c] |
| 7 | <i>s</i> -BuLi | 1,1 | -78 | 90 | 1 / 12 |
| 8 | <i>s</i> -BuLi | 1,1 | -65 | 90 | 0 / 1 |
| 9 | <i>n</i> -BuLi | 1,1 | -65 | 90 | 0 / 1 |

^[a] Tiempo al que se agita la mezcla de reacción a la temperatura T. ^[b] Determinado por análisis del crudo de reacción por ¹H RMN. ^[c] Se obtiene mezcla de **1e**, **3e** y productos poliyodados.

Atendiendo a las variables estudiadas, respecto a la base empleada se ha comprobado la variabilidad entre los equivalentes de base y su naturaleza: organolíticos comerciales como el *n*-BuLi y el *s*-BuLi y un amiduro de litio como la LDA, preformada *in situ*. La variable temperatura ha sido modificada dada la competencia existente del reagrupamiento aniónico *orto*-Fries al subir la temperatura. Por último, el tiempo de reacción se ha modificado en función de la relación **1e**/**3e** observada. En todos los ensayos el método de adición empleado fue adición directa del organolítico sobre una disolución del sustrato **1e** en THF (0,5 M) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, los crudos de reacción fueron muy limpios y los rendimientos prácticamente cuantitativos.

Por comparación de las entradas 1 y 2 de la Tabla 1.3, donde se emplea 1,3 equiv. de LDA durante 45 minutos, se observa que al aumentar la temperatura hasta la que evoluciona la reacción, la conversión es mayor. Por contra, por comparación de las entradas 3 y 4, se observa que un aumento en el tiempo de reacción da lugar a una menor conversión. Esto puede explicarse por los equilibrios existentes entre la LDA y el protón en posición *orto*- al grupo carbamato y al halógeno. La Figura 1.2 se corresponde con el cromatograma de gases del crudo de reacción de la entrada 3, donde puede observarse la presencia tanto de **1e** como de **3e**. La relación entre ambos (1/4) se ha calculado a partir de las integrales correspondientes en el espectro de ^1H RMN.

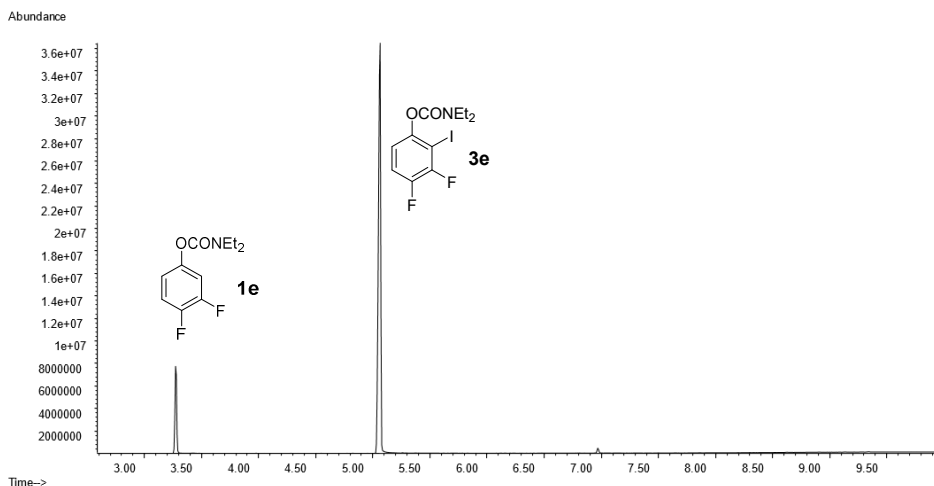


Figura 1.2

Por otra parte, al aumentar los equivalentes de LDA empleados (entradas 5 y 6), tanto a -78 como a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ e independientemente del tiempo, se observó, además de la presencia de **3e** y trazas de **1e**, la aparición de varios subproductos

que se corresponden con procesos competitivos de di y trilitiación. Ninguno de los productos poliiodados ha sido aislado, pero su presencia se ha determinado, además de por análisis de los crudos de reacción mediante ^1H RMN y ^{13}C RMN, por los cromatogramas de gases obtenidos (Figura 1.3).

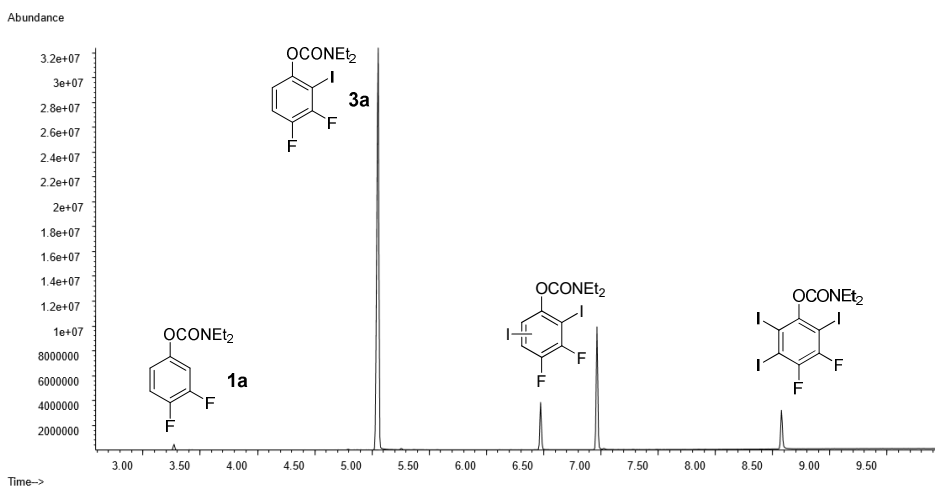


Figura 1.3

Al emplear 1,1 equiv. de *s*-BuLi como agente de litiación (entradas 7 y 8), durante 90 minutos y, variando únicamente la temperatura hasta la que evoluciona la reacción, se observó que a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ la litiación no fue completa, recuperándose un 8% de **1e**. En cambio, al aumentar ligeramente la temperatura de reacción hasta $-65\text{ }^\circ\text{C}$ la litiación fue completa, obteniéndose únicamente el carbamato yodado **3e**. Por último, se realizó un ensayo en el que se empleó 1,1 equiv. de *n*-BuLi como base (entrada 9), a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 minutos, y de nuevo se obtuvo selectivamente **3e**, con conversión completa, muy limpio y con un rendimiento del 88% del crudo de reacción sin purificar. Comparando los espectros de ^1H RMN de los crudos de reacción de las entradas 8 y 9 al emplear patrón interno, se observó una ligera mejoría en el rendimiento de **3e** al emplear *s*-BuLi como base, lo que hizo que nos decantáramos por el empleo de éste para los futuros ensayos.

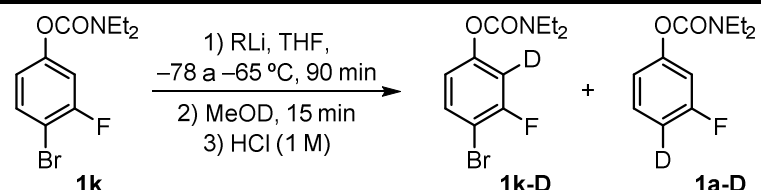
Por lo tanto, a partir de los resultados obtenidos se puede concluir que las condiciones óptimas para llevar a cabo la *orto*-litiación selectiva sobre el sustrato **1e** son: adición de 1,1 equiv. de *s*-BuLi a una disolución de **1e** en THF (0,5 M) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, llevar la mezcla de reacción a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ y mantener a esa temperatura durante 90 minutos para, posteriormente, adicionar el yodo sin disolver, manteniendo esa temperatura durante 30 minutos. Tras la hidrólisis ácida a esa

misma temperatura se obtiene únicamente el producto **3e**, con un rendimiento aislado del 83% tras su purificación por cromatografía de columna en sílica gel.

1.4.2 Optimización de la *orto*-litiación selectiva de **1k**

Las condiciones establecidas en el apartado anterior no resultaron ser óptimas para la reacción de *orto*-litiación de los carbamatos **1** que poseen un átomo de bromo en su estructura, ya que estos experimentan un rápido intercambio bromo-litio. Con el fin de reoptimizar las condiciones para estos sustratos, se seleccionó como modelo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-bromo-3-fluorofenilo **1k**. Basándonos en los resultados obtenidos anteriormente, en esta ocasión se establecieron como condiciones fijas la temperatura hasta la que evoluciona la reacción y el tiempo: de -78 a -65°C y 90 minutos a esta temperatura. Las variables que se estudiaron fueron la base y los equivalentes empleados (Tabla 1.4). En este caso, en lugar de emplear yodo como electrófilo, se procedió a la deuteriólisis de la reacción una vez transcurrido el tiempo establecido y el crudo de reacción se analizó mediante ^1H y ^{13}C RMN.

Tabla 1.4 Estudio de las condiciones óptimas para la *o*-litiación de **1k** para la obtención de **1k-D**

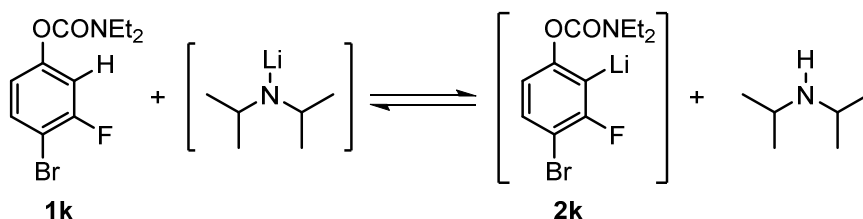


| Entrada | RLi | Equiv. | 1k-D / 1k-D ^[a] | % deuteración ^[b] |
|---------|----------------|--------|--|------------------------------|
| 1 | <i>s</i> -BuLi | 1,1 | 0 / 1 | 0 |
| 2 | LDA | 1,1 | 1 / 0 | 76 |
| 3 | LDA | 1,2 | 1 / 0 | 88 |
| 4 | LDA | 1,3 | 1 / 0 | 100 |
| 5 | LDA | 1,5 | 1 / 0 | — ^[c] |

^[a] Determinada por análisis por ^1H RMN del crudo de reacción. ^[b] % de deuteración en posición *orto*-. ^[c] Mezcla de **1g-D** polideuterado.

Bajo las condiciones óptimas establecidas anteriormente para **1a**, se obtuvo **1k-D**, resultante del intercambio bromo-litio y posterior deuteriólisis (entrada 1). Por ello, se decidió cambiar el *s*-BuLi por LDA. Comparando las entradas 2, 3 y 4 se observó que, para que la metalación fuese completa era necesario un leve exceso de base, consiguiéndose una deuteración prácticamente completa al

emplear 1,3 equivalentes de LDA. La necesidad de un exceso de base podría explicarse por los equilibrios existentes entre el organolítico **2k** y los protones ácidos del carbamato de partida **1k** y de la diisopropilamina (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

Sin embargo, al aumentar la cantidad de base hasta 1,5 equiv. se observó que, como en el estudio anterior, empezaba a producirse un proceso competitivo de dilitiación conduciendo a la formación de productos polideuterados (entrada 5).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que las condiciones óptimas para llevar a cabo la *orto*-litiación selectiva sobre el sustrato **1k** y, por ende, sobre aquellos que posean un bromo en su estructura, son: adición de LDA (1,3 equiv.) al carbamato en THF (0,5 M) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, llevar la mezcla a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ y mantener a esa temperatura durante 90 minutos. Tras la adición de MeOD e hidrólisis ácida, se obtiene selectivamente el producto **1k-D**, con un rendimiento del 95%.

1.4.3 *orto*-Litiación de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halofenilo **1e-t**

Una vez establecidas las condiciones para la *orto*-metalación selectiva en los carbamatos de *O*-3,4-difluorofenilo y de *O*-4-bromo-3-fluorofenilo, se decidió testar esta reacción con todos los sustratos de partida sintetizados anteriormente para corroborar su eficiencia. Para ello, se sometieron los sustratos de partida **1e-t** a las condiciones establecidas como óptimas, en función de si poseen o no bromo en su estructura y, tras la deuteriólisis, se determinó el porcentaje de deuteración que resultó ser superior al 95% en todos los casos. En la Tabla 1.5 se recogen los ensayos realizados obteniéndose, en todos ellos, un rendimiento prácticamente cuantitativo y una deuteración selectiva en la posición C-2.

Tabla 1.5 *orto*-Litiación selectiva y deuteriólisis de los carbamatos **1e-t**

$$\text{1e-t} \xrightarrow[\text{2) MeOD, 15 min; 3) HCl (1 M)}]{\text{1) RLi, THF, -78 a -65 }^\circ\text{C, 90 min}}$$

$$\text{1e-t-D}$$

| Entrada | Carbamato | X | R ^[a] | RLi (equiv) | Producto | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|----|------------------|----------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 1e | F | 4-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1e-D | 86 |
| 2 | 1f | F | 5-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1f-D | 88 |
| 3 | 1g | F | 6-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1g-D | 76 |
| 4 | 1h | F | 4-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1h-D | 84 |
| 5 | 1i | F | 5-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1i-D | 86 |
| 6 | 1j | F | 6-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1j-D | 92 |
| 7 | 1k | F | 4-Br | LDA (1,3) | 1k-D | 95 |
| 8 | 1l | F | 5-Br | LDA (1,3) | 1l-D | 89 |
| 9 | 1m | F | 6-Br | LDA (1,3) | 1m-D | 88 |
| 10 | 1n | F | 5-OMe | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1n-D | 90 |
| 11 | 1o | Cl | 4-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1o-D | 80 |
| 12 | 1p | Cl | 5-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1p-D | 91 |
| 13 | 1q | Cl | 6-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1q-D | 88 |
| 14 | 1r | Cl | 4-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1r-D | 90 |
| 15 | 1s | Cl | 4-Br | LDA (1,3) | 1s-D | 92 |
| 16 | 1t | Cl | 5-OMe | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 1t-D | 85 |

^[a] Posición relativa de R considerando que X está en posición 3. ^[b] Rendimiento aislado del crudo de reacción.

Para justificar la regioselectividad de la *orto*-litiación hay que considerar los diferentes efectos activantes de los sustituyentes presentes: grupos carbamoiloxi, el halógeno en *meta*- y el sustituyente adicional (halógeno o metoxilo).

En aquellos carbamatos de partida que presentaban un modelo de sustitución de tipo *O*-2,5-dihalofenilo u *O*-3,4-dihalofenilo únicamente hay una

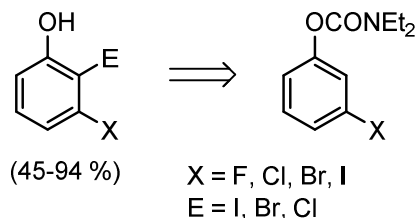
posición doblemente activada, la situada en *orto*- al grupo carbamoilo y al halógeno presente en posición 3.

La principal incertidumbre acerca de la regioselectividad de la *orto*-litiación se produce en aquellos carbamatos que presentan sustituyentes distintos en ambas posiciones *meta*- respecto al grupo carbamato. En el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-fluoro-5-metoxifenilo **1n** (entrada 10) y de *O*-3-cloro-5-metoxifenilo **1t** (entrada 16) se determinó la posición de metalación teniendo en cuenta los desplazamientos de las señales aromáticas en RMN y mediante los acoplamientos de J_{C-F} en el caso de **1n**. En estos dos sustratos, a pesar de la presencia del grupo metoxilo, la metalación tuvo lugar selectivamente en la posición *orto*- respecto al grupo carbamoilo y al halógeno, corroborándose así el potencial que poseen los carbamatos de *O*-3-halofenilo con su doble efecto director para dirigir la metalación. En el caso del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-cloro-5-fluorofenilo **1i**, hay dos posiciones *orto*- muy similares, diferenciándose únicamente en la naturaleza del halógeno adicional. Analizando los acoplamientos J_{C-F} se determinó que la metalación tiene lugar entre el grupo carbamoilo y el átomo de flúor, lo que puede justificarse dada la mayor electronegatividad del flúor y, por tanto, el carácter más ácido que presenta el protón en *orto*- correspondiente (entrada 5).

1.5.SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,3,n-TRIHALOFENOLES

La disponibilidad de una gran variedad de compuestos aromáticos sustituidos permite la preparación de compuestos heterocíclicos funcionalizados, los cuales presentan un especial atractivo debido a las interesantes propiedades que poseen este tipo de compuestos. Como ya se ha mencionado, un objetivo importante en Síntesis Orgánica es la introducción regioselectiva de distintos sustituyentes en un anillo aromático y, en este campo, las reacciones de *orto*-metalación constituyen un método alternativo a la sustitución electrofílica aromática clásica, permitiendo la funcionalización de una posición concreta del anillo aromático y evitando así la obtención de mezcla de regioisómeros.

En este contexto, en los *Antecedentes Bibliográficos* de este *Capítulo* se ha mostrado cómo nuestro grupo de investigación ha descrito anteriormente un procedimiento que permite la síntesis de 2,3-dihalofenoles a partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-halofenilo, basado en una reacción de *orto*-litiación, funcionalización y posterior desprotección del grupo director (Esquema 1.18).¹⁰



Esquema 1.18

Por otro lado, las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición constituyen uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces C–C.¹⁰⁶ Estos acoplamientos junto con aquellos que conllevan la construcción de nuevos enlaces C–heteroátomo permiten la elaboración de moléculas con un alto grado de funcionalización a partir de sustratos muy sencillos.

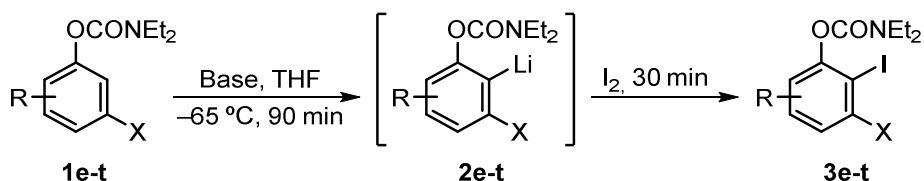
Viendo el gran potencial que presentan ambas metodologías, se planteó en este *Capítulo 1* la posibilidad de sintetizar derivados de 2,3,n-trihalofenoles que permitan, además, una posterior transformación mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición.

¹⁰⁶ A. De Meijere, F. Diederich, *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 2004.

En este apartado se presenta, inicialmente, la síntesis de los derivados de 2-yodo-3,n-dihalofenoles. A continuación, se muestra la versatilidad que ofrecen estos derivados fenólicos para la síntesis de esqueletos altamente funcionalizados.

1.5.1 Síntesis de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,n-dihalofenilo **3**

Considerando la importancia de disponer de manera sencilla de derivados de fenoles fácilmente funcionalizables, inicialmente se pensó en la síntesis de carbamatos de *O*-2-yodo-3,n-dihalofenilo **3**, ya que disponer de un átomo de I en el anillo aromático permite posteriormente llevar a cabo una amplia variedad de reacciones en esa posición. La reacción planteada consiste en llevar a cabo una *orto*-metalación sobre los carbamatos **1e-t** y posterior captura de los organolíticos intermedios **2e-t** con yodo (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

La elección de yodo como reactivo electrofílico se basa en la gran versatilidad que presenta este halógeno para futuras transformaciones mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición.

Para la síntesis de los compuestos **3**, se sometieron los sustratos de partida **1e-t** a las condiciones establecidas como óptimas, en función de si poseen o no bromo en su estructura. Tras la hidrólisis ácida se obtuvieron los productos **3** (Tabla 1.6). En todos los casos, la selectividad fue completa, obteniéndose únicamente los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,n-dihalofenilo y de *O*-2-yodo-3-halo-5-metoxifenilo **3e-t** con rendimientos de buenos a excelentes tras su purificación por cromatografía de columna en sílica gel.

Tabla 1.6 Síntesis de los carbamatos de *O*-2-yodo-3,*n*-dihalofenilo **3**

Reaction scheme: $\text{1e-t} \xrightarrow[\text{2) } \text{I}_2, 30 \text{ min}]{\text{1) RLi, THF, } -78 \text{ a } -65 \text{ }^\circ\text{C, 90 min}} \text{3e-t} \xrightarrow{\text{3) HCl (1 M)}}$

| Entrada | Carbamato | X | R | RLi (equiv) | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|----|-------|----------------------|-----------|-------------------------|
| 1 | 1e | F | 4-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3e | 83 |
| 2 | 1f | F | 5-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3f | 75 |
| 3 | 1g | F | 6-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3g | 70 |
| 4 | 1h | F | 4-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3h | 78 |
| 5 | 1i | F | 5-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3i | 84 |
| 6 | 1j | F | 6-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3j | 86 |
| 7 | 1k | F | 4-Br | LDA (1,3) | 3k | 88 |
| 8 | 1l | F | 5-Br | LDA (1,3) | 3l | 83 |
| 9 | 1m | F | 6-Br | LDA (1,3) | 3m | 84 |
| 10 | 1n | F | 5-OMe | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3n | 76 |
| 11 | 1o | Cl | 4-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3o | 78 |
| 12 | 1p | Cl | 5-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3p | 87 |
| 13 | 1q | Cl | 6-Cl | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3q | 83 |
| 14 | 1r | Cl | 4-F | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3r | 83 |
| 15 | 1s | Cl | 4-Br | LDA (1,3) | 3s | 88 |
| 16 | 1t | Cl | 5-OMe | <i>s</i> -BuLi (1,1) | 3t | 89 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **3** referido al carbamato de partida **1**.

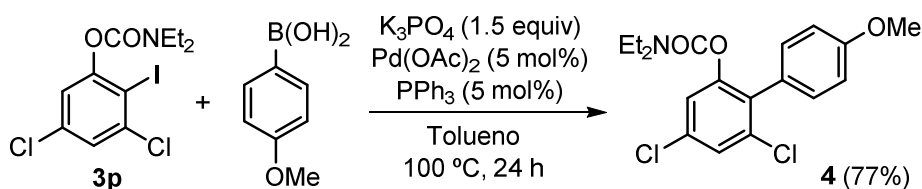
1.5.2 Transformaciones de los derivados de 2-yodo-3,*n*-dihalofenol **3**

Una vez puesta a punto una eficiente preparación de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,*n*-dihalofenilo, el siguiente objetivo que nos propusimos fue demostrar que estos sustratos son útiles para la preparación de carbamatos funcionalizados regioselectivamente en la posición 2 con otros grupos funcionales, obteniéndose así compuestos orgánicos más elaborados.

En la bibliografía se encuentran descritos diversos métodos para llevar a cabo reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición que permiten la formación de enlaces C–C y C–heteroátomo. A continuación, se detallan las diferentes reacciones llevadas a cabo sobre algunos de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,5-dihalofenilo **3** preparados.

1.5.2.1 Preparación del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-bifenilo **4** mediante la reacción de Suzuki

Con el objetivo de preparar *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo que presenten un sustituyente aromático en posición *orto*- al grupo director a partir de los carbamatos **3** se empleó la reacción de Suzuki. Para ello, se trató el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-yodo-3,5-diclorofenilo **3p** con el ácido 4-metoxifenilborónico en presencia de cantidades catalíticas de trifenilfosfina y acetato de paladio (II).¹⁰⁷ Así, tras la purificación del crudo de reacción, se obtuvo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-bifenilo **4** con buen rendimiento (Esquema 1.20).



Esquema 1.20

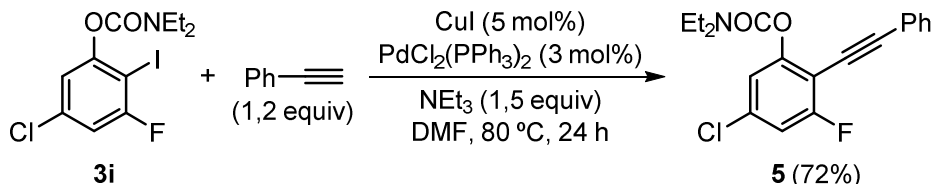
1.5.2.2 Preparación del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-alquinilfenilo **5** mediante la reacción de Sonogashira

El acceso a moléculas aromáticas orgánicas que presentan un triple enlace en posición *orto*- al grupo carbamato es de gran interés ya que mediante posteriores reacciones de ciclación es posible la síntesis de 4-halobenzo[*b*]furanos y derivados de 4- o 7-alcoxiindoles, como ya ha sido descrito por nuestro grupo.¹⁰

Con este fin, se trató el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-yodo-5-cloro-3-fluorofenilo **3i** con fenilacetileno en presencia de cantidades catalíticas de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y CuI , empleando trietilamina como base.¹⁰⁸ Así, se obtuvo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-alquinilfenilo **5** con buen rendimiento tras su purificación por cromatografía de columna con sílica gel (Esquema 1.21).

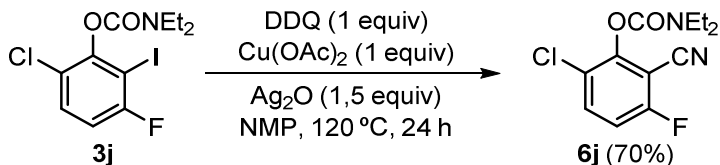
¹⁰⁷ X. Sun, X. Yao, C. Zhang, Y. Rao, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10014–10017.

¹⁰⁸ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagigara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467–4470.



1.5.2.3 Preparación del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-cianofenilo **6** mediante reacción de cianidación

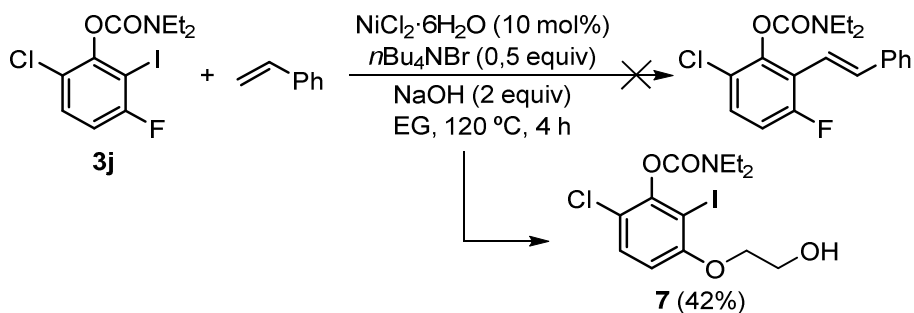
Como siguiente objetivo nos propusimos preparar carbamatos que presentaran un grupo ciano en posición 2 del anillo aromático. Para ello, el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-6-cloro-3-fluoro-2-yodofenilo **3j** se trató con DDQ, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y un ligero exceso de Ag_2O . De esta forma se obtuvo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-6-cloro-2-ciano-3-fluorofenilo **6j** con buen rendimiento (Esquema 1.22).¹⁰⁹



1.5.2.4 Preparación de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-(2-hidroxietoxi)-2-yodofenilo **7**

A continuación, se planteó la posibilidad de sintetizar un carbamato de *O*-arilo que presentara un resto alqueno en posición *orto*- al grupo carbamato, para lo que se pensó reacción de Heck. Para ello el carbamato **3j** se trató con estireno en presencia de una cantidad catalítica de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y Bu_4NBr , empleando NaOH como base y etilenglicol como disolvente. En principio, esperábamos obtener el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-6-cloro-2-estirenil-3-fluorofenilo. Sin embargo, tras analizar el crudo de reacción por CG-EM y por RMN, se observó que el producto obtenido era el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-6-cloro-3-(2-hidroxietoxi)-2-yodofenilo (**7**) (Esquema 1.23).

¹⁰⁹ K. Zheng, P. Yu, S. Chen, F. Chen, J. Cheng, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 449–452



Esquema 1.23

La reacción no fue completa, recuperándose un 45% del sustrato de partida **3j**, mientras que el producto **7** se obtuvo con un rendimiento del 42% tras purificación cromatográfica. Teniendo en cuenta este resultado se pensó que esta reactividad era la resultante de una reacción competitiva de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) del etilenglicol sobre el carbono aromático que soportaba el átomo de flúor en el sustrato **3j**.

1.6. ESTUDIO DEL REAGRUPAMIENTO *orto*-FRIES EN LOS *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-3,*n*-DIHALOFENILO

En los *Antecedentes Bibliográficos Generales* se ha descrito el reagrupamiento *orto*-Fries, estudiado inicialmente por Snieckus. Los *N,N*-dimetilcarbamatos de *O*-arilo son inestables una vez litiados, sufriendo rápidamente un reagrupamiento aniónico de tipo *orto*-Fries mediante un mecanismo de transferencia del grupo carbamoilo, mientras que en el caso de los *N,N*-dietilcarbamatos es posible controlar este reagrupamiento, ya que el carbamato *orto*-litiado es estable a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y es, al subir la temperatura, cuando experimenta el reagrupamiento para generar la correspondiente 2-hidroxibenzamida (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

Como siguiente objetivo de este trabajo nos planteamos el estudio de la estabilidad de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo y *O*-3-halo-5-metoxifenilo *orto*-litiados frente al reagrupamiento *orto*-Fries, así como de la síntesis de las correspondientes dihalosalicilamidas derivadas de dicho reagrupamiento.

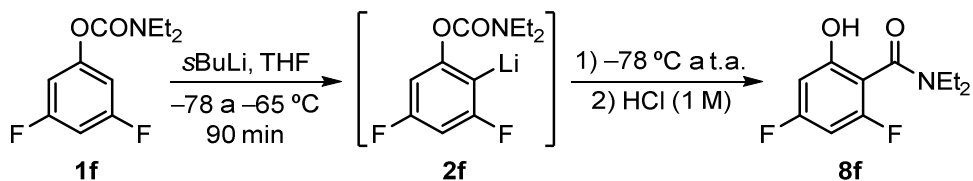
1.6.1 Estudio de la estabilidad de los organolíticos intermedios 2

Teniendo en cuenta el reagrupamiento *orto*-Fries, y con el objetivo de establecer la estabilidad de los organolíticos intermedios **2** derivados de la reacción de *orto*-metalación de los carbamatos **1**, nos propusimos estudiar las condiciones necesarias para que el reagrupamiento se lleve a cabo, fundamentalmente determinar la temperatura a la que tiene lugar.

Para llevar a cabo este estudio, se partió de los carbamatos **1** y se sometieron a las condiciones ya establecidas como óptimas en el apartado 1.4.1 de este *Capítulo 1* para que la reacción de *orto*-metalación tenga lugar de forma eficiente. Así, una vez conseguida la *orto*-litiación, se fue aumentando la temperatura de la mezcla de reacción paulatinamente, de 10 en 10 $^{\circ}\text{C}$. De esta forma, la evolución de la reacción se siguió mediante la toma de alícuotas, que fueron hidrolizadas y, posteriormente, analizadas por CG-EM.

1.6.1.1 Estabilidad del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3,5-difluorofenilo orto-litiado **2f**

Como ejemplo del estudio llevado a cabo, se presenta el seguimiento realizado para la evolución del organólítico **2f** derivado del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3,5-difluorofenilo (**1f**) al aumentar la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente, y así obtener la *N,N*-dietil-2,4-difluoro-6-hidroxibenzamida **8f**, resultante de la migración del grupo carbamoilo a la posición C-2 (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

Las Figuras 1.4-1.6 se corresponden con los cromatogramas de gases obtenidos, pertenecientes a las alícuotas tomadas a cada una de las temperaturas reseñadas en cada uno de ellos.

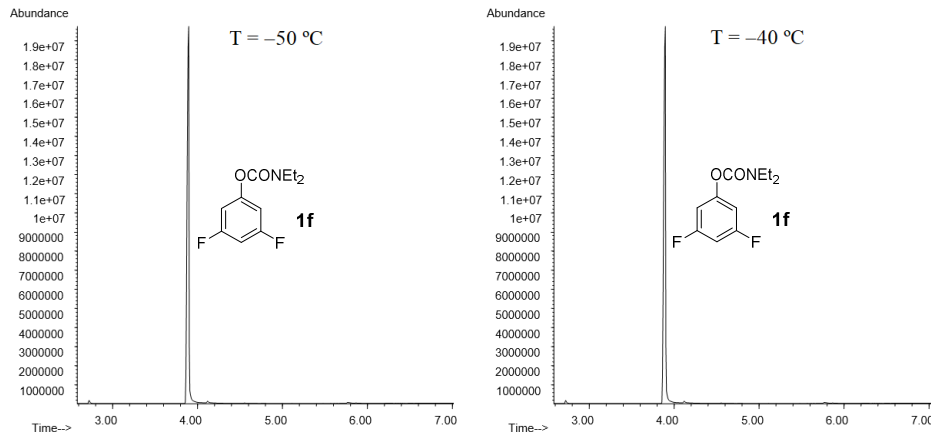


Figura 1.4

En los cromatogramas de la Figura 1.4 únicamente se observa un único pico, cuya relación *m/z* (masa/carga) en su espectro de masas y el tiempo de retención indican que el único producto que se observa tanto a -50 como a -40 °C es el **1f**.

En la Figura 1.5 se representa el avance de la reacción hasta -30 y -20 °C, siendo a -30 °C cuando se observa la aparición de un nuevo pico en el cromatograma de gases.

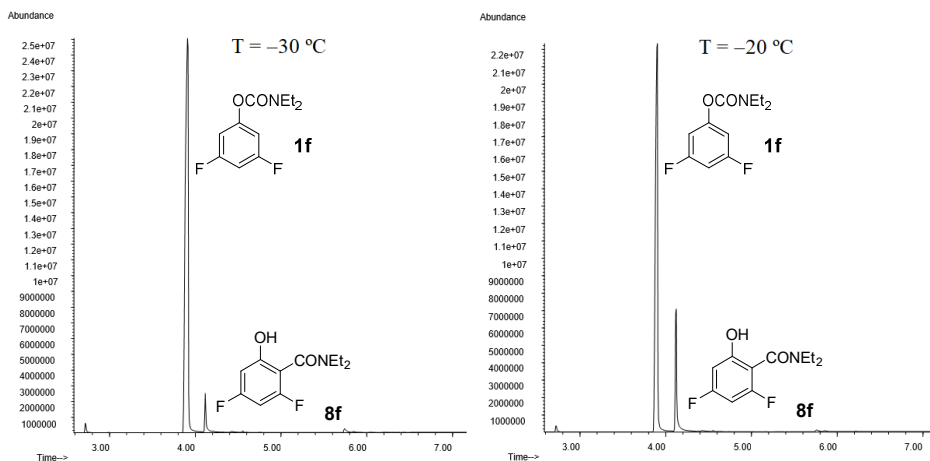


Figura 1.5

Este nuevo pico se corresponde con la *N,N*-dietil-2,4-difluoro-6-hidroxibezamida **8f**, siendo corroborado mediante RMN. Estos resultados indican que es aproximadamente a -30 °C cuando el reagrupamiento *orto*-Fries comienza en el carbamato **1f**.

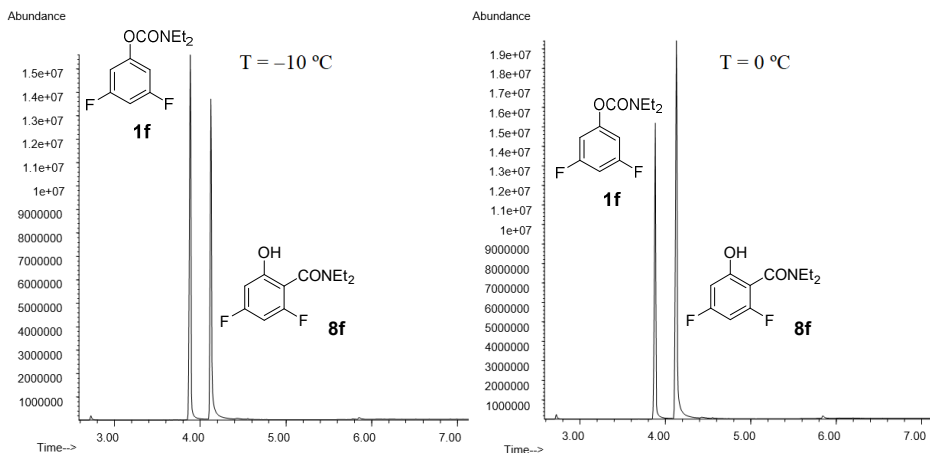


Figura 1.6

Se puede observar en la Figura 1.6, correspondiente a los cromatogramas de las alícuotas tomadas de la reacción a -10 y a 0 °C que, conforme aumenta la

temperatura, también aumenta la proporción de la dihalosalicilamida **8f** frente a la del carbamato **1f**. Además, no se aprecia la aparición de otros picos, lo que parece indicar que no se están produciendo reacciones laterales.

Tras dejar evolucionar la mezcla a temperatura ambiente y permanecer a esta temperatura durante 60 minutos, se observó que la conversión era completa, deduciéndose así que el reagrupamiento del grupo carbamoilo es un proceso lento en estas condiciones. Por tanto, se estableció como procedimiento para que tenga lugar el reagrupamiento *orto*-Fries en *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo el dejar evolucionar la reacción hasta temperatura ambiente y permanecer una hora a dicha temperatura para, a continuación, llevar a cabo una hidrólisis ácida.

1.6.1.2 *Determinación de la temperatura de reagrupamiento de 1e-j,o-r*

Este mismo estudio se repitió con todos los carbamatos **1e-j,o-r** para determinar la temperatura a la que comienza el reagrupamiento en cada uno de ellos. Cabe destacar que, debido a los equilibrios ácido-base que tienen lugar cuando se emplea LDA, en aquellos sustratos de partida que poseen bromo en su estructura, los resultados obtenidos no serían comparables a los obtenidos cuando se emplea *s*-BuLi, ya que al aumentar la temperatura de reacción se favorecen también dichos equilibrios. Por este motivo, únicamente se determinaron las temperaturas de inicio del reagrupamiento aniónico *orto*-Fries en aquellos carbamatos en los que la base empleada para la *orto*-litiación es *s*-BuLi. La temperatura a la que comienza el reagrupamiento para cada carbamato se muestran en la Figura 1.7.

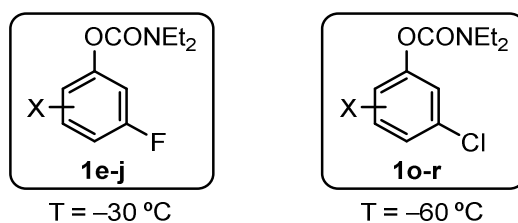


Figura 1.7

Tras los ensayos realizados se observó que en los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-fluorofenilo **1e-j** la temperatura a la que comienza el reagrupamiento es aproximadamente de -30 °C, mientras que en los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-clorofenilo **1o-r** es alrededor de -60 °C. El hecho de que los carbamatos que poseen un átomo de flúor en posición *meta*- necesiten una temperatura más alta

para que se inicie el reagrupamiento, comparada con la de aquellos que poseen un 3tomo de cloro, puede explicarse considerando que el fl3or es m3s electronegativo que el cloro, provocando una mayor estabilizaci3n del 3tomo de litio en el correspondiente organol3tico intermedio **2** y, por tanto, retrasando el inicio del reagrupamiento del grupo carbamoilo.

En el caso de los carbamatos que poseen grupos metoxilo como son el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-fluoro-5-metoxifenilo (**1n**) y el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-cloro-5-metoxifenilo (**1t**), la temperatura a la que experimentan el reagrupamiento es mayor que la de sus hom3logos halogenados (Figura 1.8).

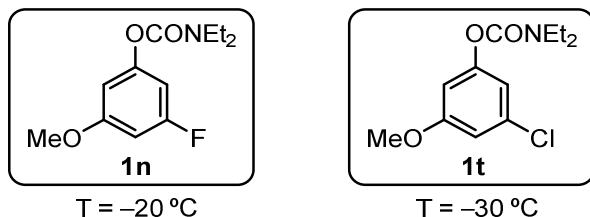


Figura 1.8

A3n no nos ha sido posible proponer una explicaci3n razonable a estos resultados experimentales, ya que el grupo metoxilo se encuentra en posici3n *para*- al 3tomo de litio ejerciendo un efecto +M y, por consiguiente, desestabilizante, por lo que en principio el reagrupamiento deber3a haberse producido a una temperatura m3s baja.

1.6.1.3 Determinaci3n de la temperatura de reagrupamiento de **1a-b**

Aprovechando la disponibilidad de los carbamatos monosustituídos **1a-b**, nos planteamos tambi3n la posibilidad de estudiar su reagrupamiento de Fries. As3, en los carbamatos de *O*-3-fluoro y *O*-3-clorofenilo **1a** y **1b**, se determin3 que la temperatura a la que se inicia el reagrupamiento es de aproximadamente -30 y -60 °C, similar a la de sus an3logos dihalogenados (Figura 1.9).

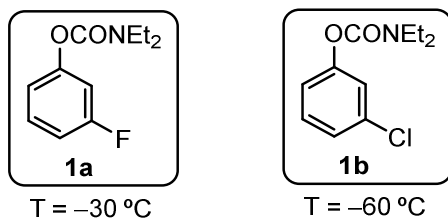
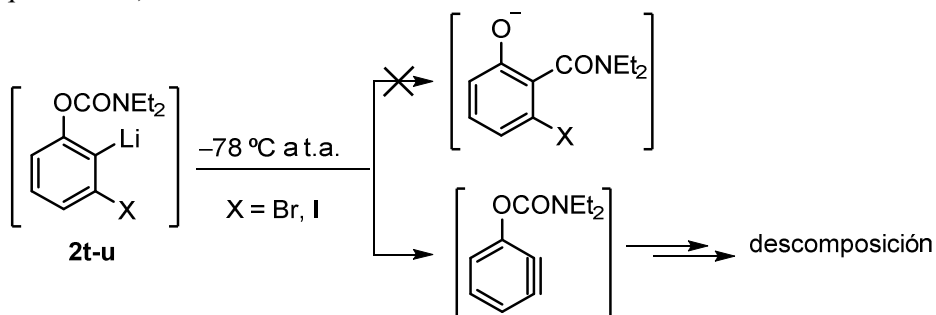


Figura 1.9

Este resultado nos indica que, efectivamente, la temperatura a la que comienza el reagrupamiento del grupo carbamoilo depende fundamentalmente de la naturaleza del átomo que se encuentra en posición *meta*- al grupo director y no de la presencia o no de halógenos adicionales en el anillo aromático.

Por su parte, los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-bromo y *O*-3-yodofenilo **1c** y **1d** no experimentan el reagrupamiento *orto*-Fries tras su *orto*-litiación, hecho que fue descrito con anterioridad en nuestro grupo de investigación. Así, se determinó que en estos carbamatos, sustituidos con yodo y bromo en C-3, dan lugar a bencinos por eliminación de halogenuro de litio antes de que se produzca el reagrupamiento de Fries, obteniéndose mezcla de productos no identificados (Esquema 1.26).¹¹⁰



Esquema 1. 26

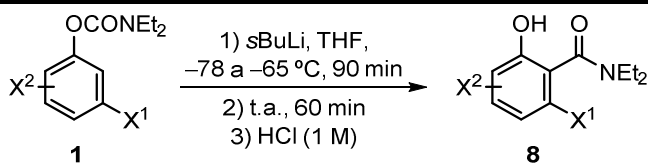
1.6.2 Síntesis de las dihalosalicilamidas **8**

Tras el estudio de las condiciones en las que tiene lugar eficientemente el reagrupamiento aniónico *orto*-Fries sobre los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo **1e-j,o-r**, se llevó a cabo la síntesis de las correspondientes salicilamidas **8**, productos de gran interés ya que poseen dos átomos de halógeno adicionales en su estructura. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.7.

En todos los casos se obtuvieron exclusivamente las *N,N*-dietil-2,*n*-dihalo-6-hidroxibenzamidas **8** con buenos rendimientos tras su purificación cromatográfica. Cabe destacar que las dihalosalicilamidas sintetizadas no habían sido descritas con anterioridad en la bibliografía.

¹¹⁰ V. Guilarte: Tesis Doctoral (Universidad de Burgos, 2012).

Tabla 1.7 Síntesis de las dihalosalicilamidas **8**



| Entrada | Carbamato | X ¹ | X ^{2[a]} | Producto | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|----------------|-------------------|-----------|-------------------------|
| 1 | 1a | F | H | 8a | 79 |
| 2 | 1b | Cl | H | 8b | 79 |
| 3 | 1e | F | 4-F | 8e | 81 |
| 4 | 1f | F | 5-F | 8f | 88 |
| 5 | 1g | F | 6-F | 8g | 81 |
| 6 | 1h | F | 4-Cl | 8h | 85 |
| 7 | 1i | F | 5-Cl | 8i | 87 |
| 8 | 1j | F | 6-Cl | 8j | 86 |
| 9 | 1o | Cl | 4-Cl | 8o | 80 |
| 10 | 1p | Cl | 5-Cl | 8p | 79 |
| 11 | 1k | Cl | 6-Cl | 8k | 76 |
| 12 | 1r | Cl | 4-F | 8r | 84 |

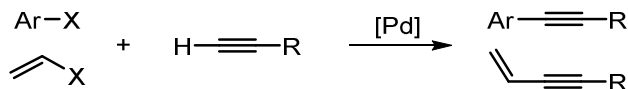
^[a] Posición relativa de R considerando que X está en posición 3. ^[b] Rendimiento aislado de los productos **8** referido al carbamato de partida **1**.

1.7. SÍNTESIS DE 4-HALOBENZO[b]FURANOS

1.7.1 Antecedentes bibliográficos

El interés por la química de los acetilenos ha aumentado en los últimos años debido al gran atractivo que presenta este motivo estructural. Los acetilenos están involucrados en muchos campos sintéticos como son la hidroaminación de alquinos,^{111a} acoplamientos catalizados por Pd,^{22b} metátesis de olefinas^{22c} y la formación de arenos por cicloacidación [2+2+2].^{22d} Además, desempeña el rol de conector en ciencia de materiales y polímeros,^{22e} en biología^{22f} y en química médica.^{22g} Por todo esto, el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de alquinos es crucial para los continuos avances en gran cantidad de campos.^{22h}

Las estrategias más comunes para la formación de enlaces C_{sp}-C_{sp}² para la preparación de arilacetilenos y eninos conjugados se pueden resumir en tres. La primera y más empleada es la conocida reacción de acoplamiento Sonogashira (Esquema 1.27).¹¹²



Esquema 1.27

Como sustratos de partida se emplean un haluro de arilo o de alquenilo y un alquino terminal que, en presencia de un catalizador de Paladio(0) y de una fuente de Cu permite obtener los correspondientes acetiluros. El alcance de esta reacción es muy general y la principal limitación es la disponibilidad de los haluros de partida. En ciertas ocasiones pueden ser necesarias condiciones especiales de reacción para aquellos acoplamientos en los que estén involucrados C_{sp}² ricos electrónicamente o alquinos pobres.

Una estrategia más reciente para la formación de arilalquinos es la conocida como reacción de Sonogashira inversa, en la que la fuente de alquino es

¹¹¹ (a) N.T. Patil, V. Singh, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 696, 419–432. (b) E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3151–3182. (c) A.M. Lozano-Vila, S. Monsaert, A. Bajek, F. Verpoort, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4865–4909. (d) B.R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2830–2834. (e) R.K. Iha, K.L. Wooley, A.M. Nystrom, D.J. Burke, M.J. Kade, C.J. Hawker, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5620–5686. (f) J.C. Jewett, C.R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272–1279. (g) G.C. Tron, T. Pirali, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278–308. (h) J.L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, L. Marzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 157, 1577–1588.

¹¹² (a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874–922. (b) M.M. Heravi, S. Sadjavi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7761–7775.

normalmente un bromuro de alquino y la activación del enlace C–H aromático se lleva a cabo por catálisis de paladio,^{113a} nickel^{24b} o cobre.^{24c} Esta metodología está restringida a sustratos susceptibles de sufrir una activación C–H, como azoles o anillos aromáticos activados (Esquema 1.28).



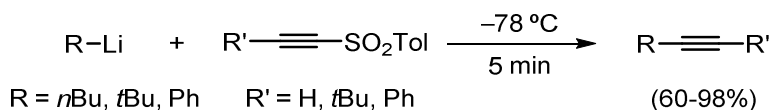
Esquema 1.28

La tercera metodología, menos general, está basada en la reacción de adición de tipo Friedel-Crafts catalizada por oro, siendo válida únicamente para anillos aromáticos electrónicamente ricos, como tiofenos, índoles, etc. Los alquinos empleados en esta reacción son o alquinos terminales pobres o derivados de sales de alquiniliodonio (Esquema 1.29).¹¹⁴



Esquema 1.29

El inconveniente de este tipo de procedimientos reside en el precio de los sistemas catalíticos empleados, en los residuos generados y en las duras condiciones de reacción requeridas. Para superar estas limitaciones, en los últimos años ha aumentado el desarrollado métodos alternativos. En este sentido, Smorada y Truce describieron en 1979 la reactividad entre organolíticos comerciales con arilsulfonilacetilenos para obtener alquinos mediante la adición/eliminación del grupo sulfona (Esquema 1.30).¹¹⁵

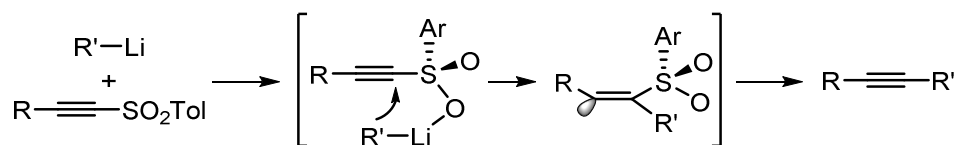


Esquema 1.30

¹¹³ (a) K. Kobayashi, M. Arisawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528–8529. (b) A.S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *49*, 2096–2098. (c) R. Amemiya, A. Fujii, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4333–4335.

¹¹⁴ (a) T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513. (b) J.P. Brand, J. Waster, *Angew. Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304–7307. (c) J.P. Brand, J. Charpentir, J. Waster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346–9349.

¹¹⁵ R.L. Smorada, W.E. Truce, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444–3445.

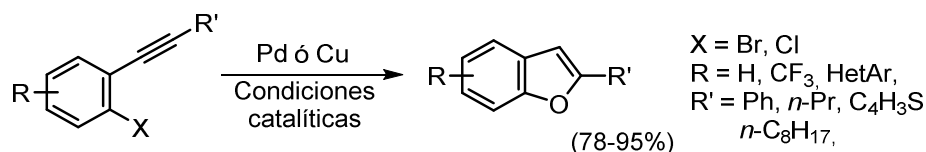


Esquema 1.33

Dado que las condiciones necesarias para esta reacción (5 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) son mucho más suaves que las requeridas en los métodos anteriores y, además, no se emplean metales de transición, este procedimiento supone una alternativa muy interesante como método de alquilación.

A partir de estos acetilenos aromáticos es posible preparar, mediante una amplia variedad de métodos y estrategias, índoles, benzofuranos y motivos similares presentes en la naturaleza y que representan un esqueleto común para la síntesis de productos farmacéuticos y/o biológicamente activos.

En el campo de los benzofuranos, una de las metodologías más empleadas para su síntesis consiste en la hidroxilación de haluros de arilo catalizada por Pd^{118} o Cu^{119} , seguida de una ciclación intramolecular del acetileno en posición *orto*- (Esquema 1.34).



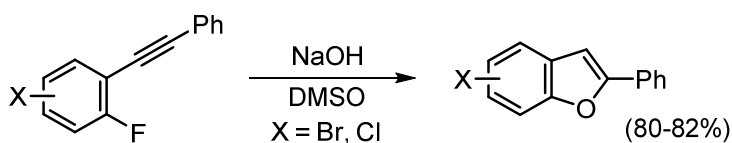
Esquema 1.34

De nuevo, la limitación de este tipo de procedimientos reside en el precio de los sistemas catalíticos empleados y en los residuos generados, un gran problema para la industria farmacéutica. En este sentido, cada vez hay más metodologías que permiten la síntesis de benzofuranos sin necesidad de emplear metales de transición. Así, en el año 2015 se describió una síntesis que permite, a partir de los cloro y bromoderivados de 1-fluoro-2-(feniletinil)benceno, sintetizar los correspondientes benzofuranos a través de una $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ empleando hidróxido sódico

¹¹⁸ (a) K.W. Anderson, T. Ikawa, R.R. Tundel, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695. (b) C.B. Laverly, N.L. Rotta-Loria, R. McDonald, M. Stradiotto, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 981–987.

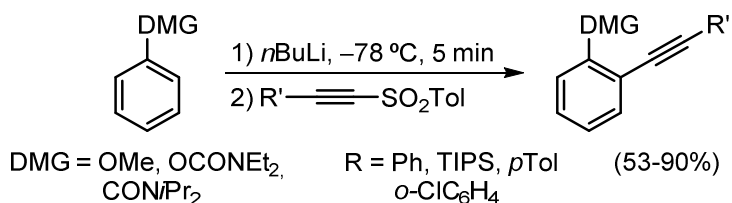
¹¹⁹ D. Zhao, N. Wu, S. Zhang, P. Xi, X. Su, J. Lan, J. You, *Angew. Chem.* **2011**, *76*, 7546–7550.

como nucleófilo y subsecuente ciclación intramolecular del alquino activado (Esquema 1.35).¹²⁰



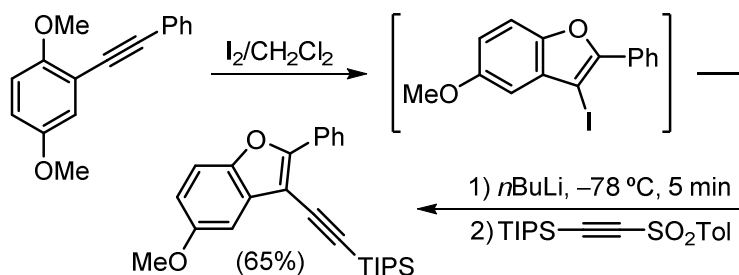
Esquema 1.35

En gran parte de las metodologías que se encuentran en bibliografía, el precursor del benzofurano es un alquino aromático activado en posición *orto*. En el año 2012, el grupo de investigación de García Ruano publicó el primer estudio de alquinilación de bencenos que poseen un grupo *orto*-director empleando sulfonilacetileno (Esquema 1.36).¹²¹



Esquema 1.36

Además, describieron que, una vez preparado el *orto*-alquinilanisol este reacciona con I₂ para dar el 3-iodobenzofurano que, por reacción *in situ* con *n*BuLi y, de nuevo, sulfonilacetileno, permite obtener el 3-alquinilbenzofurano con un buen rendimiento (Esquema 1.37).

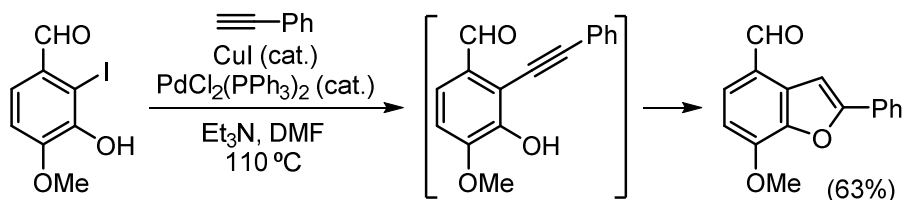


Esquema 1.37

¹²⁰ R. Hudson, N. P. Bizier, K. N. Esdale, J. L. Katz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2273–2284.

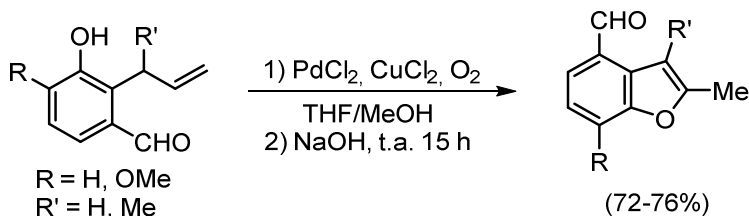
¹²¹ F. Esteban, L. Boughani, J. L. García Ruano, A. Fraile, J. Aleman, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3901–3908.

La preparación de benzo[*b*]furanos sustituidos en posición C-5 y C-7 ha sido ampliamente estudiada y hay gran cantidad de métodos que permite sintetizarlos mediante la ciclación de derivados fenólicos sustituidos en posición *orto* y *para* respectivamente.¹²² En cambio, la preparación de benzo[*b*]furanos sustituidos en posición C-4 es más compleja ya que se requiere una ciclación selectiva de los derivados fenólicos sustituidos en posición *meta*. Entre los métodos más utilizados para obtener estos benzo[*b*]furanos 4-funcionalizados se encuentra la reacción tándem de acoplamiento de Sonogashira/ciclación 5-endo-dig. Un ejemplo es la reacción de un derivado de *o*-yodofenol sometido a una reacción de Sonogashira para obtener el correspondiente arilacetileno y, tras una ciclación *in situ* 5-endo-dig, da lugar al correspondiente benzo[*b*]furano 2,4-funcionalizado (Esquema 1.38).¹²³



Esquema 1.38

Otra estrategia, descrita en 2013, consiste en la ciclación oxidante de Wacker de derivados de 2-*alil*-3-hidroxi-benzaldehydos mediada por un sistema aeróbico de Pd^{II}/Cu^{II} bajo condiciones alcalinas, produciéndose la ciclación para obtener así los benzo[*b*]furanos 4-carbaldehídos (Esquema 1.39).¹²⁴



Esquema 1.39

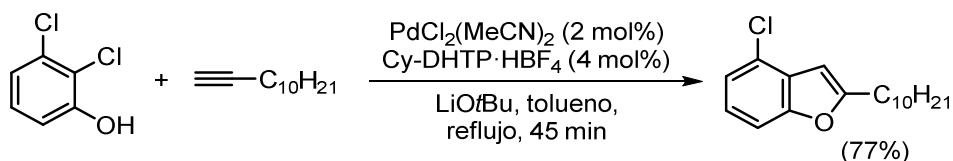
El grupo de investigación de Manabe ha publicado un procedimiento que permite preparar selectivamente 4-clorobenzo[*b*]furanos por reacción del 2,3-

¹²² (a) T. Ota, S. Hasegawa, S. Inoue, K. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3029–3035. (b) Y. Ito, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 1163–1164.

¹²³ M.Q. Khan, M.J. Alam, M.A. Rashid, R. Chowdhury, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4706–4805.

¹²⁴ M.-Y. Chang, C.-K. Chan, S.-Y. Lin, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1532–1538.

diclorofenol con un acetileno terminal empleando un catalizador de Pd que posee un ligando dihidroxiterfenilfosfina (Esquema 1.40).¹²⁵

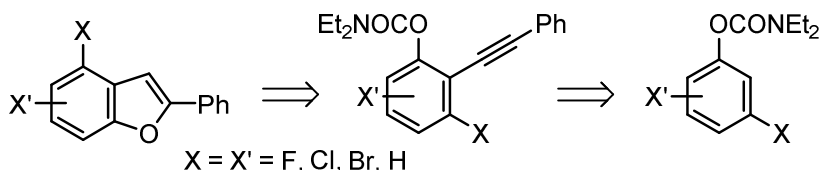


Esquema 1.40

La presencia de un átomo de cloro en posición C-4 permite aplicar sobre esta posición futuras transformaciones basadas en reacciones de acoplamiento C-C.

1.7.2 Objetivo

En nuestro grupo de investigación existe experiencia previa acerca de la preparación de benzofuranos empleando carbamatos de *O*-arilo como sustrato de partida.¹⁰ Teniendo en cuenta la *orto*-litiación de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo, descrita y estudiada en este *Capítulo*, así como la adición anti-Michael de un reactivo organolítico sobre arilsulfonilacetilenos, referenciada en el apartado anterior, nos propusimos como objetivo aunar ambas metodologías para sintetizar, en ausencia de metales de transición, derivados de 4-halobenzo[*b*]furanos (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

Este motivo estructural presenta una sustitución de difícil acceso, ya que la posición C-4 de los benzofuranos es la menos nucleofílica para experimentar reacciones de S_EAr . Así, se espera obtener 4-halobenzo[*b*]furanos con un gran potencial como precursor sintético para productos naturales.

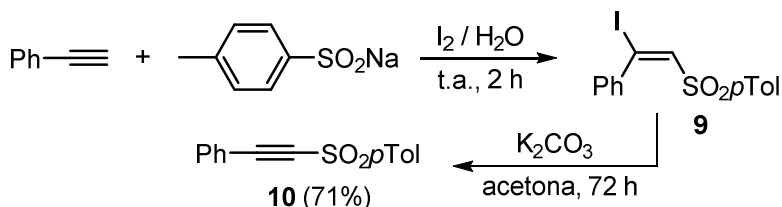
¹²⁵ M. Yamaguchi, H. Katsumata, K. Manabe, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9270–9281.

1.7.3 Preparación de los carbamatos de *O*-2-alquinilfenilo **10**

Para poder llevar a cabo la preparación de los carbamatos de *o*-alquinilfenilo deseados por adición anti-Michael de un reactivo organolítico sobre alquinilsulfonas, se requiere previamente la preparación de estos alquinos.

1.7.3.1 Síntesis de 1-metil-4-((feniletinil)sufonil)benceno **10**

Para la preparación del 1-metil-4-((feniletinil)sufonil)benceno se han ensayado tres procedimientos diferentes de síntesis. El primero de ellos implica dos pasos de reacción. Inicialmente, el tratamiento de fenilacetileno con *p*-toluensulfonato sódico y yodo en agua permitió obtener la β -yodo-vinilsulfona **9**. A continuación, la eliminación de HI de la vinilsulfona **9** con carbonato potásico dió lugar al 1-metil-4-((feniletinil)sufonil)benceno **10** (Esquema 1.42).¹²⁶ Este procedimiento se caracteriza por proporcionar buen rendimiento, sin embargo, precisó la purificación del intermedio vinílico y requirió largos tiempos para la reacción de eliminación y obtención del producto **10**.

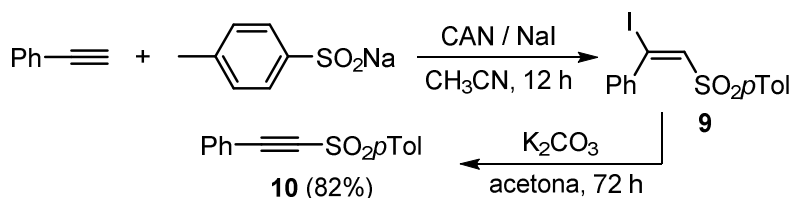


Esquema 1.42

La segunda ruta sintética difiere de la anterior en el primer paso de reacción que implica la formación de la β -yodo-vinilsulfona **9**. En esta ocasión, la adición está mediada por nitrato amónico de cerio (IV) (CAN) en presencia de NaI y TolSO₂Na. La posterior eliminación tiene lugar, como en el caso anterior, en acetona con carbonato potásico para generar así el 1-metil-4-((feniletinil)sufonil)benceno **10** (Esquema 1.43).¹²⁷ Esta ruta no requirió la purificación de la yodosulfona intermedia **9**, pero el coste de los reactivos empleados es elevado. Como en el caso anterior, los largos tiempos del segundo paso de reacción supusieron una desventaja a nivel experimental, aunque el rendimiento global obtenido para la síntesis de **10** en este caso fue mayor.

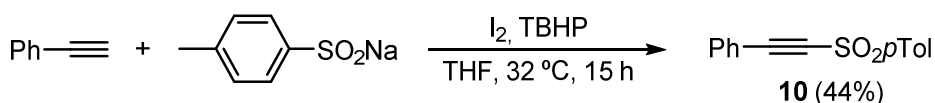
¹²⁶ Y. Sun, A. Abdukader, D. Lu, H. Zhang, C. Liu, *Green. Chem.* **2017**, *19*, 1255–1258.

¹²⁷ V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis* **2002**, *15*, 2259–2265.



Esquema 1.43

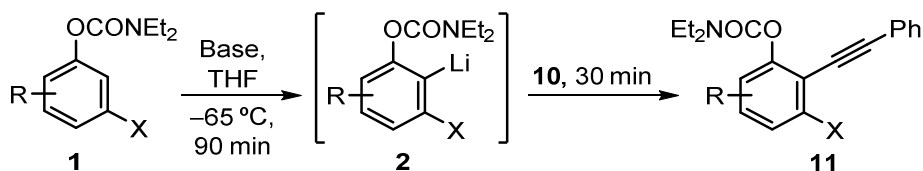
Por último, también se llevó a cabo la preparación de **10** mediante un procedimiento que únicamente requiere un paso de reacción. En esta ocasión, la sulfonilación directa del fenilacetileno está mediada por el sistema I_2 -TBHP (*tert*-butilhidroperóxido) en THF (Esquema 1.44).¹²⁸ Como ventaja, esta metodología únicamente requiere un paso de reacción y, por tanto, únicamente se purificó el producto final. Los tiempos de reacción son mucho más cortos que en los dos procedimientos anteriores, aunque el rendimiento con el que se obtuvo el 1-metil-4-((feniletinil)sulfonil)benceno **10** fue significativamente menor.



Esquema 1.44

1.7.3.2 Síntesis de los carbamatos de *o*-alquinilarilo **11**

Partiendo de los carbamatos de *O*-arilo **1**, y tras su metalación bajo las condiciones establecidas en este *Capítulo* para obtener el correspondiente intermedio *orto*-litiado **2**, se ensayó su adición anti-Michael con alquinilsulfonas. Así, el 1-metil-4-((feniletinil)sulfonil)benceno **10** se empleó como electrófilo frente a los organolíticos **2** para la obtención de los carbamatos de *o*-alquinilarilo deseados **11** (Esquema 1.45).



Esquema 1.45

¹²⁸ J. Meesin, P. Katrun, C. Pareseecharoen, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, C. Kuhakarn, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2744–2752.

En los trabajos previos de Ruano y Alemán la estequiometría de la reacción organolítico/alquínilsulfona era de 2:1, siendo el alquino el reactivo limitante. En nuestro caso, se ensayó la reacción considerando como reactivo limitante el carbamato **1**, y se emplearon los mismos equiv. del electrófilo **10** que de *s*BuLi, por semejanza de las condiciones a las que ha sido optimizada la reacción.

Dado que la idea inicial es llevar a cabo la síntesis de derivados de 4-halobenzo[*b*]furanos en un proceso *one pot*, únicamente se aislaron dos carbamatos de *o*-alquínilarilo variando la naturaleza del halógeno en posición *meta*- y el modelo de sustitución, para corroborar que el empleo de la alquínilsulfona **10** como electrófilo permite obtener buenos resultados de los carbamatos funcionalizados **11**. En la Tabla 8 se recogen los resultados.

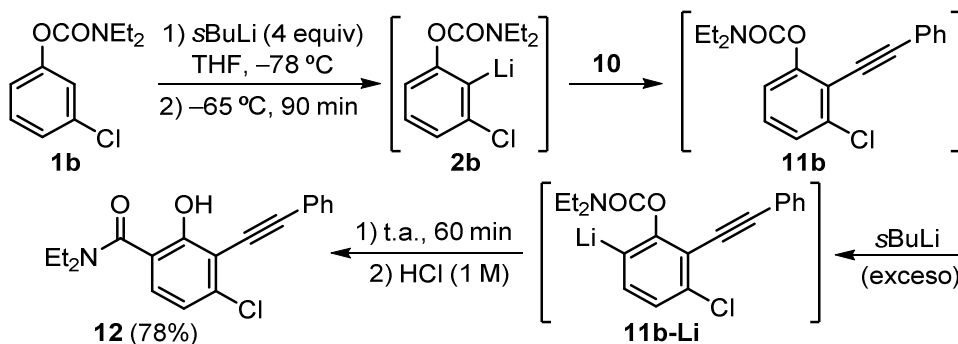
Tabla 1.8 Síntesis de los carbamatos de *o*-alquínilfenilo **11**

| Entrada | Carbamato | X | R ^[a] | Producto | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|----|------------------|------------|-------------------------|
| 1 | 1b | Cl | H | 11b | 87 |
| 2 | 1i | F | 5-Cl | 11i | 78 |

^[a] Posición de R considerando que X siempre está en C-3. ^[b] Rendimiento aislado de los productos **11** referido al carbamato de partida **1**.

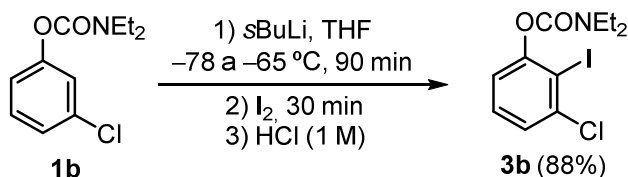
En los dos casos fue necesario llevar a cabo la purificación de los productos **11**, que finalmente fueron obtenidos con buenos rendimientos.

Aprovechando este procedimiento y la metodología descrita en el apartado 1.6.2 para la síntesis de dihalosalicilamidas, se llevó a cabo una reacción tándem en la que, en primer lugar, se trató el carbamato de 3-clorofenilo **1b** con 4 equiv. de *s*BuLi. El organolítico **2b** presuntamente generado se trató con el 1-metil-4-((feniletinil)sulfonyl)benzeno **10**. Una vez introducido el alquino sobre la posición C-2 del carbamato, la otra posición *orto* al grupo director que queda libre (C-6) es litiada con el exceso de *s*BuLi, formando el intermedio **11b-Li** y, al subir la temperatura, este experimenta el reagrupamiento de tipo *orto*-Fries, obteniéndose la correspondiente 2-hidroxi-3-feniletinilbenzamida **12** con buen rendimiento tras su purificación (Esquema 1.46).



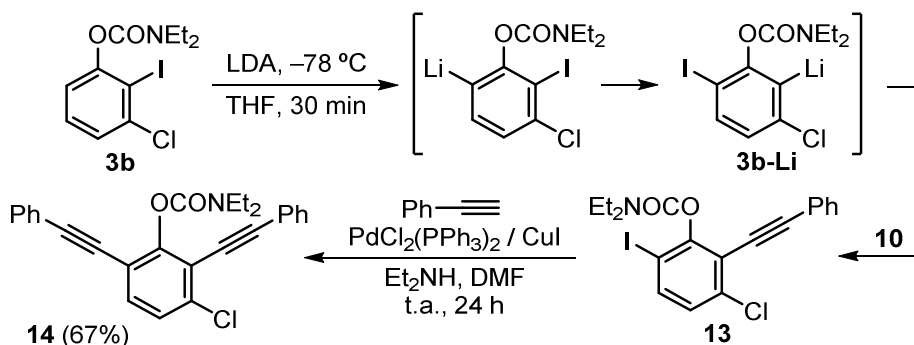
Esquema 1.46

Por otro lado, también se decidió preparar un carbamato con dos restos alquínico en *orto* al grupo carbamato. Para ello, el carbamato de *O*-3-clorofenilo **1b** fue *orto*-litiado y tras la posterior yodólisis, se obtuvo el carbamato de *O*-3-cloro-2-yodofenilo **3b** con buen rendimiento (Esquema 1.47).



Esquema 1.47

A continuación, **3b** se sometió a una reacción tándem de baile del halógeno/Sonogashira (Esquema 1.48).



Esquema 1.48

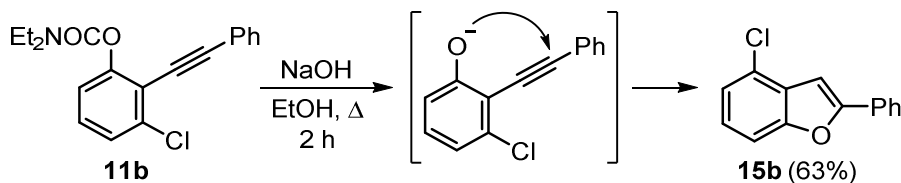
El tratamiento de **3b** con LDA generó el intermedio *orto*-litiado **3b-Li**, que se trató con la alquínilsulfona **10** obteniéndose así el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-cloro-6-yodo-2-(feniletinil)fenilo **13**. El crudo de reacción, no aislado, se hizo

reaccionar bajo condiciones estándar de Sonogashira con fenilacetileno. El producto resultante se purificó mediante columna cromatográfica, consiguiendo así la síntesis del carbamato **14** con muy buen rendimiento considerando que se refiere al carbamato de partida **3b**.

1.7.4 Optimización de la reacción de ciclación en carbamatos de *o*-alquinilarilo

Una vez confirmado que se puede llevar a cabo la síntesis de carbamatos de *orto*-alquinilarilo de forma eficiente, el siguiente paso que nos propusimos fue estudiar la ciclación de dichas moléculas para poder acceder de forma sencilla a los correspondientes benzo[*b*]furanos 4-funcionalizados.

Así, dada la experiencia previa en nuestro grupo sobre procesos de ciclaciones de alquinos aromáticos para la síntesis de benzofuranos e indoles,¹⁰ inicialmente se llevó a cabo una prueba a partir del sustrato **11b**, empleando exceso de NaOH como base para conseguir la desprotección del grupo carbamato y su posterior ciclación. El avance de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina. A las dos horas de reacción se procedió a aislar y purificar el crudo de reacción, determinándose que se trataba del 4-clorobenzo[*b*]furano **15b** con buen rendimiento (Esquema 1.49).



Esquema 1.49

Sorprendentemente, al intentar replicar este mismo resultado empleando como sustrato de partida el carbamato de *O*-3-flúor-2-(feniletinil)fenilo **11a**, que únicamente difiere de **11b** por poseer un átomo de flúor en lugar de cloro en C-3, no se obtuvo conversión ninguna, recuperándose el 100% del producto de partida **10b**. Se repitió el ensayo aumentando el tiempo de reacción a 24 horas, pero de nuevo, no hubo conversión ninguna.

Por este motivo, se decidió estudiar con más detalle el proceso de ciclación de los carbamatos **11**, tomando como sustrato modelo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-fluoro-6-(feniletinil)fenilo **11a**. Las variables de estudio fueron: la base empleada, el disolvente, el tiempo y la temperatura de reacción. Por último, se

analizó también la influencia del método de calentamiento, ya fuese mediante calentamiento convencional o por irradiación microondas. Los crudos obtenidos de los ensayos realizados se analizaron tanto por CG/EM como por RMN para determinar la conversión resultante de cada ensayo. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.9.

Tabla 1.9 Optimización de la ciclación del carbamato **11a** para la síntesis de **15a**

| Entrada | Base ^[a] | Dvte. | Calmtto. | temp. (°C) | t (h) | Conversión (%) |
|------------------|---------------------------------|--------------------|----------|------------|-------|----------------|
| 1 | Cs ₂ CO ₃ | EtOH | Δ | 60 | 48 | 0 |
| 2 | Cs ₂ CO ₃ | MeOH | Δ | 60 | 24 | 0 |
| 3 | Cs ₂ CO ₃ | CH ₃ CN | Δ | 60 | 48 | 0 |
| 4 | Cs ₂ CO ₃ | DMF | Δ | 150 | 20 | 0 |
| 5 | K ₂ CO ₃ | DMF | Δ | 150 | 20 | 0 |
| 6 | LiAlH ₄ | THF | Δ | 60 | 20 | 0 |
| 7 ^[b] | Et ₃ N | THF | Δ | 80 | 20 | 0 |
| 8 | NaOH | MeOH | Δ | 60 | 48 | 0 |
| 9 | KOH | MeOH | Δ | 60 | 48 | 0 |
| 10 | NaOH | EtOH | Δ | 60 | 48 | 100 |
| 11 | KOH | EtOH | Δ | 60 | 48 | 100 |
| 12 | NaOH | DMF | Δ | 140 | 18 | 100 |
| 13 | KOH | DMF | Δ | 140 | 18 | 100 |
| 14 | NaOH | DMA | μW | 160 | 0,66 | >90 |
| 15 | KOH | DMA | μW | 160 | 0,66 | >90 |
| 16 | NaOH | DMSO | Δ | 140 | 12 | 100 |
| 17 | KOH | DMSO | Δ | 140 | 12 | 100 |

^[a] Las bases NaOH y KOH se añaden en polvo recién triturado a partir de perlas. ^[b] Calentamiento convencional en tubo sellado.

Observando las entradas de la 1 a la 7, el empleo de diferentes bases tales como carbonato de cesio, carbonato potásico, hidruro de litio y aluminio o trietilamina, no consiguieron la desprotección del grupo carbamoilo mediante calentamiento convencional bajo distintas condiciones de reacción, en las que se variaron disolventes y temperaturas en con largos tiempos de reacción.

En las entradas 8 y 9 se ensayó con exceso de NaOH y KOH, ambos triturados justo antes de ser añadidos al medio de reacción, empleando metanol como disolvente a 60 °C durante 48 horas con calentamiento convencional. Tampoco, en ninguno de los dos casos, hubo conversión. Sin embargo, al reemplazar el metanol por etanol y manteniendo el resto de variables iguales, la conversión fue del 100%, obteniéndose en ambos casos el benzofurano **15a** como producto único con elevados rendimientos (entradas 10 y 11).

En un intento de reducir el tiempo de reacción, se cambió el disolvente a DMF para, así, poder aumentar la temperatura de reacción hasta 140 °C con calentamiento convencional. En las entradas 12 y 13 se muestra que en esta ocasión las reacciones alcanzaron conversión completa a las 18 horas.

Vistos los resultados obtenidos con exceso de NaOH y KOH así como los largos tiempos de reacción requeridos, se decidió cambiar el método de calentamiento a irradiación microondas. En las entradas 14 y 15 se muestra que, en DMA a 160 °C, solo se requirieron 40 minutos para obtener una conversión mayor del 90%, siendo la reacción con NaOH más limpia. Además, al aumentar más el tiempo de reacción en el horno microondas se observó la aparición de cierta descomposición tras análisis por RMN, por lo que fijamos el límite de tiempo por este mecanismo de calentamiento a 40 minutos.

Por último, se realizaron dos ensayos en los que se empleó DMSO como disolvente (entradas 16 y 17) con calentamiento convencional y a 140 °C. De este modo, el tiempo de reacción para lograr conversión completa fue de 12 horas. Además, el análisis por RMN de los crudos de reacción mostró que el producto deseado se obtenía de forma mucho más limpia que con DMF como disolvente, siendo reseñable la pureza del producto obtenido en el ensayo con NaOH (entrada 16).

Así, se establecieron dos métodos para la ciclación intramolecular de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-(feniletinil)fenilo **11**, siendo el tiempo de reacción dependiente de cada sustrato de partida:

Método A: exceso de NaOH en 1 mL de DMSO, calentamiento convencional a 140 °C.

Método B: exceso de NaOH en 1 mL DMA y calentamiento por irradiación microondas a 160 °C.

1.7.5 Síntesis de los benzo[*b*]furanos **15**

Una vez puesta a punto tanto la introducción del triple enlace en el carbamato *orto*-litiado, como la posterior ciclación de estos, se pensó en llevar a cabo la preparación de los benzo[*b*]furanos en un único paso de reacción a partir de los carbamatos **1**, sin necesidad de aislar el carbamato de *O*-2-alquilarilo intermedio. En la tabla 1.10 se muestran los benzofuranos sintetizados.

Tabla 1.10 Síntesis de los 4-halobenzo[*b*]furanos **15**

Reaction scheme: Carbamate **1** (with substituents X¹, X², X³ and an OCONEt₂ group) reacts with 1) sBuLi, THF, -78 a -65 °C, 90 min; 2) **10**, 30 min; 3) NaOH, Δ, t. in DMA or DMSO to yield benzo[*b*]furan **15** (with substituents X¹, X², X³ and a Ph group).

| Entrada | Carbamato | X ¹ | X ² | X ³ | Método | t (h) | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|--------|-------|------------|-------------------------|
| 1 | 1a | F | H | H | A | 12 | 15a | 46 |
| 2 | 1b | Cl | H | H | A | 2 | 15b | 53 |
| 3 ^[b] | 1c | Br | H | H | A | 8 | 15c | 52 |
| 4 | 1e | F | F | H | B | 1 | 15e | 48 |
| 5 | 1f | F | H | F | B | 1 | 15f | 44 |
| 6 | 1h | F | Cl | H | B | 1,3 | 15h | 47 |
| 7 | 1i | F | H | Cl | B | 1 | 15i | 42 |
| 8 ^[b] | 1k | F | Br | H | B | 1 | 15k | 48 |
| 9 | 1o | Cl | Cl | H | A | 4 | 15o | 66 |
| 10 | 1p | Cl | H | Cl | A | 8 | 15p | 41 |
| 11 | 1r | Cl | F | H | A | 12 | 15r | 52 |
| 12 | 1s | Cl | Br | H | A | 20 | 15s | 54 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **15** referido al carbamato de partida **1**. ^[b]Agente de litación: LDA

Dado el interés ya mencionado por la obtención de benzofuranos sustituidos en posición C-4, como sustratos de partida se tomaron aquellos carbamatos sustituidos con un halógeno en posición *meta*- al grupo director.

Es reseñable que, mediante un proceso *one pot*, se puede acceder directamente de los benzo[*b*]furanos **15** a partir de los carbamatos **1**. Todos estos benzofuranos **15** que presentan sustitución en C-4 y, en algunos casos, en C-5 y C-6, precisaron de purificación por columna y se obtuvieron con rendimientos moderados referidos al carbamato de partida **1**.

Sorprendentemente, en ningún caso se pudo acceder a los 4,7-dihalobenzo[*b*]furanos ya que, con ninguno de los dos métodos optimizados anteriormente, fue posible llevar a cabo la reacción de ciclación. En la Tabla 1.11 se exponen los ensayos realizados.

Tabla 1.11 Intento de síntesis de 4,7-dihalobenzo[*b*]furanos **15**

| Entrada | Carbamato | X ¹ | X ² | Método | t (h) | Producto |
|------------------|-----------|----------------|----------------|--------|-------|----------|
| 1 | 1g | F | F | A | 24 | - |
| 2 | 1g | F | F | B | 4 | - |
| 3 | 1j | F | Cl | A | 24 | - |
| 4 ^[a] | 1m | F | Br | A | 24 | - |
| 5 | 1q | Cl | Cl | A | 24 | - |

^[a]Agente de litiación: LDA

Al llevar a cabo la secuencia sintética anterior sobre los carbamatos de *O*-2,5-dihalofenilo **1g**, **j**, **m**, **q** y analizar el crudo de reacción por RMN, en ningún caso hubo conversión completa y junto al producto de partida se apreciaba descomposición. La entrada 2 refleja un ensayo en el que se intentaron forzar las condiciones de reacción, aumentando el tiempo a 4 horas y a 160 °C mediante calentamiento por irradiación microondas, sin darse la formación del benzofurano esperado y observándose la descomposición del sustrato de partida **1g**. Estos resultados indican que los procedimientos puestos a punto para acceder a 4,5 y

4,6-dihalobenzofuranos no son compatibles para la síntesis de 4,7-dihalobenzofuranos.

Aprovechando la disponibilidad de una variedad de carbamatos **1** con otros modelos de sustitución, se decidió comprobar si esta metodología era válida para sustratos de partida que no estuviesen halosustituídos en posición *meta*- al grupo carbamato. De este modo, se llevó a cabo la reacción de *orto*-litiación seguida de la adición de la alquínilsulfona y posterior ciclación intramolecular sobre los carbamatos **1v-x** *para*-sustituídos (Tabla 1.12). En los tres casos se obtuvieron los benzofuranos **15** con rendimiento moderado tras su purificación cromatográfica.

Tabla 1.12 Síntesis de los halobenzo[*b*]furanos 5-sustituídos **15v-x**

| Entrada | Carbamato | R | t (h) ^[a] | Producto | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|-----|----------------------|------------|-------------------------|
| 1 | 1v | F | 1 | 15v | 56 |
| 2 | 1w | Cl | 1,6 | 15w | 52 |
| 3 | 1x | OMe | 1,5 | 15x | 53 |

^[a] Método B: exceso de NaOH en 1 mL de DMA, calentamiento por irradiación microondas a 160 °C. ^[b] Rendimiento aislado de los productos **15** referido al carbamato de partida **1**.

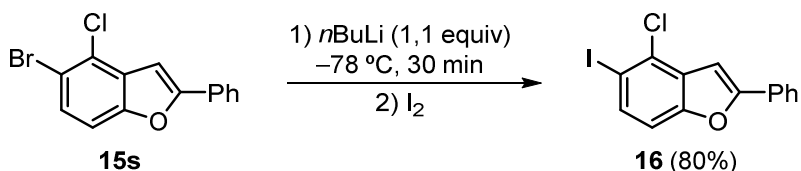
Con los resultados obtenidos se concluyó que el procedimiento descrito para la síntesis de benzo[*b*]furanos a partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo es válido y eficiente siempre y cuando el sustrato de partida no esté sustituido en *orto*- al grupo director. Con otros modelos de sustitución el procedimiento es compatible tanto por calentamiento convencional como por irradiación microondas, obteniéndose los compuestos **15** con rendimientos moderados.

1.7.6 Aplicaciones de los benzo[*b*]furanos **15**

Optimizada la adición del triple enlace al carbamato y la posterior ciclación de los intermedios **11** para la síntesis de los benzofuranos **15**, se decidió funcionalizar regioselectivamente el benzofurano **15s** para obtener compuestos orgánicos más sofisticados.

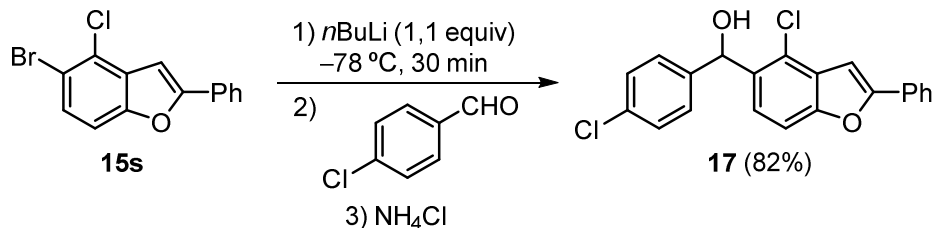
La primera reacción que se llevó a cabo sobre el producto **15s** consistió en un intercambio Br-Li mediante reacción con *n*BuLi a -78 °C y posterior adición de

yodo. Así se obtuvo el 4-cloro-2-fenil-5-yodobenzo[*b*]furano **16** con muy buen rendimiento tras su purificación (Esquema 1.50).



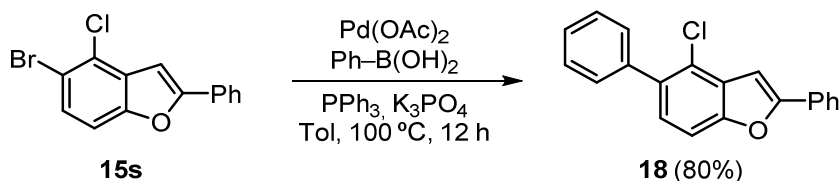
Esquema 1.50

En la misma línea, se realizó una segunda reacción en la que, tras el intercambio Br-Li, se añadió *p*-clorobenzaldehído como electrófilo lo que condujo a la formación del benzofurano 2,4,5-sustituido **17**, difícil de preparar por otros métodos. Este se aisló con excelente rendimiento tras su purificación por columna (Esquema 1.51).



Esquema 1.51

Por último, se sometió **15s** a una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la que se empleó ácido fenilborónico. Así se accedió al 4-cloro-2,5-difenilbenzofurano **18** con buen rendimiento (Esquema 1.52).



Esquema 1.52

1.8. CONCLUSIONES

Como resumen de este *Capítulo* se puede concluir que se han puesto a punto las condiciones para una eficiente *orto*-metalación dirigida en carbamatos de *O*-3-halofenilo con un sustituyente adicional en su estructura. También se ha corroborado la selectividad de la *orto*-litiación en distintos sustratos de partida que presentan modelos de sustitución diferentes.

Por otro lado, es importante destacar que se han preparado por primera vez los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,*n*-dihalofenilo **3a-p**, a partir de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo **1a-p**, empleando la metodología de *orto*-metalación dirigida y habiéndose optimizado anteriormente las condiciones para llevar a cabo la reacción de *orto*-litiación sobre esta familia de sustratos.

Además, los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,*n*-dihalofenilo han resultado muy útiles para la preparación de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo funcionalizados en la posición C-2 regioespecíficamente, a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de metales de transición. Así, se ha aplicado sobre ellos la reacción de Suzuki y la reacción de Sonogashira, obteniéndose los correspondientes sustratos con buenos rendimientos. En esta línea, se han encontrado las condiciones óptimas para la obtención de derivados de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-(2-hidroxietoxi)-2-yodofenilo, empleando un complejo de níquel (II) como catalizador de la reacción. También se ha llevado a cabo una reacción de cianidación que permitió la introducción de un grupo ciano- en posición *orto*- al grupo director.

Respecto al reagrupamiento *orto*-Fries, se puede decir que se han estudiado las condiciones para el reagrupamiento en los carbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo *orto*-litiados y, además, se ha sintetizado una familia de dihalosalicilamidas no preparadas con anterioridad a este trabajo.

Por último, se ha descrito un procedimiento que permite sintetizar benzo[*b*]furanos a partir de carbamatos de *O*-arilo, mediante un proceso *one pot* que implica tres reacciones: *orto*-litiación del carbamato de partida, adición de una alquiniulfona y ciclación intramolecular. Cabe destacar que esta metodología permite acceder fácilmente a 4-halobenzo[*b*]furanos, motivo estructural de gran interés sintético dado que está presente en gran cantidad de productos naturales.

CAPÍTULO 2

REACTIVIDAD DE *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO *orto*-LITIADOS FRENTE A ELECTRÓFILOS QUE POSEEN TRIPLE ENLACE C≡N: REAGRUPAMIENTO 1,5-O→N DEL GRUPO CARBAMOÍLO

La preparación de moléculas complejas de forma rápida es uno de los principales objetivos de la Química Orgánica. Las transformaciones en un solo paso, sin necesidad de llevar a cabo la purificación de los intermedios, no solo permiten acelerar el proceso de síntesis, sino que también reducen considerablemente la cantidad de residuos generados en el proceso.

Las moléculas que poseen grupos nitrilo en su estructura suscitan un gran interés debido a su versatilidad como intermedios para la generación de aminas, amidas, cetonas, ácidos carboxílicos y aldehídos.¹²⁹ El grupo funcional ciano se puede encontrar en una gran variedad de moléculas con actividad farmacológica, como son el *Febuxostat* (antiinflamatorio), la *Doravirina* (tratamiento del VIH), el *Cipralextm* (antidepresivo) ó el *Letrozol* y el *Fadrozol* (tratamiento del cáncer de mama) (Figura 2.1), lo que acentúa su interés en Síntesis Orgánica.¹³⁰

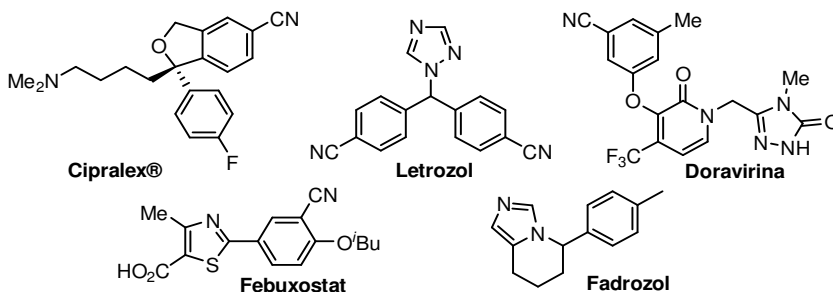


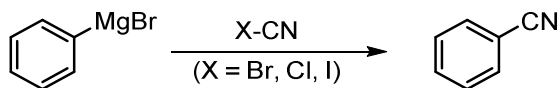
Figura 2.1

¹²⁹ (a) Z. Rappoport, *Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, London, **1970**. (b) R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, New York, **1989**.

¹³⁰ (a) M. Chihiro, H. Nagamoto, I. Takemura, K. Kitano, H. Komatsu, K. Sekiguchi, F. Tabusa, T. Mori, M. Tominaga, Y. Yabuuchi, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 353–358. (b) P. Wipf, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2223–2226. (c) X. Gu, X. Wan, B. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 569–572. (d) J. Shie, J. Fang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158–1160. (e) F.F. Fleming, L. Yao, P.C. Ravikumar, L. Funk, B.C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7919. (f) J. Kim, H.J. Kim, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11948–11959. (g) J. Kim, H.J. Kim, S. Chang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12114–12125.

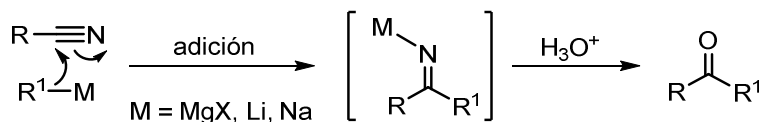
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La primera reacción de cianación electrofílica se llevó a cabo en 1914 por Grignard, por reacción de un reactivo de Grignard aromático con cloruro de cianuro (Esquema 2.1). Más tarde, Grignard demostró que la reacción también se puede llevar a cabo con BrCN e ICN.¹³¹



Esquema 2.1

También es conocido que la adición nucleofílica de nitrilos permite acceder a compuestos carbonílicos tras la hidrólisis de la imina intermedia, tal como describió Neumann (Esquema 2.2).¹³²



Esquema 2.2

En 1965, Martin publicó que el uso de fenilcianato permite la síntesis de benzonitrilo a partir de un reactivo de Grignard aromático.^{133a} Posteriormente, Knochel (1993),^{43b} Leusen (1970),^{43c} Lee (1996),^{43d} y Cava (1999)^{43e} describieron reacciones análogas que permiten la cianación de reactivos de Grignard arílicos. En 2010, Beller también reportó el uso de 1-cianobenzimidazol para la cianación de estos mismos sustratos.^{43f} El problema del uso de estos reactivos de cianación electrofílica es que ó son altamente tóxicos ó se preparan a partir de NaCN (de elevada toxicidad), además de requerir por lo general bajas temperaturas de almacenamiento para evitar su descomposición.

Otros método muy empleados para preparación de nitrilos aromáticos han sido tanto la reacción de Sandmeyer de sales de diazonio aromáticas con CuCN¹³⁴

¹³¹ V. Grignard, E. Bellet, *Compt. Rend.* **1914**, *158*, 457–461.

¹³² (a) E.C. Ashby, L.C. Chao, H.M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5186–5191. (b) E.C. Ashby, L.C. Chao, H.M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4896–4904.

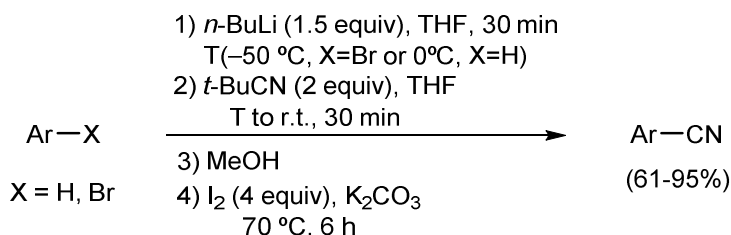
¹³³ (a) D. Martin, S. Rackow, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3662–3668. (b) I. Klement, K. Lennick, C.E. Tucker, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4623–4626. (c) A.M. van Leusen, J.C. Jagt, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 967–970. (d) J.S. Koo, J.I. Lee, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3709–3718. (e) T.V. Hughes, M.P. Cava, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 313–315. (f) P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4725–4728.

¹³⁴ T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2650–2653.

como mediante la deshidratación de amidas aromáticas primarias con P_2O_5 , $POCl_3$ ó Ph_3P/CCl_4 .¹³⁵

Dado el interés por la obtención de nitrilos aromáticos, en los últimos años se han descrito distintas estrategias que permiten su preparación, tales como la deshidratación de amidas aromáticas con $(COCl)_2$, Et_3N y Ph_3PO ,^{136a} la cianación catalizada por Cu de haluros aromáticos con α -iminonitrilos, $Pd(OAc)_2$ y $Cu(TFA)_2$,^{46b} la cianación catalizada por Zn de derivados fenólicos con $Zn(CN)_2$,^{46c} la cianación catalizada por Rh de 2-arilpiridinas con *N*-ciano-*N*-fenil-*p*-toluensulfonamida y $AgOAc$ ^{46d} ó la cianación electroquímica de arenos ricos electrónicamente con NaCN empleando electrodos de Pd,^{46e} entre muchas otras. La mayoría de estos métodos requieren el empleo de cianuros metálicos altamente tóxicos y/o metales de transición, como Pd, Cu, etc., de elevado coste y con la consecuente generación de residuos de alto impacto ambiental.

En busca de procesos que no precisen el uso de cianuros metálicos ni metales de transición, en el año 2019 se describió la preparación de nitrilos aromáticos a partir de los correspondientes bromuros arílicos o arenos, por tratamiento con *n*-BuLi y pivalonitrilo, seguido de la reacción con yodo mediante un mecanismo radicalario de β -eliminación (Esquema 2.3).¹³⁷



Esquema 2.3

Por otro lado, en la última década también se ha estudiado el empleo de reactivos menos tóxicos como el $K_4Fe(CN)_6$,^{138a} NH_3/DMF ^{48b} y $BnCN$,^{48c} pero

¹³⁵ (a) R.C. Larock, Nitriles, Carboxylic acids and derivatives, in: *Comprehensive Organic Transformation*, second ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, 1621–1996. (b) K. Ouchou, D. Georjgin, F. Taran, *Synlett* **2010**, *14*, 2083–2086.

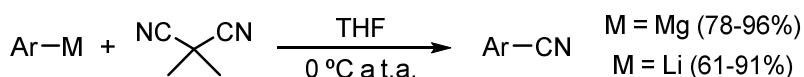
¹³⁶ (a) S.A. Shipilovskikh, V.V. Vaganov, E.I. Desinova, A.E. Rubtsov, A.V. Malkov, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 728–731. (b) Y. Shi, Q. Yuan, Z. Chen, F. Zhang, K. Liu, Y. Zhu, *Synlett* **2018**, *29*, 359–363. (c) Y. Gan, G. Wang, X. Xie, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14036–14048. (d) S. Vi, Y. Li, T. Yao, X. Yu, C. Zhang, L. Hai, Y. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4994–4997. (e) D. Hayrapetyan, R.K. Rit, M. Kratz, K. Tschulik, L.J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11288–11291.

¹³⁷ K. Uchida, H. Togo *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130550–130559.

¹³⁸ (a) T. Schareina, A. Zapf, W. Margelein, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron* **2007**, *48*, 1087–1090. (b) J. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10272–10274. (c) Q. Wen, J. Jin, B. Hu, P. Lu, Y. Wang, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6167–6169.

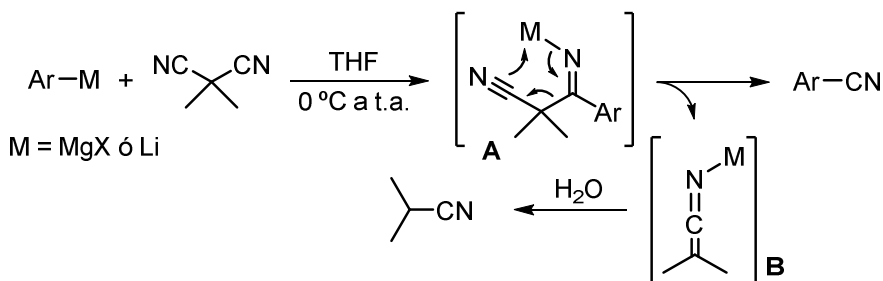
estos a menudo requieren condiciones de reacción extremas que dificultan su desarrollo a gran escala.

Teniendo en cuenta la reactividad descrita hasta ahora para la preparación de cianuros aromáticos, la búsqueda de alternativas a estos métodos continua siendo de gran interés. Así, recientemente se ha publicado el uso de dimetilmalononitrilo (DMMN) como reactivo seguro, estable y efectivo para la transnitrilación tanto de reactivos de Grignard arílicos como de arillito (Esquema 2.4).¹³⁹



Esquema 2.4

La reacción tiene lugar por el ataque del reactivo organometálico al DMMN formándose el aducto intermedio **A**, que se fragmenta por una reacción tipo retro-Thorpe obteniéndose así el arilnitrilo, además del anión isobutironitrilo **B** (Esquema 2.5).¹⁴⁰

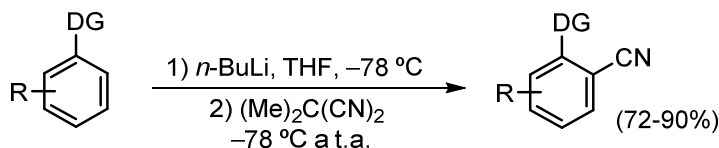


Esquema 2.5

Observada la eficiencia del proceso de transnitrilación de arillito con DMMN, también se ha estudiado la posibilidad de llevar a cabo la cianación tras una reacción de *orto*-litiación directa de arenos que poseen un grupo director. Así, se ha demostrado que el DMMN permite nitrilar estos sustratos de forma eficiente (Esquema 2.6).⁴⁹

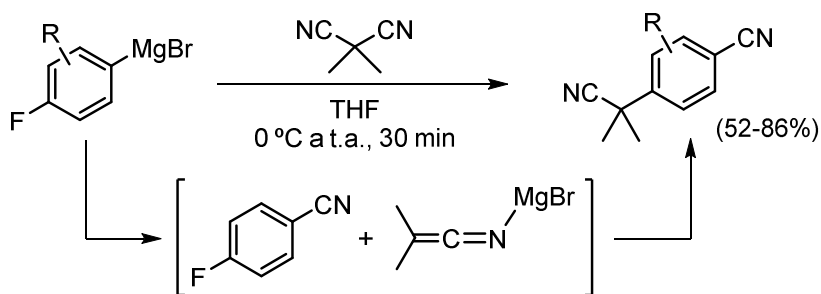
¹³⁹ J.T. Reeves, C.A. Malapit, F.G. Buono, K.P. Sidhu, M.A. Marsini, C.A. Sader, K.R. Fandrick, C.A. Busacca, C.H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9481–9488.

¹⁴⁰ C.A. Malapit, I.K. Luvaga, J.T. Reeves, I. Volchkov, C.A. Busacca, A.R. Howell, C.H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4993–4997.



Esquema 2.6

Además, al llevar a cabo los estudios de reactividad en relación con el DMMN como agente de cianación, Reeves observó que la reacción del bromuro de 4-fluorofenilmagnesio con DMMN no conduce a la formación del 4-fluorobenzonitrilo esperado, obteniéndose en su lugar el 4-(2-cianopropan-2-il)benzonitrilo, resultado de una reacción tándem de transnitrilación/ S_NAr (Esquema 2.7).^{49,50}

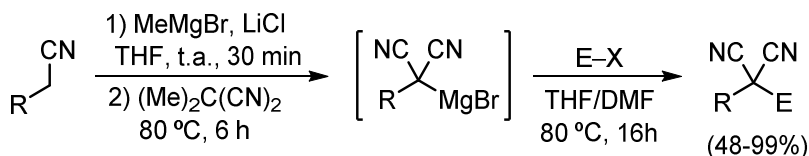


Esquema 2.7

Cabe destacar que este proceso permite la 1,4-difuncionalización de reactivos de Grignard aromáticos en un solo paso de reacción. Sin embargo, este proceso sólo resulta efectivo para reactivos de Grignard aromáticos 4-fluorofuncionalizados, ya que en los ensayos realizados a partir de los 2- ó 3-fluorofuncionalizados no se ha observado la formación del producto resultante de la S_NAr .

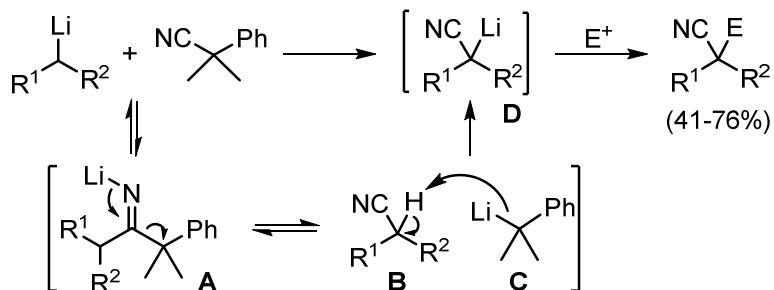
Considerando el creciente interés por la síntesis de moléculas que contienen el grupo funcional nitrilo y basándonos en los estudios ya descritos por Reeves de cianación electrofílica de centros $C(sp^2)$ empleando dimetilmalononitrilo,⁴⁹ el grupo de Rousseaux ha desarrollado una estrategia similar que permite acceder, de forma sencilla y segura, a derivados de malononitrilos disustituídos a partir de nitrilos primarios sin necesidad de emplear productos de partida de elevada toxicidad, como son el malononitrilo u otros cianuros (Esquema 2.8).¹⁴¹

¹⁴¹ L.R. Mills, S.A.L. Rousseaux, *Tetrahedron* **2019**, 75, 4298–4306.



Esquema 2.8

Teniendo en cuenta estos resultados, este mismo grupo ha descrito la síntesis de nitrilos sobre centros cuaternarios mediante la *gem*-difuncionalización de alquil-litio (Esquema 2.9).¹⁴²



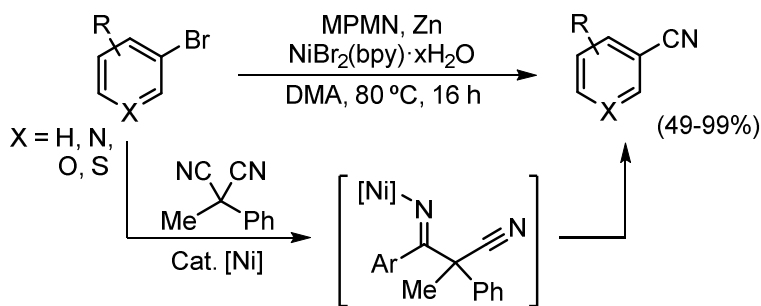
Esquema 2.9

Así, la adición de un reactivo organometálico al grupo nitrilo de un centro cuaternario conduce a la imina de litio **A**, la cual se fragmenta rápidamente para generar el nitrilo intermedio **B** y el intermedio litiado **C**. Este proceso de transnitrilación está determinado por un control termodinámico, siendo reversible, y un aumento en la basicidad del medio permite desplazar el equilibrio hacia la formación del organolítico transnitrilado **D**. Finalmente, este puede ser atrapado por un electrófilo para generar el producto *gem*-difuncionalizado deseado.

En esta línea y conociendo el gran potencial que presentan los catalizadores de níquel para llevar a cabo acoplamientos C–C entre dos restos electrofílicos, Rousseaux ha descrito el primer ejemplo de acoplamiento electrófilo reductor de arenos con derivados de malononitrilo, en un solo paso, generándose los correspondientes benzonitrilos (Esquema 2.10).¹⁴³

¹⁴² S. Alazet, M.S. West, P. Patel, S.A.L. Rousseaux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10300–10304.

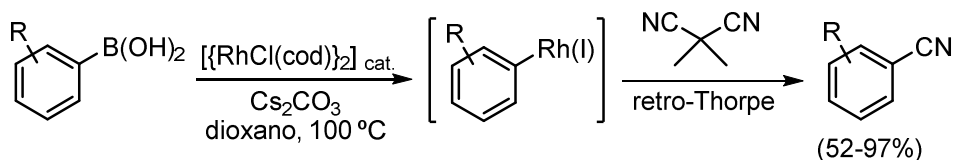
¹⁴³ L.R. Mills, J.M. Graham, P. Patel, S.A.L. Rousseaux, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19257–19262.



Esquema 2.10

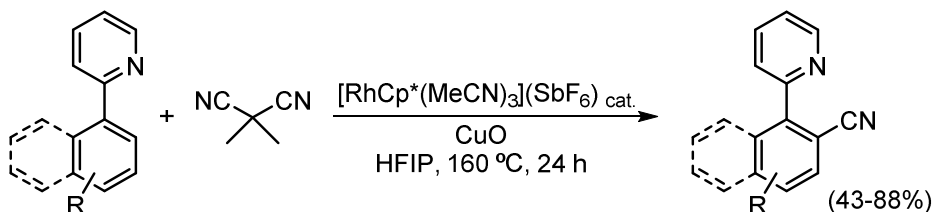
El paso clave de esta estrategia es la inserción 1,2-migratoria del intermedio aril-Ni(I) a través del nitrilo, seguida de la β -carboeliminación del Ni para formar el benzonitrilo deseado.

En este campo de procesos de nitrilación de compuestos organometálicos, Reeves ha publicado también la transnitrilación de ácidos borónicos mediante reacción con DMMN catalizada por Rh(I) (Esquema 2.11).¹⁴⁴



Esquema 2.11

A partir de estos resultados, Bao describió en 2019 una estrategia que supone el primer ejemplo de cianación directa de un enlace $C(sp^2)$ -H catalizada por rodio, empleando DMMN como agente de cianación y óxido de cobre como activante (Esquema 2.12).¹⁴⁵



Esquema 2.12

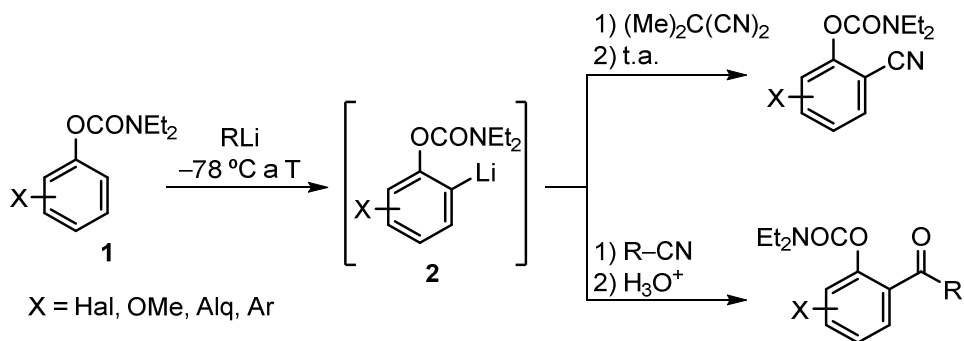
¹⁴⁴ C.A. Malapir, J.T. Reeves, C.A. Busacca, A.R. Howell, C.H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 326–330.

¹⁴⁵ H. Li, S. Zhang, X. Yu, X. Feng, Y. Yamamoto, M. Bao, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1209–1212.

2.2 OBJETIVO

En el trabajo de investigación contenido en el *Capítulo 1* se demostró que los carbamatos *orto*-litiados son estables a bajas temperaturas frente al reagrupamiento de *o*-Fries, pudiendo ser funcionalizados con distintos electrófilos y obteniéndose así compuestos aromáticos polifuncionalizados.

Teniendo en cuenta estos resultados y los antecedentes relacionados con procesos de nitrilación expuestos en este *Capítulo*, nos propusimos, inicialmente, llevar a cabo un estudio de la reactividad que presentan los *O*-aril *N,N*-diethylcarbamatos *o*-litiados **2** frente al DMMN, con la intención de preparar compuestos ciano-funcionalizados. Además, también planteamos estudiar la reacción entre un carbamato *orto*-litiado y distintos nitrilos aromáticos, con el objetivo inicial de preparar derivados de *o*-hidroxibenzofenonas funcionalizadas (Esquema 2.13).



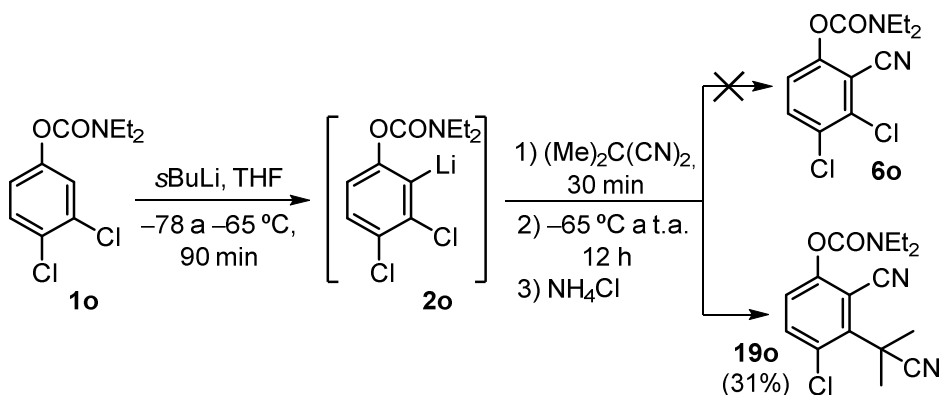
Esquema 2.13

2.3 ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS *orto*-LITIADOS 2 FRENTE A DIMETILMALONONITRILLO

En los *Antecedentes* de este *Capítulo* se ha descrito que el dimetilmalononitrilo (DMMN) permite, de forma efectiva, llevar a cabo una transnitrilación tanto de reactivos de Grignard arílicos como de aril-litios. Así, en este apartado se presenta el estudio llevado a cabo con los distintos carbamatos **1**, tras su *orto*-litiación y posterior tratamiento con DMMN, y los resultados obtenidos de dicha reacción.

2.3.1 Reactividad de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-clorofenilo

Inicialmente, se decidió llevar a cabo la reacción de *orto*-litiación del *N,N*-dietilcarbanto de *O*-3,4-diclorofenilo **1o** bajo las condiciones establecidas en el *Capítulo* 1 ($T = -78$ a -65 °C, 90 min). El intermedio organolítico formado **2o** se trató con DMMN durante 30 minutos a -65 °C para, a continuación, dejar evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 12 horas. Basándonos en los estudios realizados por Reeves,³⁶ el producto esperado sería el carbamato de *O*-2-cianofenilo **6o**. Tras la purificación cromatográfica, el producto aislado no resultó ser el esperado, sino que se obtuvo un nuevo carbamato que contenía dos grupos nitrilo diferentes en su estructura. Analizando los espectros de RMN y CG-EM, se concluyó que se trataba del carbamato de *O*-2-ciano-3-(2-cianopropan-2-il)4-clorofenilo **19o** (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

Considerando el resultado obtenido, se decidió ensayar la reacción sobre el resto de los carbamatos **1** que también poseen un átomo de cloro en posición *meta* al carbamato (Tabla 2.1).

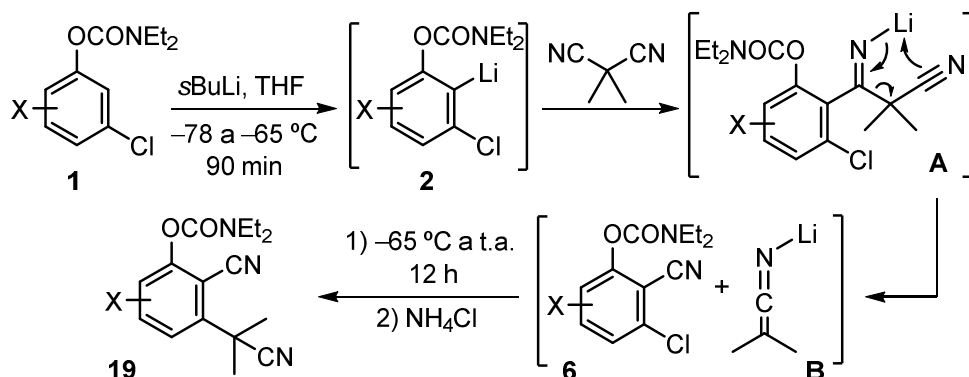
Tabla 2.1 Síntesis de los carbamatos de *O*-2-ciano-3-(2-cianopropan-2-il)fenilo **19**

| Entrada | Carbamato | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|------|------------|-------------------------|
| 1 | 1o | 4-Cl | 19o | 31 |
| 2 | 1p | 5-Cl | 19p | 58 |
| 3 | 1q | 2-Cl | 19q | 30 |
| 4 | 1r | 4-F | 19r | 54 |
| 5 | 1u | H | 19u | 3 |

^[a]Rendimiento aislado de los productos **19** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato **1**.

Con todos los carbamatos ensayados, que presentan un cloro en posición *meta* y otro átomo de cloro o flúor en su estructura (excepto la entrada 1), se observó la misma reactividad, obteniéndose los correspondientes productos **20** con rendimientos moderados, a excepción del producto **19u** del que únicamente se obtuvieron trazas.

Si se plantea el mecanismo de la reacción según la propuesta descrita por Reeves,^{50,51} este se iniciaría por el ataque del carbamato *orto*-litiado **2** al DMMN formándose el aducto intermedio **A**, el cual se fragmentaría por una reacción tipo retro-Thorpe formándose el carbamato de *O*-2-cianofenilo **6**, con la consiguiente liberación del anión isobutironitrilo **B**. Una S_NAr de **B** sobre el átomo de cloro en posición C-3 daría lugar al producto finalmente obtenido **19** (Esquema 2.15).

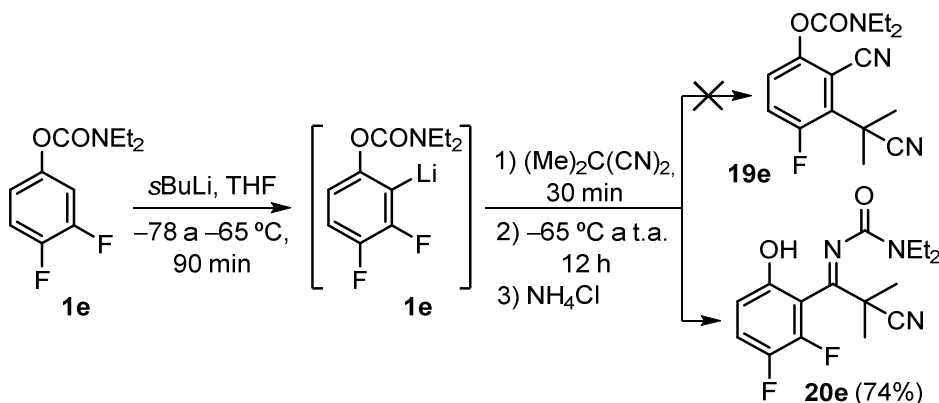

Esquema 2.15

Además, analizando exhaustivamente los espectros de RMN de los compuestos **19**, se observa que la entrada del resto 2-cianopropan-2-ilo es regioespecífica en la posición C-3, independientemente de la sustitución que presente el resto del anillo aromático, incluido el sustrato **1r** con un átomo de flúor en su estructura sobre el que, a priori, estaría más favorecida la S_NAr . Este hecho podría justificarse asumiendo que la S_NAr es, al menos parcialmente, un proceso intramolecular.

Considerando el proceso global, esta reacción permite llevar a cabo una 2,3-difuncionalización regioselectiva de los derivados de carbamatos de *O*-3-clorofenilo mediante una reacción secuencial de transnitrilación/ S_NAr .

2.3.2 Reactividad de los *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-fluorofenilo

Vista la reactividad que presentan los carbamatos de *O*-3-clorofenilo *o*-litiados frente al DMMN, se decidió extender este estudio al resto de carbamatos **1**. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3,4-difluorofenilo **1e** bajo las mismas condiciones que en el apartado anterior, no se observó la formación del carbamato de *O*-2-ciano-3-(2-cianopropan-2-il)-4-fluorofenilo **19e**, análogo a los obtenidos con los carbamatos de *O*-3-clorofenilo. Sorprendentemente, tras la purificación del crudo de reacción y el análisis de los datos espectroscópicos, el producto obtenido resultó ser la 3-(2-ciano-1-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-2-metilpropiliden-1,1-dietilurea **20e**, la cual además se obtuvo con un rendimiento superior a los obtenidos para los productos **19** (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

Tras este resultado, se decidió llevar a cabo la misma reacción sobre una selección de *O*-3-fluorocarbamatos **1** (Tabla 2.2).

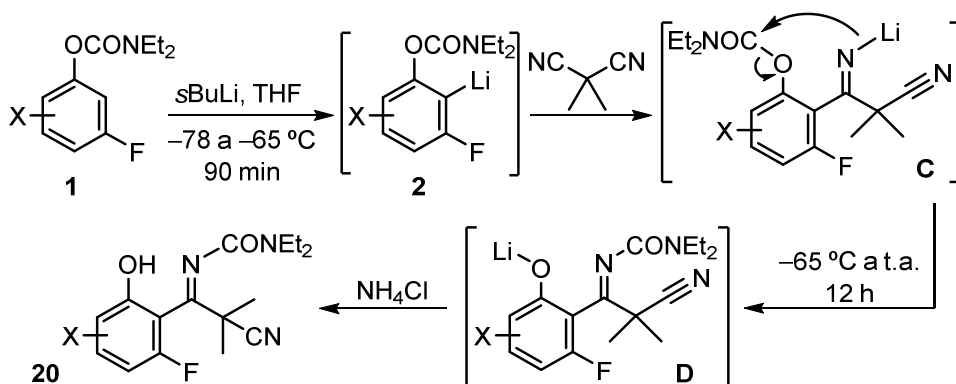
Tabla 2.2 Síntesis de los derivados de urea cianofuncionalizados **20**

| Entrada | Carbamato | R ^[a] | Producto | Rto. (%) ^[b] |
|---------|-----------|------------------|------------|-------------------------|
| 1 | 1e | 4-F | 20e | 74 |
| 2 | 1f | 5-F | 20f | 82 |
| 3 | 1g | 2-F | 20g | 75 |
| 4 | 1h | 4-Cl | 20h | 78 |
| 5 | 1i | 3-Cl | 20i | 71 |
| 6 | 1j | 2-Cl | 20j | 72 |
| 7 | 1u | H | 20u | 84 |

^[a] La posición de R viene definida considerando que en el carbamato de partida **1** el átomo de F está en posición 3. ^[b] Rendimiento aislado de los productos **20** tras cromatografía de columna referido al carbamato **1**.

La reactividad observada para **20e** fue la misma que la observada para el resto de los *O*-3-fluorocarbamatos de partida, obteniéndose los correspondientes productos **20** con buenos rendimientos.

La propuesta mecanística planteada para esta reacción comenzaría con el ataque del carbamato *orto*-litiado **2** al DMMN formándose el aducto intermedio **C** que, al subir la temperatura del medio de reacción, sufre rápidamente una migración 1,5-O→N del grupo carbamoilo formándose el intermedio **D**, donde el átomo de litio queda soportado sobre el átomo de oxígeno aromático. Esto implica que el reagrupamiento del grupo carbamoilo es más favorable y rápido que la posible fragmentación competitiva de tipo retro-Thorpe del aducto **C**. La hidrólisis final del intermedio **D** libera el fenolato y conduce a la formación del derivado de urea cianofuncionalizado **20** (Esquema 2.17).



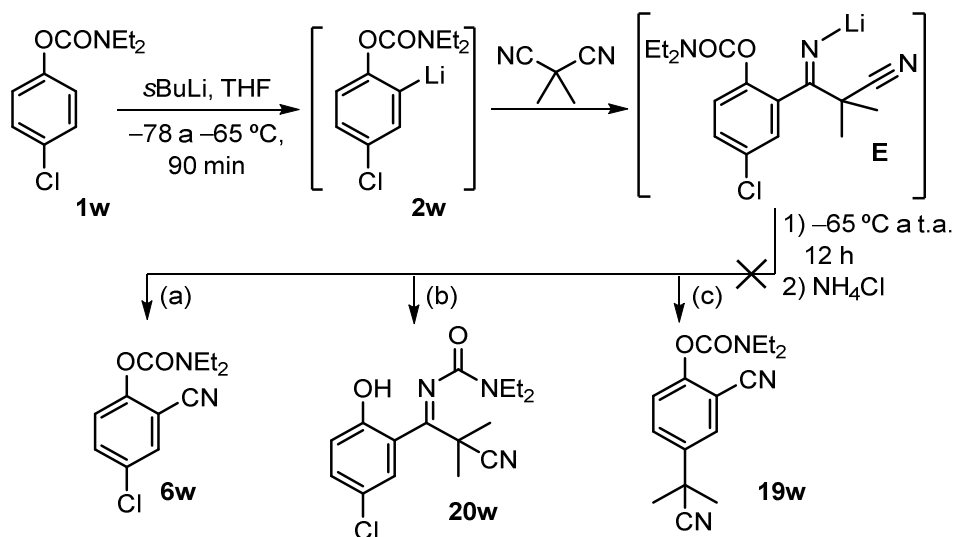
Esquema 2.17

Cabe destacar que estos resultados suponen el primer ejemplo descrito de un reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo que, además, permite llevar a cabo la síntesis de sustratos altamente funcionalizados que poseen uno o dos átomos de halógeno en su estructura, además de un nitrilo terciario y un grupo hidroxilo libre.

2.3.3 Reactividad de los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo sin halógenos en *meta*

En los apartados anteriores se muestra cómo, dependiendo del átomo de halógeno en posición *meta* del carbamato **1**, el correspondiente carbamato *o*-litiado presenta diferente reactividad con DMMN en función de la naturaleza del halógeno. A continuación, el siguiente estudio que nos planteamos fue determinar la reactividad de aquellos carbamatos que no presentan un halógeno en C-3.

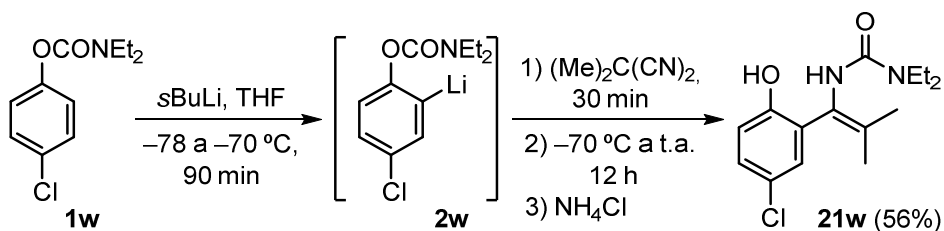
Inicialmente, se llevó a cabo la reacción para el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-clorofenilo **1w** bajo las mismas condiciones que en los apartados anteriores. En esta ocasión, teniendo en cuenta los antecedentes estudiados y los resultados experimentales ya obtenidos, existirían tres caminos de reacción posibles, con la consiguiente formación de tres productos distintos (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

El camino de reacción (a) implicaría que el aducto intermedio **E** se fragmentara por una reacción tipo retro-Thorpe formándose el carbamato de *O*-2-cianofenilo **6w**, como había sido descrito Reeves.^{50,51} En cambio, en el camino (b), la migración 1,5-O \rightarrow N del grupo carbamoilo sería más rápida que la fragmentación de **E**, dando lugar al producto **20w**, como se ha observado en los carbamatos de *O*-3-fluorofenilo. Por último, en el camino (c), tras la fragmentación de **E**, el anión del isobutironitrilo formado se incorporaría a la molécula mediante una $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sobre el átomo de cloro que se encuentra en C-4, dando lugar al producto **19w**.

Sin embargo, tras la purificación del crudo de la reacción y análisis de los espectros de RMN, el resultado no fue ninguno de los planteados inicialmente. En esta ocasión, el producto resultó ser la 3-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilpropenil)-1,1-dietilurea **21w**, la cual se aisló con rendimiento moderado (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

A continuación, se llevó a cabo la reacción sobre otros carbamatos de partida **1** que no tampoco poseen sustitución sobre el C-3 (Tabla 2.3).

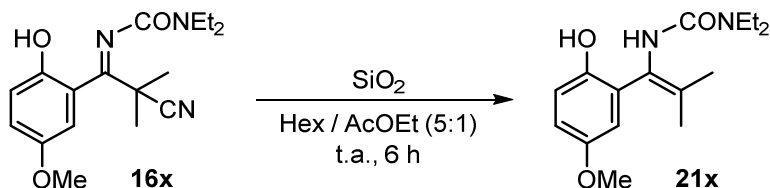
Tabla 2.3 Síntesis de las enamidas **21**

| Entrada | Carbamato | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|-----|------------|-------------------------|
| 1 | 1u | H | 21u | 62 |
| 2 | 1v | F | 21v | 64 |
| 3 | 1w | Cl | 21w | 60 |
| 4 | 1x | OMe | 21x | 50 |
| 5 | 1y | Me | 21y | 65 |
| 6 | 1z | Ph | 21z | 67 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **21** referido al carbamato de partida **1**.

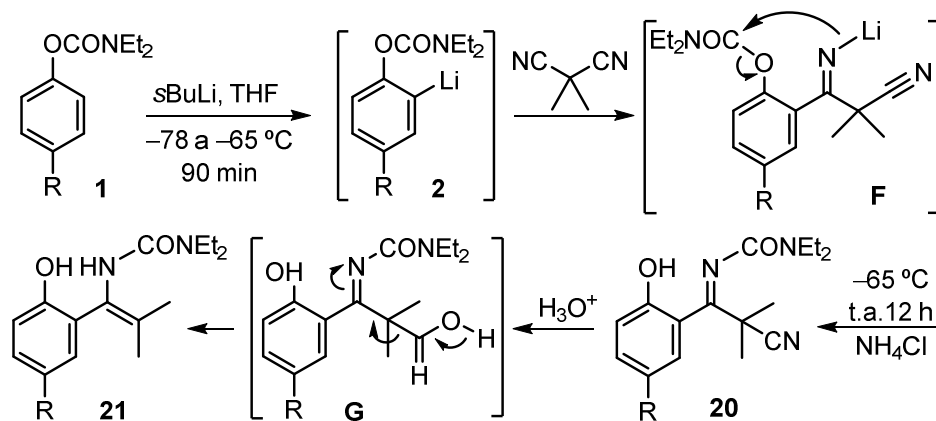
Los rendimientos obtenidos para los productos **21** fueron entre buenos y moderados. La reacción funcionó con carbamatos sustituidos en posición para con restos alquilo, arilo, metoxilo y halógeno. En un intento de ampliar la familia de estas nuevas enamidas, se llevó a cabo la reacción con los sustratos de partida **1a** y **1g**, sustituidos en posición C-2 con grupos metoxilo y halógeno, pero en ambos casos la reacción condujo únicamente a productos de descomposición.

Tras el estudio de los espectros de RMN y de masas de los crudos de las reacciones anteriores, se observó que, antes de purificar estos, los productos formados son las correspondientes salicilidenureas **20**. A continuación, se llevó a cabo un ensayo en el que se agitó el crudo de reacción, obtenido a partir de **1x** y que se correspondería con **20x**, con sílica gel en una mezcla de hexano y acetato de etilo durante 6 horas a temperatura ambiente, lo que condujo a la formación de **21x** (Esquema 2.20).



Esquema 2.20

Considerando este resultado, el mecanismo propuesto comenzaría con la *orto*-litiación de **1** y posterior entrada del DMMN en C-2 dando lugar al aducto **F**, que rápidamente experimentaría el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo que, tras la protonación del fenolato, conduce a la formación de la urea **20**. En el proceso de purificación en sílica gel, este compuesto se hidroliza formándose el intermedio inestable **G**, el cual libera fácilmente CO₂ obteniéndose así las enamidas **20** (Esquema 2.21). Por lo tanto, parece que los carbamatos **1** sustituidos en *para* experimentan un proceso análogo a los *O*-3-fluorocarbamatos, pero los correspondientes productos **20** evolucionan por hidrólisis ácida a las enamidas **21**.



Esquema 2.21

Así, a partir de los carbamatos **1** sin halógenos en *meta*, es posible llevar a cabo la síntesis de las enamidas **21** altamente funcionalizadas en un proceso *one pot*. Para confirmar la estructura molecular, se analizó mediante difracción de Rayos-X de monocristal el producto **21u** (Figura 2.2) confirmándose la estructura propuesta.

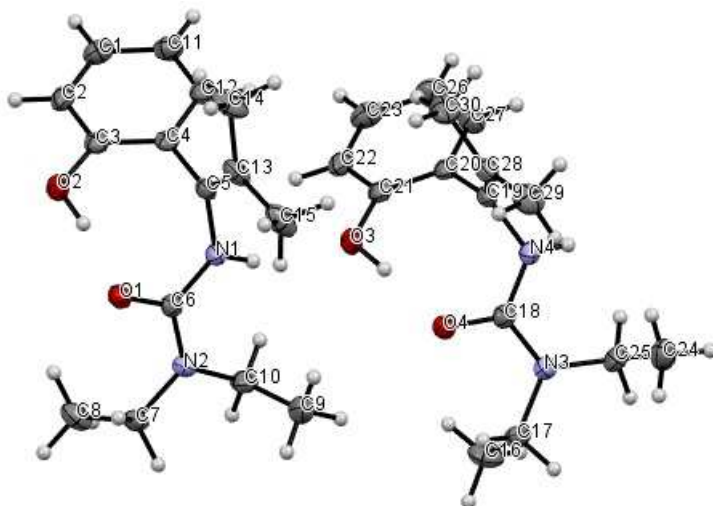
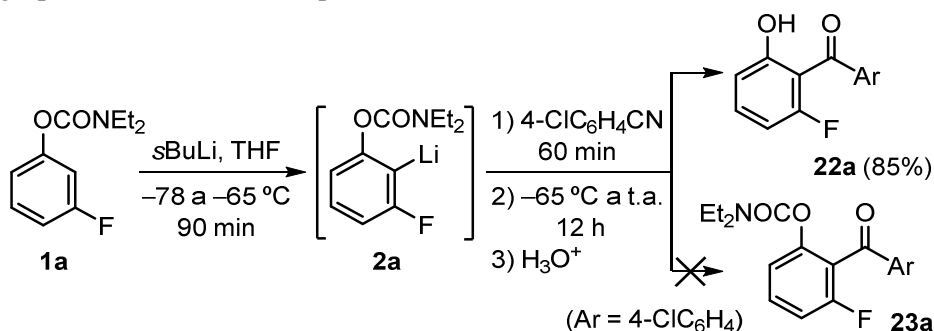


Figura 2.2

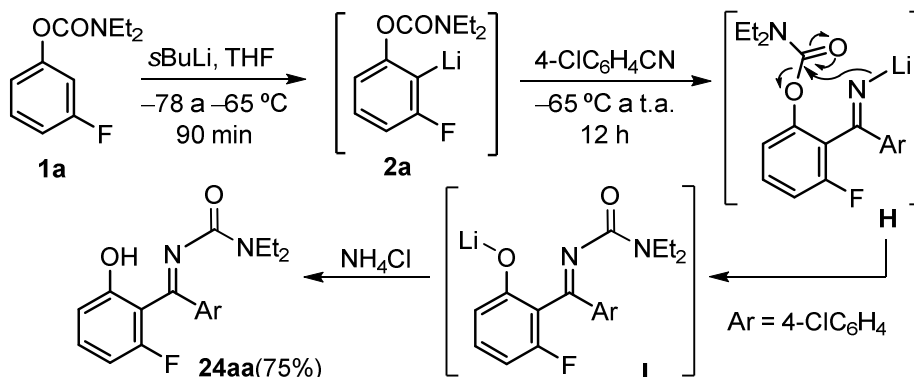
2.4 REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS *orto*-LITIADOS 2 FRENTE A NITRILOS (HETERO)AROMÁTICOS: SÍNTESIS DE SALICILIDENUREAS

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el apartado anterior, en este punto nos preguntamos por el comportamiento de otros reactivos electrofílicos que poseen un grupo ciano frente a los carbamatos *o*-litiados **2**. La primera prueba que decidimos llevar a cabo fue enfrentar el intermedio **2a**, generado a partir del carbamato de *O*-3-fluorofenilo **1a** bajo las condiciones establecidas en el *Capítulo 1*, con 4-clorobenzonitrilo y, a continuación, evolución de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la hidrólisis ácida con ácido clorhídrico 1 M, se obtuvo la 2-hidroxibenzofenona **22a** en lugar del carbamato **23a**, correspondiente a la adición del nitrilo y posterior hidrólisis del grupo imino resultante (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

Este resultado nos condujo a realizar un segundo ensayo, bajo las mismas condiciones pero realizando la hidrólisis con NH₄Cl acuoso. En este caso, se obtuvo selectivamente el derivado de salicilidenurea **24aa** con buen rendimiento (Esquema 2.23).



Esquema 2.23

Por tanto, como en el caso de las reacciones de los carbamatos **1** con DMMN (a excepción de aquellos que poseen cloro en C-3), también tiene lugar la migración 1,5-O→N del grupo carboamoilo. Tras esta observación, se decidió evaluar el alcance y la versatilidad de este nuevo reagrupamiento con distintos nitrilos como reactivos electrofílicos.

2.4.1 Reactividad del intermedio *O*-3-fluor-2-litiofenilo **2a** con nitrilos

2.4.1.1 Nitrilos aromáticos

Como carbamato modelo se eligió el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-fluorofenilo **1a** el cual, tras la *orto*-litiación, se enfrentó a un abanico de nitrilos (hetero)aromáticos (Tabla 2.4).

Tabla 2.4 Síntesis de salicilidenurea **24a**

| Entrada | Ar | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|--|-------------|-------------------------|
| 1 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24aa | 75 |
| 2 | 4-FC ₆ H ₄ | 24ab | 90 |
| 3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 24ac | 82 |
| 4 | 4-MeSC ₆ H ₄ | 24ad | 88 |
| 5 | Ph | 24ae | 88 |
| 6 | 2-BrC ₆ H ₄ | 24af | 77 |
| 7 | 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 24ag | 71 |
| 8 | 4-(C ₅ H ₄ N) ^[b] | 24ah | 85 |
| 9 | 2-(C ₄ H ₃ O) ^[c] | 24ai | 42 |
| 10 | 2-(C ₄ H ₃ S) ^[d] | - | - |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **24a** tras cromatografía de columna en sílica gel. ^[b] C₅cianopiridina. ^[c] 2-Furonitrilo. ^[d] 2-Tiofenocarbonitrilo. No hay reacción.

Los rendimientos oscilaron de buenos a excelentes para los productos **24a**, a excepción de **24ai** ya que, tras la purificación, se recuperó un 40% del carbamato de partida **1a**. Este hecho podría deberse a que el 2-furonitrilo posee un protón

ácido en α al oxígeno, por lo que podría existir una reacción competitiva ácido-base que daría cuenta de la recuperación del carbamato de partida.

Se emplearon nitrilos aromáticos con distintos modelos de sustitución que involucran grupos electrón-atractores, como halógenos (entradas 1, 2, 6 y 7), así como grupos electrón-dadores (entradas 3 y 4) ó, incluso, nitrilos heteroaromáticos (entradas 8, 9 y 10). En todos los casos el reagrupamiento 1,5-O \rightarrow N del grupo carboamoilo tuvo lugar de forma eficiente, a excepción del ensayo en el que el electrófilo utilizado fue el 2-tiofenocarbonitrilo (entrada 10), en el que se recuperó el carbamato de partida **1a** en su totalidad, debido probablemente a la reacción competitiva ácido-base con el protón ácido que posee dicho reactivo en α al átomo de azufre.

2.4.1.2 *Otros nitrilos*

Por otro lado, se ensayó la misma reacción con una serie de nitrilos no aromáticos, empleando también el carbamato **1a** como sustrato modelo (Tabla 2.5).

Tabla 2.5 Ensayo de reactividad de **2a** frente a nitrilos no aromáticos

| Entrada | R | Producto |
|---------|--|------------------|
| 1 | <i>c</i> -C ₃ H ₅ ^[s] | Reacción lateral |
| 2 | H ₂ C=CH ^[b] | Reacción lateral |
| 3 | PhC=CH ^[c] | Descomposición |
| 4 | CO ₂ Et ^[d] | Reacción lateral |
| 5 | CCl ₃ | Reacción lateral |
| 6 | Si(CH ₃) ₃ | Reacción lateral |

^[s] Ciclopropanocarbonitrilo. ^[b] Acrilonitrilo. ^[c] Cinamonitrilo. ^[d] Cianoforniato de etilo.

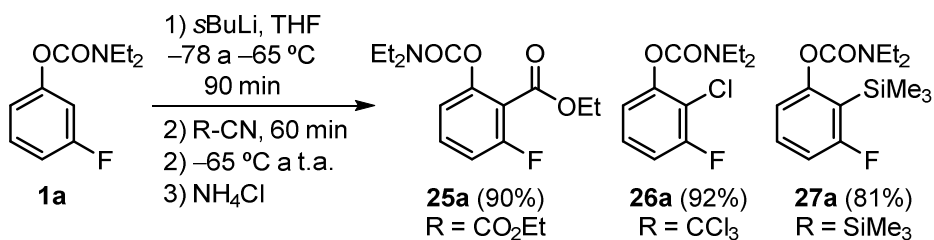
En ninguno de los casos se obtuvo el producto correspondiente al reagrupamiento 1,5-O \rightarrow N del grupo carboamoilo. Al emplear tanto nitrilos alifáticos que poseen protones en α al grupo ciano, como alquenilnitrilos

(entradas 1–3) la reacción da lugar a su descomposición (entrada 2) ó a la recuperación del producto de partida **1a** (entradas 1 y 2). La recuperación de este se debe probablemente a la reacción de ácido-base que podría tener lugar entre el *s*BuLi y los protones ácidos presentes en los distintos electrófilos.

Con los otros tres nitrilos empleados como electrófilos, que no presentan protones en α al grupo ciano tampoco se produjo la adición del nitrilo y posterior reagrupamiento (entradas 4–6). En su lugar, tras la purificación de los crudos de reacción se obtuvieron los productos resultantes de la cloración, sililación o etoxicarbonilación del carbamato *orto*-litiado **2a**. Estos resultados se tratarán en el siguiente apartado.

2.4.1.3 Otras reacciones

Como se ha visto en el apartado anterior, la reacción de **2a** con cianoforniato de etilo, tricloroacetnitrilo o cianuro de trimetilsilicio conduce a la formación de productos distintos a las salicilidenureas **24**. Las reacciones que tienen lugar han permitido sintetizar selectivamente y con buenos rendimientos los carbamatos de *O*-3-fluorfenilo 2-funcionalizados **25a**, **26a** y **27a** (Esquema 2.24).

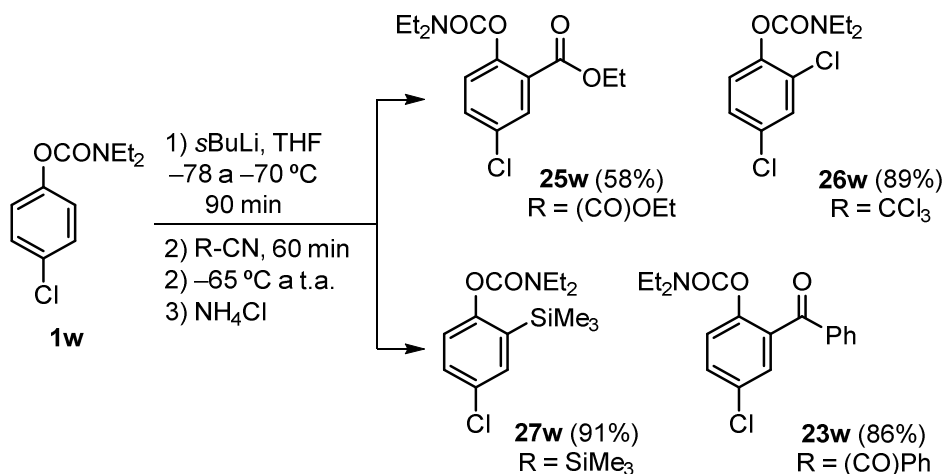


Esquema 2.24

La obtención de estos productos se explica por el ataque del intermedio **2a** preferiblemente sobre el átomo de cloro o sobre los restos CO_2Et o SiMe_3 , en función del electrófilo empleado, en lugar de sobre el cianuro. Estos resultados no son completamente inesperados, ya que en bibliografía se encuentra descrito el empleo de cianuros de aquilsilicio como agentes de sililación.¹⁴⁶

Del mismo modo, se ensayó esta reactividad frente al carbamato de *O*-4-clorofenilo **1w** y los mismos electrófilos además del cianuro de benzoilo y, como era de esperar, no tuvo lugar el reagrupamiento 1,5- $\text{O} \rightarrow \text{N}$ (Esquema 2.25).

¹⁴⁶ K. Mai, G. Patil, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3545–3548.



Esquema 2.25

De este modo, se obtuvieron selectivamente y con buenos rendimientos los correspondientes carbamatos de *O*-4-clorofenilo 2-funcionalizados **23w** y **26w-27w**. El producto **25w** se obtuvo con menor rendimiento.

2.4.2 Reactividad de los intermedios **2** con nitrilos

Una vez establecida la variedad de nitrilos que son susceptibles de sufrir el nuevo reagrupamiento, el siguiente paso consistió en evaluar la influencia del carbamato empleado y determinar el alcance de la reacción.

Se llevó a cabo la reacción de *o*-litiación sobre una variedad de carbamatos **1**, que presentan distintos modelos de sustitución en el anillo aromático y, a continuación, se les hizo reaccionar con distintos nitrilos aromáticos. En todos los casos se obtuvieron los derivados de salicilidenurea **24** resultantes de la migración del resto carbamoilo, siendo los rendimientos obtenidos tras la purificación entre buenos y excelentes (Tabla 2.6).

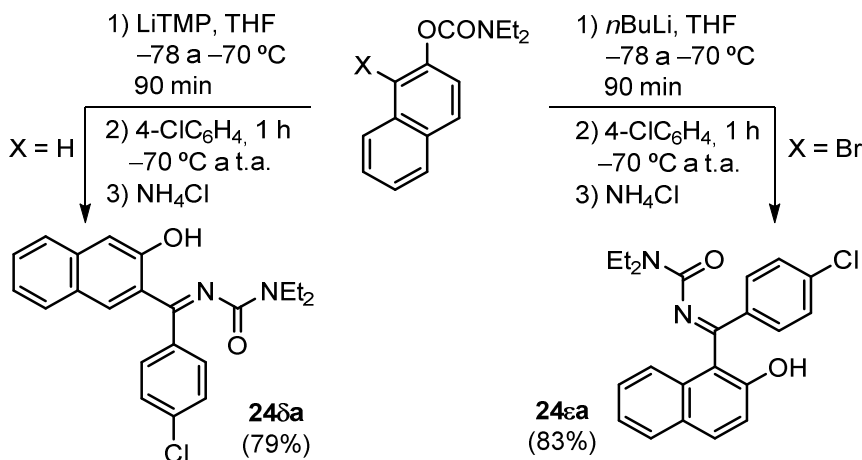
El reagrupamiento resultó ser compatible con una variedad de carbamatos **1**, independientemente del modelo de sustitución que presenten, ya sea con el carbamato de *O*-fenilo no sustituido (entradas 6 y 7), con uno o dos halógenos en su anillo aromático (entradas 1–5, 9–10, 13 y 14) o con aquellos que están metoxifuncionalizados (entradas 11, 12, 15 y 16).

Tabla 2.6 Síntesis de las ureas **24**

| Entrada | Carbamato | R | T (°C) | Ar | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|--------------------------|---------------------|--------|------------------------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 1b | 3-Cl | -65 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24ba | 79 |
| 2 | 1b | 3-Cl | -65 | 2-FC ₆ H ₄ | 24bk | 74 |
| 3 | 1c ^[b] | 3-Br | -78 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24ca | 75 |
| 4 | 1c ^[b] | 3-Br | -78 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 24cc | 80 |
| 5 | 1o | 3,4-Cl ₂ | -65 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24oa | 79 |
| 6 | 1u ^[c] | H | -78 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24ua | 72 |
| 7 | 1u ^[c] | H | -78 | 4-EtOC ₆ H ₄ | 24uj | 71 |
| 8 | 1v | 4-F | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24va | 81 |
| 9 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24wa | 82 |
| 10 | 1w | 4-Cl | -70 | 2-FC ₆ H ₄ | 24wk | 86 |
| 11 | 1x | 4-MeO | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24xa | 83 |
| 12 | 1x | 4-MeO | -70 | 2-FC ₆ H ₄ | 24xk | 85 |
| 13 | 1α | 2-Cl | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24αa | 87 |
| 14 | 1α | 2-Cl | -70 | 2-FC ₆ H ₄ | 24αk | 89 |
| 15 | 1β | 2-MeO | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 24βa | 83 |
| 16 | 1β | 2-MeO | -70 | 4-EtOC ₆ H ₄ | 24βj | 74 |

^[a]Rendimiento aislado de los productos **24** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[b]Condiciones para la *o*-litiación: LDA (1.2 equiv.) a -78 °C durante 30 minutos. ^[c]Condiciones para la *o*-litiación: *s*BuLi (1.2 equiv.) a -78 °C durante 30 minutos.

Por otro lado, también se emplearon los carbamatos de *O*-naftilo **1δ** y **1ε** para la síntesis de las correspondientes ureas **24** (Esquema 2.26).



Esquema 2.26

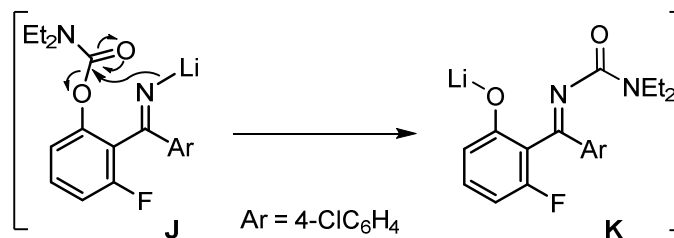
Ambas ureas **24δa** y **24εa** se obtuvieron con buen rendimiento tras su purificación cromatográfica. Para conseguir la litiación regioselectiva en posición 1 o posición 3, se han empleado dos estrategias distintas para llevar a cabo la *o*-litiación. Así, el carbamato de *O*-2-naftilo **1δ** puede ser litiado regioselectivamente en C-3 con LTMP según la metodología descrita por Snieckus.¹⁴⁷ Por otro lado, el carbamato de *O*-1-bromo-2-naftilo **1ε** es litiado selectivamente en C-1 empleando *n*BuLi como agente de intercambio Br-Li.

2.4.3 Estudio del reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo

Del mismo modo que en el *Capítulo 1* se estudiaron las condiciones para el reagrupamiento *orto*-Fries 1,3-O→C en los carbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo *orto*-litiados, concluyéndose que es un proceso lento y dependiente de la temperatura, en este *Capítulo 2* se planteó la posibilidad de estudiar el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo.

Para este estudio, se hizo reaccionar el carbamato *o*-litiado **2a**, seleccionado como sustrato modelo, con 4-clorobenzonitrilo y 4-metoxibenzonitrilo, manteniéndose las mezclas de reacción a -70 °C y, tomando alícuotas a los 30 y 60 minutos. Una vez hidrolizadas se analizaron por CG/EM. El objetivo es entender mejor el reagrupamiento del grupo carbamoilo que permite obtener el intermedio **K** a partir de **J** (Esquema 2.27).

¹⁴⁷ Ver referencia 48.



Esquema 2.27

Las Figuras 2.4 y 2.5 se corresponden con los cromatogramas de gases obtenidos de las alícuotas tomadas a los 30 y a los 60 minutos de las distintas mezclas de reacción, ambas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

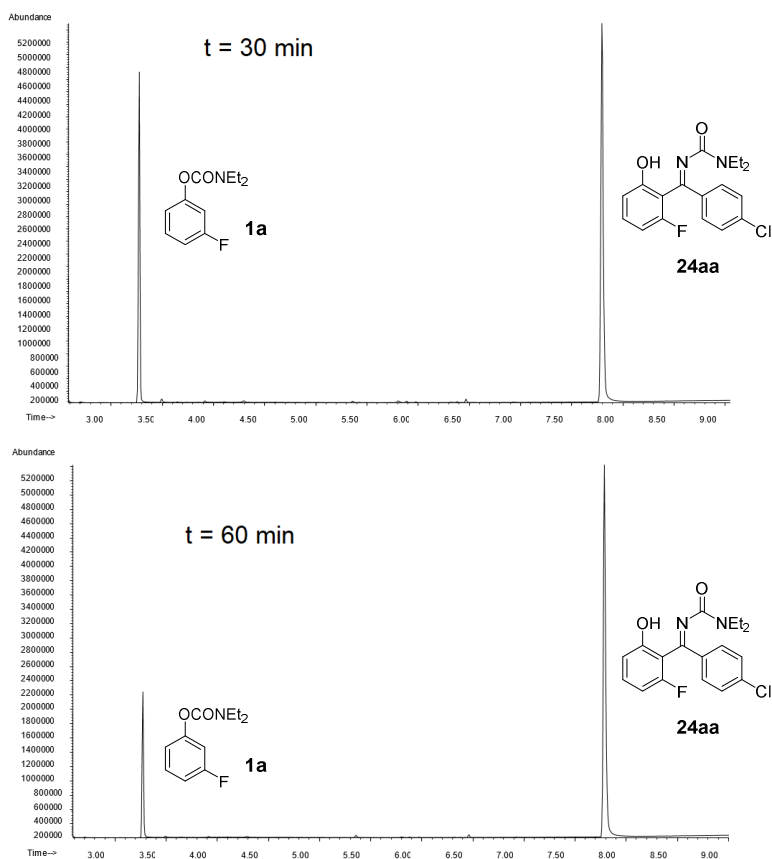


Figura 2.3

Los cromatogramas de la Figura 2.4 pertenecen a la reacción del carbamato de *O*-3-fluorofenilo **1a** con 4-clorobenzonitrilo. En estos se observan dos señales,

que con el tiempo de retención y con sus relaciones m/z de los espectro de masas, indican que el primer pico pertenece al sustrato de partida **1a** y el segundo al correspondiente derivado de salicilidenurea **24aa**. A los 30 minutos de reacción a $-70\text{ }^\circ\text{C}$, la proporción de **1a** y **24aa** es de aproximadamente 1:1. En cambio, a los 60 minutos de reacción a la misma temperatura, se observa cómo la proporción de la urea **24aa** aumenta considerablemente respecto a la de **1a**, hasta una ratio aproximada de 3/1 (**24aa/1a**).

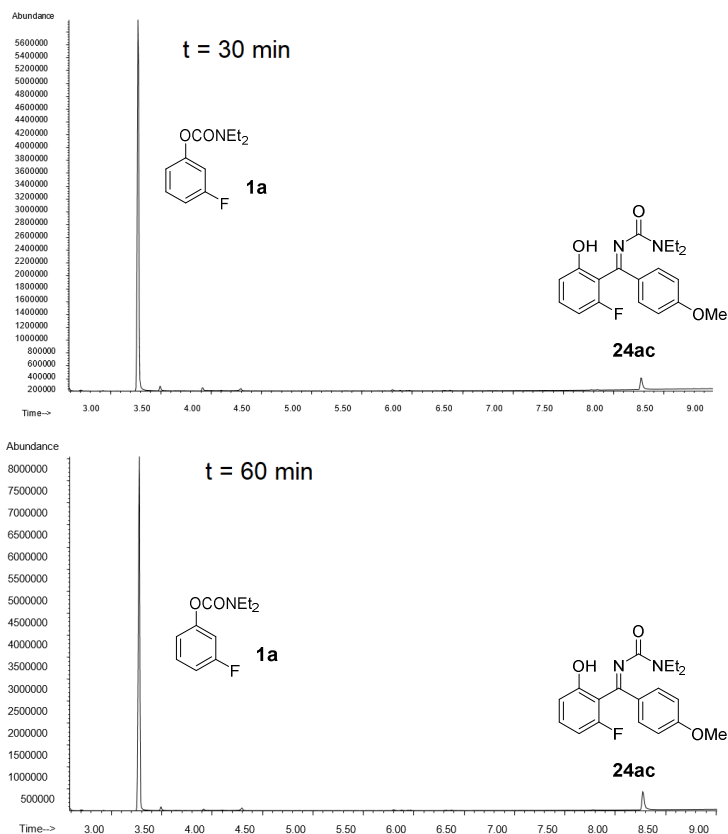


Figura 2.4

En la Figura 2.5, los cromatogramas pertenecen a la reacción del carbamato de *O*-3-fluorofenilo **1a** con 4-metoxibenzonitrilo. De nuevo se observan dos señales, pero en proporciones muy distintas. El primer pico, el mayoritario, pertenece al sustrato de partida **1a** y el segundo al correspondiente derivado de urea **24ac**. En esta ocasión, apenas es apreciable un cambio en la relación de señales con el paso del tiempo de reacción.

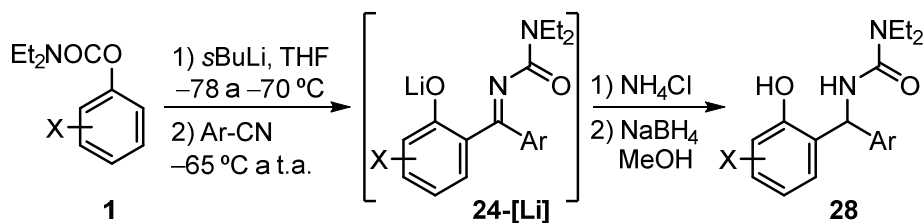
Estos resultados parecen indicar que el reagrupamiento intramolecular 1,5-O→N del grupo carbamoilo es inmediato, es decir, una vez que la especie *o*-litiada **2** ataca al nitrilo formándose el intermedio **J**, este evoluciona rápidamente a **K** mediante la migración del carbamoilo, no pudiéndose aislar en ningún momento el producto correspondiente a la hidrólisis de **J**. Además, las diferencias observada en las Figuras 2.4 y 2.5 indican que la velocidad de la reacción para el mismo carbamato de partida **1**, viene determinada por la naturaleza electrónica del nitrilo, siendo más rápida para aquellos que poseen grupos electrón-atradores y, por lo tanto, que son más electrofílicos.

2.5 APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS SALICILIDENUREAS **24**

Para demostrar el potencial sintético que posee la nueva familia de derivados de salicilidenureas **24**, se decidió llevar a cabo una serie de transformaciones sobre estos para, así, acceder a otras estructuras orgánicas altamente funcionalizadas mediante una vía rápida y sencilla.

2.5.1 Reducción de las salicilidenureas **24**: síntesis de ureas **28**

Inicialmente, nos planteamos la reducción *in situ* de **24** para acceder a las ureas **29**, como se muestra en el Esquema 2.28.



Esquema 2.28

De esta forma, tras la *o*-litiación de **1** y adición de un nitrilo bajo las condiciones descritas anteriormente para que tenga lugar el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo, se añadió al medio de reacción NH₄Cl acuoso y se procedió a su extracción. El correspondiente crudo se trató con NaBH₄ en exceso como agente reductor en metanol, accediendo así a las ureas **28** (Tabla 2.7).

Tabla 2.7 Síntesis de los derivados de ureas **28**

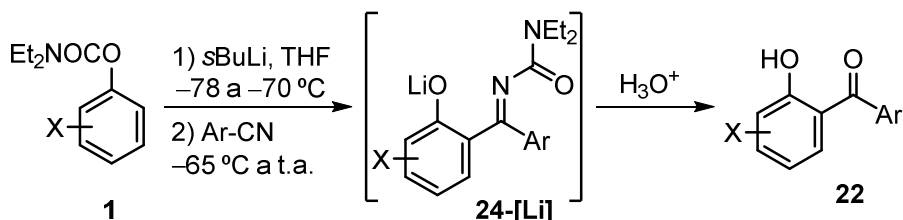
| Entrada | Carbamato | R | T (°C) | Ar | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|------|--------|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | 4-ClC ₆ H ₄ | 28aa | 79 |
| 2 | 1a | 3-F | -65 | 2-BrC ₆ H ₄ | 28af | 72 |
| 3 | 1α | 2-Cl | -70 | 2-FC ₆ H ₄ | 28ak | 74 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **29** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato **1**.

Los productos **28** se obtuvieron con excelentes rendimientos, en dos pasos de reacción y con distintos halógenos en distintas posiciones de sus dos anillos aromáticos (entradas 1–3). Cabe señalar que estas estructuras no habían sido descritas anteriormente.

2.5.2 Hidrólisis de las salicilidenureas **24**: síntesis de 2-hidroxibenzofenonas **22**

En Síntesis Orgánica es de gran interés el acceso rápido y eficiente a diarilcetonas puesto que este esqueleto encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Teniendo en cuenta esto y el resultado preliminar mostrado en el Esquema 2.22, nos propusimos llevar a cabo la hidrólisis *in situ* de las bencilidenureas **24** para acceder de forma sencilla a las correspondientes 2-hidroxibenzofenonas **22** (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

Tras la litiación de los carbamatos de partida **1** y adición de distintos nitrilos como electrófilos, bajo las condiciones establecidas anteriormente para el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo, se añadió al medio de reacción HCl (3 M) y se dejó reaccionar durante 12 horas. Tras la purificación por columna cromatográfica de los crudos de reacción, se obtuvieron las diarilcetonas **22**.

Esta reacción se ensayó a partir de distintos productos de partida **1**, ya sean sustituidos con halógenos (entradas 1–5 y 7) o con grupos metoxilo (entradas 6 y 8). Los nitrilos empleados poseen tanto grupos electrón-atractores (entradas 1 y 4–8) como electrón-dadores (entradas 2 y 3). En todos los casos las cetonas se obtuvieron como único producto, en un solo paso de reacción y con rendimientos excelentes (Tabla 2.8).

Tabla 2.8 Síntesis de los derivados de diarilcetonass **22**

| Entrada | Carbamato | R | T (°C) | Ar | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|-------|--------|------------------------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22aa | 85 |
| 2 | 1a | 3-F | -65 | 4-MeSC ₆ H ₄ | 22ad | 83 |
| 3 | 1v | 4-F | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22va | 80 |
| 4 | 1w | 4-Cl | -70 | 2-EtOC ₆ H ₄ | 22wj | 88 |
| 5 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22wk | 83 |
| 6 | 1x | 4-MeO | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22xa | 81 |
| 7 | 1α | 2-Cl | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22αa | 84 |
| 8 | 1β | 2-MeO | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 22βa | 81 |

^[a]Rendimiento aislado de los productos **22** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato **1**.

Es destacable que, pese a la gran cantidad de estrategias que se puede encontrar en bibliografía para la preparación de 2-hidroxibenzofenonas,¹⁴⁸ los productos **22aa**, **22ad** y **22wj** han sido preparados por primera vez en este trabajo.

2.5.2.1 Preparación de derivados de 2-(imino)bencilfenol **29**

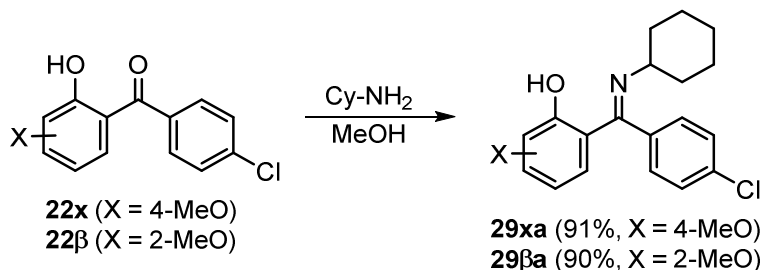
Las 2-hidroxibenzofenonas presentan gran versatilidad para sus posteriores transformaciones sintéticas. Obtenidos los productos **22**, decidimos valernos del conocido efecto favorable que presentan los grupos 2-hidroxifenilo para la formación de cetiminas a partir de derivados de benzofenona, siguiendo el estudio realizado por Kim en el que emplearon 2- o 2,2-hidroxibenzofenonas y alquilaminas primarias y secundarias para la síntesis de cetiminas.¹⁴⁹

En base a esto, se hicieron reaccionar dos de los sustratos **22** con ciclohexilamina en metanol, lo que condujo a la formación de los correspondientes derivados de 2-(imino)bencilfenol **29**, que se obtuvieron de

¹⁴⁸ G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13070–13074.

¹⁴⁹ M.S. Seo, S. Jang, H. Jung, H. Kim, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14300–14306.

forma prácticamente cuantitativa y sin necesidad de purificación adicional (Esquema 2.30).

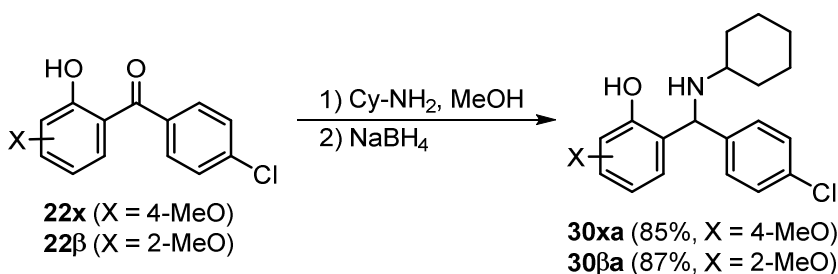


Esquema 2.30

2.5.2.2 Preparación de derivados de 2-(alquilamino)benzilfenol **30**

Basándonos en los ensayos realizados para la reducción de las salicilidenureas **24**, pensamos en aplicar esta misma estrategia para acceder, a partir de la diarilcetona **22**, a los correspondientes 2-(alquilamino)benzilfenol directamente en un proceso *one pot*.

De este modo, se hicieron reaccionar los sustratos **22** con ciclohexilamina en metanol durante 24 horas y, a continuación, se adicionó NaBH_4 al medio de reacción. Este proceso permitió obtener los derivados de 2-(alquilamino)benzilfenol **30** con muy buenos rendimientos tras su purificación en columna cromatográfica (Esquema 2.31).

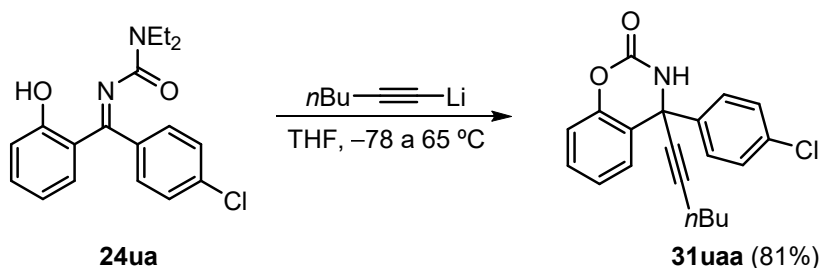


Esquema 2.31

2.5.3 Reacción tándem: A_N y ciclación de las salicilidenurea **24**: síntesis de benzo[1,3]-oxacin-2-onas **31**

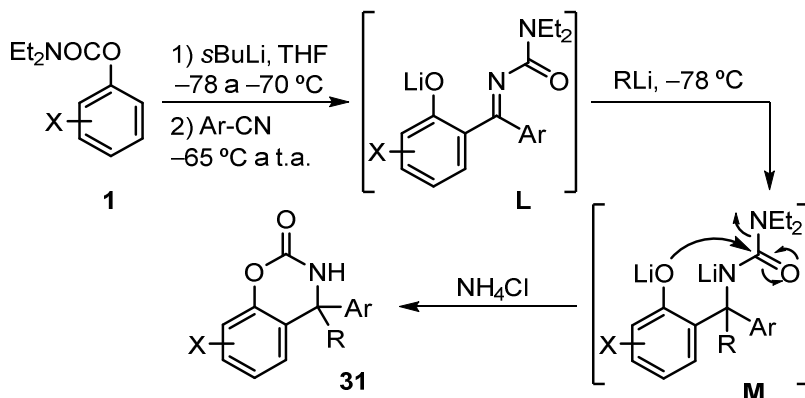
Con el objetivo de preparar estructuras más sofisticadas a partir de las ureas **24**, nos planteamos la posibilidad de tratar estas con un exceso de organolítico. La finalidad de este ensayo era la búsqueda de la adición nucleofílica del organolítico al enlace $\text{C}=\text{N}$ de la benzilidenurea y obtener así un centro

cuaternario. Sorprendentemente, tras realizar un primer ensayo a partir de la urea **24ua** empleando exceso de 1-hexinil-litio y dejando evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se aislaron trazas de la oxacinona **31ua**. Tras forzar las condiciones de reacción calentando la mezcla a 65 °C se obtuvo, tras purificación cromatográfica, la nueva benzo[1,3]oxacin-2-ona **31uaa** con muy buen rendimiento (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

A la vista de este resultado, se decidió llevar a cabo la síntesis de una pequeña variedad de estas oxacinonas **31** a partir de los carbamatos **1**. Para ello, se hizo reaccionar una selección de carbamato **1** orto-litiados con un nitrilo aromático en las condiciones requeridas para el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo. A continuación, previamente a la hidrólisis del fenóxido de litio **L**, se adiciona a -78 °C un reactivo organolítico en exceso para que tenga lugar la reacción tándem: en primer lugar la adición del organolítico al enlace C=N y, al aumentar la temperatura del medio, el ataque del fenóxido de litio **M** al grupo carbonilo de la urea (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

De esta forma se han podido sintetizar las benzo[1,3]oxacin-2-ona **31** a partir de los sustratos de partida **1** en un proceso *one pot* (Tabla 2.9).

Tabla 2.9 Síntesis de las oxacinonas **31**

| Entrada | 1 | X | T (°C) | R | Ar | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|---------------------|--------|---------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | <i>n</i> Bu-≡ | Ph | 31aea | 74 |
| 2 | 1o | 3,4-Cl ₂ | -65 | <i>n</i> Bu-≡ | 4-ClC ₆ H ₄ | 24oa | 48 |
| 3 | 1u | H | -78 | <i>n</i> Bu-≡ | 4-ClC ₆ H ₄ | 31uaa | 68 |
| 4 | 1w | 4-Cl | -70 | <i>n</i> Bu-≡ | 4-ClC ₆ H ₄ | 31waa | 70 |
| 5 | 1w | 4-Cl | -70 | Me | 4-ClC ₆ H ₄ | 31wab | 73 |
| 6 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph-≡ | 4-ClC ₆ H ₄ | - | - |
| 7 | 1w | 4-Cl | -70 | Bu | 4-ClC ₆ H ₄ | - | - |
| 8 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | - | - |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **31** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litiación: 30 minutos a -78 °C.

Al emplear 1-hexinil-litio como organolítico para la A_N (entradas 1–4), se obtuvieron las oxacinonas **31** esperadas excepto en el caso en el que el carbamato de partida fue el de *O*-3,4-diclorofenilo **1o** (entrada 2), siendo el producto resultante la salicilidenurea correspondiente **24oa**. Esto puede deberse al impedimento estérico generado por la presencia de un átomo de cloro en posición β al enlace C=N del intermedio **L**. Al emplear metillito (entrada 5), también se obtuvo la correspondiente oxacinona **31**.

En el caso en el que el organolítico ensayado fue feniletinillito (entrada 6), el crudo de reacción resultó ser una mezcla de productos no identificados. Por último, al emplear butillito y fenil-litio (entradas 7 y 8 respectivamente), se obtuvo productos de descomposición en ambos casos.

Estos productos **31** no habían sido descritos anteriormente y se obtuvieron con buenos rendimientos tras su purificación por columna.

2.6 CONCLUSIONES

En este *Capítulo 2*, inicialmente, se ha descrito la distinta reactividad existente entre el DMMN y distintos carbamatos de *O*-arilo en función de la sustitución que estos presentan en posición *meta*. Así, a partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-clorofenilo se ha podido acceder a los correspondientes *O*-2-ciano-3-(2-cianopropan-2-il)fenilo mediante una 2,3-difuncionalización regioselectiva de los intermedios **2** en una reacción secuencial de transnitrilación/ S_NAr . En cambio, a partir *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-fluorofenilo los productos resultantes de la reacción de los intermedios **2** con DMMN son las correspondientes ureas difuncionalizadas, resultado del reagrupamiento 1,5- $O\rightarrow N$ del grupo carbamoilo. Del mismo modo, a partir de los carbamatos **1** sin halógenos en *meta*, es posible llevar a cabo la síntesis de enamidas también debido al reagrupamiento 1,5- $O\rightarrow N$ de tipo Fries.

Además, se ha estudiado en profundidad el reagrupamiento 1,5- $O\rightarrow N$ del grupo carbamoilo, evaluando tanto la influencia del carbamato como del nitrilo, lo que ha permitido preparar una gran familia de salicilidenureas no descritas anteriormente.

Por otro lado, la disponibilidad de salicilidenureas ha permitido llevar a cabo distintas transformaciones sobre ellas, lo que condujo a la síntesis de derivados de: ureas (aminas secundarias), 2-hidroxibenzofenonas, oxacinonas, 2-(imino) bencilfenoles y 2-(alquilamino)bencilfenoles; productos orgánicos nuevos a excepción de algunas benzofenonas.

En resumen, estos resultados suponen el primer ejemplo descrito de un reagrupamiento 1,5- $O\rightarrow N$ del grupo carbamoilo e indican que, a excepción de la reacción de los carbamatos de *O*-3-clorofenilo *o*-litiados **2** con DMMN, el reagrupamiento del grupo carbamoilo es siempre más rápido que el proceso competitivo de tipo retro-Thorpe descrito anteriormente por el grupo de Reeves.^{50,51}

CAPÍTULO 3

REACTIVIDAD DE *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO *ortho*-LITIADOS FRENTE A ELECTRÓFILOS QUE POSEEN DOBLE ENLACE C=N.

Tal como se ha comentado en los antecedentes bibliográficos (apartado D), en los últimos años se han estudiado varias estrategias que implican reacciones de transferencia $O \rightarrow C$ del grupo carbamoilo. Así, se han descrito el reagrupamiento 1,3- $O \rightarrow C$ *ortho*-Fries,¹⁵⁰ el homólogo 1,4- $O \rightarrow C$ Snieckus-Fries,¹⁵¹ el reagrupamiento remoto aniónico de Fries,¹⁵² la migración aniónica $O \rightarrow C_{\alpha\beta}$ -vinílica del grupo carbamoilo¹⁵³ y la versión de la migración del grupo carbamoilo de Baker-Venkataraman (Figura 3.1).¹⁵⁴ En la presente Tesis, en el *Capítulo 2*, se ha descrito y estudiado en profundidad un nuevo reagrupamiento 1,5- $O \rightarrow N$ del grupo carbamoilo.

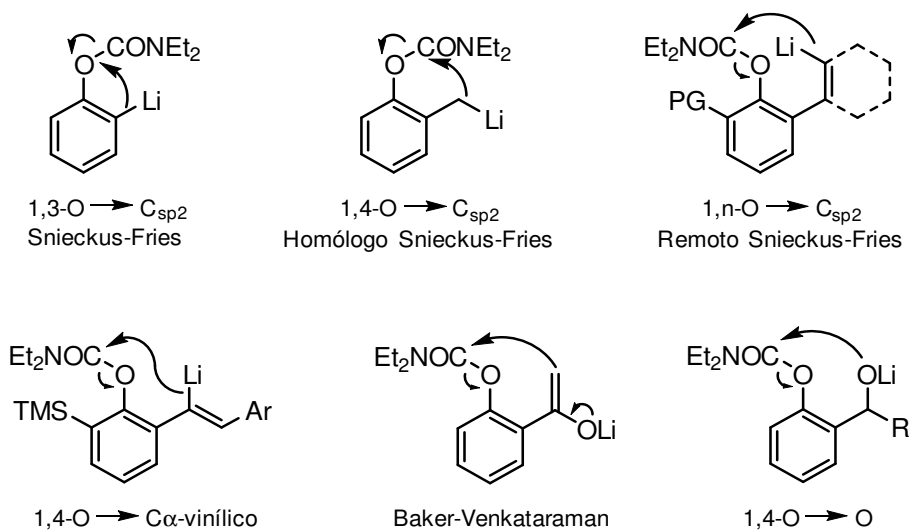


Figura 3.1

¹⁵⁰ (a) Ver referencia 53 (a). (b) Ver referencia 116.

¹⁵¹ (a) Ver referencia 66. (b) Ver referencia 68.

¹⁵² (a) Ver referencia 71. (b) Ver referencia 73.

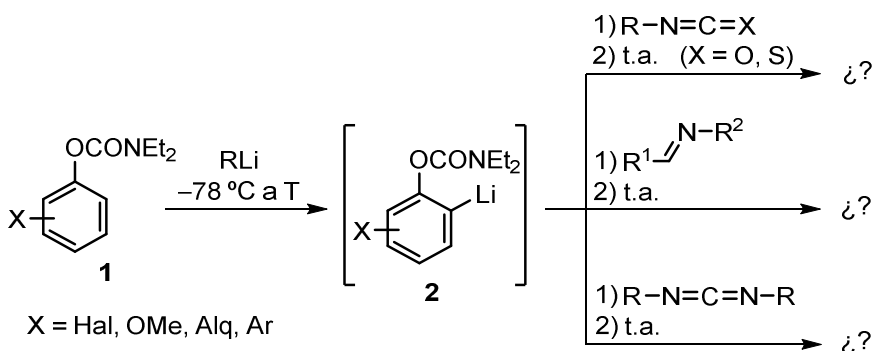
¹⁵³ Ver referencia 75.

¹⁵⁴ Ver referencia 76 (a).

3.1 OBJETIVO

En el capítulo precedente se ha desarrollado una estrategia eficiente para la obtención de derivados de ureas a partir de carbamatos de *O*-arilo mediante un nuevo reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo. Es de destacar que este tipo de migraciones de grupos carbamoilo O→X (X ≠ C) apenas contaban con unos pocos ejemplos descritos.¹⁵⁵

Considerando los buenos resultados obtenidos hasta ahora, nos propusimos como objetivo de este *Capítulo* evaluar en profundidad la reactividad de los intermedios *orto*-litiados **2** frente a una variedad de electrófilos que presentan un doble enlace C=N en su estructura, tales como iso(tio)cianatos, iminas y carbodiimidas (Esquema 3.1).



Esquema 3. 1

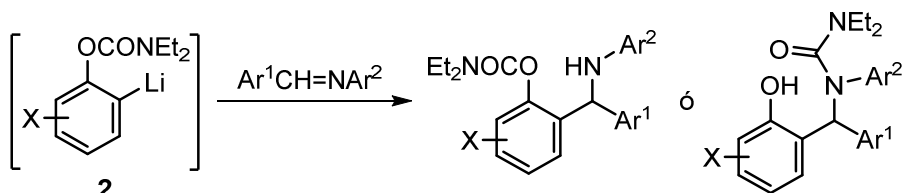
La presencia del enlace C=N en estos reactivos electrofílicos inclina a pensar que podrían tener un comportamiento similar al de los nitrilos en su reacción con los intermedios organolíticos **2** (*Capítulo* 2).

Como segundo objetivo en este capítulo se pretende llevar a cabo un análisis exhaustivo tanto experimental como computacional de estas reacciones.

¹⁵⁵ Ver referencia 80.

3.2 REACTIVIDAD DE LOS CARBAMATOS *o*-LITIADOS 2 FRENTE A IMINAS

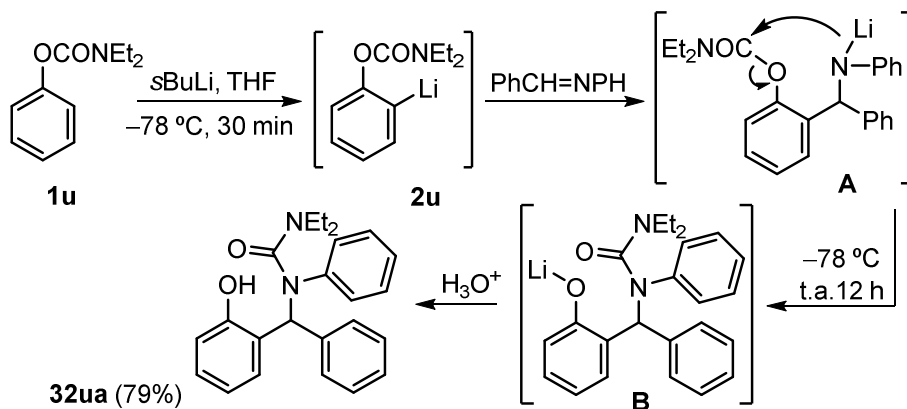
Teniendo en cuenta los resultados mostrados en el Capítulo anterior, el primer objetivo que planteamos fue estudiar la reactividad entre un carbamato *o*-litiado y una imina. En principio, la reacción podría conducir a la formación de dos productos diferentes dependiendo de si tiene lugar o no el reagrupamiento del grupo carbamoilo sobre el átomo nitrógeno de la imina (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

3.2.1 Estudio de la reacción del carbamato de *O*-2-litiofenilo **2u** frente a la *N*-bencilidenanilina

Con este planteamiento, elegimos el carbamato de *O*-fenilo **1u** como sustrato modelo y, tras someterlo a las condiciones óptimas establecidas en el Capítulo 1 para su *orto*-litiación selectiva (1,2 equiv de *s*-BuLi, THF, -78°C , 30 min) se le hizo reaccionar con la *N*-bencilidenanilina durante una hora para, posteriormente, dejar que la reacción evolucionase hasta temperatura ambiente y se mantuvo agitando durante 12 h. Tras la hidrólisis ácida del crudo de reacción y purificación se obtuvo con buen rendimiento la 1,1-dietil-3-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)-3-fenilurea **32ua**, correspondiente a la migración 1,5-O \rightarrow N del grupo carbamoilo, cuya estructura fue establecida inicialmente tras análisis por RMN (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

El mecanismo sugerido para la reacción comienza con el ataque de la especie *o*-litiada **2u** al carbono electrofílico de la imina, formándose la especie intermedia **A** que, tras un reagrupamiento intramolecular 1,5-O→N del grupo carboamoilo genera el fenolato **B**, que da lugar tras la hidrólisis al fenol *o*-sustituido **32ua** (Esquema 3.3).

La estructura del producto **32ua** fue posteriormente confirmada mediante el análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.2).

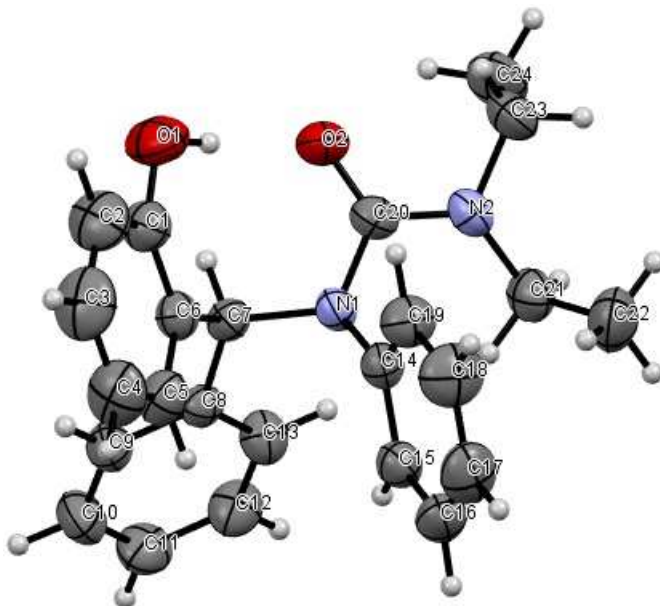


Figura 3.2

3.2.2 Reacción de los intermedios **2** con iminas: síntesis de las ureas **32**

En vista del resultado anterior a partir del carbamato **1u** que condujo, mediante un mecanismo basado en la migración del grupo carboamoilo, a un nuevo derivado de urea altamente funcionalizado, se planteó el estudio del alcance de dicha reacción que permitiría preparar una familia de derivados de ureas **32**. Así, se llevó a cabo la *o*-litiación de los carbamatos **1**, según las condiciones establecidas anteriormente para cada uno de ellos, y los intermedios **2** generados, se hicieron reaccionar con una selección de iminas. Tras dejar evolucionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, tras posterior hidrólisis ácida y purificación de los crudos de reacción, se obtuvieron los fenoles *o*-sustituidos **32** con buenos rendimientos (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Síntesis de las ureas **32**

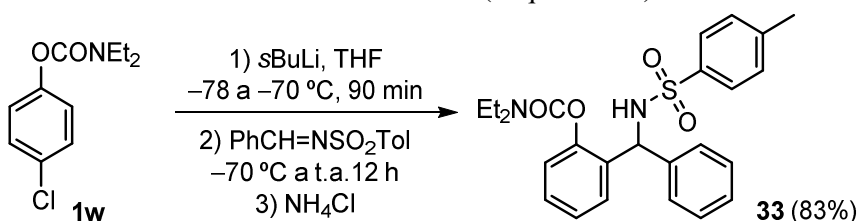
| Entrada | 1 | X | T (°C) | Ar ¹ | Ar ² | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|------------------|-----------|----------|--------|-----------------------------------|--|-------------|-------------------------|
| 1 | 1b | 3-Cl | -65 | Ph | Ph | 32ba | 85 |
| 2 | 1b | 3-Cl | -65 | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 32bb | 87 |
| 3 | 1b | 3-Cl | -65 | Ph | 4-(MeO)C ₆ H ₄ | 32bc | 82 |
| 4 | 1b | 3-Cl | -65 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-BrC ₆ H ₄ | 32bd | 81 |
| 5 | 1h | 3-F-4-Cl | -65 | Ph | Ph | 32ha | 76 |
| 6 ^[b] | 1u | H | -78 | Ph | Ph | 32ua | 79 |
| 7 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph | Ph | 32wa | 81 |
| 8 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph | 4-(MeO)C ₆ H ₄ | 32wc | 74 |
| 9 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-BrC ₆ H ₄ | 32wd | 76 |
| 10 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-ClC ₆ H ₄ | 4-BrC ₆ H ₄ | 32we | 72 |
| 11 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3-Cl-5-F-C ₆ H ₃ | 32wf | 83 |
| 12 | 1α | 2-Cl | -70 | Ph | <i>t</i> Bu | – | – |
| 13 | 1β | 2-OMe | -70 | Ph | Ph | 32βa | 84 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **32** tras cromatografía de columna en sílica gel, referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litación: 30 minutos a -78 °C.

Para establecer el alcance de la reacción se realizaron distintos ensayos en los que se evaluó la influencia tanto del sustrato de partida como de la imina. En este sentido, se seleccionó una variedad *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo **1** que poseían grupos electrón-atradores (entradas 1–12) o grupos electrón-dadores (entrada 13). Como electrófilos, se emplearon *N*-bencilidenanilinas que también presentaban distintos modelos de sustitución, tanto con grupos electrón-atradores (entradas 2, 4, 9–11), como electrón-dadores (entradas 3 y 8). Además, también se llevó a cabo un ensayo con una imina que presentaba un resto alquílico sobre el átomo de nitrógeno, la *N*-tertbutilfenilimina (entrada 12). Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar conduciendo únicamente a la descomposición del producto de partida.

En todos los ensayos realizados, el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo tuvo lugar de forma eficiente, lo que demuestra que la migración O→N no requiere que el átomo de N esté unido a un átomo de C con hibridación sp², tal como sucedía en caso de los nitrilos (Capítulo 2), sino que también se produce el reagrupamiento O→N cuando el átomo de N está unido a un átomo de C con hibridación Sp³.

Paralelamente, también se ensayó la reacción entre la *N*-benciliden *p*-toluensulfonamida y el organolítico **2w**, derivado del carbamato de *O*-4-clorofenilo **1w**. Al contrario que en los casos anteriores, tras analizar los crudos de reacción mediante los espectros de RMN, el producto de la reacción resultó ser el correspondiente carbamato *o*-sustituido, es decir, la migración 1,5-O→N del grupo carbamoilo no ha tenido lugar al emplear una sulfonimina como electrófilo, hecho que será discutido desde el punto de vista computacional en el apartado 3.5 de este capítulo. Así, una vez purificado el crudo de reacción, se aisló el carbamato **33** con buen rendimiento (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

La estructura de este carbamato **33** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.3).

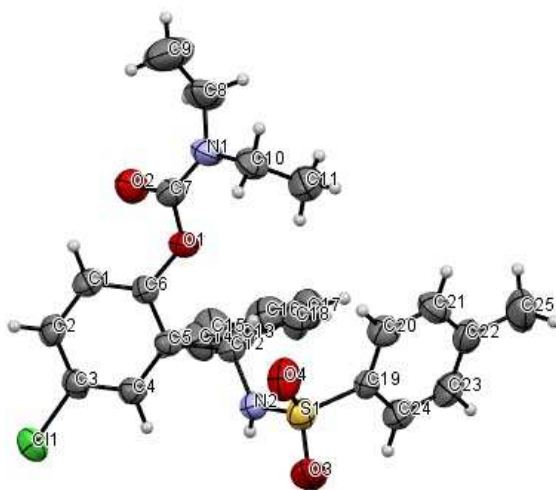


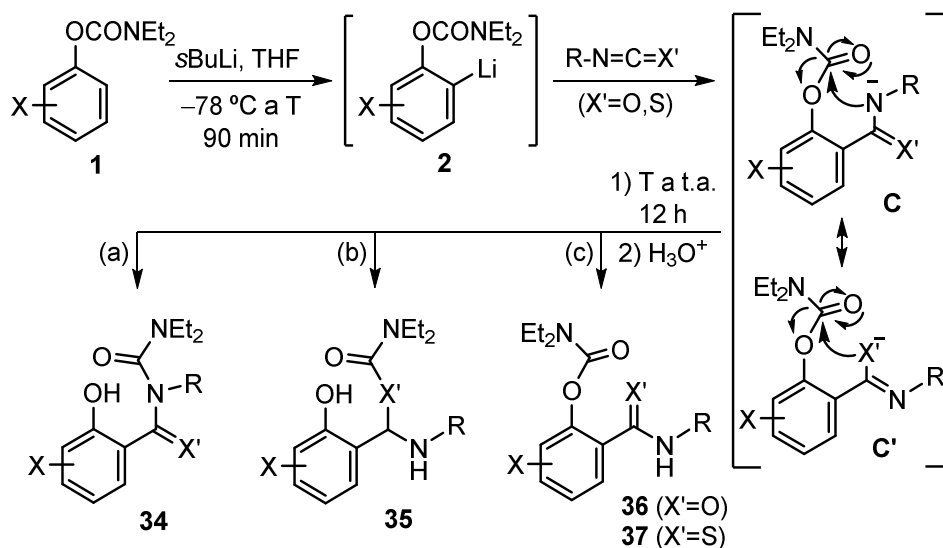
Figura 3.3

3.3 REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2 FRENTE A ISO(TIO)CIANATOS

Los resultados experimentales obtenidos hasta ahora muestran que al hacer reaccionar un carbamato de *O*-arilo *o*-litiado **2** con nitrilos o iminas aromáticos, se produce la adición del organolítico sobre el electrófilo seguida de una posterior migración del grupo carbamoilo. En este punto, surge la cuestión de si otros reactivos electrofílicos, que también poseen un doble enlace C=N electrofílico, serían susceptibles de experimentar este tipo de reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo.

Así, el siguiente objetivo que planteamos consistió en evaluar tanto isocianatos como isotiocianatos como reactivos electrofílicos, en los que pueda tener lugar una posible migración posterior 1,5-O→N. Además, en el caso de que el reagrupamiento tuviese lugar, existiría un problema de regioselectividad, ya que en el electrófilo están presentes dos heteroátomos diferentes, N y O en el caso de los isocianatos, o N y S en el de los isotiocianatos.

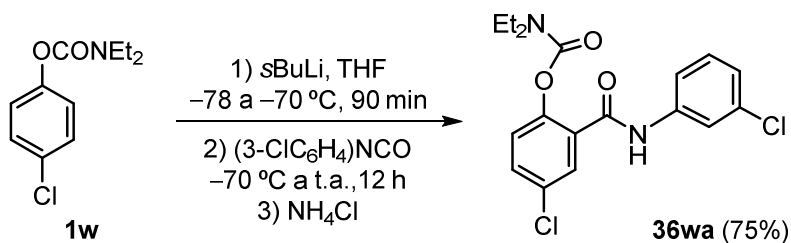
Y así, al enfrentar un intermedio *o*-litiado **2**, procedente de un carbamato **1**, con un iso(tio)cianato, existiría a priori tres posibles caminos de reacción con la subsiguiente formación de tres productos regioisoméricos. El primer camino de reacción planteado (a) consistiría en la formación de un aducto intermedio **C** que, al igual que con las iminas y los nitrilos, sufriría una migración del grupo carbamoilo de tipo 1,5-O→N que, tras la hidrólisis ácida, formaría el correspondiente fenol 2-sustituido **34**. El segundo posible camino de reacción (b) implicaría que la carga negativa en el aducto **C'** recaería sobre el heteroátomo (O ó S). En consecuencia, sería posible una migración 1,5-O→X (O, S) del grupo carbamoilo que daría lugar al derivado fenólico **35**. El último camino de reacción posible (c) implicaría que la migración del grupo carbamoilo no tendría lugar. Basándonos en los resultados previos, en los que los electrófilos ensayados conducían a la migración 1,5-O→N y, dado que la naturaleza del enlace C=N en los iso(tio)cianatos es muy similar a la de las iminas (tipo sp²), el hecho de que la migración no tuviera lugar podría explicarse por una mayor estabilidad del aducto intermedio **C**, sin que el grupo carbamoilo migre, lo que permitiría obtener tras la hidrólisis ácida los correspondientes derivados de amidas **36** o tioamidas **37** (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

3.3.1 Reactividad del carbamato de *O*-2-litio-4-clorofenilo **2w** frente a un isocianato

Comenzamos nuestro estudio eligiendo como sustrato modelo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-clorofenilo **1w** bajo las condiciones establecidas como óptimas para su litación. A continuación, se adicionó el 3-clorofenilisocianato y se dejó reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la hidrólisis ácida, purificación cromatográfica y análisis por RMN, se aisló con buen rendimiento el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-cloro-2-((3-clorofenil) carbamoil)fenilo **36wa** (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

Según los posibles caminos de reacción propuestos en el apartado anterior (Esquema 3.5), este resultado implicaría que la reacción transcurre mediante el camino (c), no estando favorecida así la migración del grupo carbamoilo. En el *Apartado 3.5* de este capítulo se discutirán los cálculos computacionales junto con los resultados experimentales obtenidos.

La estructura de la amida **36wa** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.4).

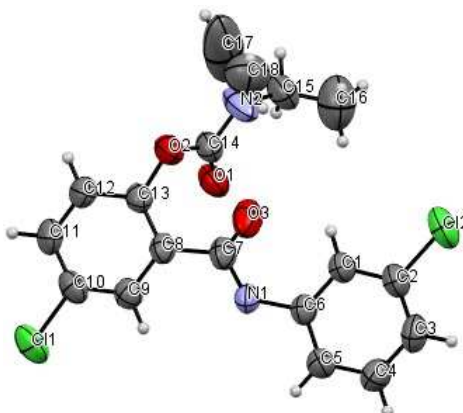
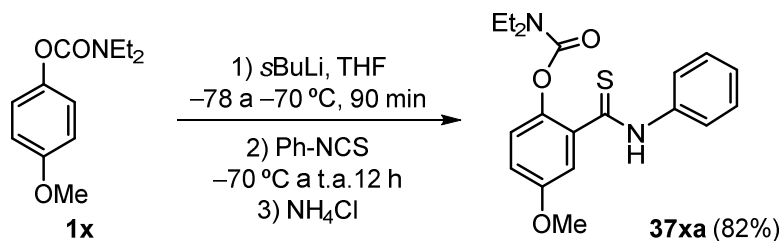


Figura 3.4

3.3.2 Reactividad de los carbamatos de *O*-2-litio-4-clorofenilo **2w** y *O*-2-litio-4-metoxifenilo **2x** con un isotiocianato

Para estudiar la reactividad entre los organolíticos **2** e isotiocianatos, en esta ocasión seleccionamos dos carbamatos como sustratos modelos, a saber, el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-clorofenilo **1w** y el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-metoxifenilo **1x**, para establecer también si la naturaleza electrónica del sustituyente presente en el anillo aromático del carbamato ejerce algún efecto sobre la reactividad que este, una vez litiado, pueda presentar al emplear un isotiocianato como electrófilo.

Tras la litiación de **1x**, se adicionó el fenilisotiocianato y se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, dejándola reaccionar durante 12 horas. Tras posterior hidrólisis, purificación del crudo de reacción y análisis de los espectros de RMN, se obtuvo el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-metoxi-2-(fenilcarbamotioil) fenilo **37xa** con excelente rendimiento (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

La estructura del producto **37xa** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.5).

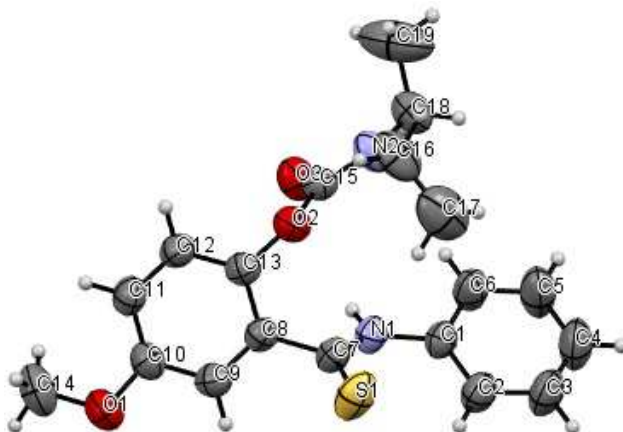
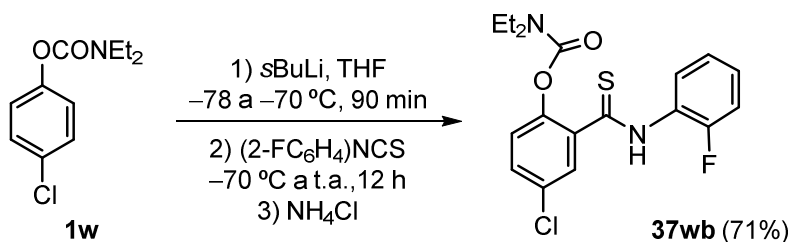


Figura 3.5

Del mismo modo, tras la litación del carbamato **1w**, se adicionó el 2-fluorofenilisotiocianato y se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación, tras la hidrólisis ácida, purificación y análisis por RMN, se determinó que el producto obtenido, también con buen rendimiento, era el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-cloro-2-((2-fluorofenil)carbamtioil)fenilo **37wb** (Esquema 3.8).



Esquema 3.8

En la misma línea que en los ensayos anteriores, la estructura del producto **37wb** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal. En esta ocasión, existe una probabilidad del 50% de que el átomo de flúor se encuentre en una u otra posición del espacio, de ahí que en la Figura 3.6, correspondiente al monocristal de **37wb** aparezcan dos átomos de flúor en posición *orto* al grupo tioamida. Esta probabilidad ha sido determinada por las densidades electrónicas obtenidas en el análisis. Además, en el cristal seleccionado para llevar a cabo el análisis, se ha encontrado que han cristalizado

dos moléculas juntas debido a las fuertes interacciones por puentes de hidrógeno existentes entre ellas (Figura 3.6).

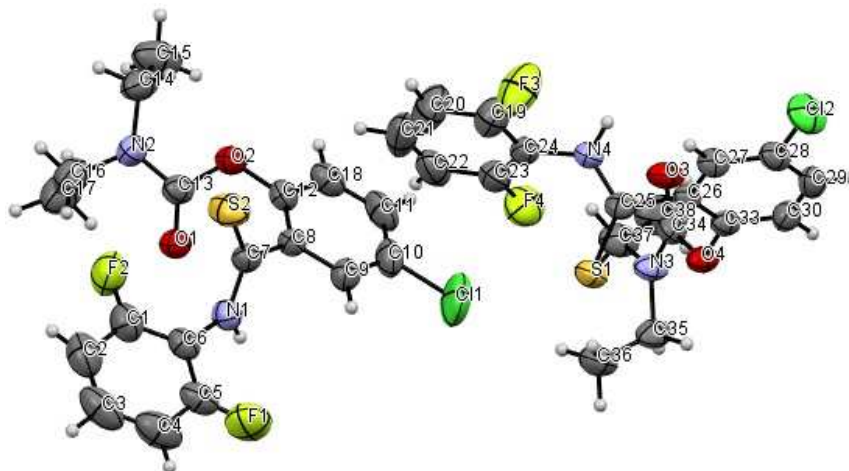


Figura 3.6

3.3.3 Reacción de los carbamatos *o*-litiados **2** frente a iso(tio)cianatos: síntesis de las amidas **36** y las tioamidas **37**

Pese que al emplear iso(tio)cianatos como electrófilos en la reacción con los organolíticos **2** no tiene lugar el reagrupamiento del grupo carbamoilo, los carbamatos *o*-funcionalizados con grupos amida **36** y tioamida **37** obtenidos no habían sido descritos anteriormente. Así, consideramos que sería interesante la preparación de una familia de estos productos, ya que presentan un elevado grado de funcionalización y podrían emplearse como precursores de moléculas orgánicas más complejas.

Inicialmente, se llevó a cabo la *o*-litiación de una serie de carbamatos **1** y, los organolíticos **2** formados, se hicieron reaccionar con una selección de isocianatos. A continuación, se llevó la mezcla a temperatura ambiente y tras la hidrólisis ácida y purificación de los crudos de reacción, se obtuvieron las benzamidas **36** con buenos rendimientos (Tabla 3.2). Para estos ensayos, se empleó una pequeña muestra de carbamatos **1** que poseían tanto grupos electrón-atractores (entradas 2-7 y 9) como grupos electrón-dadores (entrada 8). Los isocianatos seleccionados también poseían distintos modelos de sustitución, grupos electrón-atractores (entradas 1-3 y 8-9), y un electrón-donor (entrada 5). Por otro lado, se estudió el *p*-toluensulfonyl isocianato como electrófilo, el cual también condujo a la

formación de la correspondiente *N*-sulfonilbenzamidias **36wf** con muy buen rendimiento (entrada 7).

Tabla 3.2 Síntesis de las benzamidias **36**

| Entrada | 1 | X | T (°C) | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|------------------|-----------|-------|--------|---|-------------|-------------------------|
| 1 ^[b] | 1u | H | -78 | 3-ClC ₆ H ₄ | 36ua | 80 |
| 2 | 1w | 4-Cl | -70 | 3-ClC ₆ H ₄ | 36wa | 79 |
| 3 | 1w | 4-Cl | -70 | 3-BrC ₆ H ₄ | 36wb | 76 |
| 4 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph | 36wc | 82 |
| 5 | 1w | 4-Cl | -70 | 4- <i>n</i> BuC ₆ H ₄ | 36wd | 81 |
| 6 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-(MeO)C ₆ H ₄ | 36we | 82 |
| 7 | 1w | 4-Cl | -70 | <i>p</i> TolSO ₂ | 36wf | 86 |
| 8 | 1x | 4-OMe | -70 | 3-ClC ₆ H ₄ | 36xa | 82 |
| 9 | 1a | 2-Cl | -70 | 3-ClC ₆ H ₄ | 36aa | 76 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **36** tras cromatografía de columna en sílica gel, referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litiación: 30 minutos a -78 °C.

Del mismo modo, se ensayó la reacción entre distintos carbamatos **1** y una selección de isotiocyanatos como electrófilos, accediéndose así a las benzotioamidias **37** con buenos rendimientos (Tabla 3.3). En esta ocasión también se ensayaron carbamatos funcionalizados con grupos electrón-atradores (entradas 1-2, 4-10 y 13) y electrón-dadores (entradas 11 y 12). En el caso de los isotiocyanatos, se emplearon sustratos aromáticos que poseen anillos sustituidos con grupos electrón-atradores (entradas 1, 5-7) y electrón-dadores (entradas 8, 9). Además, también se llevó a cabo la reacción con un isotiocianato alquílico, tal como el isopropil isotiocianato (entrada 10). Con este isotiocianato, pese a poseer un protón en α al átomo de nitrógeno, se obtuvo la correspondiente tioamida **37wg** con un rendimiento excelente.

Tabla 3.3 Síntesis de las benzotioamidas **37**

| Entrada | 1 | X | T (°C) | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|-------------------|-----------|------------------------------|--------|--|-------------|-------------------------|
| 1 | 1b | 3-Cl | -65 | 2-FC ₆ H ₄ | 37bb | 83 |
| 2 | 1r | 3-Cl-4-F | -65 | Ph | 37ra | 77 |
| 3 ^[b] | 1u | H | -78 | Ph | 37ua | 86 |
| 4 | 1w | 4-Cl | -70 | Ph | 37wa | 86 |
| 5 | 1w | 4-Cl | -70 | 2-FC ₆ H ₄ | 37wb | 80 |
| 6 | 1w | 4-Cl | -70 | 3-ClC ₆ H ₄ | 37wc | 84 |
| 7 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-BrC ₆ H ₄ | 37wd | 79 |
| 8 | 1w | 4-Cl | -70 | 4-(MeO)C ₆ H ₄ | 37we | 81 |
| 9 | 1w | 4-Cl | -70 | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄ | 37wf | 80 |
| 10 | 1w | 4-Cl | -70 | ⁱ Pr | 37wg | 90 |
| 11 | 1x | 4-OMe | -70 | Ph | 37xa | 85 |
| 12 | 1β | 2-OMe | -70 | Ph | 37βa | 84 |
| 13 ^[c] | 1ε | 2-Br-3,4-(CH) ₄ - | -78 | Ph | 37εa | 81 |

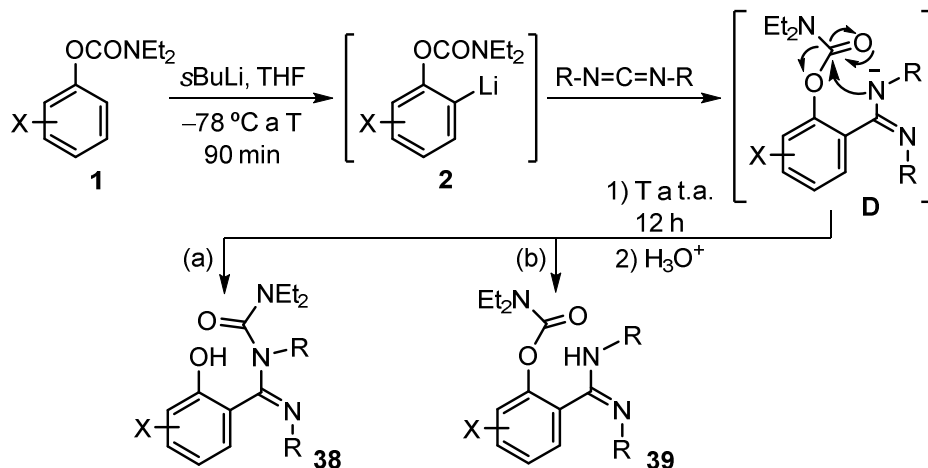
^[a] Rendimiento aislado de los productos **36** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litiación: 30 min a -78 °C. ^[c] Condiciones de litiación: *n*BuLi, 30 min a -78 °C.

En todas las reacciones que se han llevado a cabo a partir de los carbamatos **1** empleando tanto isocianatos como isotiocianatos como reactivos electrofílicos, el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo no tuvo lugar. En el *Apartado* 3.5 de este capítulo se discutirán los cálculos computacionales junto con los resultados experimentales obtenidos así como la propuesta mecanística planteada.

3.4 REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2 FRENTE A CARBODIIMIDAS

Inspirados por los resultados obtenidos hasta ahora obtenidos con los carbamatos *o*-litiados **2** y reactivos electrofílicos con enlaces de tipo C=N y, dado que en función de la naturaleza de estos electrófilos se han observado resultados dispares en cuanto a la migración posterior del grupo carbamoilo, se decidió ampliar el estudio de este tipo de reactividad a electrófilos para intentar arrojar luz sobre qué factor(es) determina(n) que el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo tenga o no lugar.

En este sentido, decidimos estudiar la reactividad de los carbamatos *o*-litiados **2** con carbodiimidas simétricas. Al plantear los posibles caminos de reacción, en esta ocasión existen dos opciones, que tenga lugar la migración del resto carbamoilo o no (Esquema 3.9). Así, la reacción comenzaría con la litiación del carbamato **1** y posterior adición de la carbodiimida formándose el aducto intermedio **D**. En este punto, la reacción podría transcurrir por el camino de reacción (a), que implicaría que el intermedio **D** podría sufrir la migración del grupo carbamoilo sobre uno de los átomos de N y tras la hidrólisis ácida daría lugar al fenol 2-sustituido **38**. También existe la posibilidad de que la reacción transcurra mediante el camino (b) propuesto, en el que el aducto **D** no sufriría el reagrupamiento al subir la temperatura del medio de reacción, por lo que se obtendría el correspondiente carbamato **39**.



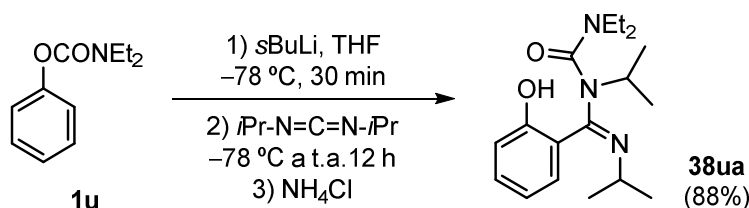
Esquema 3.9

Para establecer la reactividad de los carbamatos **2** frente a carbodiimidas, se estudiará en función del resto R que poseen, ya se alquílico o aromático.

3.4.1 Reactividad de los carbamatos de *O*-2-litiofenilo **2u** y *O*-2-litio-6-metoxifenilo **2β** con la *N,N*-bis(isopropil)carbodiimida

Comenzamos nuestro estudio con una (*c*)alquilcarbodiimida y eligiendo dos sustratos modelo: el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-fenilo **1u** y el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-metoxifenilo **1β**, que difieren entre sí en la sustitución del anillo aromático.

Tras la *orto*-litiación bajo las condiciones ya establecidas de **1u** para obtener el organolítico **2u**, se adicionó la *N,N*-bis(isopropil)carbodiimida y la mezcla se dejó evolucionar hasta ambiente. Tras hidrólisis ácida y purificación cromatográfica, el análisis de los espectros de RMN mostró que el producto obtenido era la (*E*)-*N*-(dietilcarbamoil)-2-hidroxi-*N,N'*-diisopropilbencimidamida **38ua** con un excelente rendimiento (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

La estructura del producto **38ua** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.7).

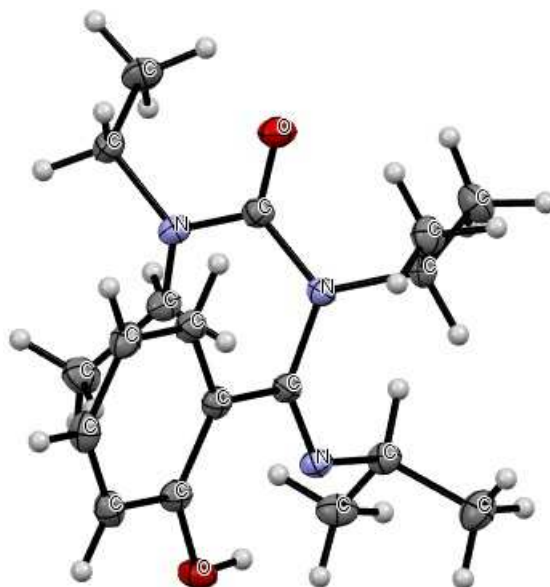
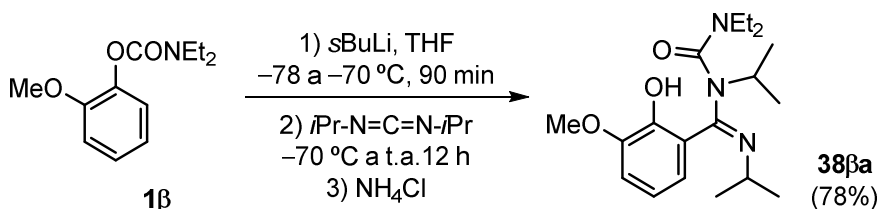


Figura 3.7

Además, también se ensayó la reactividad del carbamato de *O*-2-metoxifenilo *o*-litiado **2β** con la *N,N*-bis(isopropil)carbodiimida. En este caso, el producto resultante fue la (*E*)-*N*-(dietilcarbamoil)-2-hidroxi-*N,N'*-diisopropil-3-metoxibencimidamida **38βa**, con una estructura análoga a la obtenida peartiendo del carbamato **1u** (Esquema 3.11).



También la estructura de **38βa** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal. En la Figura 3.8 se muestra dicha estructura cristalina de **38βa**, que ha cristalizado junto con una molécula del disolvente, cloroformo deuterado, empleado en el proceso de cristalización.

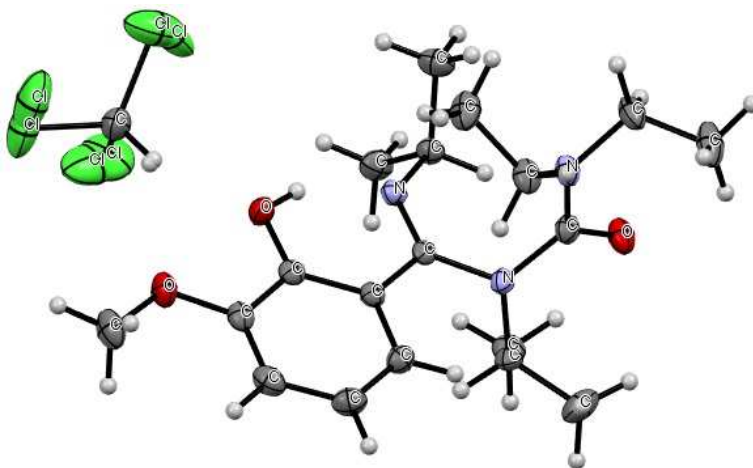
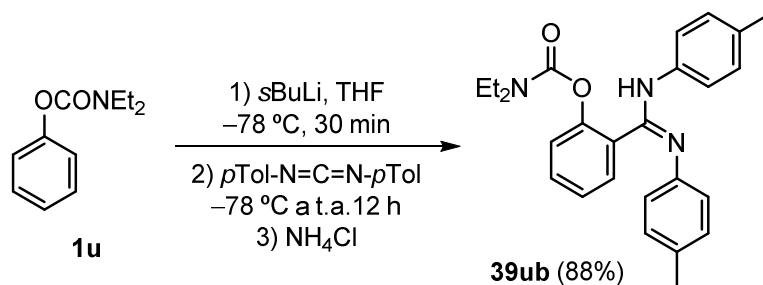


Figura 3.8

En ambos casos, tanto para el carbamato **1u** como **1β**, al enfrentar los correspondientes organolíticos **2** con una carbodiimida alquílica, el producto resultante es el correspondiente al reagrupamiento 1,5-O→N grupo carbamoilo.

3.4.2 Reactividad del carbamato de *O*-2-litiofenilo **2u** con una carbodiimida aromática

Establecido que la reacción de los organolíticos **2** con una carbodiimida alifática transcurre con el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo tras el ataque inicial de **2** sobre el C electrofílico de la carbodiimida, planteamos ensayar la misma reacción pero con una carbodiimida aromática. Así, la reacción del *N,N*-dietilcarbamato de *O*-fenilo *o*-litiado **2u** con la *p*-tolilcarbodiimida dio lugar, tras evolución hasta temperatura ambiente, hidrólisis ácida y purificación al *N,N*-dietilcarbamato de (*E*)-2-(*N,N'*-di-*p*-tolilcarbamimidoil)fenilo **39ub** con un rendimiento excelente (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

La estructura del carbamato **39ua** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 3.9).

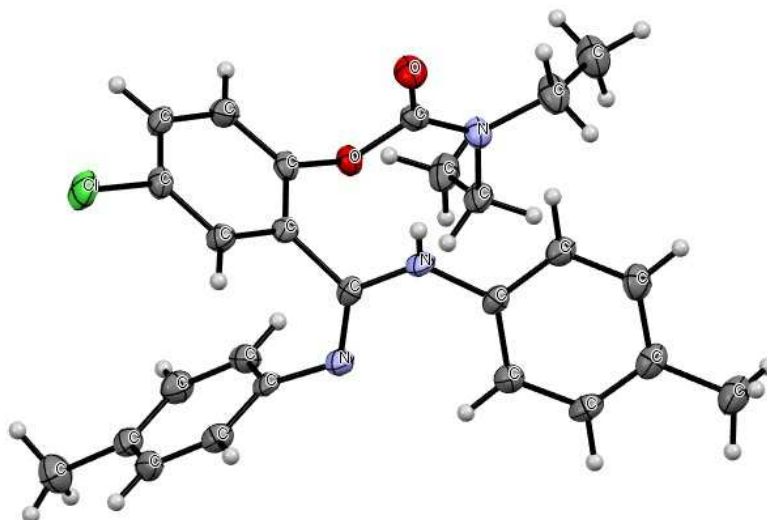


Figura 3.9

En contraposición con los resultados obtenidos para la reacción de los carbamatos *o*-litiados **2** con una *N,N*-dialquilcarbodiimida, que origina el

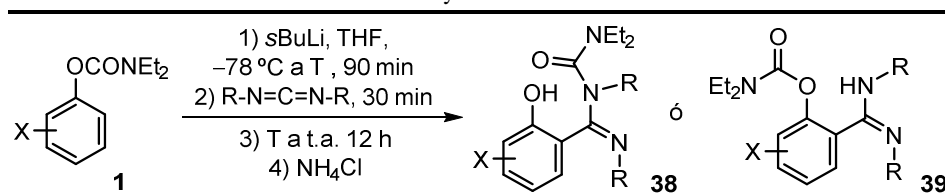
correspondiente producto **38** resultante de un posterior reagrupamiento del grupo carbamoilo, al emplear una *N,N*-diarilcarbodiimida el producto obtenido es el carbamato funcionalizado en la posición *orto*, sin migración del grupo carbamoilo. Así, este inesperado resultado experimental será discutido en el *Apartado 3.5* junto con sus pertinentes cálculos computacionales.

3.4.3 Reacción de los organolíticos **2** con carbodiimidias: síntesis de las bencimidamidas **38** y los carbamatos *o*-funcionalizados **39**

Dado el diferente comportamiento observado en la reactividad que presentan los carbamatos *o*-litiados **2** frente a las carbodiimidias sustituidas en función de si los sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno son alquílicos o aromáticos y que, en ambos casos, se accede a estructuras altamente funcionalizadas no descritas anteriormente, nos propusimos preparar una familia ambos tipos de productos **38** y **39**.

Así, se hizo reaccionar una selección de carbamatos *o*-litiados **2** con distinta sustitución en el anillo aromático, con carbodiimidias tanto (ciclo)alquílicas como aromáticas. Tras las correspondientes purificaciones se obtuvieron los productos **38** y **39**. En la Tabla 3.4 En la tabla se muestran las bencimidamidas **38** obtenidas a partir de carbodiimidias alifáticas, la *N,N*-bis(isopropil)carbodiimida (entradas 2–3 y 5–7) y de la *N,N*-bis(ciclohexil)carbodiimida (entradas 1 y 4). En el caso de los carbamatos *o*-funcionalizados **39**, estos se prepararon a partir de las bis(*p*-tolil)carbodiimida (entrada 8–9). Todos ellos se obtuvieron con rendimientos entre buenos y excelentes.

En todos los casos, los productos **38** y **39** obtenidos siguen la tendencia de los ensayos previos, es decir, a partir de carbodiimidias alifáticas el aducto inicial experimenta la posterior migración 1,5-O→N del grupo carbamoilo sobre uno de los átomos de N del resto procedente de la carbodiimida, accediéndose así a una sofisticada familia de bencimidamidas. Por contra, al emplear carbodiimidias aromáticas la estabilidad del aducto intermedio parece suficiente para no favorecer la posterior migración del grupo carbamoilo, obteniéndose el carbamato *o*-funcionalizado. Es decir, en las reacciones de **2** con carbodiimidias, el que el reagrupamiento 1,5-O→N tenga lugar parece depender de la naturaleza de la sustitución de los átomos de N de la carbodiimida empleada.

Tabla 3.4 Síntesis de las bencimidamidas **38** y los carbamatos **39**

| Entrada | 1 | X | T (°C) | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|------------------|-----------|-------|--------|---|-------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | <i>c</i> C ₆ H ₁₁ | 38ac | 79 |
| 2 | 1b | 3-Cl | -65 | <i>i</i> Pr | 38ba | 83 |
| 3 ^[b] | 1u | H | -78 | <i>i</i> Pr | 38ua | 88 |
| 4 | 1w | 4-Cl | -70 | <i>c</i> C ₆ H ₁₁ | 38wc | 78 |
| 5 | 1x | 4-OMe | -70 | <i>i</i> Pr | 38xa | 76 |
| 6 | 1β | 2-OMe | -70 | <i>i</i> Pr | 38βa | 78 |
| 7 | 1γ | 2-Me | -70 | <i>i</i> Pr | 38γa | 77 |
| 8 ^[b] | 1u | H | -78 | <i>p</i> Tol | 39ub | 81 |
| 9 | 1w | 4-Cl | -70 | <i>p</i> Tol | 39wb | 88 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **38** y **39** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litación: 30 min a -78 °C.

Es reseñable el hecho de que tanto los productos **38** como los **39** poseen una disposición espacial de los sustituyentes muy congestionada, por lo que los rotámeros que presentan tienen un giro muy limitado. Esto, junto con la tautomería tan favorecida que presentan estos productos, conduce a unos espectros de resonancia magnética nuclear tanto de ¹H como de ¹³C con señales muy ensanchadas y difusas, que incluso en ocasiones llegan a desaparecer.

Las Figuras 3.10 y 3.11 se corresponden con los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C del producto **38ua**, respectivamente. En el espectro de ¹H-RMN las señales son claras y con integrales definidas. En cambio, en el espectro ¹³C-RMN en la zona alifática, a un desplazamiento correspondiente a $\delta=20-25$ ppm, se observan cuatro pequeñas señales que se corresponden con los metilos de los sustituyentes isopropilos de los nitrógenos.

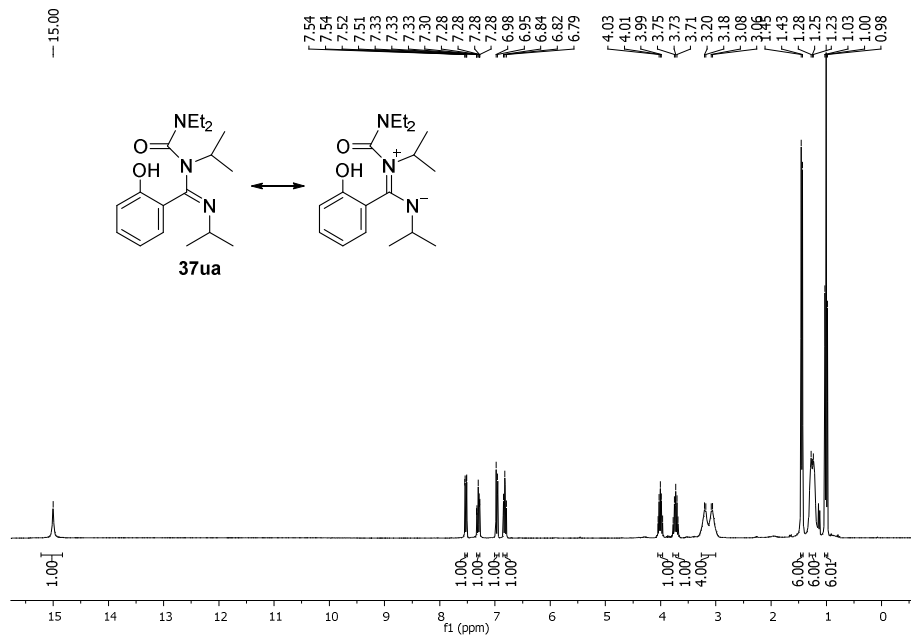


Figura 3.10

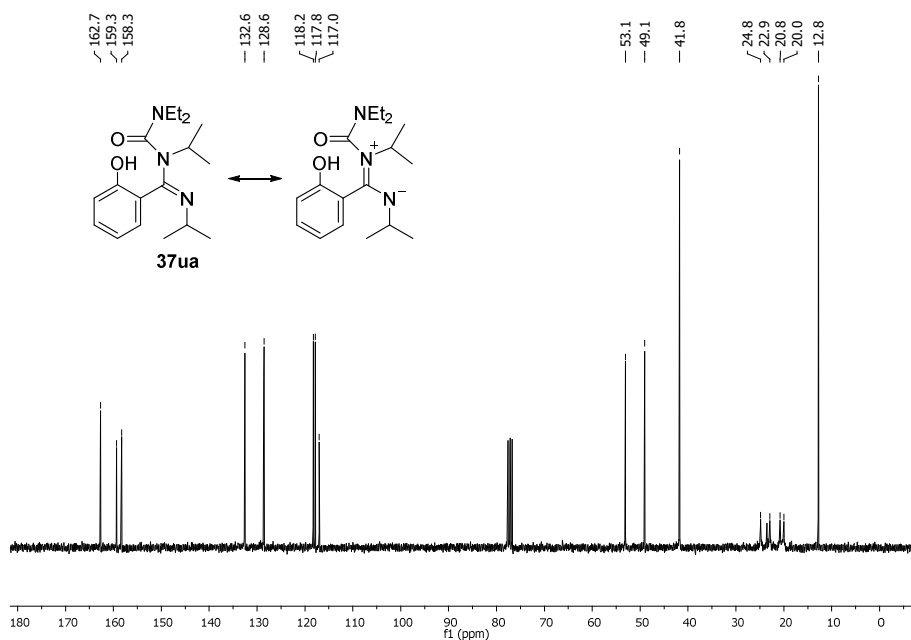


Figura 3.11

Las Figuras 3.12 y 3.13 se corresponden con los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C del producto **39ub**, respectivamente.

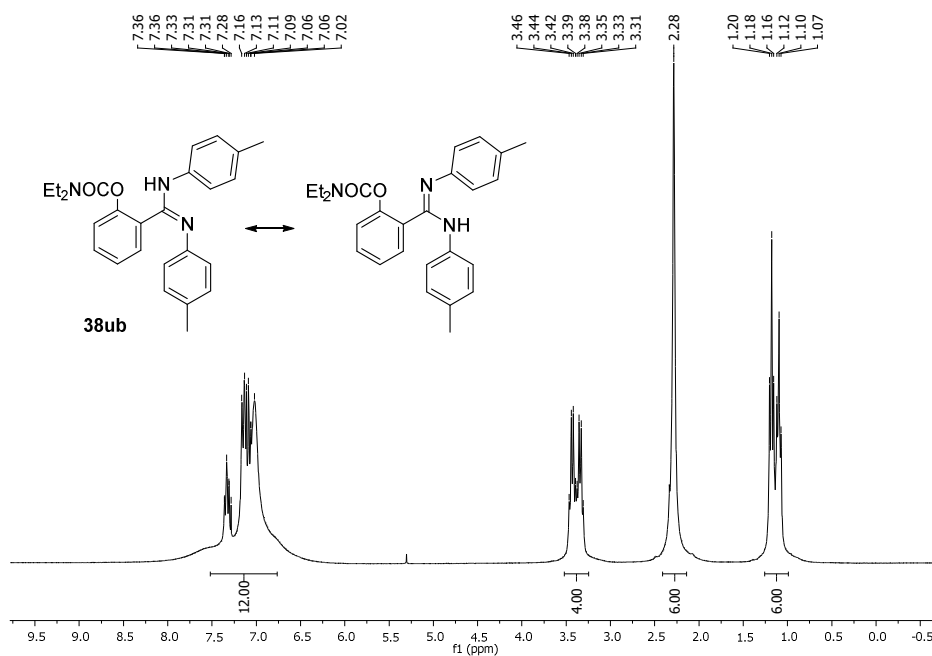


Figura 3.12

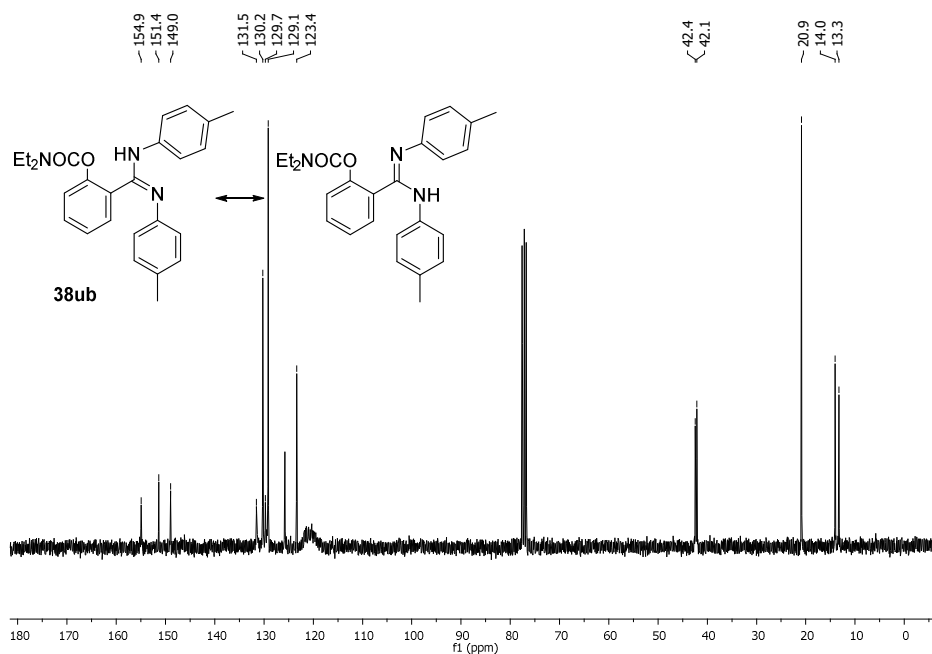


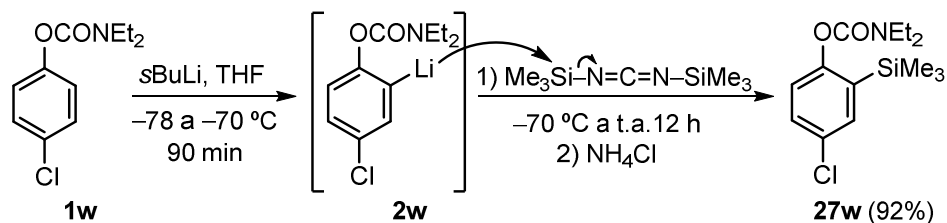
Figura 3.13

En esta ocasión, se ven afectadas la zona aromática tanto en ^1H como en ^{13}C . En el espectro de ^1H -RMN las señales alifáticas de los metilos de los anillos aromáticos y de los etilos están definidas, en cambio, a un desplazamiento $\delta=6,5\text{--}8,0$ ppm se observa una señal ensanchada, no definida y de integral dudable, correspondiente a los protones aromáticos de los tres anillos. En el espectro ^{13}C -RMN es la zona comprendida entre $\delta=115\text{--}123$ ppm la que presenta una señal ancha sin definir. Esta señal debería contener aquellos picos correspondientes a los carbonos de los sustituyentes *p*Tol de los nitrógenos.

3.4.4 Reacción de los organolíticos **2** con bis(trimetilsilil)carbodiimida: síntesis de los carbamatos *o*-sililados **27**

Alternativamente, además de estudiar la reactividad que presentan los organolíticos **2** con bis(aril) y bis(alquil)carbodiimidas, también decidimos evaluar la reactividad de estos intermedios con bis(trimetilsilil)carbodiimida. Puesto que el reagrupamiento 1,5-O \rightarrow N del grupo carbamoilo depende de la sustitución de los átomos de N de la carbodiimida, se nos planteó la cuestión de qué sucedería al emplear un sustrato con el grupo trimetilsililo como sustituyente.

Para ello, inicialmente se tomó el carbamato **1w** y, tras su *orto*-litiación para preparar **2w**, se hizo reaccionar con la bis(trimetilsilil)carbodiimida. Tras purificación y análisis, encontramos que, sorprendentemente, el producto resultante de la reacción fue el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-2-(trimetilsilil)fenilo **27w**, el cual fue obtenido con un rendimiento excelente (Esquema 3.13).



Esquema 3. 13

Este producto **27w** ya se había obtenido anteriormente en el Apartado 2.4.1.3 del *Capítulo 2*. Su formación indica que el organolítico **2w** ataca al átomo de Si en lugar de al átomo de C situado ente los dos átomos de N, aunque no se ha determinado si ambos grupos trimetilsililo son capaces de transferirse al organolítico (no se ha comprobado la estequiometría de la reacción). Considerando este resultado, se decidió testear esta reacción partiendo de otros carbamatos **1** con distinta sustitución en el anillo aromático para comprobar si la reactividad observada era independiente del carbamato. De este modo, tras su

orto-litiación para preparar los organolíticos **2**, se hicieron reaccionar con bis(trimetilsilil)carbodiimida. Tras evolución hasta temperatura ambiente e hidrólisis ácida, en todos los casos se obtuvo como único producto de la reacción el correspondiente carbamato *o*-sililado **27**, todos ellos con rendimientos excelentes (Tabla 3.5).

Tabla 3.5 Síntesis de los carbamatos **27**

| Entrada | 1 | X | T (°C) | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|-----------|----------|--------|------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | 27a | 81 |
| 2 | 1h | 4-Cl-3-F | -65 | 27h | 86 |
| 3 | 1w | 4-Cl | -70 | 27w | 92 |
| 4 | 1x | 4-OMe | -70 | 27x | 90 |
| 5 | 1α | 2-Cl | -70 | 27α | 85 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **27** por cromatografía de columna en sílica gel, referido al carbamato de partida **1**.

3.5 ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA REACTIVIDAD DE LOS ORGANOLÍTICOS 2

3.5.1 Contextualización de los modelos de reactividad simulados

Dado el diferente comportamiento observado para el reagrupamiento 1,5-O→N en función del reactivo electrofílico empleado y, en base a la gran cantidad de resultados experimentales obtenidos, nos propusimos racionalizar las observaciones así como, en la medida de lo posible, proporcionar un modelo que pudiera anticipar el comportamiento migratorio de otros sustratos relacionados. Para ello, contamos con la ayuda del Profesor Doctor Carlos Silva, de la Universidad de Vigo.

Inicialmente, se pueden proponer dos posibles escenarios para los efectos que gobiernan la capacidad migratoria de los *N,N*-dietil *O*-arilcarbamatos *o*-litiados **2** tras el ataque nucleofílico de estos a los distintos electrófilos estudiados experimentalmente:

- 1) Algunos intermedios reagrupan y otros no debido al control cinético.
- 2) La migración eventual depende solo de la estabilidad relativa de los aniones involucrados en el proceso, es decir, gobierna el control termodinámico.

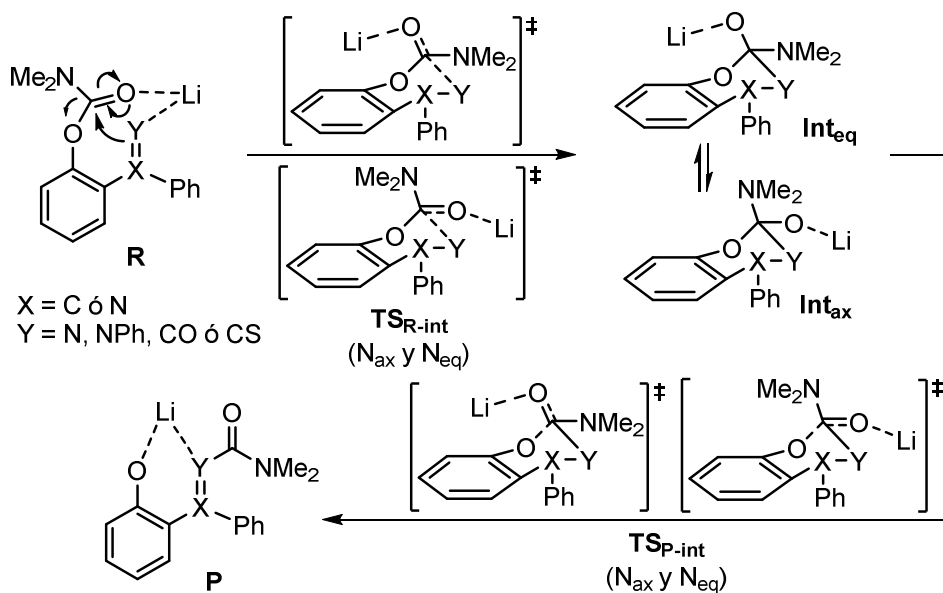
En base a esto, el primer escenario implicaría una competencia entre el carácter nucleofílico de ambos aniones, mientras que la segunda causa dependería de su basicidad.

Con el fin de proporcionar en las simulaciones una representación química del sistema lo más precisa posible, manteniendo la eficiencia computacional, decidimos mantener al mínimo los truncamientos estructurales en los sustratos implicados. Por lo tanto, para la reacción con nitrilos se ha empleado benzonitrilo, *N*-bencilideneanilina para simular la reacción con iminas y feniliso(tio)cianato para las reacciones con iso(tio)cianatos. El sustrato de partida utilizado para la simulación ha sido siempre el *N,N*-dimetil *O*-fenilcarbamato. Esencialmente, el único truncamiento aplicado a las reacciones simuladas con respecto a los sustratos testados experimentalmente es el acortamiento de los grupos etilo a metilo en el fragmento de amida. Esto debería tener un impacto mínimo en los perfiles de reacción, pero restringe hasta cierto punto el espacio conformacional del producto resultante de la migración.

Inicialmente, los análisis se llevaron a cabo con cálculos realizados en el nivel M062X / Def2SVP utilizando el método de polarización continua (PCM) e incluyendo los efectos de solvatación del THF no explícitos.

3.5.2 Simulación computacional del modelo químico simplificado con control termodinámico

De acuerdo con las simulaciones, los aductos derivados de nitrilo e imina (**R** en el Esquema 3.14) tienen una gran fuerza impulsora hacia la migración 1,5-O→N del grupo carbamoilo (el producto final reagrupado **P** se encuentra a -33 y -21 kcal·mol⁻¹, respectivamente; respecto al aducto inicial **R**, lo que es compatible con el comportamiento observado). En el Esquema 3.14 se muestra el mecanismo para la transposición 1,5-O→N del grupo carbamoilo.



Esquema 3.14

Sin embargo, con los derivados de iso(tio)cianato se obtuvieron algunas tendencias inesperadas. Los resultados, si consideramos la termodinámica de la reacción, indican que el aducto derivado de isotiocianato no debería migrar (tal como se observa experimentalmente), mientras que el derivado de isocianato muestra un producto reagrupado **P** que es 3.9 kcal·mol⁻¹ más estable que el compuesto de partida **R**. Este último resultado sugiere que los derivados de isocianato migrarían, hecho no observado experimentalmente. Una búsqueda conformacional extensa para un isómero más estable derivó en 9 estructuras, ninguna de las cuales resultó más estable que el producto reagrupado. Este

resultado indicaba que el equilibrio termodinámico de esta última reacción era tal que no encajaba con las observaciones.

Curiosamente, y a pesar de estar en contradicción con nuestras observaciones experimentales, estos resultados tienen cierta lógica química ya que los pKa de estas especies intermedias en DMSO son: 23 para el aducto de isocianato no migrado, 17 para el aducto de isotiocianato no migrado y 18 para el aducto reagrupado. Es importante reseñar que estos valores de pKa no se miden en THF y, dados los valores de pKa de la tioamida y el fenol, muy cercanos en basicidad, un cambio en el disolvente en el que se realizan las simulaciones podría revertir el orden relativo de estos.

3.5.3 Simulación computacional del modelo químico simplificado con control cinético

Para abordar el resultado contradictorio obtenido en el caso de los productos resultantes de la reacción de los organolíticos **2** con isotiocianato, se decidió explorar la posibilidad de que los productos obtenidos de estas reacciones derivasen de un control cinético. Nuestra hipótesis es que, quizás, esta migración no se observa debido a las altas barreras que obstaculizan la reacción, a pesar de la posible estabilidad térmica del producto reagrupado. Por lo tanto, calculamos los perfiles completos para la migración del grupo carbamoilo al emplear como reactivos electrofílicos tanto nitrilo como imida e iso(tio)cianato. Los resultados se resumen en la Figura 3.14, donde se representan las energías libres de Gibbs (en kcal·mol⁻¹) para las posibles estructuras involucradas en la migración ilustrada en el Esquema 3.14.

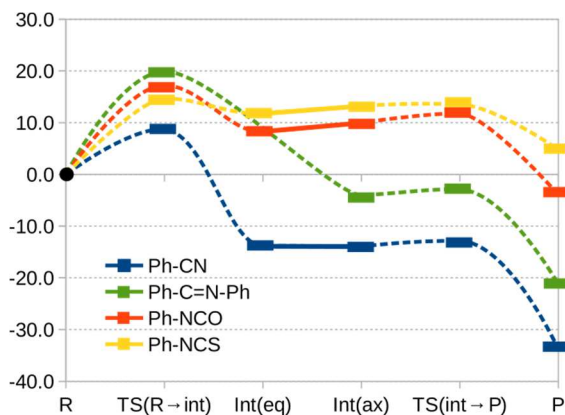


Figura 3.14

Las líneas continuas representan relaciones conformacionales ya que se consideran tanto los intermedios ecuatoriales como axiales del grupo -NMe_2 . Únicamente se muestran los estados intermedios y los de transición de energía más bajos. Estos sistemas tienen una libertad conformacional significativa y, además, se pueden ubicar diferentes estados de transición en los que el fragmento -NMe_2 del carbamato está posicionado con distintas orientaciones: pseudo-axiales ó pseudo-ecuatoriales. Además, para algunos sistemas de reacción el aducto formado presenta sitios nucleofílicos alternativos, por lo que se exploraron todas las rutas alternativas. Un ejemplo de esto se recoge en la Figura 3.15, donde se representan las posibilidades isoméricas de la migración en el aducto formado por reacción del organolítico **2** con un isocianato, incluyendo los ataques de N y O sobre el grupo carbamilo. En la línea superior se muestran las alternativas del estado de transición inicial $\text{TS}_{\text{R-int}}$, y abajo las alternativas del segundo estado de transición $\text{TS}_{\text{int-P}}$. En cada estructura se expone también las energías libres de activación (en $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) con respecto a R.

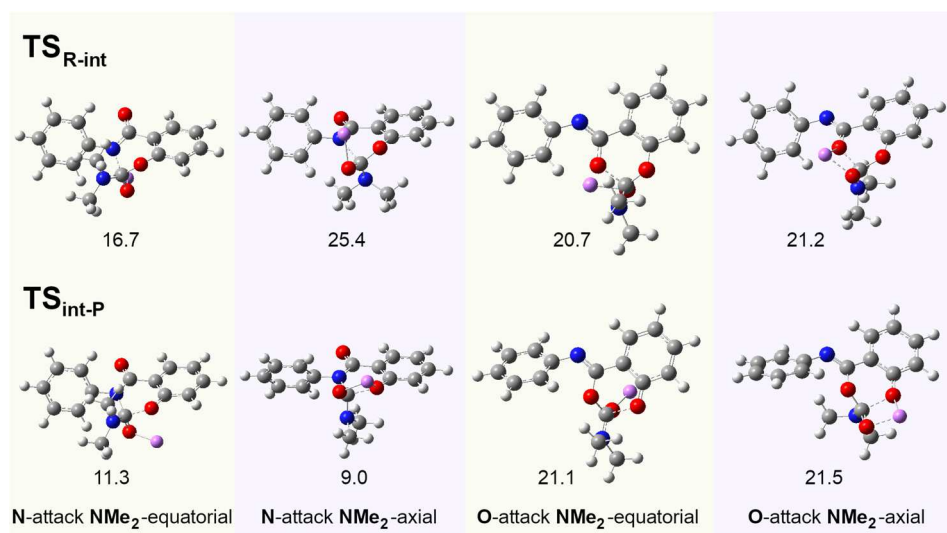


Figura 3. 15

Es interesante remarcar que, en todos los casos, el estado de transición limitante de la velocidad es el ataque nucleofílico, y la posterior liberación del fenolato apenas posee una barrera energética apreciable, incluso en el caso de la reacción endergónica del derivado de isotiocianato. En realidad, en las cuatro reacciones (del organolítico **2** con nitrilo, imina e iso(tio)cianato), todas las barreras limitantes de la velocidad son superables a temperatura ambiente y, por

tanto, los resultados obtenidos para la cinética de estas reacciones no justifican el hecho de que no se observe el reagrupamiento del derivado de isocianato.

3.5.4 Simulación computacional del modelo químico en THF con control termodinámico

Dadas las incongruencias entre los resultados experimentales y las simulaciones teóricas, decidimos analizar el modelo químico utilizado para estas simulaciones. Debido a la cantidad mínima de simplificaciones que aplicamos al construir nuestro modelo, resultó difícil hacerlo más realista. En este sentido, consideramos que quizás el efecto del contraíón se estaba sobreestimando, ya que el Li^+ puede solvotarse de manera bastante eficiente en THF y puede no estar “quelando” el sustrato. En tal caso, este efecto de contraíón debería ser filtrado por el disolvente circundante. Este escenario es bastante apropiado para un modelo dieléctrico continuo, por lo que eliminamos el catión de litio explícito y dejamos que el modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*) refleje la carga negativa de la molécula que reacciona. Con este nuevo modelo repetimos las simulaciones termodinámicas y, gratificadamente, los cuatro sistemas proporcionaron energías de acuerdo con las observaciones experimentales.

3.5.4.1 Aplicación del modelo a nitrilos e iminas

En base al nuevo modelo, se calcularon los perfiles de reacción para los proceso de migración 1,5-O→N del grupo carbamoilo en las reacciones de los organolíticos **2** con nitrilos y con iminas (Figuras 3.16 y 3.17 respectivamente).

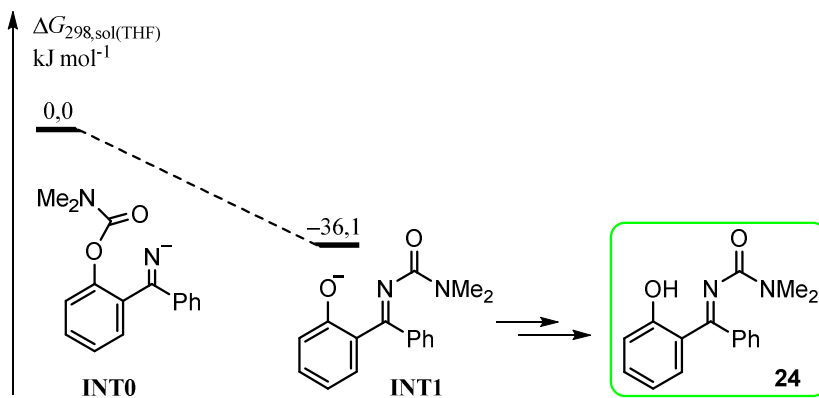


Figura 3.16

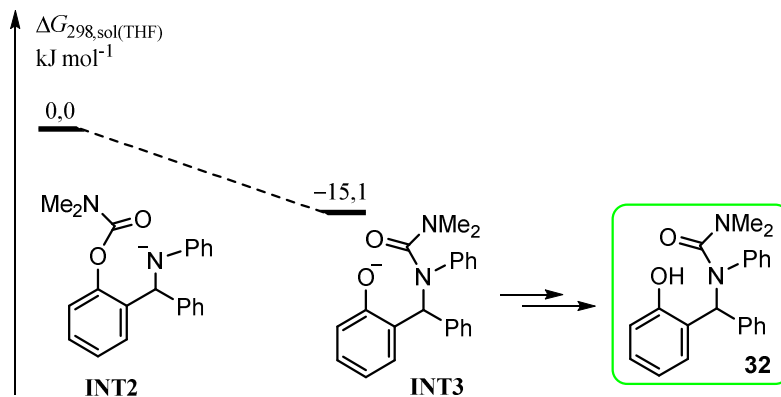


Figura 3.17

Realizadas las nuevas simulaciones, se obtuvo que los productos resultantes del reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamóilo, en las reacciones de los organolíticos **2** con benzonitrilo (**INT1**) y *N*-bencilideneanilina (**INT3**), son más estables que los productos no reagrupados (**INT0** e **INT2**), con una energía relativa de -36,1 y -15,1 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respectivamente.

En el caso particular en el que se hizo reaccionar el carbamato *o*-litiado **2w** con *N*-sulfonilimina, se obtuvo el correspondiente carbamato 2-sustituido **33** (Esquema 3.4). Al llevar a cabo la simulación, los resultados computacionales corroboraron los experimentales (Figura 3.18).

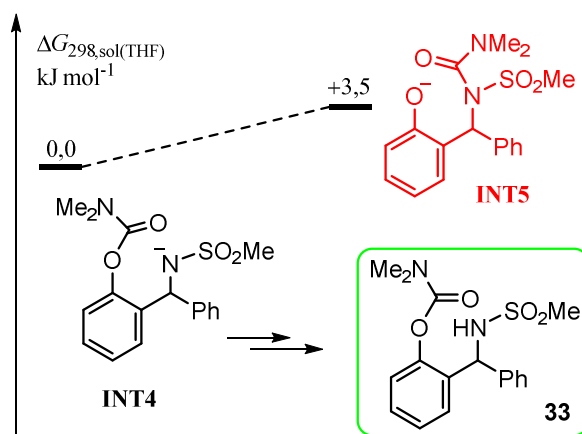


Figura 3.18

A diferencia de las *N*-ariliminas, las *N*-sulfoniliminas presentan un balance energético que sugiere favorecer la no migración del grupo carbamóilo sobre el

átomo de N, ya que los cálculos indican que el producto no reagrupado (**INT4**) es $3,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más estable que la alternativa migrada (**INT5**).

3.5.4.2 Aplicación del modelo a iso(tio)cianatos

Por el contrario, la reacción entre los organolíticos **2** e iso(tio)cianatos presentan caminos de migración endergónicos: $3,7$ y $6,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**INT8**) respectivamente para la migración de tipo 1,5-O \rightarrow N; y $12,6$ y $17,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**INT7**) para la migración de tipo 1,5-O \rightarrow X (Figuras 3.19). Parece, por lo tanto, que el factor director de estas reacciones es la basicidad relativa de los aniones involucrados.

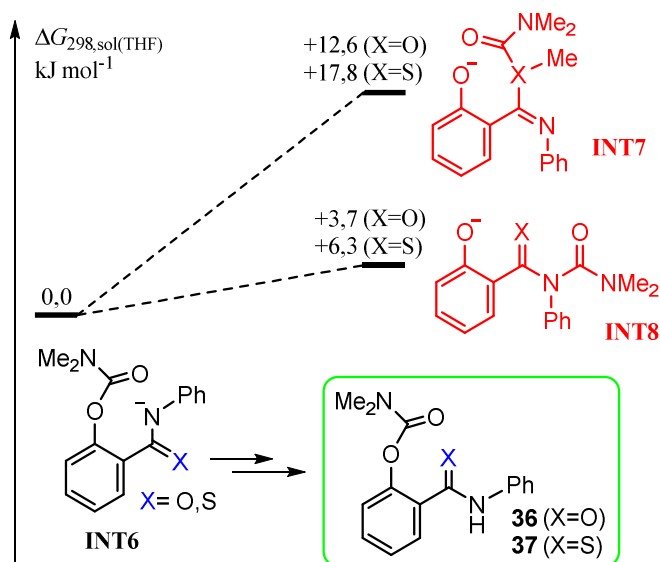


Figura 3.19

Curiosamente, el hecho de que estos últimos resultados se ajusten mejor a nuestras observaciones proporciona alguna evidencia que sugiere que el catión de litio en condiciones experimentales solo está débilmente unido al sustrato orgánico, o incluso completamente dissociado y estabilizado por la solvatación con THF.

3.5.4.3 Aplicación del modelo a carbodiimidas

Finalmente estudiamos la reacción de los organolíticos **2** con carbodiimidas. Las simulaciones computacionales iniciales sugirieron que las carbodiimidas alifáticas eran buenas candidatas para sufrir el ataque nucleofílico por el carbamato *o*-litiado **2** y experimentar una migración posterior, ya que **INT10** es

aproximadamente $16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más estable que **INT9** al emplear dimetil carbodiimida (Figura 3.20).

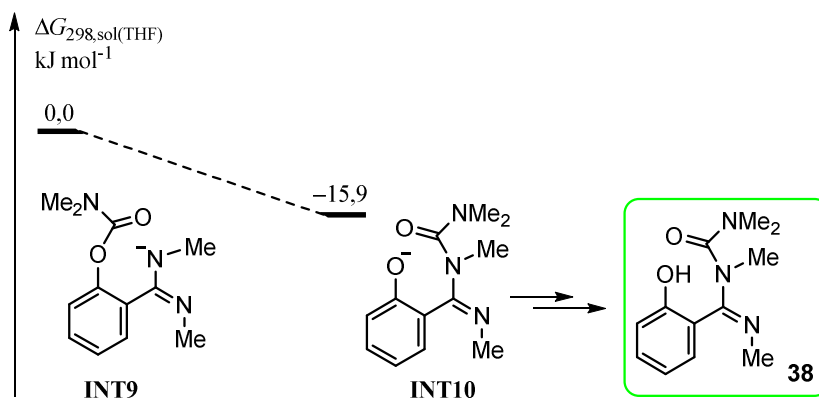


Figura 3.20

Sorprendentemente, cuando se consideraron las correspondientes carbodiimidas aromáticas, la mayor parte de la fuerza impulsora de la migración desapareció, encontrándose que la reacción no estaba lejos del equilibrio, siendo la diferencia de energía entre **INT12** e **INT11** de solo $2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ al emplear difenilcarbodiimida (Figura 3.20).

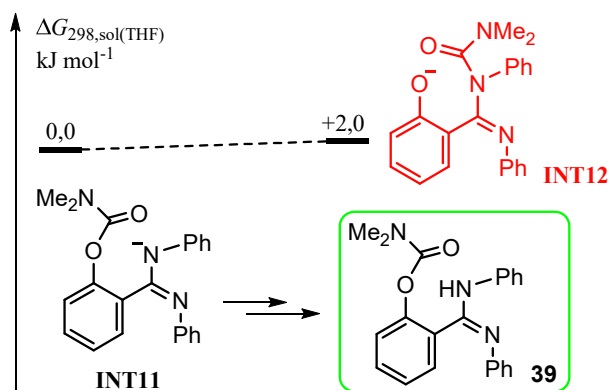


Figura 3.21

Estos resultados encajan con los resultados experimentales obtenidos tanto para las carbodiimidas alifáticas como las aromáticas.

3.5.5 Conclusiones del modelo químico y las simulaciones computacionales

Las simulaciones realizadas para las reacciones de los carbamatos de *O*-arilo *o*-litiados **2** con nitrilos, iminas, iso(tio)cianatos y carbodiimidas, reflejan perfectamente los comportamientos observados de manera experimental.

Los resultados sugieren que el modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*) empleado en nuestras simulaciones es correcto y nos proporciona un poder predictivo bastante elevado basado en un simple balance de energía entre los posibles productos de reacción de los organolíticos **2** con los reactivos electrofílicos estudiados.

3.6 CONCLUSIONES

En este tercer Capítulo se ha estudiado la reactividad de los carbamatos *o*-litiados **2** frente a distintos reactivos electrofílicos, tales como iminas, isocianatos, isotiocianatos y carbodiimidias. De este modo se ha descrito el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo para la reacción entre un organolítico **2** y una imina, lo que ha permitido acceder a las correspondientes ureas. Esta reactividad no se ha observado en el caso en el que la imina empleada ha sido la *N*-benciliden *p*-toluensulfonamida, donde el producto obtenido ha sido el carbamato *o*-funcionalizado resultante de la adición a la imina.

Sin embargo, la reacción de los carbamatos *o*-litiados **2** con iso(tio)cianatos, en ningún caso ha dado lugar a productos en los que se produce el reagrupamiento posterior del grupo carbamato, obteniéndose los carbamatos *o*-funcionalizados correspondientes.

Por otro lado, al emplear carbodiimidias como electrófilos, la reactividad observada difiere en función de si los sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno de la carbodiimida son alquílicos o arílicos. Así, con carbodiimidias alifáticas, los productos resultantes de la reacción con los carbamatos *o*-litiados **2** son las bencimidamidas correspondientes al reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoil. En cambio, al emplear carbodiimidias aromáticas se obtienen los carbamatos *o*-funcionalizados resultantes de simple adición de **2** a la diarilcarbodiimida.

Además, se ha confirmado mediante cristalografía de RX de monocristal la estructura de estas nuevas familias de productos orgánicos. También se han llevado a cabo, en colaboración con el Profesor Carlos Silva de la Universidad de Vigo, cálculos computacionales que han dado luz sobre los mecanismos de reacción implicados en la formación de los productos obtenidos.

CAPÍTULO 4

REACTIVIDAD DE *N,N*-DIETILCARBAMATOS DE *O*-ARILO *ortho*-LITIADOS FRENTE A EPÓXIDOS α -LITIADOS: REAGRUPAMIENTO 1,4-O \rightarrow C DEL GRUPO CARBAMOÍLO.

Los epóxidos son compuestos heterocíclicos con un anillo de tres miembros que contiene un átomo de oxígeno y son ampliamente utilizados como intermedios sintéticos.¹⁵⁶ Las principales posibilidades sintéticas que ofrecen los epóxidos consisten en reacciones de apertura del anillo, expansión de anillo y reacciones de reagrupamiento intramolecular¹⁵⁷. La apertura del anillo puede tener lugar mediante una amplia variedad de reacciones con estereo y regioselectividad muy alta o completa, generándose así productos 1,2-difuncionalizados. Por otra parte, la relevancia farmacológica de los epóxidos se demuestra por el hecho de encontrarlos en numerosos compuestos biológicamente activos o productos naturales, como son la *Ovalicina* (antibiótico) o el FR65814 (producto natural) (Figura 4.1).¹⁵⁸

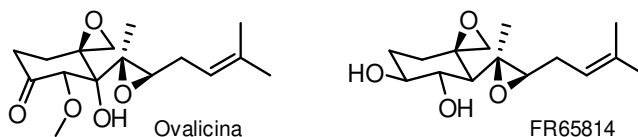
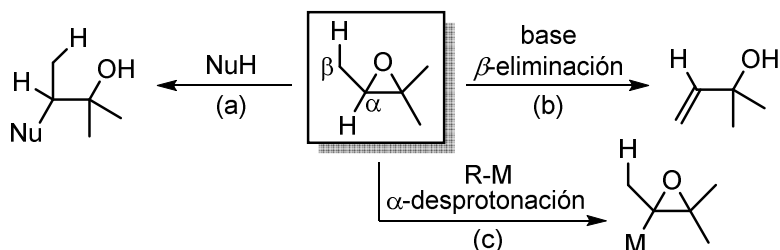


Figura 4.1

- ¹⁵⁶ (a) D.J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press: New York, 1965. (b) J.C. Stowell, *Carbanions in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons: New York, 1979. (c) A. Krief, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2531–2640. (d) C.M. Thompson, D.L.C. Green, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4223–4285. (e) A.S. Rao, A.K. Paknikar, J.G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323–2367. (f) J. Gorzynski-Smith, *Synthesis* **1984**, 629–656. (g) H.N.C. Wong, C.C.M. Fok, T. Wong, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1345–1382.
- ¹⁵⁷ (a) T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303–3325. (b) V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1918–1942.
- ¹⁵⁸ (a) C.D. Smith, X. Zhang, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 6192–6198. (b) J. Foulke-Abel, H. Agbo, H. Zhang, S. Mori, C.M.H. Watanabe, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 693–704.

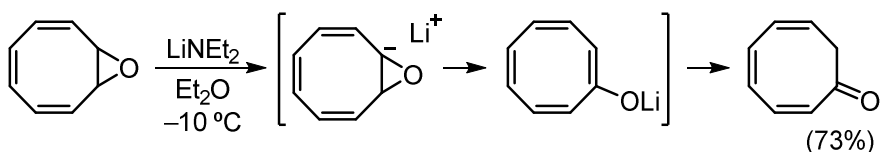
4.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Uno de los aspectos más fascinantes de la química de los epóxidos es su reactividad frente a bases o reactivos nucleofílicos. Dependiendo de los sustituyentes en el anillo, el tratamiento de un epóxido con una base/nucleófilo puede provocar que evolucione a través de tres caminos de reacción diferentes: (a) escisión o apertura del anillo, (b) abstracción de un protón para dar un alcohol alílico mediante un proceso de β -eliminación, ó (c) eliminación de un protón en α para generar un epóxido α -metalado (anión oxiranilo) (Esquema 4.1).¹⁵⁹



Esquema 4.1

Tras el trabajo pionero de Cope en 1951,¹⁶⁰ el interés por los oxiranos α -litiados ha ido en aumento. En dicho trabajo, se describió por primera vez que el tratamiento del óxido de ciclooctatetraeno con dietilamido de litio en éter, proporciona la 1,3,5-ciclooctatrien-7-ona con un rendimiento del 71%. Cope propuso un mecanismo que implica la formación de un anión C-oxiranilo intermedio, mediante una desprotonación en α del sustrato de partida promovido por la base. El anión oxiranilo formado evoluciona al enolato de litio y, tras la acidificación, se genera la ciclooctanona (Esquema 4.2).¹⁶¹



Esquema 4.2

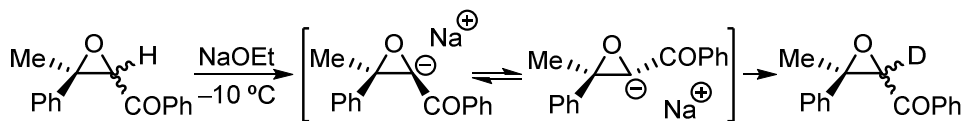
El mismo año, House y Ro observaron que el tratamiento de los óxidos, tanto *cis*- como *trans*-, de la ((3*R*)-3-metil-3-feniloxiran-2-il)(fenil)metanona con etóxido sódico en EtOD, conduce a la formación de una mezcla *cis/trans* de la

¹⁵⁹ Ver referencia 157.

¹⁶⁰ A.C. Cope, B.D. Tiffany, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4158–4161.

¹⁶¹ A.C. Cope, H.-H. Lee, H.E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2849–2852.

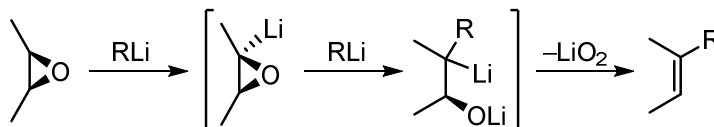
misma cetona con un átomo de deuterio en su estructura. Este resultado es el primero que evidencia de forma inequívoca la formación de un anión oxirano por el tratamiento básico de epóxidos (Esquema 4.3).¹⁶²



Esquema 4.3

La investigación sobre epóxidos α -metalados ha experimentado un repunte en los últimos 15-25 años, destacando los trabajos de Satoh en 1996,¹⁶³ Mori¹⁶⁴ y, más recientemente, Hodgson,¹⁶⁵ Chemla¹⁶⁶ y Florio.¹⁶⁷ Asimismo, se han realizado estudios para dilucidar aspectos relacionados con la generación, las características estructurales, la reactividad, estabilidad térmica y configuracional, así como la estereoquímica de dichas reacciones.¹⁶⁸

Centrando la atención, en aquellas investigaciones de epóxidos que implican su reacción con compuestos organolíticos y una posterior eliminación, en 1967 Crandall y Lin describieron la desoxigenación alquilante de epóxidos con organolíticos para generar alquenos sustituidos (Esquema 4.4).¹⁶⁹



Esquema 4.4

En 1996 Mioskowski encontró que la reacción de organolíticos con epóxidos derivados del ciclopenteno y ciclohexeno, que además poseen un sustituyente metoxilo, da como resultado la eliminación de metóxido y la formación de

¹⁶² H.O. House, R.S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2428–2433.

¹⁶³ T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303–3326.

¹⁶⁴ Y. Mori, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, *17*, 183–211.

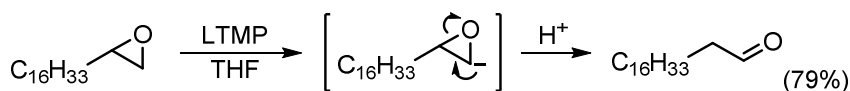
¹⁶⁵ Ver referencias 171, 173–177, 183–184.

¹⁶⁶ F. Chemla, E. Vrancken, *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Z. Rappoport, I. Marek; Wiley and Sons: New York, **2004**; p.1165.

¹⁶⁷ V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *Synlett* **2005**, *9*, 1359–1369.

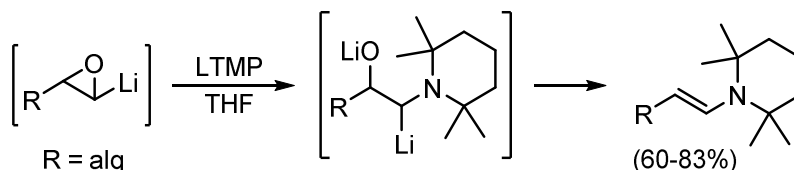
¹⁶⁸ G.L. Closs, R.A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4042–4053.

¹⁶⁹ (a) J.K. Crandall, L.-H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4526–4527. (b) J.K. Crandall, L.-H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4527–4528.



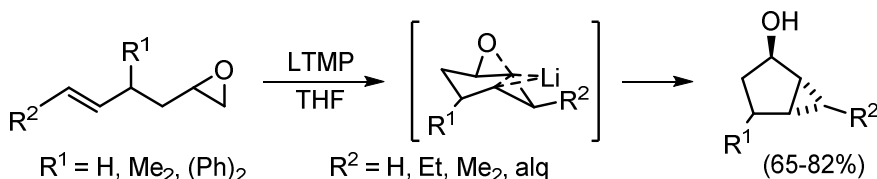
Esquema 4.7

Tras este resultado, Hodgson describió que esta reacción procede mediante la inserción formal del epóxido α -litiado en la amida de litio, lo que supone un nuevo método para la síntesis de enaminas. Tras el estudio de la transformación planteada, se pudieron preparar enaminas con buenos rendimientos por reacción de distintos epóxidos monosustituídos con LTMP (Esquema 4.8).¹⁷³



Esquema 4.8

Este procedimiento permite una ruta para la síntesis de enaminas a partir de epóxidos que no es fácil llevar a cabo a partir del correspondiente aldehído mediante reacciones de condensación estándar. En base a estos resultados Hodgson consideró que, en presencia de una insaturación, un epóxido terminal α -litiado generado por tratamiento con LTMP, podría experimentar una ciclopropanación intramolecular con preferencia sobre la inserción formal en la amida de litio. De este modo se pudo preparar una familia de derivados de biciclo[3.1.0]hexanoles a partir de epóxidos terminales bis-homoalíficos. Esta secuencia también es compatible con alquenos di- y tri-sustituídos de forma estereoespecífica, así como con centros terciarios adyacentes al alqueno (Esquema 4.9).¹⁷⁴



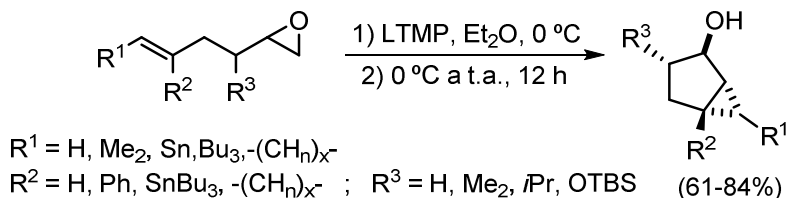
Esquema 4.9

También se ha descrito la ciclopropanación intramolecular con LTMP en epóxidos terminales insaturados, obteniendo así los correspondientes alcoholes

¹⁷³ D.M. Hodgson, C.D. Bray, N.D. Kindon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6870–6871.

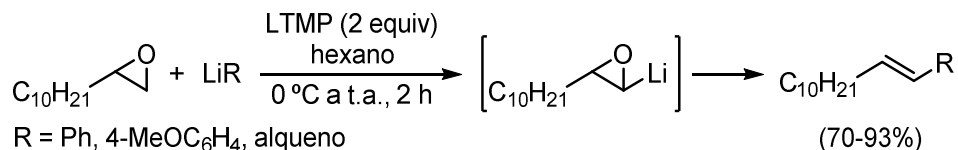
¹⁷⁴ D.M. Hodgson, Y.K. Chung, J.-M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8664–8665.

bicíclicos. Este resultado confirma que la estereoquímica de la ciclopropanación está dictada por el estereocentro del epóxido y que existe una preservación de la enantiointegridad en la reacción, lo que hace que la metodología sea especialmente atractiva para la síntesis asimétrica (Esquema 4.10).¹⁷⁵



Esquema 4.10

Anteriormente se ha mencionado que tanto Crandall y Lin, como Mioskowski, habían descrito que los epóxidos terminales pueden actuar como equivalentes de cationes vinilo frente a compuestos organolíticos, lo que supone una nueva ruta de acceso a alquenos. Sin embargo, esta reactividad presenta tres limitaciones: (1) solo funcionan bien los alquil-litio simples, ya que el resto de organolíticos sustituidos (aril-litio o vinil-litio) generan alcoholes secundarios por apertura directa del anillo del epóxido; (2) se observa una alta selectividad hacia el isómero *E* con alquil-litios secundarios y terciarios; y (3) se requieren al menos 2 equivalentes del reactivo organolítico (el primer equivalente actúa como base para formar el epóxido α -litiado y el segundo como nucleófilo). En búsqueda de solventar estos problemas, Hodgson y su grupo han encontrado que la combinación de LTMP, para formar inicialmente el epóxido litiado, con otros organolíticos proporciona una nueva metodología, relativamente general, para la síntesis de alquenos a partir de epóxidos terminales, con la limitación de que el sustituyente del epóxido ha de ser alquílico (Esquema 4.11).¹⁷⁶



Esquema 4.11

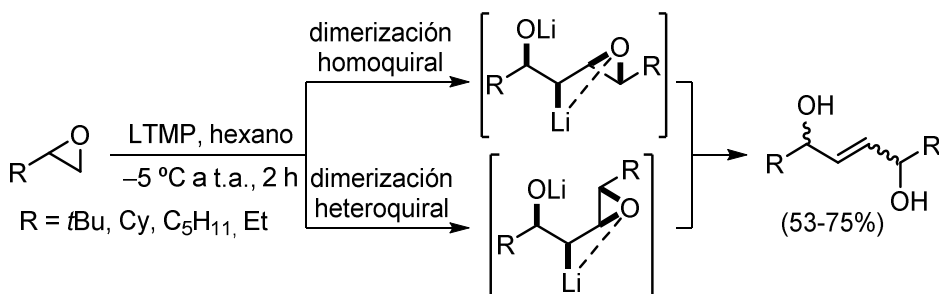
Para el éxito de esta estrategia se tienen que dar una serie de condiciones que no son evidentes: (1) la α -litiación con LTMP del epóxido ha de ser más rápida

¹⁷⁵ D.M. Hodgson, Y.K. Chung, I. Nuzzo, G. Freixas, K.K. Kulikiewicz, E. Cleator, J.-M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456–4462.

¹⁷⁶ D.M. Hodgson, J.F. Matthew, S.J. Stanway, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12250–12251.

que la apertura directa del anillo y/o la α -litiación del epóxido por parte del organolítico; (2) el epóxido resultante intermedio *trans*- α -litiado debe ser atrapado por el organolítico en lugar de por la LTMP; y (3) el organolítico no se debe consumir en la desprotonación de la tetrametilpiperidina generada. Esta reacción también tiene lugar con reactivos de Grignard y LTMP, obteniéndose los alquenos con buenos rendimientos, así como con 1-(trimetilsilil)hexil-litio y LTMP, generando los correspondientes alilsilanos.

Siguiendo con el estudio de este tipo de procesos, Hodgson llevó a cabo la reacción del *t*-butiloxirano con LTMP a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dejando evolucionar la mezcla hasta t.a.. En este caso el producto mayoritario no resultó ser el aldehído o la enamina descritos anteriormente cuando la reacción se realiza a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, sino que se obtuvo mayoritariamente un enediol resultante de la dimerización del *t*-butiloxirano *trans*- α -litiado y posterior *sin*-eliminación. Esta reacción se ha estudiado también con otros epóxidos racémicos terminales y, en todos los casos, se obtuvieron los 2-en-1,4-dioles (Esquema 4.12).¹⁷⁷



Esquema 4.12

Las alilaminas quirales son importantes precursores sintéticos de aminoácidos, alcaloides, carbohidratos y otros compuestos. Existen gran cantidad de métodos para su síntesis racémica,¹⁷⁸ sin embargo, la preparación de forma enantioselectiva generalmente se logra mediante: (a) aminación de alcoholes alílicos enantiopuros o de sus derivados,¹⁷⁹ (b) aminación asimétrica de alquenos no funcionalizados,¹⁸⁰ o (c) a partir de α -aminoaldehídos.¹⁸¹ En este contexto, se

¹⁷⁷ D.M. Hodgson, C.D. Bray, N.D. Kindon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2305–2308.

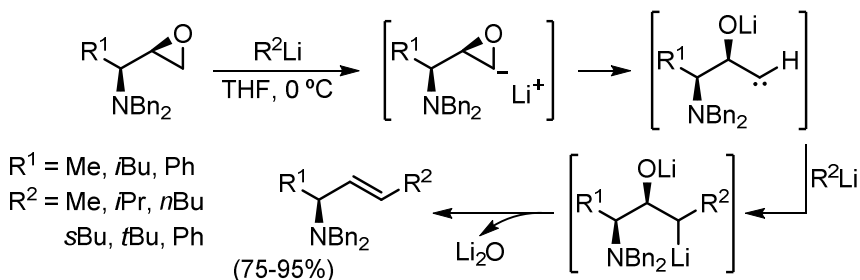
¹⁷⁸ M. Johannsen, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689–1708.

¹⁷⁹ (a) M. Celter, T.K. Hollis, L.E. Overman, J. Ziller, G.G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449–1456. (b) B.M. Trost, R.C. Bunt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 99–102.

¹⁸⁰ I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moran, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1087–1105.

¹⁸¹ (a) M.T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121–1162. (b) Z.-Y. Wei, E.E. Knaus, *Synthesis* **1994**, 1463–1465.

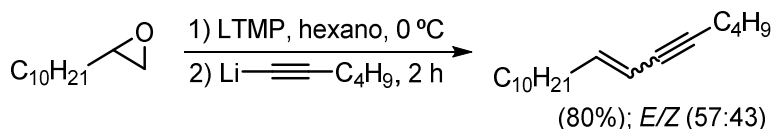
ha publicado un nuevo método de acceso a las alilaminas enantiopuras mediante el tratamiento de 1-(amino-alkil)epóxidos enantiopuros. Así, la reacción de estos epóxidos con diferentes compuestos organolíticos proporciona las correspondientes alilaminas enantiopuras con altos rendimientos y estereoselectividad *E* completa (Esquema 4.13).¹⁸²



Esquema 4.13

Esta transformación, y la estereoquímica observada de los productos, puede explicarse asumiendo que después de la α -litiación del epóxido en la posición menos impedida, el anión generado experimentaría una α -eliminación produciendo un intermedio de tipo α -alcoxicarbenoide. Este, reaccionaría con un segundo equivalente del compuesto organolítico para dar un dianión. Finalmente, la eliminación del óxido de litio genera las alilaminas.

Dado que se había demostrado que la LTMP desprotonaba epóxidos terminales en posición α de forma eficiente y con una alta regio- y estereoselectividad, Hodgson también estudió la reacción entre el 1-hexinil-litio y el 1,2-epoxidodecano, α -litiado con LTMP. Así, se obtuvo el enino correspondiente, pero sin ningún control de la estereoquímica (Esquema 4.14).¹⁸³



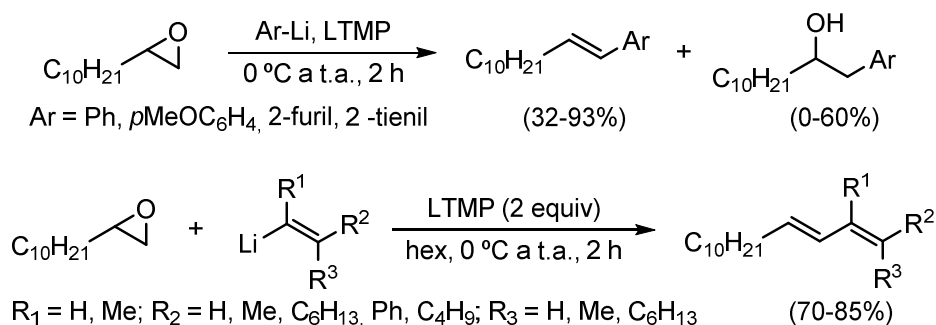
Esquema 4.14

En el intento de extender esta metodología a aril-litios, sus reacciones con el 1,2-epoxidodecano condujeron a los alquenos correspondientes con rendimientos entre moderados y buenos y, como subproducto de la reacción, al correspondiente

¹⁸² (a) J.M. Concellón, J.R. Suárez, V. del Solar, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 349–351. (b) D.M. Hodgson, C.D. Bray, P.G. Humphreys, *Synlett.* **2006**, 1–22.

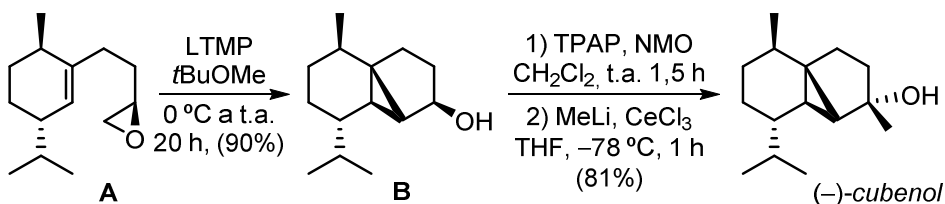
¹⁸³ D.M. Hodgson, M.J. Fleming, S.J. Stanway, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4763–4773.

alcohol secundario procedente de la apertura competitiva del epóxido. También se estudió la reacción de los alquenil-litios, que permitió acceder a 1,3-dienos con buenos rendimientos y con buena estereoselectividad (Esquema 4.15).⁹⁶



Esquema 4.15

Todas estas estrategias descritas en los últimos años, en relación a la reactividad que presentan los epóxidos α -litiados, han servido para, entre otras aplicaciones, desarrollar nuevas síntesis totales. Un ejemplo es la preparación estereocontrolada del (–)-*cubenol*, un aceite que se obtiene de las bayas *Piper Cubeba* y que posee propiedades medicinales y culinarias. Así, partiendo del epóxido **A** (sintetizado a partir de la (–)-mentona), su ciclopropanación intramolecular inducida por LTMP genera el alcohol ciclopropílico **B**. Su oxidación a la correspondiente cetona y una posterior reacción con MeLi/CeCl₃, permite obtener el terpeno final (Esquema 4.16).¹⁸⁴

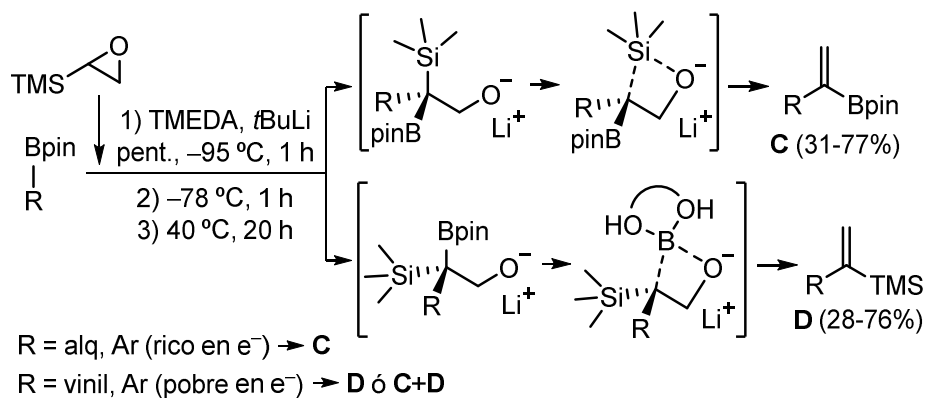


Esquema 4.16

Más recientemente se ha publicado un estudio sobre la reactividad entre ésteres borónicos y epoxisilanos α -litiados. Los ésteres borónicos, tanto alifáticos como aromáticos, ricos en electrones, proporcionaron ésteres viniliden-borónicos mediante una eliminación de Peterson, con rendimientos de moderados a altos. En cambio, los ésteres borónicos aromáticos y alquenílicos, deficientes en

¹⁸⁴ D.M. Hodgson, S. Salik, D.J. Fox, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2157–2168.

electrones, generan los correspondientes vinilsilanos por reacción de Boro-Wittig (Esquema 4.17).¹⁸⁵



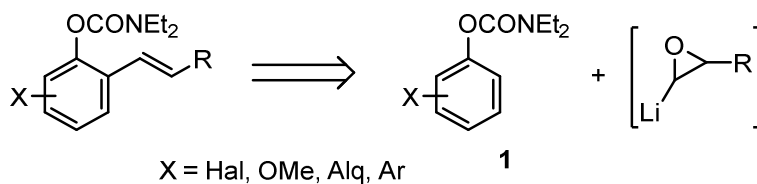
Esquema 4.17

¹⁸⁵ J.M. Fordham, M.N. Grayson, V.K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 15268–15272.

4.2 OBJETIVO

Como se ha descrito en el apartado anterior, la reacción entre un reactivo organolítico y un epóxido terminal α -litiado, conduce a la formación de nuevos compuestos de interés.

En el Apartado 1.7 de ha descrito la preparación de carbamatos de *o*-alquinilarilo, que han sido empleados para la síntesis de benzo[*b*]furanos. Siguiendo esta línea, nos propusimos estudiar la reactividad que presentan los carbamatos de *O*-arilo *o*-litiados **2** frente a epóxidos terminales α -litiados, con la idea de obtener carbamatos de *O*-2-alquenilarilo, los cuales no son accesibles directamente mediante la reacción de los organolíticos **2** con reactivos electrofílicos convencionales (Esquema 4.18).

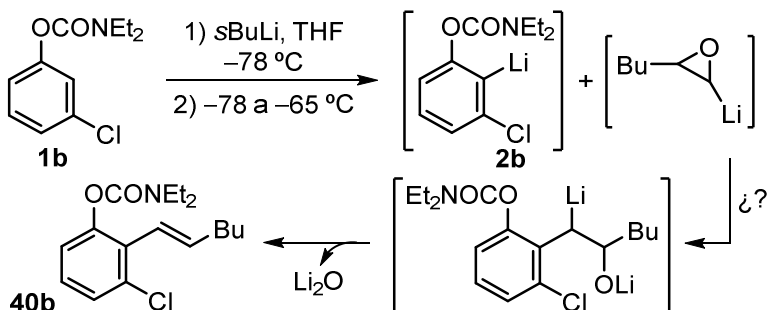


Esquema 4.18

De acuerdo con este análisis retrosintético, se plantea como objetivo la búsqueda de unas condiciones para la α -litiación y posterior captura del epóxido litiado, que sean compatibles con las previamente establecidas para la *ortho*-litiación de los carbamatos de *O*-arilo.

4.3 ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL CARBAMATO DE *O*-3-CLOROFENILO *o*-LITIADO **2b** FRENTE A EPÓXIDOS α -LITIADOS

En los *Antecedentes* de este *Capítulo 4* se ha descrito que un epóxido α -litiado reacciona con un organolítico mediante una apertura formal regioselectiva del ciclo de tres miembros la cual parece transcurrir a través de un intermedio carbenoide, seguida de eliminación de óxido de litio del intermedio formado, para generar el correspondiente alqueno. En este apartado se explica el ensayo realizado con el carbamato de *O*-3-clorofenilo **1b** y el 1,2-epoxihexano, esperando obtener el carbamato *o*-sustituido con un alqueno (Esquema 4.19).



Esquema 4.19

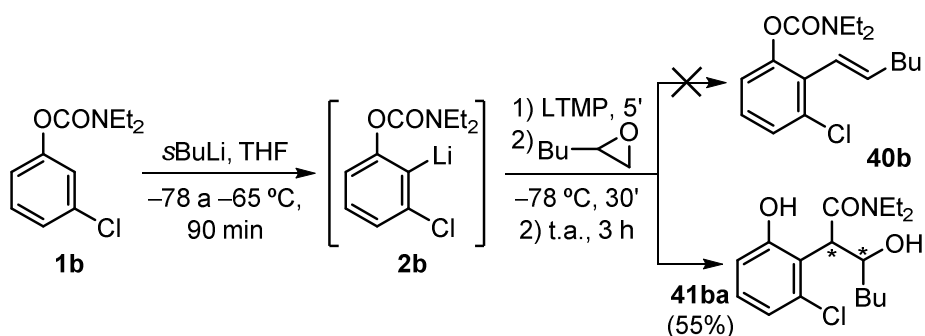
4.3.1 Reactividad del *O*-3-cloro-2-litiofenilo **2b** frente al 1,2-epoxihexano

El principal problema que surge en este estudio es la necesidad de compatibilidad en los dos procesos de litiación: *o*-litiación del carbamato y α -litiación del epóxido. Según los estudios publicados por Hodgson, las condiciones establecidas para la litiación de epóxidos terminales en posición α son 2 equiv de LTMP a 0 °C, en THF o hexano y calentamiento hasta t.a.¹⁸⁶ Sin embargo, en capítulos anteriores de esta Tesis se ha descrito que la *o*-litiación de carbamatos de *O*-arilo requiere temperaturas de entre -65 y -78 °C, para evitar que se produzca el reagrupamiento de Snieckus-Fries.

Decidimos realizar un primer ensayo de la reacción entre la especie *o*-litiada **2b** y un anión oxirano a -78 °C en THF. Al igual que con otros reactivos electrofílicos empleados en los capítulos anteriores, el epóxido debe ir en el mismo exceso que el *s*BuLi, mientras que la LTMP para su α -litiación, debe ser 2 equiv respecto del epóxido.

¹⁸⁶ Ver referencias 171 y 178.

El primer ensayo se rigió por las condiciones de litación establecidas para el carbamato **1b**: adición de *s*BuLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 90 minutos a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrido este tiempo y generado **2b**, se llevó la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron 2,2 equiv de LTMP y, a los 5 minutos, 1,1 equiv de 1,2-epoxihexano, agitando la mezcla resultante durante 30 minutos. Por último, se dejó evolucionar hasta t.a. y se mantuvo la agitación durante 2 horas. El producto esperado, según los antecedentes bibliográficos y la propuesta del Esquema 4.19, sería el carbamato de *O*-3-cloro-2-(hex-1-enil)fenilo **40b**. Sin embargo, tras la purificación cromatográfica y análisis por RMN, el producto aislado resultó ser la 2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-*N,N*-di-etil-3-hidroxiheptanamida **41ba**, obtenida además como un único diastereoisómero (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

El rendimiento de **41ba** fue moderado y, como subproducto de la reacción, se obtuvo un 23% de la correspondiente salicilamida **8b**, derivada del reagrupamiento competitivo de Snieckus-Fries. La estructura del producto **41ba** ha sido confirmada mediante análisis por difracción de Rayos-X de monocristal, siendo la estereoquímica asignada ($2S^*,3R^*$) (Figura 4.2).

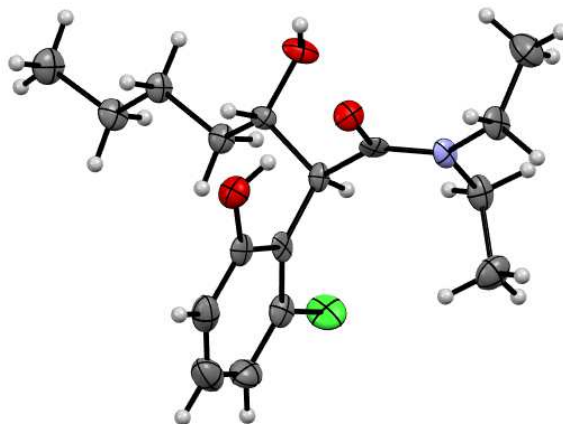
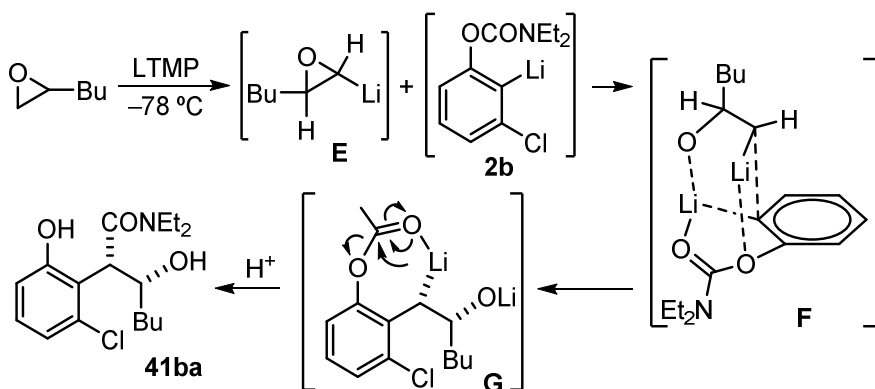


Figura 4.2

Planteando el mecanismo de la reacción en base a los estudios de Hodgson y a la estereoquímica del producto final, inicialmente, el epóxido terminal se litaría en la posición menos impedida formándose así el anión oxiraniilo **E**. Este sufriría reacción con el carbamato de *O*-3-cloro-2-litiofenilo **2b**, causando la escisión del anillo y adquiriendo una disposición espacial como se representa en F. La reacción entre **E** y **2b** generaría la especie dianiónica intermedia **G**. A partir de ella un reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo y tras la hidrólisis se obtendría el derivado de 3-hidroxiheptanamida de 2-hidroxifenilo **41ba** (Esquema 4.21). Hay que destacar que la migración del grupo carbamoilo al pasar ha resultado ser más rápida que la eliminación competitiva de Li₂O que conduciría al alqueno.



Esquema 4.21

La estereoquímica resultante en el producto **41** puede explicarse por la especie intermedia **F** planteada. En ella, la aproximación del epóxido α -litiado y una vez abierto se produce de manera que los átomos de litio se coordinan a los tres átomos de oxígeno a la vez que los sustituyentes más voluminosos quedan lo más alejados posible (Bu y -NEt₂). Esta disposición espacial permitiría un control total de la estereoquímica del diastereoisómero obtenido (2*S**,3*R**). El proceso global de esta reacción implica una funcionalización regio- y diastereo-selectiva de la posición 2 del carbamato de partida mediante una reacción secuencial de adición de un epóxido / reagrupamiento homólogo de Snieckus-Fries.

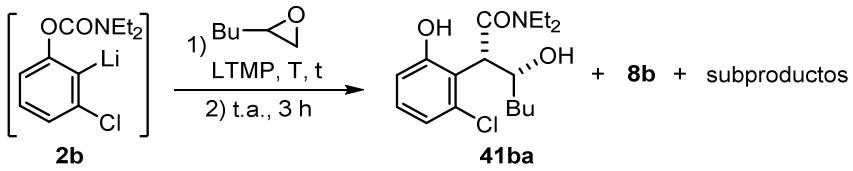
4.3.2 Optimización de las condiciones de reacción para el reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo: síntesis de **41ba**

Considerando el resultado preliminar obtenido, en el que además del compuesto **41ba** se obtuvo también una considerable proporción de salicilamida

8b, decidimos estudiar en profundidad las condiciones de reacción requeridas para intentar obtener **41** de forma selectiva (Tabla 4.1).

Puesto que las condiciones de *o*-litiación del carbamato inicial **1b** ya están definidas, las variables estudiadas han sido, en primer lugar, los equiv de LTMP y epóxido así como la temperatura a la que ambos se adicionan a la mezcla de reacción. Finalizada la reacción, el crudo se analizó mediante ¹H- y ¹³C-RMN y el rendimiento del producto **41ba** deseado se calculó por ¹H-RMN con patrón interno (CH₂Br₂, 1 M). Para determinar la amida **8b** presente en el crudo de reacción se realizó una estimación tomando como referencia sus señales observadas en el RMN de ¹³C, ya que en ¹H no hay ninguna señal aislada que pueda ser integrable. Otro subproducto que aparece en el crudo de reacción en ciertos ensayos no ha sido identificado, pero podría tratarse de algún producto secundario derivado del exceso de epóxido añadido.

Tabla 4.1 Optimización de la reacción de **2b** con LTMP y 1,2-epoxihexano



| Entrada | LTMP (equiv) | Epóxido (equiv) | T (°C) | t (min) | 41ba (%) ^[a] | 8b (%) ^[b] |
|---------|--------------|-----------------|--------|---------|--------------------------------|------------------------------|
| 1 | 1,54 | 0,77 | -78 | 30 | 30 | 50 |
| 2 | 2,2 | 1,1 | -78 | 30 | 55 | 23 |
| 3 | 2,5 | 1,25 | -78 | 30 | 56 | 20 |
| 4 | 3,2 | 1,6 | -78 | 30 | 80 | trazas |
| 5 | 3,5 | 1,75 | -78 | 60 | 65 | 10 |
| 6 | 4 | 2 | -65 | 30 | 83 | 10 |
| 7 | 4 | 2 | -78 | 30 | 91 | trazas |
| 8 | 3 | 1,5 | -78 | 30 | 83 | trazas |
| 9 | 3 | 1,5 | -78 | 120 | 94 | trazas |

^[a]Rendimiento del producto **41b** calculado por patrón interno CH₂Br₂ (1 M) en el crudo de reacción. ^[b]Cantidad de amida **8b** estimada.

En todos los ensayos realizados, los equiv empleados de LTMP fueron el doble que de epóxido. En la Tabla 4.1 se puede observar que, en las entradas 1–4, donde la adición de epóxido y LTMP se llevó a cabo a -78 °C y se mantuvo 30

minutos a dicha temperatura, a mayor cantidad empleada, respecto del carbamato *o*-litiado **2b**, mayor es el rendimiento del producto **41ba** y menor el de amida **8b**, obteniéndose para el caso de 1,6 equiv de epóxido y 3,2 de LTMP un rendimiento del 80% para **41ba** y únicamente trazas de **8b** (entrada 4).

Al realizar la adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y agitar a esa temperatura durante 1 hora, el rendimiento de **41ba** fue del 65%, pero se observó además un $\sim 10\%$ de **8b** y la aparición del subproducto no identificado (entrada 5). De igual modo, al aumentar a 2 equiv la cantidad de epóxido (entradas 6–7) aumenta el rendimiento de **41ba** pero también se incrementa la cantidad del subproducto.

En los últimos ensayos, en los que se empleó 1,5 equiv de epóxido y 3 de LTMP (entradas 8–9) se observó que cuanto mayor es el tiempo en el que la reacción permanece a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 horas frente a 30 minutos), condujo a un rendimiento de **41ba** del 94% y trazas de **8b**, siendo el mejor resultado obtenido. Tras la purificación por columna cromatográfica, el rendimiento del producto **41ba** aislado como único diastereoisómero fue del 80% y, por lo tanto, estas condiciones son las establecidas como óptimas para la síntesis de **41** (entrada 14).

4.4 ESTUDIO Y ALCANCE DE LA REACCIÓN DE CARBAMATOS *orto*-LITIADOS 2 FRENTE A EPÓXIDOS α -LITIADOS

Con el objetivo de comprobar el alcance de esta nueva metodología para la síntesis de derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiopropanamidas **41**, se realizaron ensayos en los que se varió tanto la sustitución del anillo del carbamato de partida **1** (Apartado 4.4.1), como el resto del epóxido terminal. Asimismo, los epóxidos empleados han sido tanto racémicos (Apartado 4.4.2), como enantioméricamente puros (Apartado 4.4.3).

4.4.1 Reactividad de los carbamatos *o*-litiados **2** frente al 1,2-epoxihexano α -litiado

Para realizar este estudio, inicialmente se llevó a cabo la reacción de *o*-litiación sobre una serie de carbamatos **1**, con distintos modelos de sustitución en el anillo aromático, bajo las condiciones establecidas en el *Capítulo 1* para cada uno de ellos. A continuación, se adicionaron 3 equiv de LTMP a -78 °C seguidos de 1,5 equiv de 1,2-epoxihexano, manteniendo la mezcla a dicha temperatura durante 2 horas. Finalmente, la reacción se dejó evolucionar hasta t.a. durante 3 horas y los productos finales se purificaron por cromatografía en columna. En todos los casos se obtuvieron los derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiopropanamidas **41**, resultantes de la migración del resto carbamoilo sobre el epóxido adicionado en posición C-2 del anillo aromático. También se observó la presencia de trazas de las correspondientes salicilamidas **8**. La purificación de los compuestos **41** resultó compleja experimentalmente y los rendimientos obtenidos fueron entre moderados y buenos (Tabla 4.2). Además, hay que resaltar que en todos los casos los correspondientes productos **41** se obtuvieron como un único diastereoisómero cuya estereoquímica asumimos que es la misma que la del producto **41ba**, determinada por difracción de rayos X.

Todos los carbamatos **1** ensayados, independientemente de la sustitución que presenten en el anillo aromático, resultaron ser compatibles con las condiciones empleadas. Así, la reacción fue exitosa tanto con el carbamato de *O*-fenilo no sustituido (entrada 6), como con aquellos carbamatos monosustituídos, ya fuera con halógenos en posición C-2, C-3 o C-4 (entradas 1–3, 7, 9, 12), así como con el carbamato 4-metoxifuncionalizado (entrada 8). El proceso también fue efectivo con carbamatos dihalogenados (entradas 4 y 5). En los casos particulares en los que la *o*-litiación no se llevó a cabo con *s*BuLi, si no que se empleó LDA para evitar el intercambio Br–Li (entradas 3 y 4), el rendimiento fue del 55 y del 28% respectivamente, debido probablemente a intercambios Br–Li que han podido

producirse con el epóxido α -litiado. En el caso del carbamato de *O*-2-bromo-5-fluorofenilo **11** (entrada 4), al emplear LDA, el grupo propanamida en el producto **411a** se encuentra en posición *orto* al carbamato y al átomo de flúor. Empleando un carbamato derivado de *O*-naftilo se obtuvo el producto **41 δ a** también con buenos rendimientos (entrada 10). En la entrada 11 se ensayó la reacción realizando un intercambio Br–Li con *n*BuLi en el carbamato de partida **1 ζ** , que condujo a la formación de **41 ζ a** con un rendimiento significativamente menor, del 33%. Estos resultados nos indican que la presencia de una base distinta al *s*BuLi y la LTMP en el medio de reacción puede afectar negativamente a la reactividad entre los intermedios **2** y el epóxido α -litiado.

Tabla 4.2 Reacción de los intermedios **2** con 1,2-hepoxihexano.

| Entrada | Carbamato | X | T (°C) | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | 41aa | 68 |
| 2 | 1b | 3-Cl | -65 | 41ba | 80 |
| 3 ^[b] | 1c | 3-Br | -78 | 41ca | 55 |
| 4 ^[c] | 11 | 2-Br-5-F | -65 | 411a | 28 |
| 5 | 1o | 3,4-Cl ₂ | -65 | 41oa | 56 |
| 6 ^[d] | 1u | H | -78 | 41ua | 54 |
| 7 | 1w | 4-Cl | -70 | 41wa | 69 |
| 8 | 1x | 4-OMe | -70 | 41xa | 70 |
| 9 | 1α | 2-Cl | -70 | 41αa | 58 |
| 10 ^[e] | 1δ | 3,4-(CH) ₄ - | -70 | 41δa | 74 |
| 11 ^[c] | 1ζ | 2-Br | -78 | 41ζa | 33 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **41** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[b] Condiciones de litiación: LDA 30 minutos a -78 °C. ^[c] Intercambio Br–Li con *n*BuLi a -78 °C, 30 min. ^[d] Condiciones de litiación: -78 °C, 30 min. ^[e] Condiciones de litiación: LTMP 30 minutos a -78 °C.

4.4.2 Reactividad del carbamato de *O*-3-cloro-2-litiofenilo **2b** con epóxidos α -litiados

Una vez establecido que los carbamatos *o*-litiados **2** experimentan un reagrupamiento 1,4-O→C del grupo carbamóilo en su tratamiento con epóxidos α -litiados, nos propusimos como siguiente objetivo evaluar el alcance de este nuevo proceso respecto a la naturaleza del sustituyente en los epóxidos terminales empleados. Como carbamato modelo se eligió el *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-clorofenilo **1b** que, tras su *orto*-litiación y adición de LTMP, se enfrentó a un abanico de epóxidos racémicos (Tabla 4.3). Se ensayaron epóxidos alquílicos (entradas 1-6) y funcionalizados, tales como el 2-fenoximetiloxirano (entrada 7), el *t*butildimetil(oxiranil-2-metoxi)silano (entrada 8) o el 9-(oxiranil-2-metil)-9*H*-carbazol (entrada 9). En todos los casos ensayados la reacción procedió de forma eficiente obteniéndose los productos **41ba-41bi** con rendimientos entre moderados y buenos. De nuevo todos los compuestos se obtuvieron de forma totalmente diastereoselectiva. En el caso particular de los compuestos **41bh** y **41bi**, los rendimientos resultantes fueron menores debido a la dificultad experimental en el proceso de purificación por cromatografía en columna.

Tabla 4.3 Reacción del carbamato *o*-litiado **2b** con distintos epóxidos

| Entrada | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|---------|--|-------------|-------------------------|
| 1 | Bu | 41ba | 80 |
| 2 | <i>i</i> Pr | 41bb | 71 |
| 3 | <i>t</i> Bu | 41bc | 76 |
| 4 | Me | 41bd | 60 |
| 5 | Et | 41be | 60 |
| 6 | -(CH ₂) ₄ -CH=CH ₂ | 41bf | 63 |
| 7 | -CH ₂ -O-Ph | 41bg | 43 |
| 8 | -CH ₂ -OTBS | 41bh | 35 |
| 9 | -CH ₂ -(9 <i>H</i> -carbazol) | 41bi | 29 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **41** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1b**.

4.4.3 Síntesis enantioselectiva de los compuestos **41**

En bibliografía hay numerosos ejemplos de aplicaciones sintéticas a partir de epóxidos quirales.¹⁸⁷ En base a estos estudios y con los resultados obtenidos hasta el momento, que demuestran la preparación de los productos **41** como diastereoisómeros únicos, nos planteamos como siguiente reto la síntesis de estos derivados **41** enantioméricamente enriquecidos, empleando para ello epóxidos quirales enantioméricamente puros como sustratos de partida. En la Tabla 4.4 se muestran los resultados, siendo la configuración de los productos sintetizados a partir de los epóxidos quirales (2*S*,3*R*).

Tabla 4.4 Reacción de los intermedios **2** con distintos epóxidos enantioméricamente puros.

| Entrada | 1 | X | T (°C) | Epóxido ^[a] | Prod. | Rto. (%) ^[b] | e.e. (%) ^[c] |
|---------|-----------|----------|--------|------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 1a | 3-F | -65 | | 41ae | 68 | – |
| 2 | 1a | 3-F | -65 | | 41ae | 40 | >95 |
| 3 | 1b | 3-Cl | -65 | | 41be | 60 | – |
| 4 | 1b | 3-Cl | -65 | | 41be | 43 | >95 |
| 5 | 1b | 3-Cl | -65 | | 41bh | 35 | – |
| 6 | 1b | 3-Cl | -65 | | 41bh | 50 | >95 |
| 7 | 1h | 3-F-4-Cl | -65 | | 41he | 41 | – |
| 8 | 1h | 3-F-4-Cl | -65 | | 41he | 43 | >95 |
| 9 | 1w | 4-Cl | -70 | | 41we | 44 | – |
| 10 | 1w | 4-Cl | -70 | | 41we | 46 | >95 |

^[a] Epóxido racémico y quiral. ^[b] Rendimiento aislado de los productos **41** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al carbamato de partida **1**. ^[c] Exceso enantiomérico del compuesto determinado por HPLC con columna de relleno quiral OD-H.1

¹⁸⁷ Ver referencias 162, 166, 172, 178 y 179.

Para comenzar este estudio, se eligieron una serie de carbamatos de partida **1** y se hicieron reaccionar sus intermedios *o*-litiados **2** con 3 equiv de LTMP y 1,5 equiv de una selección de epóxidos quirales comerciales y sus correspondientes racémicos, en las condiciones establecidas en el Apartado 4.3.2. Así, se enfrentaron con LTMP y el (*R*)-2-etiloxirano y el 2-etiloxirano racémico los carbamatos *o*-litiados de *O*-3-fluorofenilo **2a** (entradas 1 y 2), *O*-3-clorofenilo **2b** (entradas 3 y 4), *O*-3-fluoro-4-clorofenilo **2h** (entradas 7 y 8) y *O*-4-clorofenilo **2w** (entradas 9 y 10). También se ensayó la reacción del carbamato de *O*-3-cloro-2-litiofenilo **2b** con el (*R*)-*t*-butildimetil(oxiranil-2-metoxi)silano, así como con su correspondiente epóxido racémico (entradas 5 y 6).

En todas las pruebas los compuestos **41** se obtuvieron con un rendimiento entre moderado y bueno, así como de forma totalmente diastereoselectiva. Los excesos enantioméricos fueron determinados por análisis de HPLC empleando una columna de relleno quiral, siendo mayores del 95% en todos aquellos productos **41** preparados a partir del correspondiente epóxido quiral. Los resultados obtenidos demuestran que el centro estereogénico del epóxido de partida se mantiene inalterado en el transcurso de la reacción, avalando así nuestra propuesta mecanística (Esquema 4.20). Además, la obtención de una selección de los productos **41** de forma diastereo y enantioselectiva, a partir de productos de partida tan sencillos como los *N,N*-dietilcarbamato de *O*-arilo y epóxidos comerciales, supone una metodología sintética novedosa para la preparación de fenoles altamente funcionalizados en posición *orto*.

4.5 APLICACIONES DE LOS DERIVADOS 41: REACCIÓN DE MITSUNOBU

Aprovechando la preparación de los nuevos compuestos **41**, que poseen dos grupos hidroxilo en su estructura, decidimos realizar sobre ellos una reacción de Mitsunobu con idea de obtener los productos resultantes de una ciclación intramolecular (Tabla 4.5). Se seleccionaron algunos de los derivados **41**, todos ellos como mezcla de enantiómeros de un único diastereoisómero, a excepción de **41be** (entrada 1), que es un único enantiómero del diastereoisómero. Los compuestos **41** se hicieron reaccionar bajo las condiciones estándar de la reacción de Mitsunobu (azobisdicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina) permitió obtener, tras la purificación cromatográfica, los derivados de *N,N*-dietil-2,3-dihidrobenzofuran-3-carboxamida 2-sustituidos **42**, cuya configuración es ($2R^*$, $3R^*$) (entradas 2-4) y ($2R^*$, $3R$) para **41be**. Sorprendentemente, en las entradas 5 y 6, el compuesto obtenido fue un derivado de *N,N*-dietil-2-(2-hidroxifenil)but-3-enamida **43**, resultado de una reacción competitiva de eliminación con la pérdida de una molécula de H₂O y formación de una olefina con isomería “*E*”. Los rendimientos en ambos casos fueron moderados, no pudiéndose en este punto dar una explicación de por qué en ciertos sustratos de partida se produce preferiblemente la eliminación en lugar de la ciclación intramolecular.

Tabla 4.5 Reacción de Mitsunobu de los compuestos **41**

| Entrada | 41 | X | R | Producto | Rto. (%) ^[a] |
|------------------|-------------|-------------------------|-----------------------|-------------|-------------------------|
| 1 ^[b] | 41be | 3-Cl | Et | 42be | 68 |
| 2 | 41bh | 3-Cl | CH ₂ -OTBS | 42bh | 24 |
| 3 | 41ce | 3-Br | Bu | 42ce | 50 |
| 4 | 41oa | 3,4-Cl ₂ | Bu | 42oa | 52 |
| | | | | | |
| 5 | 41oa | 2-Cl | Bu | 43oa | 65 |
| 6 | 41da | 3,4-(CH) ₄ - | Bu | 43da | 30 |

^[a] Rendimiento aislado de los productos **42** y **43** tras cromatografía de columna en sílica gel referido al compuesto de partida **41**. ^[b] El epóxido empleado fue el (R)-2-etiloxirano enantioméricamente puro.

4.6 CONCLUSIONES

En este último Capítulo se ha estudiado la reactividad entre los carbamatos *o*-litiados **2** y epóxidos α -litiados que, tras la apertura y adición del epóxido en la posición *orto* al grupo carbamato, el intermedio formado induce el reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo, obteniéndose así una familia de derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiopropanamidas. Además, se ha confirmado mediante cristalografía de RX de monocristal la estructura de esta nueva familia de productos sintetizados, que no se encuentran descritos en bibliografía y que se han obtenido como un único diastereoisómero. También se ha ensayado la reacción entre los organolíticos **2** y epóxidos quirales, pudiéndose así obtener los productos finales de forma enantioespecífica.

La reactividad estudiada es completamente nueva, lo que nos ha permitido describir un nuevo reagrupamiento homólogo de Snieckus-Fries de tipo 1,4-O \rightarrow C. Además, se ha hecho una propuesta de la estereoquímica de la reacción.

Por otro lado, se ha llevado a cabo la reacción de Mitsunobu sobre alguno de los derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiopropanamidas obtenidas, lo que ha permitido acceder a dos tipos de compuestos: derivados de *N,N*-dietil-2,3-dihidrobenzofuran-3-carboxamida y derivados de *N,N*-dietil-2-(2-hidroxifenil)but-3-enamidas.

IV. CONCLUSIONES

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. PARTE EXPERIMENTAL

♦ Se han establecido las condiciones para la *o*-litiación de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3,*n*-dihalofenilo. También, se han preparado por primera vez los *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-2-yodo-3,*n*-dihalofenilo que han permitido la síntesis de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo funcionalizados en la posición C-2 regioespecíficamente, mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de metales de transición.

♦ Se han estudiado las condiciones para el reagrupamiento *orto*-Fries en *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo y se ha sintetizado una familia de dihalosalicilamidas no preparadas con anterioridad a este trabajo.

♦ Se ha descrito un procedimiento que permite sintetizar fácilmente a 4-halobenzo[*b*]furanos a partir de carbamatos de *O*-arilo, mediante un proceso *one pot*.

♦ Se han descrito las distintas reactividades entre el DMMN y los carbamatos de *O*-arilo en función de la sustitución que estos presentan en posición *meta*. A partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-clorofenilo se ha accedido a los correspondientes *O*-2-ciano-3-(2-cianopropan-2-il)fenilo por reacción secuencial de transnitrilación/S_NAr. A partir *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-3-fluorofenilo se han sintetizado las correspondientes ureas difuncionalizadas, resultado del reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo. Y a partir de los carbamatos no funcionalizados en *meta*, se han sintetizado las correspondientes enamidas también debido al reagrupamiento 1,5-O→N de tipo Fries.

♦ Se ha estudiado en profundidad el primer ejemplo descrito de un reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo, lo que ha permitido preparar una gran familia de salicilidenureas no descritas anteriormente. Las transformaciones llevadas a cabo sobre ellas a permitido la síntesis de derivados de: ureas (aminas secundarias), 2-hidroxibenzofenonas, oxacinonas, 2-(imino) bencilfenoles y 2-(alquilamino)bencilfenoles.

♦ Se ha descrito el reagrupamiento 1,5-O→N del grupo carbamoilo con iminas, lo que ha permitido acceder a las correspondientes ureas. También con carbodiimidas alifáticas, siendo los productos resultantes de la reacción las di(*c*)alquilbencimidamidas correspondientes al reagrupamiento 1,5-O→N y, con carbodiimidas aromáticas, se han obtenido los carbamatos 2-sustituídos resultantes de la adición de la diarilcarbodiimida.

♦ Se ha determinado mediante cristalografía de RX de monocristal la estructura de las nuevas familias de productos orgánicos obtenidos. Asimismo, se han llevado a cabo los cálculos computacionales que han abalado los mecanismos de reacción propuestos.

♦ Se ha estudiado la reactividad entre los carbamatos *o*-litiados y epóxidos α -litiados, que ha resultado en la apertura y adición del epóxido en la posición *orto* al carbamato con el consiguiente reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo, obteniéndose así una familia de derivados de 3-hidroxiopropanamidas de 2-hidroxifenilo, obtenidas como un único diastereoisómero. Con epóxidos quirales, los productos finales se han obtenido como un único enantiómero de un único diastereoisómero.

♦ Se ha descrito un nuevo reagrupamiento homólogo de Snieckus-Fries de tipo 1,4-O \rightarrow C. Además, se ha hecho una propuesta mecanística que justifica la estereoquímica de la reacción.

♦ Se ha llevado a cabo la reacción de Mitsunobu sobre los derivados de 3-hidroxiopropanamidas de 2-hidroxifenilo, accediendo así a: derivados de *N,N*-dietil-2,3-dihidrobenzofuran-3-carboxamida y derivados de 2-sustituidos-*N,N*-dietil-2-(2-hidroxifenil)but-3-enamida.

V. PARTE EXPERIMENTAL

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. PARTE EXPERIMENTAL

0. 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.¹⁸⁸

¹⁸⁸S. Vanderheiden, B. Bulat, T. Zevaco, N. Jung, S. Brase, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9063.

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).

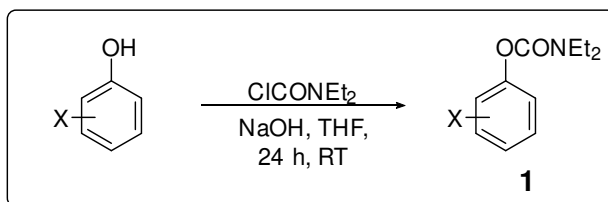
Melting points were measured on a Gallenkamp apparatus using open capillary tubes and are uncorrected.

Single-crystal X-ray diffraction analysis data collection was done on a BrukerD8 Venture Dual source configuration diffractometer from Bruker using Photon III detector or alternatively on a Bruker APEX-II CCD detector from Bruker. Microfocus I μ S Cu/Mo X-ray sources were used.

The geometries of all the molecules were fully optimized by using the hybrid M06-2X functional¹ with the double- ζ quality basis set Def2SVP. This basis set is of comparable size to triple zeta quality basis sets from other developers (i.e. the popular Pople series of split valence basis sets). The effect of the solvent (Toluene) was taken into account using the Polarizable Continuum Model (PCM)² with the default parameters implemented in the Gaussian 16 package.³ Harmonic analysis was performed to confirm the nature of minima and transition states via visualization of the associated normal modes and checking the number of imaginary frequencies. The wave function stability was confirmed in all stationary points.⁴ Excited states were computed via the time-dependent formulation of the Kohn-Sham equations. These calculations were run with the Gaussian 16 program. Some systems exhibited clear energy differences that allowed us to limit this conformational exploration. Those cases where the initial energy gaps was relatively small (less than 5 kcal mol⁻¹) were subjected to a more extensive conformational search, both at the minimum wells and the transition states. All the computed conformers are included in this supporting information. Those that yielded the lowest energies were employed in the analysis included in the main text. Additionally, some electrophiles exhibited more than one nucleophilic center once coupled with the *O*-aryl *N,N*-diethylcarbamate anion. In these cases migrations promoted by all enters were considered and are noted with the nucleophilic atom involved (O, N or S). This thorough exploration involved the calculation of more than 70 structures throughout the study.

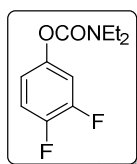
1. STUDY OF THE SELECTIVE *ortho*-LITHIATION REACTION OF THE *O*-3,*n*-DIHALOPHENYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATES: *ortho*-LITHIATED CARBAMATES STABILITY AND APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF PHENOLIC DERIVATIVES AND BENZO[*b*]FURANS

1.1. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-ARYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATE DERIVATIVES 1



General procedure I: To a 50 mL flask, NaOH (2 g, 50 mmol) was added to a solution of the corresponding phenol (20 mmol) in THF (10 mL) and the mixture was stirred at RT for 10 min. Then, diethylcarbamoyl chloride (2.54 mL, 20 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at RT for 24 h. H₂O (5 mL) was added to the reaction mixture and most of the solvent was removed under reduced pressure. More water was added, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 20 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude products **1** were used without further purification (*R_f*, mp and HRMS are not reported).

Characterization and spectral data for **1a**, **1b**, **1d** and **1u** has been reported by Snieckus and co-workers.¹⁸⁹ **1c** has also been previously reported by our group.¹⁹⁰ **1k** have also been previously reported by our group.¹⁹¹ Finally, **1t** has also been previously reported.¹⁹²



***O*-3,4-Difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**):** the reaction of 3,4-difluorophenol (2.60 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (97% yield).

¹⁸⁹ K. Yamazaki, S. Kawamorita, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978–3981

¹⁹⁰ R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548–6551.

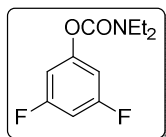
¹⁹¹ J. Morin, Y. Zhao, V. Snieckus, *Organic Letters*, **2013**, *15*, 4102–4105.

¹⁹² W. Xiong, C. Qi, T. Guo, M. Zhang, K. Chen, H. Jiang, *Green. Chem.* **2017**, *19*, 1642–1646

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 (dd, J = 18.9, 9.0 Hz, 1H), 7.02–6.97 (m, 1H), 6.88–6.84 (m, 1H), 3.45–3.34 (m, 4H), 1.26–1.17 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.7 (C), 150.0 (dd, J = 249.1, 13.9 Hz, C), 147.9 (dd, J = 245.1, 12.6 Hz, C), 147.3 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, C), 117.8 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, CH), 117.0 (dd, J = 18.7, 0.8 Hz, CH), 111.9 (CH), 42.5 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 229 (M⁺, 2), 100 (100), 72 (61), 44 (15), 29 (12).

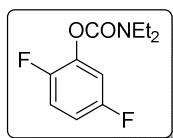


O-3,5-Difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1f): the reaction of 3,5-difluorophenol (2.60 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (96% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.75–6.69 (m, 2H), 6.68–6.60 (m, 1H), 3.43–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.0 (dd, J = 247.8, 15.0 Hz, 2×C), 153.2 (d, J = 14.2 Hz, C), 153.1 (C), 106.3–105.6 (m, 2×CH), 100.8 (t, J = 25.5 Hz, CH), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 229 (M⁺, 3), 101 (15), 100 (100), 72 (62), 44 (14).

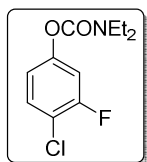


O-2,5-Difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1g): the reaction of 2,5-difluorophenol (2.60 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (92% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12–7.04 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.90–6.83 (m, 1H), 3.47–3.35 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.2 (dd, J = 243.5, 2.6 Hz, C), 152.6 (C), 151.2 (dd, J = 244.1, 3.6 Hz, C), 139.5 (dd, J = 14.5, 11.8 Hz, C), 116.5 (dd, J = 21.2, 9.7 Hz, CH), 112.4 (dd, J = 23.8, 7.2 Hz, CH), 111.8 (dd, J = 26.2, 0.6 Hz, CH), 42.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 229 (M⁺, 5), 130 (17), 101 (15), 100 (100), 72 (58).

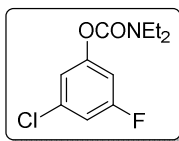


O-4-Chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1h): the reaction of 4-chloro-3-fluorophenol (2.93 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (91% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 6.91–6.87 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.9 (d, J = 249.4 Hz, C), 153.4 (C), 150.9 (d, J = 9.8 Hz, C), 130.4 (CH), 118.5 (d, J = 3.8 Hz, CH), 117.3 (d, J = 17.7 Hz, C), 111.1 (d, J = 23.7 Hz, CH), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 247 (M⁺+2, 4), 245 (M⁺, 12), 100 (100), 72 (42).

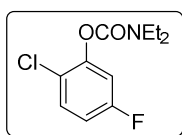


O-3-Chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1i): the reaction of 3-chloro-5-fluorophenol (2.93 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (97% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.97 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.83 (dt, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.43–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.6 (d, $J = 249.3$ Hz, C), 153.1 (C), 152.8 (d, $J = 12.7$ Hz, C), 135.0 (d, $J = 12.7$ Hz, C), 118.5 (d, $J = 3.6$ Hz, CH), 113.1 (d, $J = 24.8$ Hz, CH), 108.6 (d, $J = 24.4$ Hz, CH), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 247 (M^{+2} , 1), 245 (M^+ , 4), 100 (100), 72 (54).

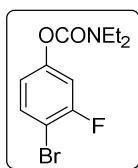


O-2-Chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1j): the reaction of 2-chloro-5-fluorophenol (2.93 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (88% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37–7.32 (m, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.91–6.84 (m, 1H), 3.50–3.35 (m, 4H), 1.30–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.2 (d, $J = 247.6$ Hz, C), 152.7 (C), 148.4 (d, $J = 11.5$ Hz, C), 130.4 (d, $J = 9.3$ Hz, CH), 122.6 (d, $J = 3.9$ Hz, C), 113.4 (d, $J = 22.7$ Hz, CH), 112.2 (d, $J = 25.4$ Hz, CH), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 247 (M^{+2} , 1), 245 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (54), 210 (17).

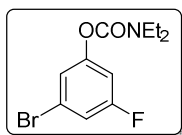


O-4-Bromo-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1k): the reaction of 4-bromo-3-fluorophenol (3.82 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (89% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.87–6.83 (m, 1H), 3.41–3.36 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.3 (d, $J = 247.9$ Hz, C), 153.7 (C), 152.0 (d, $J = 9.7$ Hz, C), 133.4 (CH), 119.1 (d, $J = 3.6$ Hz, CH), 111.2 (d, $J = 25.0$ Hz, CH), 104.9 (d, $J = 20.9$ Hz, C), 42.3 (CH_2), 41.8 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 291 (M^{+2} , 5), 289 (M^+ , 5), 100 (100), 72 (45).

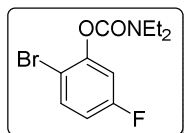


O-3-Bromo-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1l): the reaction of 3-bromo-5-fluorophenol (3.82 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a white solid (92% yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.71 (br s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.39 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.11–1.04 (m, 3H), 0.95 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 162.0 (d, $J = 1.2$ Hz, C), 158.8 (d, $J = 245.9$ Hz, C), 155.8 (d, $J = 9.7$ Hz, C), 121.5 (d, $J = 13.3$ Hz, C), 114.8 (d, $J = 3.0$ Hz, C), 113.3 (d, $J = 22.0$ Hz, CH), 109.5 (d, $J = 25.6$ Hz, CH), 42.5 (CH₂), 38.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 291 (M^{+2} , 34), 289 (M^+ , 34), 272 (51), 219 (97), 217 (100), 58 (75).

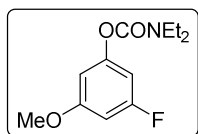


O-2-Bromo-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1m): the reaction of 2-bromo-5-fluorophenol (3.82 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (87% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58–7.53(m, 1H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.91–6.87 (m, 1H), 3.56–3.39 (m, 4H), 1.36–1.23 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.0 (d, $J = 248.1$ Hz, C), 152.6 (C), 149.7 (d, $J = 11.5$ Hz, C), 133.4 (d, $J = 9.1$ Hz, CH), 113.9 (d, $J = 22.4$ Hz, CH), 112.3 (d, $J = 25.2$ Hz, CH), 111.1 (d, $J = 3.9$ Hz, C), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 291 (M^{+2} , 1), 289 (M^+ , 1), 210 (25), 100 (100), 72 (60).

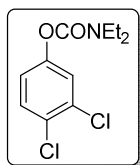


O-3-Fluoro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (1n): the reaction of 3-fluoro-5-methoxyphenol (2.86 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a white solid (89% yield).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.13 (br s, 1H), 6.33–6.21 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.0 (d, $J = 1.3$ Hz, C), 160.6 (d, $J = 14.3$ Hz, C), 159.6 (d, $J = 239.9$ Hz, C), 155.5 (d, $J = 11.5$ Hz, C), 106.6 (d, $J = 22.5$ Hz, C), 97.5 (d, $J = 2.6$ Hz, CH), 92.5 (d, $J = 26.0$ Hz, CH), 55.4 (CH₃), 42.5 (CH₂), 38.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 241 (M^+ , 16), 210 (20), 169 (100), 72 (20).

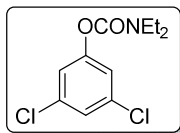


O-3,4-Dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1o): the reaction of 3,4-dichlorophenol (3.26 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (90% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42–7.38 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 1.26–1.17 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.4 (C), 150.4 (C), 132.7 (C), 130.5 (CH), 128.9 (C), 124.1 (CH), 121.6 (CH), 42.5 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 265 (M^{+4} , 1), 263 (M^{+2} , 3), 261 (M^+ , 5), 100 (100), 72 (48).

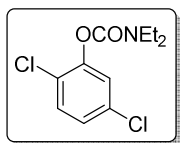


O-3,5-Dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1p): the reaction of 3,5-dichlorophenol (3.26 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (93% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.18 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.43–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.2 (C), 152.3 (C), 135.0 (2 \times C), 125.5 (CH), 121.1 (2 \times CH), 42.6 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 265 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 263 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 261 (M^+ , 2), 100 (100), 72 (53).

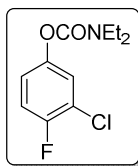


O-2,5-Dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1q): the reaction of 2,5-dichlorophenol (3.26 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (87% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.50–3.35 (m, 4H), 1.31–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.7 (C), 148.2 (C), 132.8 (C), 130.7 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (C), 124.7 (CH), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 265 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 263 ($\text{M}^+ + 2$, 5), 261 (M^+ , 15), 100 (100), 72 (49).

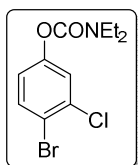


O-3-Chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1r): the reaction of 3-chloro-4-fluorophenol (2.93 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (94% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (dd, $J = 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 7.02–6.97 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.7 (d, $J = 245.9$ Hz, C), 153.9 (C), 147.7 (d, $J = 3.2$ Hz, C), 124.3 (CH), 121.7 (d, $J = 7.2$ Hz, CH), 121.0 (d, $J = 19.3$ Hz, C), 116.5 (d, $J = 22.8$ Hz, CH), 42.1 (CH_2), 41.6 (CH_2), 13.7 (CH_3), 13.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 247 ($\text{M}^+ + 2$, 2), 245 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (47).

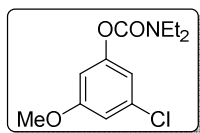


O-4-Bromo-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1s): the reaction of 4-bromo-3-chlorophenol (4.15 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a yellow liquid (87% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.3 (C), 151.1 (C), 134.7 (C), 133.8 (CH), 124.1 (CH), 121.8 (CH), 118.3 (C), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 307 ($\text{M}^+ + 2$, 7), 305 (M^+ , 7), 100 (100), 72 (49).

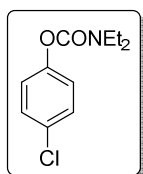


O-3-Chloro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (1t): the reaction of 3-chloro-5-methoxyphenol (3.17 g, 20 mmol), following the general procedure I, yielded the pure product as a white solid (90% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.07 (br s, 1H), 6.58–6.54 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (s, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.44–3.31 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.10–1.02 (m, 3H), 0.93 (dd, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164.3 (C), 157.1 (C), 154.9 (C), 133.5 (C), 113.2 (C), 108.5 (CH), 102.9 (CH), 56.0 (CH₃), 42.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 259 (M⁺+2, 15), 257 (M⁺, 32), 100 (100), 72 (48), 44 (9).

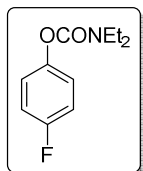


O-4-Chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1v): the reaction of 4-Chlorophenol (2.5712 g, 20 mmol) in THF (10 mL), NaOH (2 g, 50 mmol) and diethylcarbamic chloride (2.54 mL, 20 mmol) following the general procedure I yielded the pure product as a yellow liquid (92% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35–7.31 (m, 2H), 7.12–7.07 (m, 2H), 3.49–3.38 (m, 4H), 1.30–1.21 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.9 (C), 150.1 (C), 130.3 (C), 129.2 (2 × CH), 123.2 (2 × CH), 42.4 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 229 (M⁺+2, 11), 227 (M⁺, 32), 128 (32), 100 (100), 72 (100), 44 (33).

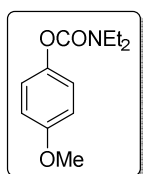


O-4-Fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1w): the reaction of 4-Fluorophenol (2.2420 g, 20 mmol) in THF (10 mL), NaOH (2 g, 50 mmol) and diethylcarbamic chloride (2.54 mL, 20 mmol) following the general procedure I yielded the pure product as a yellow liquid (96% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13–7.02 (m, 4H), 3.46–3.40 (m, 4H), 1.29–1.20 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.84(d, *J* = 242.9 Hz, C), 154.2 (C), 147.4 (d, *J* = 2.7 Hz, C), 123.2 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 × CH), 115.7 (d, *J* = 23.4 Hz, 2 × CH), 42.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 211 (M⁺, 30), 112 (44), 100 (100), 72 (100), 44 (39).

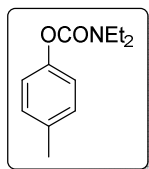


O-4-Methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (1x): the reaction of 4-Methoxyphenol (2.4828 g, 20 mmol) in THF (10 mL), NaOH (2 g, 50 mmol) and diethylcarbamic chloride (2.54 mL, 20 mmol) following the general procedure I yielded the pure product as a yellow liquid (93% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09–7.04 (m, 2H), 6.92–6.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46–3.40 (m, 4H), 1.29–1.20 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.8 (C), 154.6 (C), 145.1 (C), 122.6 (2 \times CH), 114.2 (2 \times CH), 55.6 (CH_3), 42.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 223 (M^+ , 45), 100 (100), 72 (88), 44 (51).

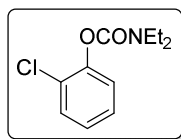


***O-p*-Tolyl *N,N*-diethylcarbamate (**1y**):** the reaction of *p*-cresol (2.16 g, 20 mmol) following the general procedure I yielded **1s** as a yellowish liquid (95% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.45–3.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.31–1.20 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.5 (C), 149.3 (C), 134.6 (C), 129.7 (2 \times CH), 121.5 (2 \times CH), 42.2 (CH_2), 41.95 (CH_2), 20.9 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.5 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 207 (M^+ , 52), 100 (100), 72 (100).

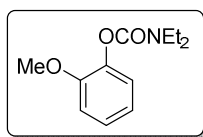


***O-2*-Chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**):** the reaction of 2-chlorophenol (2.57 g, 20 mmol) following the general procedure I yielded **1g** as a yellowish liquid (84% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75–7.69 (m, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 1H), 3.86–3.62 (m, 4H), 1.65–1.48 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.2 (C), 147.7 (C), 130.1 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (C), 126.3 (CH), 124.2 (CH), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 229 (M^+ +2, 18), 227 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (58).

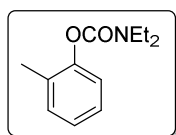


***O-2*-Methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**):** the reaction of 2-Methoxyphenol (2.4828 g, 20 mmol) in THF (10 mL), NaOH (2 g, 50 mmol) and diethylcarbamate chloride (2.54 mL, 20 mmol) following the general procedure I yielded the pure product as a yellow liquid (82% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22–7.11 (m, 2H), 6.99–6.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53–3.39 (m, 4H), 1.33–1.22 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.2 (C), 151.8 (C), 140.7 (C), 126.2 (CH), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 112.4 (CH), 55.9 (CH_3), 42.3 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.5 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 223 (M^+ , 100), 100 (100), 72 (100).

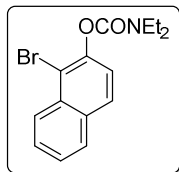


***O-o*-Tolyl *N,N*-diethylcarbamate (**1y**):** the reaction of *o*-cresol (2.16 g, 20 mmol) following the general procedure I yielded **1u** as a yellowish liquid (87% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25–7.19 (m, 2H), 7.16–7.09 (m, 2H), 3.54–3.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.33–1.24 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.0 (C), 150.1 (C), 131.0 (CH), 130.5 (C), 126.8 (CH), 125.4 (CH), 122.3 (CH), 42.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 16.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.5 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 207 (M^+ , 43), 100 (100), 72 (100).



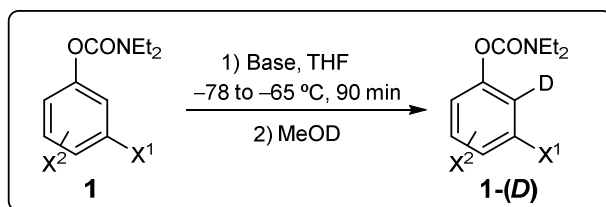
O-1-Bromonaphthalen-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (1 ϵ): the reaction of 1-Bromo-2-naphthol (4.4614 g, 20 mmol) in THF (10 mL), NaOH (2 g, 50 mmol) and diethylcarbamic chloride (2.54 mL, 20 mmol) following the general procedure I yielded the pure product as a white solid (72% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 2H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.65–3.44 (m, 4H), 1.43–1.27 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.3 (C), 147.1 (C), 132.8 (C), 132.2 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 122.7 (CH), 115.3 (C), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.5 (CH_3).

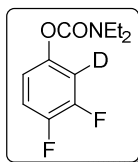
EI-LRMS (IE), m/z (%): 323 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 321 (M^+ , 4), 242 (100), 100 (99), 72 (70).

1.2. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-DEUTERIOARYL- *N,N*-DIETHYL CARBAMATE DERIVATIVES 1-(*D*)



General procedure II: A solution of the corresponding starting carbamate **1** (0.5 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 0.55 mmol) or LDA (0.6 mmol). The reaction mixture was allowed to reach to -65 °C for 5 min and stirred at this temperature for 90 min. Then, MeOD (2 drops) was added and the resulting solution was allowed to stir for 15 min at -65 °C. The reaction mixture was quenched with HCl (1 M) and the solution was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL), and the combined

organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue wasn't purified by column chromatography, affording crude *O*-2-deuterio-3,4-dihalophenyl *N,N*-diethylcarbamates **1-(D)** with >95% deuteration, unless otherwise established.



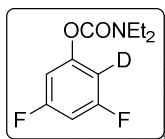
***O*-2-Deuterio-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e-(D)**):** the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a yellow liquid (86% yield). $R_f = 0.38$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–D signal was not observed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.12–7.04 (m, 1H), 6.89–6.82 (m, 1H), 3.47–3.35 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.0 (d, $J = 243.6$ Hz, C), 152.7 (C), 151.1 (d, $J = 243.4$ Hz, C), 139.3 (d, $J = 14.1$ Hz, C), 116.6 (dd, $J = 21.2, 9.6$ Hz, CH), 112.5 (dd, $J = 23.7, 7.1$ Hz, CH), 111.8 (m, CD), 42.6 (CH_2), 42.1 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M^+ , 2), 100 (100), 72 (56), 44 (15).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DF}_2\text{NO}_2$ [M] $^+$: 230.0977; found: 230.0985.



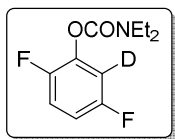
***O*-2-Deuterio-3,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1f-(D)**):** the reaction of *O*-3,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1f**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a yellow liquid (88% yield). $R_f = 0.26$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–D signal was not observed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.74–6.70 (m, 1H), 6.69–6.62 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 4H), 1.26–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.5 (d, $J = 247.7$ Hz, C), 163.3 (d, $J = 247.6$ Hz, C), 153.1 (C), 153.1 (d, $J = 9.0$ Hz, C), 105.9 (dd, $J = 24.5, 3.8$ Hz, CH), 100.9 (t, $J = 25.5$ Hz, CH), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M^+ , 4), 131 (18), 100 (100), 72 (56).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DF}_2\text{NO}_2$ [M] $^+$: 230.0977; found: 230.0978.



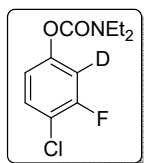
***O*-2-Deuterio-3,6-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1g-(D)**):** the reaction of *O*-2,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1g**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a yellowish liquid (76% yield). $R_f = 0.34$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.07 (tt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.1, 7.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.47–3.34 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.1 (d, $J = 240.2$ Hz, C), 152.8 (d, $J = 4.8$ Hz, C), 152.7 (C), 151.1 (d, $J = 236.6$ Hz, C), 116.7 (dd, $J = 21.2, 9.7$ Hz, CH), 112.6 (dd, $J = 23.6, 7.2$ Hz, CH), 112.3–111.6 (m, CD), 42.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M^+ , 5), 131 (20), 100 (100), 72 (70).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}DF_2NO_2$ [M] $^+$: 230.0977; found: 230.0973.



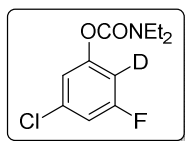
O-4-Chloro-2-deuterio-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1h-(D)): the reaction of *O*-4-chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a colourless liquid (84% yield). $R_f = 0.30$ (hexane/EtOAc = 7/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.38–7.31 (m, 1H), 6.91–6.86 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.2 (d, $J = 249.4$ Hz, C), 153.7 (C), 151.1 (d, $J = 9.7$ Hz, C), 130.5 (CH), 118.6 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 117.4 (d, $J = 17.5$ Hz, C), 111.3 (m, CD), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 248 ($M^+ + 2$, 1), 246 (M^+ , 1), 100 (100), 72 (51).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}DCIFNO_2$ [M] $^+$: 246.0682; found: 246.0677.



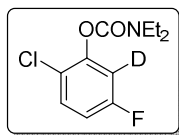
O-3-Chloro-6-deuterio-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1i-(D)): the reaction of *O*-3-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1i**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a colourless liquid (86% yield). $R_f = 0.45$ (hexane/EtOAc = 7/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.97 (dd, $J = 1.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.95–6.91 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 4H), 1.26–1.17 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 162.5 (d, $J = 249.5$ Hz, C), 153.1 (C), 152.6 (d, $J = 12.6$ Hz, C), 134.9 (d, $J = 12.7$ Hz, C), 118.39 (d, $J = 3.6$ Hz, CH), 113.05 (d, $J = 24.8$ Hz, CH), 108.7–107.0 (m, CD), 42.5 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 248 ($M^+ + 2$, 1), 246 (M^+ , 1), 131 (20), 100 (100), 72 (70).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}DCIFNO_2$ [M] $^+$: 246.0682; found: 246.0682.



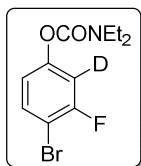
O-2-Chloro-6-deuterio-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1j-(D)): the reaction of *O*-2-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**j**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a red liquid (92% yield). $R_f = 0.40$ (hexane/EtOAc = 7/1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.35 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.50–3.35 (m, 4H), 1.31–1.17 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 161.1 (d, $J = 247.6$ Hz, C), 152.6 (C), 148.3 (d, $J = 11.4$ Hz, C), 130.6 (d, $J = 9.4$ Hz, CH), 122.5 (d, $J = 3.8$ Hz, C), 113.4 (d, $J = 22.7$ Hz, CH), 112.4–110.9 (m, CD), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 248 ($M^+ + 2$, 1), 246 (M^+ , 1), 211 (17), 100 (100), 72 (81).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}DCIFNO_2$ [M] $^+$: 246.0682; found: 246.0685.



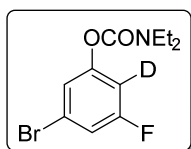
O-4-Bromo-2-deuterio-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1k-D): the reaction of *O*-4-bromo-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1k**) (145.1 mg, 0.5 mmol) with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a yellowish liquid (95% yield, 82% D incorporation). $R_f = 0.33$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55–7.50 (m, 1H), 6.90–6.86 (m, 1H), 3.47–3.37 (m, 4H), 1.29–1.20 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.9 (d, $J = 246.0$ Hz, C), 153.3 (C), 151.6 (d, $J = 10.1$ Hz, C), 133.2 (CH), 119.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 111.1–110.6 (m, CD), 104.7 (d, $J = 21.2$ Hz, C), 42.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 292 ($\text{M}^+ + 2$, 5), 290 (M^+ , 5), 100 (100), 72 (47)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DBrFNO}_2$ [M] $^+$: 290.0176; found: 290.0186.



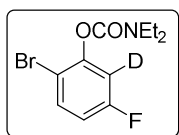
O-3-Bromo-2-deuterio-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1l-D): the reaction of *O*-4-bromo-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1l**) (145.1 mg, 0.5 mmol) with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a yellowish liquid (89% yield, 87% D incorporation). $R_f = 0.34$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14–7.06 (m, 1H), 6.93–6.85 (m, 1H), 3.46–3.33 (m, 4H), 1.28–1.16 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.8 (C), 160.2 (d, $J = 242.4$ Hz, C), 159.6 (C), 121.8 (d, $J = 3.6$ Hz, CH), 116.5 (d, $J = 24.6$ Hz, CH), 109.6 (d, $J = 24.3$ Hz, C), 43.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 14.8 (CH_3), 13.8 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 292 ($\text{M}^+ + 2$, 6), 290 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (68)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DBrFNO}_2$ [M] $^+$: 290.0176; found: 290.0180.



O-2-Bromo-6-deuterio-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1m-D): the reaction of *O*-2-bromo-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1m**) (145.1 mg, 0.5 mmol), with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a yellow liquid (88% yield, 72% D incorporation). $R_f = 0.38$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–

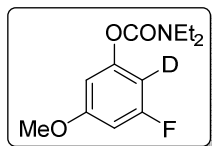
D signal was not observed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53–7.48 (m, 1H), 6.86–6.79 (m, 1H), 3.52–3.35 (m, 4H), 1.32–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.1 (d, $J = 248.0$ Hz, C), 152.7 (C), 149.8 (d, $J = 11.3$ Hz, C), 133.4 (d, $J = 9.2$ Hz, CH), 113.8 (d, $J = 22.4$ Hz, CH), 111.0 (d, $J = 2.0$ Hz, C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 292 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 290 (M^+ , 4), 100 (100), 72 (63).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DBrFNO}_2$ [M] $^+$: 290.0176; found: 290.0175.



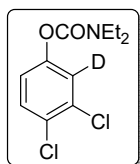
O-3-Fluoro-5-methoxy-2-deuteriophenyl *N,N*-diethyl carbamate (1n-(D)): the reaction of *O*-3-fluoro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1n**) (120.6 mg, 0.5 mmol) with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a yellowish liquid (95% yield). $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, $J = 2.3$ Hz, 3H), 3.51 (dt, $J = 11.9, 5.9$ Hz, 3H), 3.55–3.36 (m, 4H), 1.34–1.30 (m, 3H), 1.25–1.20 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.8 (d, $J = 243.1$ Hz, C), 161.6 (d, $J = 13.1$ Hz, C), 153.6 (d, $J = 7.5$ Hz, C), 152.8 (C), 105.7 (d, $J = 3.1$ Hz, C), 100.0 (CH), 99.6 (CH), 56.1 (CH_3), 42.6 (CH_2), 42.4 (CH_2), 14.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 242 (M^+ , 21), 211 (50), 170 (100), 72 (29).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DFNO}_2$ [M] $^+$: 242.1177; found: 242.1171.



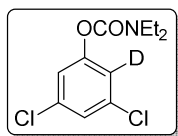
O-3,4-Dichloro-2-deuteriophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1o-(D)): the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a red liquid (80% yield). $R_f = 0.32$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.41–7.38 (m, 1H), 7.01–6.99 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.4 (C), 150.3 (C), 132.5 (C), 130.4 (CH), 128.8 (C), 123.8 (t, $J = 26.2$ Hz, CD), 121.5 (CH), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 266 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 264 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 262 (M^+ , 4), 100 (100), 72 (45).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DCl}_2\text{NO}_2$ [M] $^+$: 262.0386; found: 262.0381.



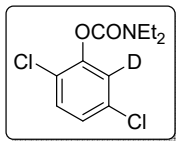
O-3,5-Dichloro-deuteriophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1p-(D)): the reaction of *O*-3,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1p**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a yellow solid (91% yield). $R_f = 0.38$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.43–3.33 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.0 (C), 152.1 (C), 134.75 (C), 134.7 (C), 125.3 (CH), 120.9 (CH), 120.3 (t, $J = 25.9$ Hz, CD), 42.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 266 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 264 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 262 (M^+ , 2), 100 (100), 72 (49).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DCl}_2\text{NO}_2$ [M] $^+$: 262.0386; found: 262.0387.



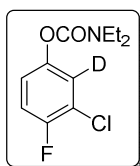
***O*-2,5-Dichloro-6-deuteriophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1q-*D*):** the reaction of *O*-2,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1q**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a colourless oil (88% yield). $R_f = 0.41$ (hexane/EtOAc = 7/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34–7.31 (m, 1H), 7.14–7.11 (m, 1H), 3.50–3.35 (m, 4H), 1.31–1.18 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.0 (C), 148.4 (C), 132.9 (C), 130.8 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (t, $J = 21.7$ Hz, CD), 124.9 (C), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 266 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 264 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 262 (M^+ , 1), 100 (100), 72 (55).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DCl}_2\text{NO}_2$ [M] $^+$: 262.0386; found: 262.0381.



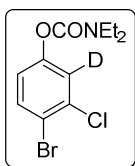
***O*-3-Chloro-2-deuterio-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1r-*D*):** the reaction of *O*-3-chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1r**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure II, yielded the product as a red liquid (90% yield). $R_f = 0.31$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–D signal was not observed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.1 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.4–3.33 (m, 4H), 1.26–1.17 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.5 (d, $J = 245.8$ Hz, C), 153.7 (C), 147.3 (d, $J = 3.3$ Hz, C), 124.1 (CH), 121.6 (d, $J = 7.3$ Hz, C), 121.0 (t, $J = 19.5$ Hz, CD), 116.5 (d, $J = 22.8$ Hz, CH), 42.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 248 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 246 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (53).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DCIFNO}_2$ [M] $^+$: 246.0682; found: 246.0673.



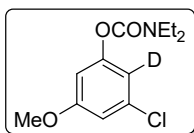
***O*-4-Bromo-3-chloro-2-deuteriophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1s-*D*):** the reaction of *O*-4-bromo-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1s**) (145.1 mg, 0.5 mmol) with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a colourless oil (92% yield, 81% D incorporation). $R_f = 0.33$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–D signal was not observed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.43–3.33 (m, 4H), 1.25–1.16 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.3 (C), 151.0 (C), 133.7 (CH), 124.1 (C), 121.8 (CH), 118.3 (C), 42.5 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 308 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 306 (M^+ , 4), 100 (100), 72 (43).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DBrFNO}_2$ [M] $^+$: 305.9881; found: 305.9876.



***O*-3-Chloro-5-methoxy-2-deuteriophenyl *N,N*-diethyl carbamate (1t-*D*):** the reaction of *O*-3-chloro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1t**) (128.9 mg, 0.5 mmol) with LDA, following the general procedure II, yielded the product as a white solid (90% yield). $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 7/1). The C–D signal was not observed.

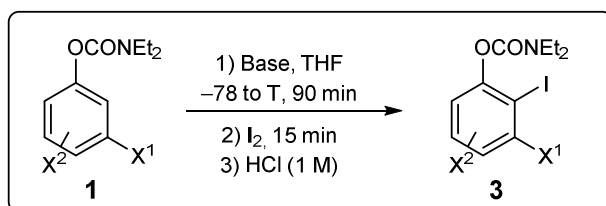
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44–3.32 (m, 4H), 1.25–1.16 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.63 (C), 153.65 (C), 152.64 (C), 134.66 (C), 111.60 (CH), 106.63 (CH), 55.67 (CH_3), 42.39 (CH_2), 42.00 (CH_2), 14.25 (CH_3), 13.37 (CH_3).

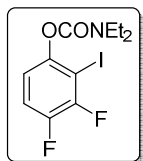
EI-LRMS m/z (%): 260 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 258 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (25).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DCINO}_3$ [M] $^+$: 258.7201; found: 258.7201.

1.3. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate Derivatives **3**



General procedure III: A solution of starting carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol) or LDA (1.2 equiv). The reaction mixture was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, iodine (140 mg, 1.1 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir for 30 min at -65 °C. The reaction mixture was quenched with HCl (1 M) and the solution was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1), affording the *O*-2-iodo-3,*n*-dihalophenyl *N,N*-diethylcarbamates **3** as white solids.



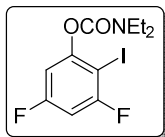
***O*-3,4-Difluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**3e**):** the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (229.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (83% yield); m.p = 188–190 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.93–6.78 (m, 1H), 6.78–6.70 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.8 (dd, $J = 249.0, 14.3$ Hz, C), 162.8 (dd, $J = 245.9, 14.6$ Hz, C), 154.1 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, C), 152.6 (C), 107.6 (dd, $J = 25.1, 3.8$ Hz, CH), 101.2 (dd, $J = 32.2, 5.8$ Hz, CH), 73.8 (dd, $J = 27.7, 4.9$ Hz, C), 42.4 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 355 (M^+ , 2), 100 (100), 72 (41).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{INO}_2$ [M] $^+$ 354.9881; found 354.9880.



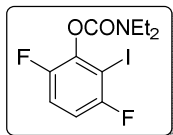
***O*-3,5-Difluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (3f):** the reaction of *O*-3,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1f**) (229.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (75% yield); m.p = 42–44 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22–7.12 (m, 1H), 6.96 (ddd, $J = 9.1, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.8 (C), 150.8 (d, $J = 246.5$ Hz, C), 150.6 (d, $J = 243.8$ Hz, C), 145.8 (d, $J = 15.0$ Hz, C), 118.5 (dd, $J = 6.3, 3.7$ Hz, CH), 117.2 (dd, $J = 3.5, 3.7$ Hz, CH), 81.6 (d, $J = 23.6$ Hz, C), 42.6 (CH_2), 42.20 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 355 (M^+ , 6), 256 (16), 100 (100), 72 (49).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{INO}_2$ [M] $^+$ 354.9881; found 354.9879.



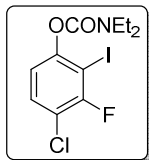
***O*-3,6-Difluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (3g):** the reaction of *O*-2,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1g**) (229.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (70% yield); m.p = 67–69 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.17–7.09 (m, 1H), 6.97–6.88 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.3 (d, $J = 243.1$ Hz, C), 152.9 (d, $J = 15.1$ Hz, C), 151.6 (C), 151.3 (d, $J = 244.9$ Hz, C), 116.6 (dd, $J = 21.6, 8.9$ Hz, CH), 112.4 (dd, $J = 26.4, 7.5$ Hz, CH), 81.9 (d, $J = 28.9$ Hz, C), 42.8 (CH_2), 42.4 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 355 (M^+ , 6), 256 (13), 100 (100), 72 (45).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{INO}_2$ [M] $^+$ 354.9881; found 354.9866.



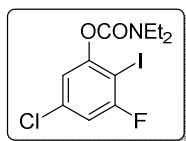
***O*-4-Chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (3h):** the reaction of *O*-4-chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (245.6 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (78% yield); m.p = 70–72 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.9 (d, $J = 246.4$ Hz, C), 152.5 (C), 151.9 (d, $J = 3.6$ Hz, C), 130.3 (CH), 119.4 (d, $J = 3.8$ Hz, CH), 117.6 (d, $J = 20.6$ Hz, C), 81.1 (d, $J = 26.9$ Hz, C), 42.6 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 373 ($M^+ + 2$, 1), 371 (M^+ , 2), 244 (17), 100 (100), 72 (58).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}ClFINO_2$ [M] $^+$ 370.9585; found 370.9595.



***O*-5-Chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**3i**):**

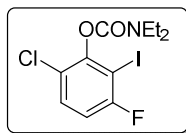
the reaction of *O*-3-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1i**) (245.6 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (84% yield). R_f = 0.45 (hexane/EtOAc = 7/1); m.p = 66–68 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.08–7.06 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 162.1 (d, J = 247.7 Hz, C), 153.4 (d, J = 5.9 Hz, C), 152.0 (C), 135.1 (d, J = 12.3 Hz, C), 119.6 (d, J = 3.5 Hz, CH), 113.1 (d, J = 27.7 Hz, CH), 78.0 (d, J = 27.4 Hz, C), 42.4 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 373 ($M^+ + 2$, 1), 371 (M^+ , 2), 244 (12), 100 (100), 72 (42).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}ClFINO_2$ [M] $^+$ 371.9664; found 371.9668.



***O*-6-Chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1j-D**):**

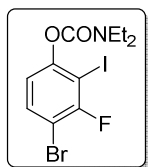
the reaction of *O*-2-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1j**) (245.6 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (86% yield); m.p = 69–71 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.41–7.36 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 1H), 3.58–3.37 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 161.2 (d, J = 246.4 Hz, C), 151.3 (C), 149.5 (d, J = 4.9 Hz, C), 130.3 (d, J = 8.8 Hz, CH), 123.7 (d, J = 4.0 Hz, C), 113.3 (d, J = 25.4 Hz, CH), 82.4 (d, J = 28.1 Hz, C), 42.8 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 373 ($M^+ + 2$, 1), 371 (M^+ , 2), 100 (100), 72 (36).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}ClFINO_2$ [M] $^+$ 370.9585; found 370.9599.



***O*-4-Bromo-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1k**):**

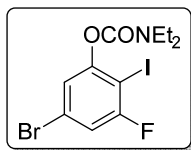
the reaction of *O*-4-bromo-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1k**) (290.2 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (88% yield); m.p = 74–76 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.53 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.5 (d, J = 244.6 Hz, C), 152.6 (d, J = 3.5 Hz, C), 152.3 (C), 133.0 (CH), 119.8 (d, J = 3.6 Hz, CH), 104.6 (d, J = 24.1 Hz, C), 80.9 (d, J = 28.4 Hz, C), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 417 ($M^+ + 2$, 3), 415 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (32).

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{12}BrFINO_2$ [M] $^+$ 414.9080; found 414.9082.



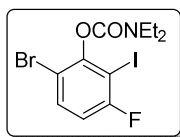
O-3-Bromo- 5-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1l): the reaction of *O*-4-bromo-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1l**) (290.20 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (83% yield); m.p = 75–77 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.4 (d, *J* = 248.9 Hz, C), 153.7 (d, *J* = 5.5 Hz, C), 152.2 (C), 122.7 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 122.4 (d, *J* = 11.4 Hz, C), 116.2 (d, *J* = 27.4 Hz, CH), 79.0 (d, *J* = 27.3 Hz, C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 417 (M⁺+2, 2), 415 (M⁺, 2), 290 (20), 288 (20), 100 (100), 72 (32).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₂BrFINO₂ [M]⁺ 414.9080; found 414.9080.



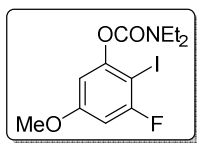
O-6-Bromo-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1m): the reaction of *O*-2-bromo-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1m**) (290.2 mg, 1 mmol), with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (84% yield); m.p = 75–77 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 3.57–3.37 (m, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.9 (d, *J* = 246.9 Hz, C), 151.2 (C), 150.7 (d, *J* = 4.9 Hz, C), 133.2 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 113.8 (d, *J* = 25.1 Hz, CH), 112.2 (d, *J* = 4.0 Hz, C), 82.4 (d, *J* = 27.6 Hz, C), 42.8 (CH₂), 42.40 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 417 (M⁺+2, 1), 415 (M⁺, 1), 336 (11), 100 (100), 72 (35).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₂BrFINO₂ [M]⁺ 414.9080; found 414.9070.



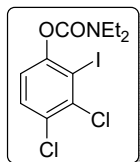
O-3-Fluoro-2-iodo-5-methoxyphenyl *N,N*-diethyl carbamate (1n): the reaction of *O*-3-fluoro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1n**) (241.2 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (76% yield); m.p = 70–72 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.64–6.61 (m, 1H), 6.55–6.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.7 (d, *J* = 243.2 Hz, C), 161.4 (d, *J* = 13.1 Hz, C), 153.4 (d, *J* = 7.5 Hz, C), 152.6 (C), 105.5 (d, *J* = 3.1 Hz, CH), 99.7 (d, *J* = 27.9 Hz, CH), 68.6 (d, *J* = 27.9 Hz, C), 55.9 (CH₃), 42.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 367 (M⁺, 14), 240 (35), 100 (100), 72 (37).

EI-HRMS calcd. for C₁₂H₁₅FINO₂ [M]⁺: 367.0081; found: 367.0078.



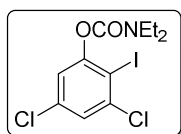
O-3,4-Dichloro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1o): the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1o) (262.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (78% yield); m.p = 66–68 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.6 (C), 152.1 (C), 137.6 (C), 130.2 (CH), 129.1 (C), 122.1 (CH), 98.2 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 391 (M⁺+4, 1), 389 (M⁺+2, 2), 387 (M⁺, 3), 100 (100), 72 (37).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₂Cl₂INO₂ [M]⁺ 386.9290; found 386.9290.



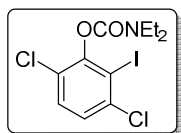
O-3,5-Dichloro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1p): the reaction of *O*-3,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1p) (262.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a yellow solid (87% yield); m.p = 59–61 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.9 (C), 152.4 (C), 140.2 (C), 135.2 (C), 126.3 (CH), 122.2 (CH), 94.9 (C), 42.7 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.6 (CH₃), 13.5 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 391 (M⁺+4, 1), 389 (M⁺+2, 5), 387 (M⁺, 7), 100 (100), 72 (35).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₂Cl₂INO₂ [M]⁺ 386.9290; found 386.9280..



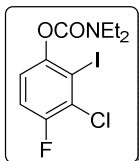
O-3,6-Dichloro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1q): the reaction of *O*-2,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1q) (262.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a colourless oil (83% yield) ; m.p = 76–78 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): .35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.59–3.37 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151.3 (C), 149.9 (C), 138.1 (C), 130.2 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (C), 99.1 (C), 42.8 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 391 (M⁺+4, 1), 389 (M⁺+2, 1), 387 (M⁺, 1), 100 (100), 72 (36).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₂Cl₂INO₂ [M]⁺ 386.9290; found 386.9283.



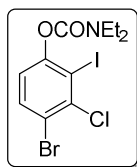
O-3-Chloro-4-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1r): the reaction of *O*-3-chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (1r) (245.6 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (83% yield); m.p = 78–80 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.20–7.14 (m, 1H), 7.11–7.06 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.9 (d, $J = 249.7$ Hz, C), 152.6 (C), 149.1 (d, $J = 3.4$ Hz, C), 126.5 (d, $J = 19.7$ Hz, C), 121.9 (d, $J = 7.6$ Hz, CH), 116.0 (d, $J = 23.3$ Hz, CH), 98.0 (C), 42.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 373 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 371 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (36).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFINO}_2$ [M] $^+$ 370.9585; found 370.9584.



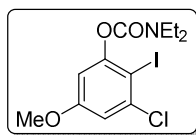
***O*-4-Bromo-3-chloro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1s**):** the reaction of *O*-4-bromo-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1s**) (290.2 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a white solid (88% yield); m.p = 68–70 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (d, $J = 8.7$, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$, 1H), 3.56–3.36 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.6 (C), 152.4 (C), 139.4 (C), 133.4 (CH), 122.6 (CH), 118.0 (C), 97.9 (C), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.5 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 435 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 433 ($\text{M}^+ + 2$, 3), 431 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (28).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClINO}_2$ [M] $^+$ 430.8785; found 430.8776.



***O*-3-Chloro-2-iodo-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1t**):** the reaction of *O*-3-chloro-5-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1t**) (257.7 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure III, yielded the product as a colourless oil (89% yield); m.p = 72–74 °C.

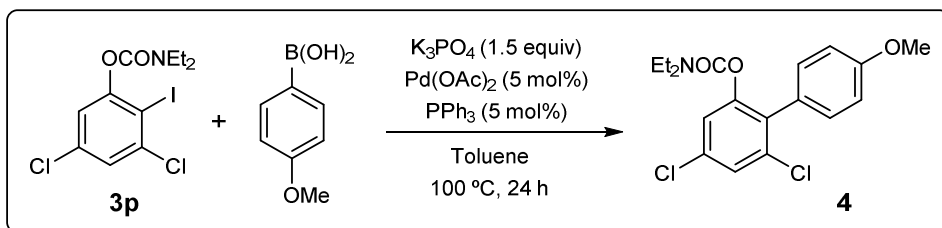
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.94–6.92 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.8$, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.4 (C), 153.6 (C), 152.4 (C), 139.2 (C), 112.5 (CH), 107.94 (CH), 85.2 (C), 55.6 (CH_3), 42.2 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.2 (CH_3).

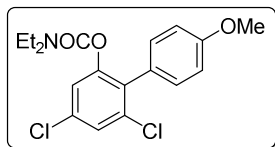
EI-LRMS m/z (%): 385 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 383 (M^+ , 5), 256 (52), 100 (100), 72 (43).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClINO}_3$ [M] $^+$: 382.9785; found: 382.9791.

1.4. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-4,6-DICHLORO-4'-METHOXY-[1,1'-BIPHENYL]-2-YL *N,N*-DIETHYL CARBAMATE **4**



General procedure IV: A solution of *O*-3,5-dichloro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**7c**) (194 mg, 0.5 mmol) in toluene (1 mL) under nitrogen, was mixed with (4-methoxyphenyl)boronic acid (152 mg, 1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (2.25 mg, 0.01 mmol), PPh₃ (5.25 mg, 0.02 mmol) and K₃PO₄ (212 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 100 °C overnight. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) affording the *O*-4,6-dichloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl *N,N*-diethylcarbamate **4**.



***O*-4,6-Dichloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (**4**):** following the general procedure IV, yielded the product as a yellow oil (77% yield); R_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 10:1).

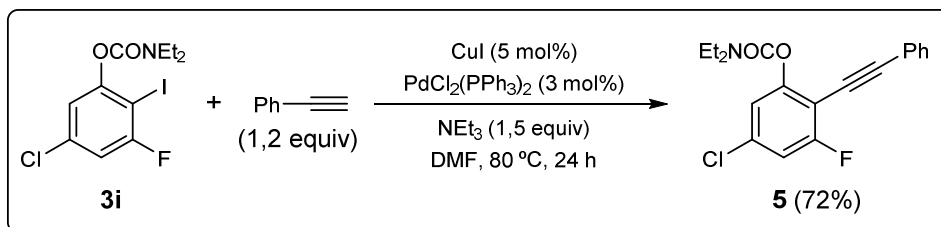
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34–7.34 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.4 (C), 153.2 (C), 150.7 (C), 135.1 (C), 133.3 (C), 133.2 (C), 131.1 (2 × CH), 126.6 (CH), 126.3 (C), 122.5 (CH), 113.6 (2 × CH), 55.4 (CH₃), 42.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 371 (M⁺+4, 4), 369 (M⁺+2, 16), 367 (M⁺, 24), 100 (100), 72 (128).

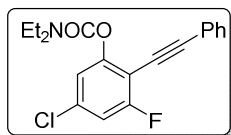
EI-HRMS calcd. for C₁₈H₁₉Cl₂NO₃ [M]⁺ 367.0742; found 367.0734.

1.5. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-5-CHLORO-3-FLUORO-2-(PHENYLETHYNYL)PHENYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATE **5**



General procedure V: A solution of *O*-5-chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**3i**) (186 mg, 0.5 mmol) in DMF (3 mL) under nitrogen, was mixed with Et₂NH₂ (55 mg, 0.75 mmol), phenylacetylene (62 mg, 0.6 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10.5 mg, 0.015 mmol) and CuI (2.9 mg, 0.015 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 48 h. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column

chromatography (hexane/EtOAc = 10:1), affording the *O*-5-chloro-3-fluoro-2-(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate **5**.



***O*-5-chloro-3-fluoro-2-(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (**5**):** following the general procedure V, yielded the product as a brown oil (72% yield); $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc = 10:1).

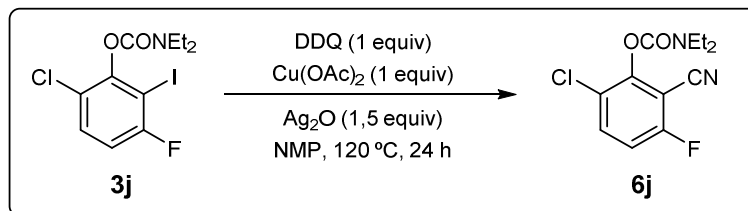
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51–7.48 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 3H), 7.14–7.13 (m, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 3.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.6 (d, $J = 254.6$ Hz, C), 153.4 (d, $J = 5.6$ Hz, C), 152.7 (C), 134.5 (d, $J = 12.6$ Hz, C), 131.6 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 122.7 (C), 119.5 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 113.4 (d, $J = 24.7$ Hz, CH), 106.4 (d, $J = 18.1$ Hz, C), 99.3 (d, $J = 3.5$ Hz, C), 42.63 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3)

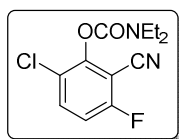
EI-LRMS m/z (%): 347 ($\text{M}^+ + 2$, 7), 345 (M^+ , 22), 181 (19), 100 (100), 72 (38).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_2$ [M] $^+$ 345.0932; found 345.0936..

1.6. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-6-CHLORO-2-CYANO-3-FLUOROPHENYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATE **6**



General procedure VI: A solution of *O*-6-chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**6f**) (186 mg, 0.5 mmol) in NMP (3 mL) under air, was mixed with DDQ (113 mg, 0.5 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (91 mg, 0.05 mmol) and Ag_2O (174 mg, 0.75 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 48 h. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1), affording the *O*-6-Chloro-2-cyano-3-fluorophenyl *N,N*-Diethylcarbamate **6**.



***O*-6-Chloro-2-cyano-3-fluorophenyl *N,N*-Diethylcarbamate (**6**):** following the general procedure VI, yielded the product as a white solid (70% yield); m.p = 76–78 °C.

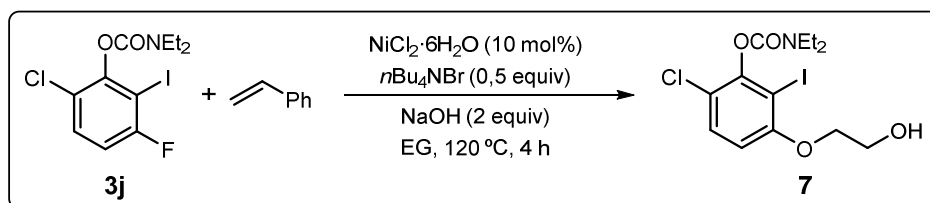
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): .62 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.1, 7.9 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.2 (d, J = 261.0 Hz, C), 151.5 (C), 150.9 (d, J = 3.7 Hz, C), 135.4 (d, J = 9.3 Hz, CH), 125.2 (d, J = 4.2 Hz, C), 114.5 (d, J = 20.9 Hz, CH), 110.3 (C), 100.6 (d, J = 18.0 Hz, C), 42.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.9 (CH₃).

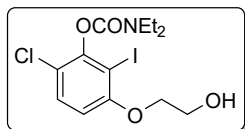
EI-LRMS m/z (%): 272 (M⁺+2, 1), 270 (M⁺, 1), 171 (13), 100 (100), 72 (44).

EI-HRMS calcd. for C₁₂H₁₂ClFN₂O₂ [M]⁺ 270.0571; found 270.0573 .

1.7. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-6-CHLORO-3-(2-HYDROXYETHOXY)-2-IODOPHENYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATE **7**



General procedure VII: A solution of *O*-6-chloro-3-fluoro-2-iodophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**3j**) (186 mg, 0.5 mmol) in ethylene glycol (3 mL) was mixed with NiCl₂·6H₂O (11.8 mg, 0.05 mmol), *n*Bu₄NBr (80.6 mg, 0.25 mmol), and NaOH (40.0 mg, 1 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 4 h. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1), affording the *O*-6-chloro-3-(2-hydroxyethoxy)-2-iodophenyl *N,N*-diethyl carbamate **7**.



***O*-6-chloro-3-(2-hydroxyethoxy)-2-iodophenyl *N,N*-diethyl carbamate (**7**):** following the general procedure VII, yielded the product as a yellowish oil (42% yield); R_f = 0.14 (hexane/EtOAc = 10:1).

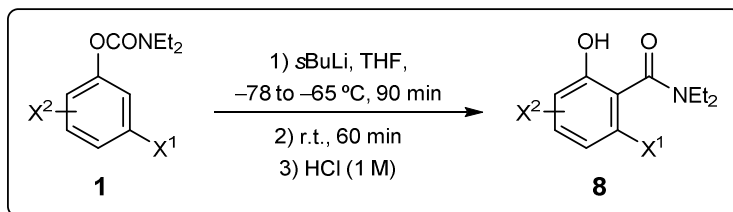
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.95–3.90 (m, 2H), 3.59–3.35 (m, 4H), 1.36–1.31 (m, 3H), 1.23–1.19 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.3 (C), 151.7 (C), 149.2 (C), 129.9 (CH), 120.5 (C), 110.2 (CH), 86.8 (C), 71.3 (CH₂), 61.1 (CH₂), 42.7 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.4 (CH₃).

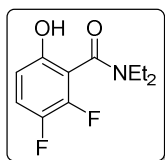
EI-LRMS m/z (%): 414 (M⁺+2, 8), 3412 (M⁺, 24), 367 (62), 100 (100), 72 (40).

EI-HRMS could not be recorded.

1.8. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF 2-HYDROXYBENZAMIDE DERIVATIVES **8**



General procedure VIII: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with $s\text{BuLi}$ (0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 0.55 mmol). The resulting solution was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. The mixture was allowed to warm slowly to room temperature and then stirred for 60 min. The reaction mixture was quenched with HCl (1 M) solution, the acidic aqueous solution was then extracted with EtOAc (3×10 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc, 1:1) affording the salicylamides **8**. Characterization and spectral data for **8a** and **8b** has been reported by Snieckus and co-workers.¹⁹³



***N,N*-Diethyl-2,3-difluoro-6-hydroxybenzamide (**8e**):** the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with $s\text{BuLi}$, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (81% yield); m.p = 172 – 174 °C.

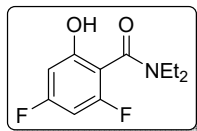
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.72 (br s, 1H), 6.64 (td, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.42–3.36(m, 2H), 3.11–3.06 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 162.4 (dd, $J = 244.6, 16.4$ Hz, C), 162.2 (dd, $J = 3.2, 1.1$ Hz, C), 159.1 (dd, $J = 242.8, 16.4$ Hz, C), 156.0 (dd, $J = 13.8, 11.3$ Hz, C), 110.5 (dd, $J = 22.3, 3.9$ Hz, C), 99.1 (dd, $J = 24.7, 7.8$ Hz, CH), 94.7 (dd, $J = 8.1, 3.7$ Hz, CH), 42.5 (CH_2), 38.7 (CH_2), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 229 (M^+ , 24), 157 (100), 101 (24), 58 (55).

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ [$\text{M}]^+$ 229.0914; found 229.0909.

¹⁹³ See reference 25.



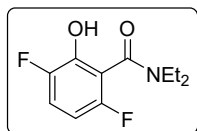
***N,N*-Diethyl-2,4-difluoro-6-hydroxybenzamide (8f)**: the reaction of *O*-2,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1f**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (88% yield); m.p = 168–170 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.16 (br s, 1H), 7.21 (dt, *J* = 18.8, 9.4 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 9.1, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.6 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, C), 150.3 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, C), 145.9 (dd, *J* = 243.5, 14.7 Hz, C), 142.9 (dd, *J* = 236.7, 12.9 Hz, C), 117.0 (d, *J* = 18.1 Hz, CH), 115.2 (dd, *J* = 18.0, 3.1 Hz, C), 111.2 (dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, C), 42.5 (CH₂), 38.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 229 (M⁺, 60), 210 (37), 157 (100), 58 (73).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃F₂NO₂ [M]⁺ 229.0914; found 229.0921.



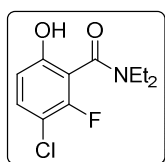
***N,N*-diethyl-3,6-difluoro-2-hydroxybenzamide (8g)**: the reaction of *O*-2,6-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1g**) (114.6 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (81% yield); m.p = 153–155 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.44 (br s, 1H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.74–6.67 (m, 1H), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 61.7 (s, C), 154.2 (d, *J* = 239.0, C), 148.0 (d, *J* = 236.2, C), 141.9 (dd, *J* = 17.6, 9.1 Hz, C), 116.6 (d, *J* = 2.5, 2.4 Hz, C), 116.0 (dd, *J* = 21.2, 10.5 Hz, CH), 105.8 (dd, *J* = 24.4, 7.0 Hz, CH), 42.5 (CH₂), 38.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 229 (M⁺, 31), 210 (21), 157 (100), 58 (58).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃F₂NO₂ [M]⁺ 229.0914; found 229.0917.



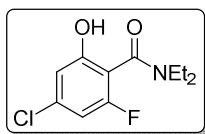
3-Chloro-*N,N*-diethyl-2-fluoro-6-hydroxybenzamide (8h): the reaction of *O*-4-chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (85% yield); m.p = 122–124 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.49 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 6.74–6.71 (m, 1H), 3.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.7 (C), 153.8 (d, *J* = 7.7 Hz, C), 153.6 (d, *J* = 244.0 Hz, C), 130.2 (CH), 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz, C), 112.8 (d, *J* = 3.0 Hz, CH), 109.0 (d, *J* = 18.2 Hz, C), 42.4 (CH₂), 38.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 247 (M⁺+2, 5), 245 (M⁺, 18), 210 (40), 173 (100), 58 (65).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃ClFNO₂ [M]⁺ 245.0619; found 245.0610.



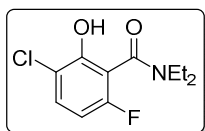
4-Chloro-*N,N*-diethyl-2-fluoro-6-hydroxybenzamide (8i): the reaction of *O*-3-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1i**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (87% yield); m.p = 120–122 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.72 (br s, 1H), 6.89 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.74–6.73 (m, 1H), 3.43–3.37 (m, 2H), 3.09 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162.0 (C), 158.8 (d, $J = 244.7$ Hz, C), 155.7 (d, $J = 10.2$ Hz, C), 133.7 (d, $J = 14.2$ Hz, C), 113.0 (d, $J = 22.0$ Hz, C), 111.9 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 106.8 (d, $J = 26.0$ Hz, CH), 42.5 (CH₂), 38.8 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 247 (M⁺+2, 6), 245 (M⁺, 21), 210 (41), 173 (100), 58 (76).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃ClFNO₂ [M]⁺ 245.0619; found: 245.0624.



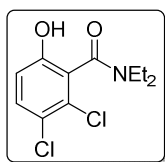
3-Chloro-*N,N*-diethyl-6-fluoro-2-hydroxybenzamide (8j): the reaction of *O*-2-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1j**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (86% yield); m.p = 123–125 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.21 (br s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 6.82–6.77 (m, 1H), 3.44–3.39 (m, 2H), 3.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162.5 (C), 157.8 (d, $J = 243.0$ Hz, C), 150.6 (d, $J = 8.7$ Hz, C), 130.6 (d, $J = 10.3$ Hz, CH), 117.3 (C), 117.1 (d, $J = 23.3$ Hz, C), 108.3 (d, $J = 23.3$ Hz, CH), 42.6 (CH₂), 38.7 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.7 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 247 (M⁺+2, 10), 245 (M⁺, 31), 175 (33), 173 (100), 58 (74).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃ClFNO₂ [M]⁺ 245.0619; found 245.0619.



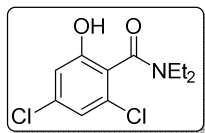
2,3-Dichloro-*N,N*-diethyl-6-hydroxybenzamide (8o): the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (80% yield); m.p = 199–201 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.41 (br s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.55–3.27 (m, 2H), 3.10–3.01 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.7 (C), 153.4 (C), 130.2 (C), 128.0 (C), 126.3 (C), 121.1 (CH), 115.9 (CH), 42.2 (CH₂), 38.4 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.6 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 265 (M⁺+4, 1), 263 (M⁺+2, 17), 261 (M⁺, 29), 226 (80), 189 (100), 58 (42).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃Cl₂NO₂ [M]⁺ 261.0323; found 261.0324.



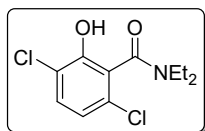
2,4-Dichloro-*N,N*-diethyl-6-hydroxybenzamide (8p): the reaction of *O*-3,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1p**) (131.5 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (79% yield); m.p = 155–157 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.71 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 3.09–3.00 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164.0 (C), 155.8 (C), 133.9 (C), 131.5 (C), 124.2 (C), 119.6 (CH), 114.8 (CH), 42.7 (CH₂), 38.9 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.0 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): (*M*⁺+4, 1), 263 (*M*⁺+2, 19), 261 (*M*⁺, 29), 226 (99), 191 (100), 58 (81).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃Cl₂NO₂ [*M*]⁺ 261.0323; found 261.0319.



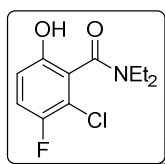
2,5-Dichloro-*N,N*-diethyl-6-hydroxybenzamide (8q): the reaction of *O*-2,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1q**) (131.5 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (76% yield); m.p = 154–156 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.00–6.97 (m, 1H), 3.58–3.29 (m, 2H), 3.07–3.01 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.5 (C), 149.9 (C), 130.1 (C), 128.7 (C), 127.2 (C), 121.3 (CH), 120.2 (CH), 42.3 (CH₂), 38.5 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.6 (CH₃).

EI-LRMS *m/z* (%): 265 (*M*⁺+4, 1), 263 (*M*⁺+2, 23), 261 (*M*⁺, 35), 226 (80), 189 (100), 58 (26).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃Cl₂NO₂ [*M*]⁺ 261.0323; found 261.0323.



2-Chloro-*N,N*-diethyl-3-fluoro-6-hydroxybenzamide (8r): the reaction of *O*-3-chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1r**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure VIII, yielded the product as a white solid (84% yield); m.p = 152–154 °C.

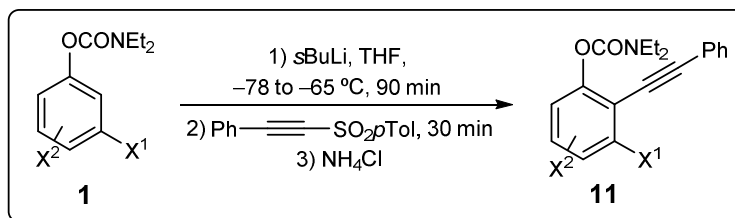
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 7.24–7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.56–3.46 (m, 2H), 3.11–3.02 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C), 150.8 (d, *J* = 237.9 Hz, C), 150.4 (d, *J* = 2.2 Hz, C), 125.5 (C), 116.8 (C), 116.4 (d, *J* = 22.3 Hz, CH), 115.2 (d, *J* = 6.8 Hz, CH), 42.4 (CH₂), 38.6 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃).

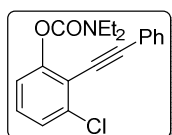
EI-LRMS *m/z* (%): 247 (*M*⁺+2, 13), 245 (*M*⁺, 40), 210 (82), 173 (84), 58 (100).

EI-HRMS calcd. for C₁₁H₁₃ClFNO₂ [*M*]⁺ 245.0619; found 245.0623.

1.9. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-(PHENYLETHYNYL)PHENYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATE DERIVATIVES **11**



General procedure IX: A solution of starting carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol). The reaction mixture was allowed to reach $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, 1-methyl-4-((phenylethynyl)sulfonyl)benzene (282 mg, 1.1 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir for 30 min at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl (aq) and the solution was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1), affording the *O*-3-halo-2-(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamates **11**.



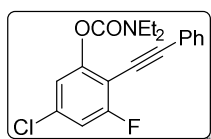
***O*-3-Chloro-2-(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**11b**):** the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227.7 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure IX, yielded the product as a yellow oil (87% yield); $R_f = 0.27$ (hexane/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60–7.53 (m, 2H), 7.46–7.28 (m, 5H), 7.23–7.16 (m, 1H), 3.59–3.40 (m, 4H), 1.35–1.19 (dt, $J = 35.9, 7.0\text{ Hz}$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.1 (C), 152.9 (C), 136.4 (C), 131.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 125.8 (CH), 122.6 (C), 120.9 (CH), 117.9 (C), 98.6 (C), 81.8 (C), 42.2 (CH_2), 41.9 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.1 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 329 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 327 (M^+ , 12), 100 (100), 72 (60).

EI-HRMS could not be recorded because the experimental work is unfinished.



***O*-5-chloro-3-fluoro-2-(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**11i**):** the reaction of *O*-3-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1i**) (245.7 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure IX, yielded the product as a yellow liquid (78% yield); $R_f = 0.31$ (hexane/EtOAc, 5:1).

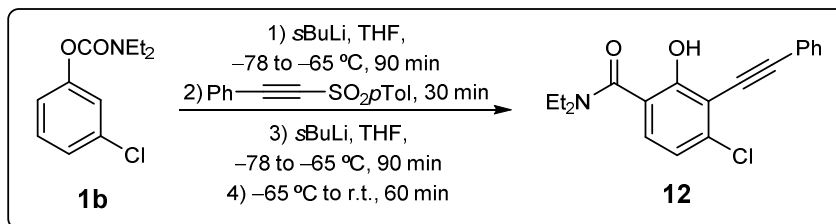
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51–7.48 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 3H), 7.14–7.13 (m, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.6 (d, J = 254.6 Hz, C), 153.4 (d, J = 5.6 Hz, C), 152.7 (C), 134.5 (d, J = 12.6 Hz, C), 131.6 (2 \times CH), 129.0 (CH), 128.4 (2 \times CH), 122.7 (C), 119.5 (d, J = 3.7 Hz, CH), 113.4 (d, J = 24.7 Hz, CH), 106.4 (d, J = 18.1 Hz, C), 99.3 (d, J = 3.5 Hz, C), 42.63 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃)

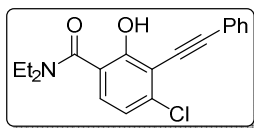
EI-LRMS m/z (%): 347 (M⁺+2, 5), 345 (M⁺, 15), 181 (30), 100 (100), 72 (45).

EI-HRMS calcd. for C₁₉H₁₇ClFNO₂ [M]⁺ 345.0932; found 345.0936..

1.10. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF 4-CHLORO-*N,N*-DIETHYL-2-HYDROXY-3-(PHENYLETHYNYL) BENZAMIDE **12**



General procedure X: A solution of starting carbamate **1b** (227.7 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol). The reaction mixture was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, 1-methyl-4-((phenylethynyl)sulfonyl)benzene (282 mg, 1.1 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir for 30 min at -65 °C. Then, was treated with *s*BuLi (0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 0.55 mmol). The resulting solution was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. The mixture was allowed to warm slowly to room temperature and then stirred for 60 min. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (aq) and the solution was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous Na₂S₂O₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1), affording the 4-chloro-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-3-(phenylethynyl)benzamide **12**.



4-Chloro-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-3-(phenylethynyl)benzamide (12): following the general procedure X, yielded the product as a white solid (87% yield); $R_f = 0.12$ (hexane/EtOAc, 5:1).

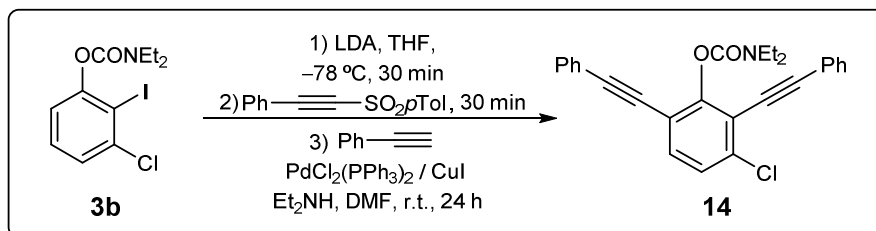
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 7.60 (tdd, $J = 5.3, 3.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28–1.20 (m, 4H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6 (C), 158.6 (C), 138.5 (C), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 (CH), 128.4 (C), 127.4 (CH), 122.8 (C), 119.8 (CH), 118.4 (C), 113.1 (C), 99.9 (C), 81.6 (C), 42.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 13.4 ($2 \times \text{CH}_3$).

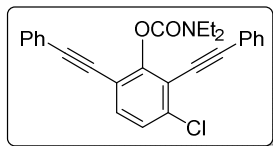
EI-LRMS m/z (%): 329 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 327 (M^+ , 3), 292 (32), 58 (100).

EI-HRMS could not be recorded because the experimental work is unfinished.

1.11. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-3-CHLORO-2,6-BIS(PHENYLETHYNYL)PHENYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATE 14



General procedure XI: A solution of starting carbamate **3b** (176.8 mg, 0.5 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of LDA (0.8 mmol). The reaction mixture was stirred at -65 °C for 30 min. Then, 1-methyl-4-((phenylethynyl)sulfonyl)benzene (141 mg, 0.55 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir for 30 min at -78 °C. Then, the resulting solution in DMF (3 mL) under nitrogen, was mixed with Et_2NH_2 (55 mg, 0.75 mmol), phenylacetylene (62 mg, 0.6 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10.5 mg, 0.015 mmol) and CuI (2.9 mg, 0.015 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 24 h. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1), affording the *O*-3-chloro-2,6-bis(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate **14**.



O-3-Chloro-2,6-bis(phenylethynyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (14): following the general procedure XI, yielded the product as a colorless oil (67% yield); $R_f = 0.17$ (hexane/EtOAc, 10:1).

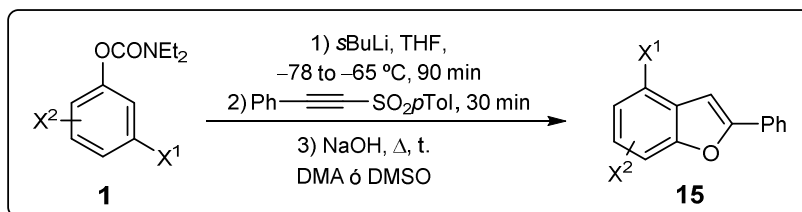
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59–7.49 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 7H), 3.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.0 (C), 152.7 (C), 136.6 (C), 132.1 (CH), 131.8 (2 \times CH), 131.7 (2 \times CH), 129.0 (CHs), 128.8 (CH), 128.5 (4 \times CH), 126.4 (CH), 123.0 (C), 122.9 (C), 119.6 (C), 117.5 (C), 99.3 (C), 94.8 (C), 83.7 (C), 81.6 (C), 42.7 (CH₂), 42.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.5 (CH₃).

EI-LRMS m/z (%): 429 ($\text{M}^+ + 2$, 2), 427 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (47).

EI-HRMS could not be recorded because the experimental work is unfinished.

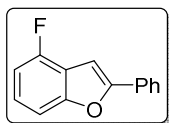
1.12. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF 2-PHENYLBENZOFURAN DERIVATIVES 15



General Procedure XII: A solution of starting carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol). The reaction mixture was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, 1-methyl-4-((phenylethynyl)sulfonyl)benzene (282 mg, 1.1 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir for 30 min at -65 °C. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the crude solution was treated with NaOH (2 mmol) in DMA or DMSO and. The resulting solution was warmed by conventional (**Method A**: DMSO, 140 °C) or microwave heating (**Method B**: DMA, 160 °C), and stirred at this temperature for *t*. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced

pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1), affording the 4-halo-2-phenylbenzofurans **15**.

Characterization data of **15f-k** could not be reported because the experimental work is unfinished. HRMS have not been reported either.

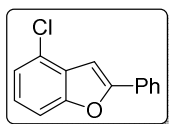


4-Fluoro-2-phenylbenzofuran (15a): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (46% yield); $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96–7.87 (m, 2H), 7.56–7.35 (m, 4H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.03–6.96 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.8 (d, $J = 9.8$ Hz, C), 156.1 (C), 156.0 (d, $J = 249.5$ Hz, C), 130.0 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2 \times CH), 125.1 (2 \times CH), 124.7 (d, $J = 7.6$ Hz, CH), 118.5 (d, $J = 22.0$ Hz, C), 108.6 (d, $J = 18.9$ Hz, CH), 107.5 (d, $J = 4.1$ Hz, CH), 97.4 (d, $J = 1.7$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z (%): 212 (M^+ , 60), 193 (100), 116 (42).

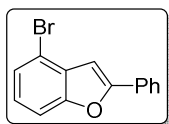


4-Chloro-2-phenylbenzofuran (15b): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227.7 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (53% yield); $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.51–7.37 (m, 4H), 7.27–7.17 (m, 4H), 7.12 (s, 1H).

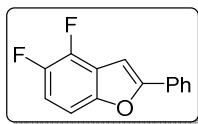
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.6 (C), 155.1 (C), 130.0 (C), 129.1 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (C), 125.9 (C), 125.2 (2 \times CH), 124.8 (CH), 123.0 (CH), 109.8 (CH), 99.9 (CH).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M^{+2} , 12), 228 (M^+ , 36), 193 (100), 116 (51).



4-Bromo-2-phenylbenzofuran (15c): the reaction of *O*-3-bromophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1c**) (272.1 mg, 1 mmol) with LDA, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (52% yield).

Characterization and spectral data for **15c** has been reported by R. Sanz.¹⁹⁴



4,5-Difluoro-2-phenylbenzofuran (15e): the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (229.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method B yielded the product as a white solid (48% yield); $R_f = 0.15$ (hexane/EtOAc,

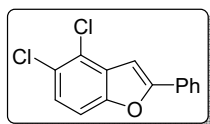
10:1).

¹⁹⁴ See reference 98.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91–7.79 (m, 2H), 7.51–7.36 (m, 3H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.15–7.02 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.6 (C), 151.7 (d, J = 7.9 Hz, C), 146.5 (dd, J = 238.8, 11.1 Hz, C), 142.8 (dd, J = 251.4, 15.3 Hz, C), 129.6 (C), 129.4 (CH), 129.0 (2 \times CH), 125.2 (2 \times CH), 120.0 (dd, J = 17.6, 2.4 Hz), 113.0 (d, J = 21.8 Hz, CH), 106.8 (dd, J = 7.4, 4.5 Hz, CH), 97.8 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, CH).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M⁺, 31), 193 (100), 116 (51).

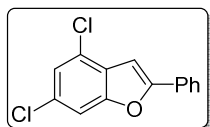


4,5-Dichloro-2-phenylbenzofuran (15o): the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (262.1 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (66% yield); R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90–7.79 (m, 2H), 7.52–7.32 (m, 5H), 7.09–7.05 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.7 (C), 153.0 (C), 130.2 (C), 129.5 (C), 129.4 (CH), 128.9 (2 \times CH), 126.7 (C), 125.4 (CH), 125.2 (2 \times CH), 123.7 (C), 110.5 (CH), 100.2 (CH).

EI-LRMS m/z (%): 265 (M⁺+4, 3), 263 (M⁺+2, 9), 261 (M⁺, 27), 211 (41), 193 (100).

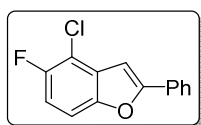


4,6-Dichloro-2-phenylbenzofuran (15p): the reaction of *O*-3,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1p**) (262.1 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (41% yield); R_f = 0.11 (hexane/EtOAc, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90–7.79 (m, 2H), 7.55–7.36 (m, 4H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.05 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.3 (C), 154.7 (C), 130.0 (C), 129.5 (C), 129.4 (CH), 129.0 (2 \times CH), 127.7 (C), 126.1 (C), 125.2 (2 \times CH), 123.5 (CH), 110.5 (CH), 99.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 265 (M⁺+4, 6), 263 (M⁺+2, 18), 261 (M⁺, 54), 211 (42), 193 (100).



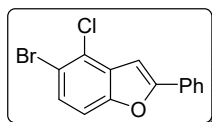
4-Chloro-5-fluoro-2-phenylbenzofuran (15r): the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1r**) (245.7 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (52% yield); R_f = 0.13 (hexane/EtOAc, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53–7.35 (m, 4H), 7.17–7.05 (m, 4H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.3 (C), 154.9 (d, J = 241.1 Hz, C), 150.6 (C), 129.9 (d, J = 2.5 Hz, C), 129.6 (C), 129.4 (CH), 129.0 (2 \times CH), 125.2 (2 \times CH), 112.4

(d, $J = 25.5$ Hz, CH), 111.6 (d, $J = 21.3$ Hz, C), 110.0 (d, $J = 8.4$ Hz, CH), 100.1 (d, $J = 4.4$ Hz, CH).

EI-LRMS m/z (%): 248 (M^{+2} , 9), 246 (M^{+} , 27), 193 (100), 116 (51).

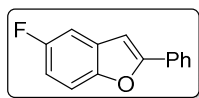


5-bromo-4-chloro-2-phenylbenzofuran (15s): the reaction of *O*-4-bromo-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1s**) (306.6 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method A yielded the product as a white solid (54% yield); $R_f = 0.38$ (hexane/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.49–7.38 (m, 4H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H).

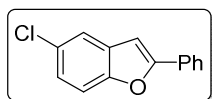
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.5 (C), 153.5 (C), 130.4 (C), 129.4 (C), 129.3 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.4 (CH), 125.7 (C), 125.2 (2 \times CH), 116.1 (C), 110.9 (CH), 100.3 (CH).

EI-LRMS m/z (%): 309 (M^{+4} , 11), 307 (M^{+2} , 11), 305 (M^{+} , 33), 193 (100).



5-Fluoro-2-phenylbenzofuran (15v): the reaction of *O*-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1v**) (211.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method B yielded the product as a white solid (56% yield); $R_f = 0.24$ (hexane/EtOAc, 10:1).

Characterization and spectral data for **15v** has been reported by L.-X. Shao.¹⁹⁵

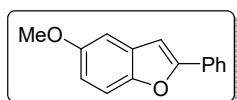


4,5-Difluoro-2-phenylbenzofuran (15w): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (227.7 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method B yielded the product as a white solid (52% yield); $R_f = 0.15$ (hexane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87–7.83 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49–7.38 (m, 4H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.5 (C), 153.3 (C), 130.7 (C), 130.1 (C), 129.1 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.6 (C), 125.2 (2 \times CH), 124.5 (CH), 120.5 (CH), 112.2 (CH), 100.9 (CH).

EI-LRMS m/z (%): 230 (M^{+2} , 12), 228 (M^{+} , 36), 193 (100), 116 (51).



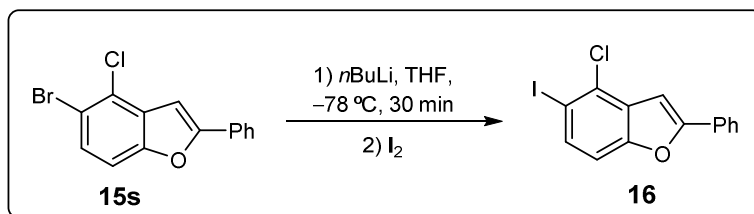
4,5-Difluoro-2-phenylbenzofuran (15x): the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (229.2 mg, 1 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XII with method B yielded the product as colorless oil (48% yield); $R_f = 0.15$ (hexane/EtOAc, 10:1).

Characterization and spectral data for **15x** has been reported by L. Wang.¹⁹⁶

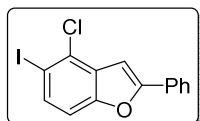
¹⁹⁵ S.-C. Yin, Q. Zhou, X.-Y. Zhao, L.X. Shao, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8916–8921.

¹⁹⁶ S. Wang, P. Li, L. Yu, L. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5968–5971.

1.13. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF 4-CHLORO-5-iodo-2-PHENYLBENZOFURAN **16**



General Procedure XIII: A solution of starting carbamate **1s** (306.6 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *n*BuLi (0.68 mL of a 1.6 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then, I_2 was added and the resulting solution was stirred for 5 min. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous $Na_2S_2O_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1), affording the 4-chloro-5-iodo-2-phenylbenzofuran **16**.



4-Chloro-5-iodo-2-phenylbenzofuran (16): following the general procedure XIII, yielded the product as a white solid (80% yield); $R_f = 0.41$ (hexane/EtOAc, 5:1).

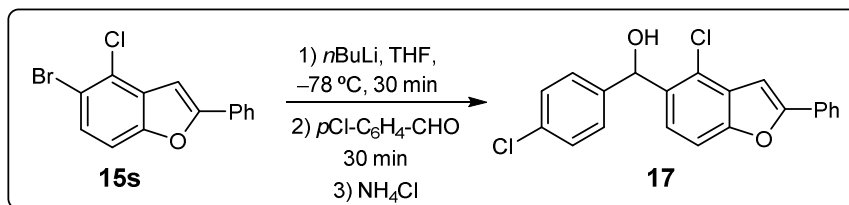
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90–7.85 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.41 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.4 (C), 154.7 (C), 134.7 (CH), 130.0 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 129.1 ($2 \times$ CH), 128.6 (C), 125.3 ($2 \times$ CH), 111.5 (CH), 100.7 (CH), 90.8 (C).

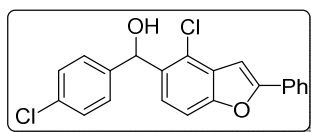
EI-LRMS m/z (%): 355 (M^{+2} , 8), 353 (M^+ , 24), 193 (100).

EI-HRMS could not be recorded because the experimental work is unfinished.

1.14. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF (4-CHLORO-2-PHENYLBENZOFURAN-5-YL)(4-CHLOROPHENYL) METHANOL 17



General Procedure XIV: A solution of starting carbamate **1s** (306.6 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *n*BuLi (0.68 mL of a 1.6 M solution in cyclohexane, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then, 4-chlorobenzaldehyde was added and the resulting solution was stirred for 30 min. The mixture was quenched with NH_4Cl and diluted with EtOAc and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1), affording the (4-chloro-2-phenylbenzofuran-5-yl)(4-chlorophenyl)methanol **17**.



(4-Chloro-2-phenylbenzofuran-5-yl)(4-chlorophenyl) methanol (16): following the general procedure XIII, yielded the product as a white solid (82% yield); $R_f = 0.26$ (hexane/EtOAc, 5:1).

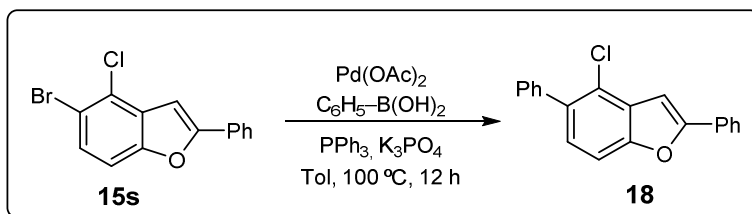
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.90–7.83 (m, 2H), 7.52–7.30 (m, 9H), 7.09 (s, 1H), 6.31 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.2 (C), 154.2 (C), 141.35 (C), 135.2 (C), 133.4 (C), 129.8 (C), 129.2 (CH), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (C), 125.2 ($2 \times \text{CH}$), 123.68 (C), 123.67 (CH), 110.2 (CH), 100.1 (CH), 71.7 (CH).

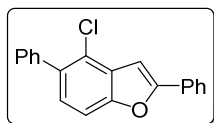
EI-LRMS m/z (%): 372 ($\text{M}^+ + 4$, 6), 370 ($\text{M}^+ + 2$, 18), 368 (M^+ , 54), 351 (100), 281 (41).

EI-HRMS could not be recorded because the experimental work is unfinished.

1.15. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF 4-CHLORO-2,5-DIPHENYLBENZOFURAN 18



General Procedure XV: A solution of starting carbamate **1s** (123 mg, 0.4 mmol) in toluene (2 mL) was mixed with acid phenylboronic (97.5 mg, 0.8 mmol), Pd(OAc)_2 (5 mg, 5 mol%), PPh_3 (11 mg, 10 mol%) and K_3PO_4 (169.8 mg, 0.8 mmol). The mixture was stirred at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 12 h. After completion of the reaction the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1), affording the 4-chloro-2,5-diphenylbenzofuran **18**.

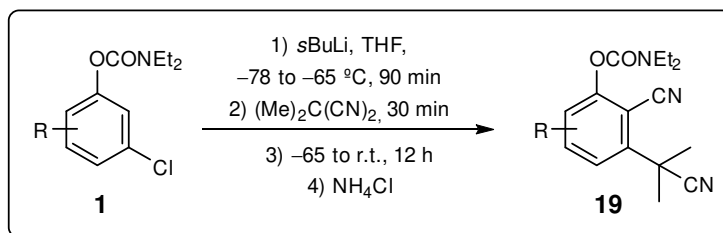


4-Chloro-2,5-diphenylbenzofuran (18): following the general procedure XV, yielded the product as a white solid (80% yield); $R_f = 0.18$ (hexane/EtOAc, 10:1).

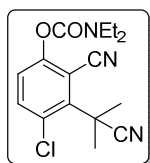
Characterization data of **18** could not be reported because the experimental work is unfinished.

2. REACTIVITY OF *ortho*-LITHIATED *O*-ARYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATES WITH ELECTROPHILES BEARING A TRIPLE C≡N BOND: 1,5-*O*→*N* CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT

2.1. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF DICYANO-FUNCTIONALIZED *O*-ARYL CARBAMATE DERIVATIVES 19



General procedure XVI: A solution of the corresponding carbamate **2** (0.5 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*-BuLi (0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexane, 0.55 mmol). The reaction mixture was allowed to reach -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, dimethylmalononitrile (52 mg, 0.55 mmol) was added and allowed to stir at -65 °C for 15 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 4:1), affording the *O*-*n*-halo-2-cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl *N,N*-diethylcarbamates **19**.



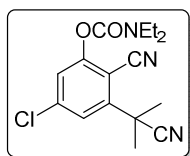
***O*-4-Chloro-2-cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (19o):** the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XVI, yielded the product as a white solid (31% yield); m.p = 102–104 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.9 (C), 152.1 (C), 139.5 (C), 136.8 (CH), 131.5 (C), 124.2 (CH), 122.4 (C), 114.0 (C), 106.8 (C), 42.8 (CH_2), 42.3 (CH_2), 37.7 (C), 28.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 321 (M^{+2} , 1), 319 (M^{+} , 3), 100 (100), 72 (30).

EI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ [M] $^{+}$ 319.1088; found 319.1101.



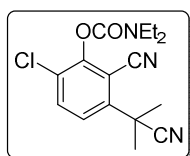
***O*-5-Chloro-2-cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (19p)**: the reaction of *O*-3,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1p**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XVI, yielded the product as a yellow oil (58% yield); R_f = 0.43 (hexane/EtOAc, 4:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154.8 (C), 151.6 (C), 148.2 (C), 137.5 (C), 123.1 (CH), 122.5 (C), 118.8 (CH), 112.3 (C), 107.7 (C), 42.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 37.4 (C), 28.5 ($2 \times CH_3$), 14.0 (CH_3), 13.0 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 321 (M^{+2} , 1), 319 (M^{+} , 3), 100 (100), 72 (33).

EI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ [M] $^{+}$ 319.1088; found 319.1095.



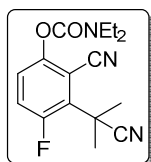
***O*-6-Chloro-2-cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (19q)**: the reaction of *O*-2,5-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1q**) (131.1 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XVI, yielded the product as a white solid (30% yield); m.p = 99–101 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58–7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152.2 (C), 151.2 (C), 143.1 (C), 134.4 (CH), 129.3 (C), 124.7 (CH), 122.4 (C), 113.5 (C), 108.1 (C), 43.0 (CH_2), 42.5 (CH_2), 37.8 (C), 27.3 ($2 \times CH_3$), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 321 (M^{+2} , 1), 319 (M^{+} , 3), 100 (100), 72 (26).

EI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ [M] $^{+}$ 319.1088; found 319.1095.



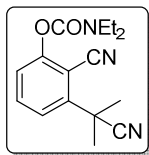
***O*-2-Cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)-4-fluorophenyl *N,N*-diethyl carbamate (19r)**: the reaction of *O*-3-chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1r**) (122.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XVI, yielded the product as a pink oil (54% yield); R_f = 0.38 (hexane/EtOAc, 4:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 156.9 (d, J = 250.0 Hz, C), 152.3 (C), 152.0 (d, J = 2.9 Hz, C), 130.1 (d, J = 13.5 Hz, C), 124.9 (d, J = 10.1 Hz, CH), 122.4 (C), 122.4 (d, J = 27.0 Hz, CH), 113.5 (d, J = 4.2 Hz, C), 106.5 (C), 42.77 (CH_2), 42.3 (CH_2), 34.9 (C), 28.3 (CH_3), 28.3 (CH_3), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS m/z (%): 303 (M^{+} , 7), 100 (100), 72 (100), 29 (21).

EI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ $[M]^+$ 303.1383; found 303.1379.



***O*-2-cyano-3-(2-cyanopropan-2-yl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (19u):** the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (113.8 mg, 0.5 mmol) with *s*BuLi, following the general procedure XVI, yielded the product as a colorless oil (3% yield); $R_f = 0.39$ (hexane/EtOAc, 4:1).

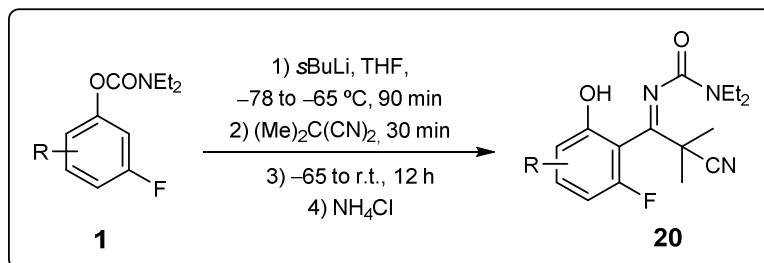
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71–7.47 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 1H), 3.53–3.46 (m, 2H), 3.43–3.36 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154.7 (C), 152.1 (C), 137.3 (C), 133.8 (CH), 129.7 (C), 126.2 (CH), 125.3 (C), 121.6 (CH), 113.0 (C), 108.4 (C), 42.8 (CH_2), 42.5 (CH_2), 27.3 ($2 \times CH_3$), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3).

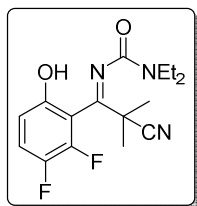
EI-LRMS m/z (%): 285 (M^+ , 5), 100 (100), 72 (58).

EI-HRMS could not be recorded.

2.2. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF UREA DERIVATIVES 20



General procedure XVII: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (1.1 equiv, 1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to -65 °C for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, 1.1 equiv of dimethylmalononitrile (DMMN) is added and allowed to stir at -65 °C for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography and recrystallization in some cases, affording the 3-(2-cyano-1-(2-hydroxyphenyl)-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea **20**.



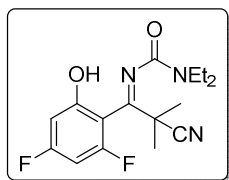
3-(2-Cyano-1-(2,3-difluoro-6-hydroxyphenyl)-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20e): the reaction of *O*-3,4-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (114.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to -65°C following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (74% yield), m.p. = $165\text{--}167^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 7.17 (q, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.1, 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.40–3.20 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4 (C), 162.7 (C), 150.5 (dd, $J = 4.3, 2.6$ Hz, C), 145.7 (dd, $J = 246.8, 15.4$ Hz, C), 144.5 (dd, $J = 242.8, 12.9$ Hz, C), 121.6 (C), 119.4 (dd, $J = 18.1, 1.7$ Hz, CH), 115.6 (dd, $J = 5.5, 3.3$ Hz, CH), 114.3 (d, $J = 15.8$ Hz), 43.2 (C), 42.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 25.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 13.4 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 323 (M^+ , 1), 250 (66), 235 (100), 208 (86), 192 (83).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324.1518; Found: 324.1508.



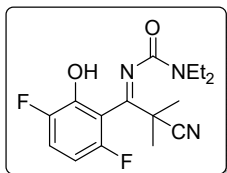
3-(2-Cyano-1-(2,4-difluoro-6-hydroxyphenyl)-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20f): the reaction of *O*-3,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1f**) (114.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to -65°C following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (75% yield), m.p. = $140\text{--}142^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 7.11 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.76 (ddd, $J = 9.2, 3.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.37–3.16 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4 (C), 162.8 (C), 150.4 (dd, $J = 4.2, 2.6$ Hz, C), 145.7 (dd, $J = 247.0, 15.3$ Hz, C), 144.6 (dd, $J = 242.9, 12.7$ Hz, C), 121.6 (C), 119.5 (dd, $J = 18.2, 1.9$ Hz, CH), 115.8 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, CH), 43.3 (C), 42.2 (CH_3), 40.8 (CH_3), 25.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 13.4 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 323 (M^+ , 3), 250 (72), 235 (100), 208 (100), 192 (56).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324.1518; Found: 324.1509.



3-(2-Cyano-1-(3,6-difluoro-2-hydroxyphenyl)-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20g):

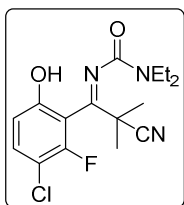
the reaction of *O*-2,5-difluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1g**) (114.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (75% yield), m.p. = $134\text{--}136\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (bs, 1H), 7.13–7.05 (m, 1H), 6.69–6.62 (m, 1H), 3.37–3.11 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.1 (C), 162.6 (C), 153.8 (dd, $J = 241.9, 2.8$ Hz, C), 150.0 (dd, $J = 242.1, 2.6$ Hz, C), 143.0 (dd, $J = 16.2, 7.0$ Hz, C), 121.6 (C), 118.3 (dd, $J = 21.3, 10.3$ Hz, CH), 114.9 (d, $J = 22.9$ Hz, C), 107.2 (dd, $J = 24.2, 6.8$ Hz, CH), 43.1 (C), 42.0 (CH_2), 40.7 (CH_2), 25.8 ($2 \times \text{CH}_3$), 13.2 (CH_3), 12.6 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 323 (M^+ , 1), 250 (85), 235 (89), 208 (100), 192 (96), 154 (65).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324.1518; Found: 324.1508.



3-(1-(3-Chloro-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-2-cyano-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20h):

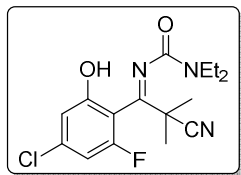
the reaction of *O*-4-chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (122.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (78% yield), m.p. = $190\text{--}192\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.25 (bs, 1H), 7.26 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.41–3.17 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9 (C), 162.4 (C), 154.4 (d, $J = 5.7$ Hz, C), 153.3 (d, $J = 245.8$ Hz, C), 132.3 (d, $J = 1.3$ Hz, CH), 121.7 (C), 115.5 (d, $J = 3.1$ Hz, CH), 113.1 (d, $J = 19.7$ Hz, C), 111.7 (d, $J = 18.2$ Hz, C), 43.1 (C), 42.2 (CH_2), 40.6 (CH_2), 26.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 13.3 (CH_3), 12.6 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 341 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 339 (M^+ , 2), 266 (61), 251 (100), 224 (61), 208 (75).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 362.1042; Found: 362.1036.



3-(1-(4-Chloro-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-2-cyano-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20i):

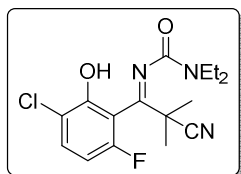
the reaction of *O*-3-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1i**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to -65°C following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (71% yield), m.p. = 176–178 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (bs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67–6.63 (m, 1H), 3.45–3.16 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3 (C), 162.2 (C), 158.1 (d, $J = 253.5$ Hz, C), 156.4 (d, $J = 8.4$ Hz, C), 137.1 (d, $J = 13.9$ Hz, C), 121.9 (C), 114.6 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 110.2 (d, $J = 20.0$ Hz, CH), 107.5 (d, $J = 25.5$ Hz, C), 43.1 (C), 42.1 (CH_2), 40.5 (CH_2), 26.0 (CH_3), 25.7 (CH_3), 13.1 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 341 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 339 (M^+ , 2), 253 (32), 251 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 340.1223; Found: 340.1214.



3-(1-(3-Chloro-6-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-cyano-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20j):

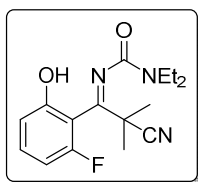
the reaction of *O*-2-chloro-5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1j**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to -65°C following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (71% yield), m.p. = 176–178 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43–7.34 (m, 1H), 6.70 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.37–3.26 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4 (C), 162.8 (C), 157.0 (d, $J = 245.8$ Hz, C), 150.7 (d, $J = 6.6$ Hz, C), 132.3 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 121.5 (C), 120.8 (d, $J = 3.5$ Hz, C), 114.4 (d, $J = 21.0$ Hz, C), 108.6 (d, $J = 23.0$ Hz, CH), 43.2 (C), 42.1 (CH_3), 40.7 (CH_3), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 13.3 (CH_3), 12.6 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 341 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 339 (M^+ , 2), 251 (100), 224 (80).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 340.1223; Found: 340.1222.



3-(2-Cyano-1-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-2-methylpropylidene)-1,1-diethylurea (20u): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and dimethylmalononitrile (51.76 mg, 0.55 mmol) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XVII yielded the product as a white solid (84% yield), m.p. = $168\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

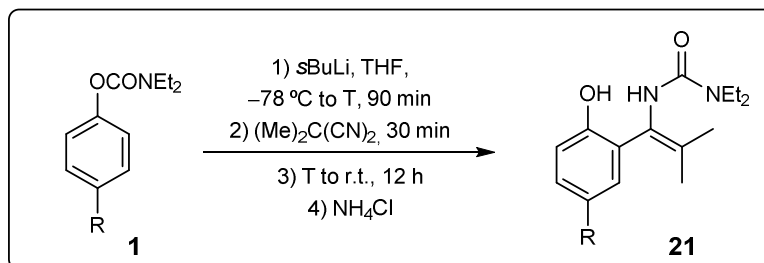
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 7.24 (dt, $J = 15.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.35–3.18 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6 (C), 163.0 (C), 158.5 (d, $J = 244.7$ Hz, C), 155.5 (d, $J = 6.2$ Hz, C), 132.3 (d, $J = 10.4$ Hz, CH), 121.9 (C), 115.7 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 112.7 (d, $J = 19.5$ Hz, C), 107.4 (d, $J = 21.4$ Hz, CH), 43.3 (C), 42.1 (CH_2), 40.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 13.3 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 305 (M^+ , 1), 232 (28), 217 (100), 190 (35), 174 (39).

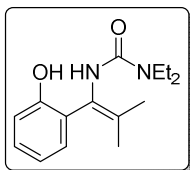
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 306.1612; Found: 306.1608.

2.3. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF UREA DERIVATIVES 21



General procedure XVIII: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane, 1.2 or 1.3 mmol). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min, and stirred at this temperature for additional 30 or 90 min. Then, dimethylmalononitrile (DMMN) is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel, and

recrystallization in some cases, affording the 1,1-diethyl-3-(1-(2-hydroxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea derivatives **21**.



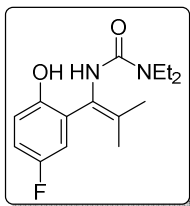
1,1-Diethyl-3-(1-(2-hydroxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea (21u): the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.86 mL, 1.2 mmol) and DMMN (113 mg, 1.2 mmol), $T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, following the general procedure XVIII yielded **21u**, after recrystallization in $\text{CHCl}_3/\text{hexane}$ (1:10), as a white solid (62% yield), $\text{mp} = 109\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.22–7.16 (m, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.83–6.78 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.9 (C), 155.7 (C), 137.0 (C), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 126.8 (C), 124.5 (C), 119.1 (CH), 117.0 (CH), 41.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 20.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 13.8 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 262 (M^+ , 1), 189 (100), 174 (50), 145 (40), 132 (60).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 263.1754; found: 263.1759.



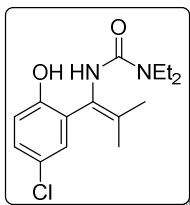
3-(1-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)-1,1-diethylurea (21v): the reaction of *O*-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1v**) (211 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and DMMN (122 mg, 1.3 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min, following the general procedure XVIII yielded **21v**, after recrystallization in CHCl_3/hex (1:10), as a yellow solid (60% yield), $\text{mp} = 130\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 6.87–6.77 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 8.6$, 2.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.8 (C), 156.0 (d, $J = 236.8$ Hz, C), 151.7 (d, $J = 2.0$ Hz, C), 137.5 (C), 127.5 (d, $J = 7.3$ Hz, C), 123.6 (C), 117.7 (d, $J = 8.2$ Hz, CH), 115.9 (d, $J = 22.2$ Hz, CH), 115.5 (d, $J = 22.5$ Hz, CH), 41.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 20.7 (CH_3), 19.2 (CH_3), 13.8 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 280 (M^+ , 2), 235 (50), 217 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 281.1660; found: 181.1662.



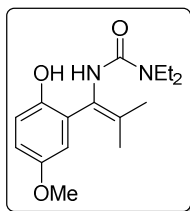
3-(1-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)-1,1-diethylurea (21w): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and DMMN (122 mg, 1.3 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min, following the general procedure XVIII yielded **21w**, after recrystallization in $\text{CHCl}_3/\text{hexane}$ (1:10), as a yellow solid (60% yield), $\text{mp} = 130\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.32 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.9 (C), 154.5 (C), 138.0 (C), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (C), 123.44 (C), 123.42 (C), 118.4 (CH), 41.7 (2 \times CH₂), 20.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 13.8 (2 \times CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 298 (M⁺+2, 1), 296 (M⁺, 2), 251 (73), 233 (100), 205 (44).

ESI-HRMS calcd for C₁₅H₂₂ClN₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 297.1364; found: 293.1371.



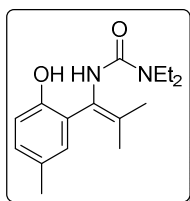
1,1-Diethyl-3-(1-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea (21x): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (227 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and DMMN (122 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C for 90 min, following the general procedure XVIII yielded **21x** as a red oil (50% yield), R_f = 0.30 (hexane/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H), the OH signal does not appear.

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.8 (C), 152.4 (C), 149.5 (C), 136.7 (C), 127.2 (C), 124.4 (C), 117.4 (CH), 115.2 (CH), 114.4 (CH), 55.8 (CH₃), 41.6 (2 \times CH₂), 20.7 (CH₃), 19.2 (CH₃), 13.8 (2 \times CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 292 (M⁺, 1), 219 (100), 161 (91).

ESI-HRMS calcd for C₁₆H₂₅N₂O₃⁺ [(M+H)⁺]: 293.1860; found: 293.1865.



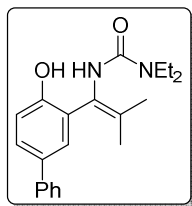
1,1-Diethyl-3-(1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea (21y): the reaction of *O*-4-methylphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1y**) (207 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and DMMN (122 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C for 90 min, following the general procedure XVIII yielded **21y**, after recrystallization in CHCl₃/hex (1:10), as a white solid (65% yield), mp = 120–122 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.19 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.8 (C), 153.2 (C), 136.4 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (C), 126.5 (C), 124.6 (C), 116.6 (CH), 41.5 (2 \times CH₂), 20.7 (CH₃), 20.4 (CH₃), 19.1 (CH₃), 13.8 (2 \times CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 276 (M⁺, 1), 203 (100), 184 (44), 159 (55), 145 (82).

ESI-HRMS calcd for C₁₆H₂₅N₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 277.1911; found: 277.1914.



1,1-Diethyl-3-(1-(4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea (21z): the reaction of *O*-[1,1'-biphenyl]-4-yl *N,N*-diethylcarbamate (**1z**) (269 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and DMMN (122 mg, 1.3 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min, following the general procedure XVIII yielded **21z** as a white solid (67% yield), mp = 138–140 $^{\circ}\text{C}$.

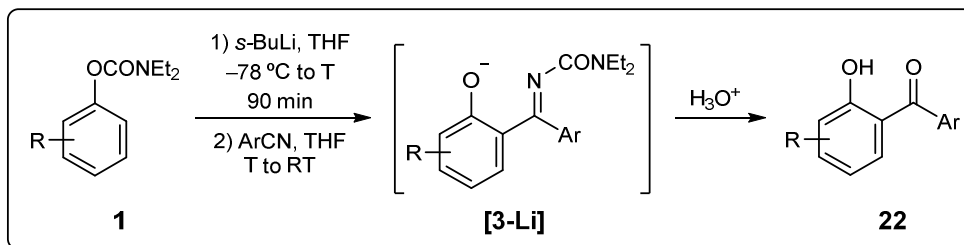
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.55 (s, 1H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.9 (C), 155.4 (C), 140.8 (C), 137.1 (C), 132.0 (C), 128.64 (2 \times CH), 128.58 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (C), 126.45 (2 \times CH), 126.36 (CH), 124.5 (C), 117.3 (CH), 41.5 (2 \times CH_2), 20.8 (CH_3), 19.1 (CH_3), 13.7 (2 \times CH_3).

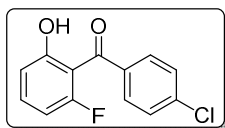
EI-LRMS, m/z (%): 338 (M^+ , 1), 265 (100), 207 (67).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 339.2067; found: 339.2071.

2.4. SYNTHESIS OF 2-HYDROXYBENZOPHENONE DERIVATIVES 22



General procedure XIX: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for 90 min. Then, the corresponding nitrile is added (same equivalents as the base) and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction mixture was treated with HCl (3 M, 4 mL) and stirred overnight. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography affording the corresponding 2-hydroxybenzophenones **22**.



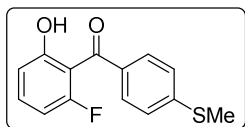
(4-Chlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methanone (22aa): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (106 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.39 mL, 0.55 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (76 mg, 0.55 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XIX yielded **22aa** as a yellow solid (85% yield), $mp = 78\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.98 (s, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.51–7.44 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69–6.62 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.6 (C), 162.4 (d, $J = 3.9$ Hz, C), 161.5 (d, $J = 255.7$ Hz, C), 139.2 (C), 137.9 (d, $J = 2.9$ Hz, C), 136.2 (d, $J = 11.8$ Hz, CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.5 (2 \times CH), 114.1 (d, $J = 3.2$ Hz, CH), 110.3 (d, $J = 14.7$ Hz, C), 106.7 (d, $J = 23.0$ Hz, CH).

EI-LRMS, m/z (%): 252 (M^{+2} , 18), 250 (M^+ , 69), 249 (100), 215 (95), 139 (99), 111 (44).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClFO}_2^-$ [(M–H) $^-$]: 249.0124; found: 249.0130.



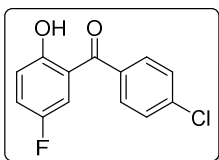
(2-Fluoro-6-hydroxyphenyl)(4-(methylthio)phenyl)methanone (22ad): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (106 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.39 mL, 0.55 mmol) and 4-(methylthio)benzonitrile (82 mg, 0.55 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XIX yielded **22ad** as a yellow solid (83% yield), $mp = 55\text{--}57\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.87 (s, 1H), 7.71–7.67 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69–6.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.5 (C), 162.1 (d, $J = 4.1$ Hz, C), 161.4 (d, $J = 255.1$ Hz, C), 146.2 (C), 135.7 (d, $J = 11.6$ Hz, CH), 135.4 (d, $J = 2.9$ Hz, C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 124.6 (2 \times CH), 114.0 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 110.7 (d, $J = 15.2$ Hz, C), 106.8 (d, $J = 23.2$ Hz, CH), 14.8 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 262 (M^+ , 100), 215 (87), 151 (50), 124 (72).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FO}_2\text{S}^+$ [(M+H) $^+$]: 263.0537; found: 263.0541.



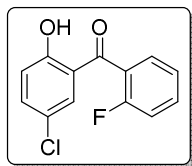
(4-Chlorophenyl)(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)methanone (22va): the reaction of *O*-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1v**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (89 mg, 0.65 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XIX yielded **22va** as a white solid (80% yield), $mp = 97\text{--}99\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.63 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33–7.24 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.1 (d, $J = 2.5$ Hz, C), 159.3 (d, $J = 1.3$ Hz, C), 154.5 (d, $J = 238.9$ Hz, C), 138.8 (C), 135.5 (C), 133.4 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 124.1 (d, $J = 23.6$ Hz, CH), 119.9 (d, $J = 7.2$ Hz, CH), 118.4 (d, $J = 6.3$ Hz, C), 117.9 (d, $J = 23.8$ Hz, CH).

EI-LRMS, m/z (%): 250 (M^{+2} , 33), 250 (M^{+} , 100), 249 (91), 215 (97), 139 (99), 111 (63).

ESI-HRMS calcd for $C_{13}H_9ClFO_2^{+}$ [($M+H$) $^{+}$]: 251.0270; found: 251.0265.



(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(2-fluorophenyl)methanone (22wj): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (114 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 2-fluorobenzonitrile (79 mg, 0.65 mmol), $T = -70^{\circ}C$, following the general procedure XIX yielded **22wj** as a yellow solid (83% yield),

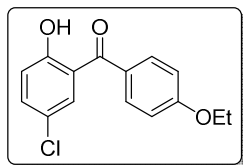
$mp = 76-78^{\circ}C$.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.90 (s, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.40–7.20 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.8 (C), 161.6 (C), 159.2 (d, $J = 252.1$ Hz, C), 137.0 (CH), 133.5 (d, $J = 8.2$ Hz, CH), 132.2 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 130.0 (d, $J = 2.7$ Hz, CH), 125.7 (d, $J = 15.5$ Hz, C), 124.7 (d, $J = 3.6$ Hz, CH), 123.9 (C), 120.4 (C), 120.1 (CH), 116.6 (d, $J = 21.3$ Hz, CH).

EI-LRMS, m/z (%): 252 (M^{+2} , 33), 250 (M^{+} , 100), 231 (41), 155 (47), 154 (61), 123 (162), 95 (39).

ESI-HRMS could not be recorded.



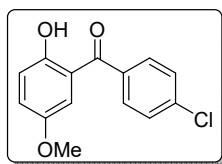
(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone (22wk): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (114 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 4-ethoxybenzonitrile (96 mg, 0.65 mmol), $T = -70^{\circ}C$, following the general procedure XIX yielded **22wk** as a yellow solid (88% yield), $mp = 92-94^{\circ}C$.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.87 (s, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.64–7.63 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 3H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 198.8 (C), 162.8 (C), 161.4 (C), 135.6 (CH), 132.5 (CH), 131.9 (2 \times CH), 129.4 (C), 123.2 (C), 120.1 (C), 120.0 (CH), 114.4 (2 \times CH), 63.9 (CH_2), 14.7 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 278 (M^{+2} , 18), 276 (M^{+} , 70), 122 (100), 94 (44).

ESI-HRMS calcd for $C_{15}H_{12}ClO_3^{-}$ [($M-H$) $^{-}$]: 275.0480; found: 275.0490.



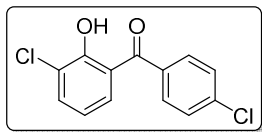
(4-Chlorophenyl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methanone (22xa): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (112 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (89 mg, 0.65 mmol), $T = -70^{\circ}C$, following the general procedure XIX yielded **22xa** as a white solid (81% yield), $m.p = 88-90^{\circ}C$.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.04 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.4 (C), 153.3 (C), 149.1 (C), 138.5 (C), 136.3 (C), 130.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 124.4 (CH), 119.2 (C), 118.3 (CH), 117.2 (CH), 56.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 264 ($\text{M}^+ + 2$, 33), 262 (M^+ , 100), 151 (44), 139 (41), 122 (46).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClO}_3^-$ [(M-H) $^-$]: 261.0324; found: 261.0326.



(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methanone

(22aa): the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (114 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (89 mg, 0.65 mmol), T = -70 $^\circ\text{C}$, following the general procedure XIX yielded **22aa**

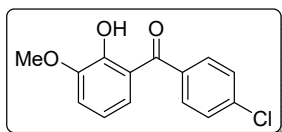
as a yellowish solid (84% yield), mp = 60 – 62 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 7.69–7.60 (m, 3H), 7.54–7.49 (m, 3H), 6.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.0 (C), 158.8 (C), 139.0 (C), 136.6 (CH), 135.7 (C), 131.8 (CH), 130.8 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 123.2 (C), 120.0 (C), 119.0 (CH).

EI-LRMS, m/z (%): 270 ($\text{M}^+ + 4$, 15), 268 ($\text{M}^+ + 2$, 60), 266 (M^+ , 100), 231 (73), 155 (80), 154 (80), 139 (94), 111 (53).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{O}_2^-$ [(M-H) $^-$]: 264.9829; found: 264.9833.



(4-Chlorophenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)

methanone (22ba): the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (112 mg, 0.5 mmol), *s*BuLi (0.46 mL, 0.65 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (89 mg, 0.65 mmol), T = -70 $^\circ\text{C}$, following the general procedure

XIX yielded **22ba** as a white solid (81% yield), mp = 83 – 85 $^\circ\text{C}$.

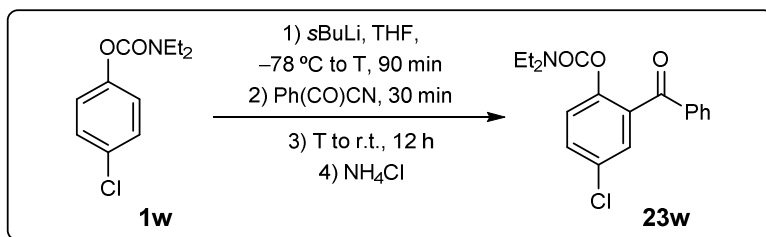
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.45 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.8 (C), 157.5 (C), 151.6 (C), 138.5 (C), 136.2 (C), 130.7 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 124.4 (CH), 119.5 (CH), 118.5 (C), 115.9 (CH), 56.0 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 264 ($\text{M}^+ + 2$, 33), 262 (M^+ , 100), 150 (94).

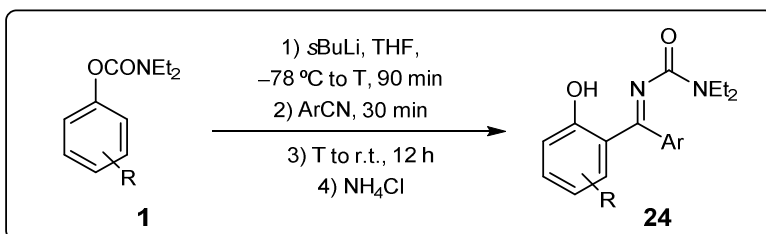
ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClO}_3^-$ [(M-H) $^-$]: 261.0324; found: 261.0325.

2.5. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATE **23w**



General procedure XX: A solution of the *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate **1w** (227 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen, was treated with $s\text{BuLi}$ (0.93 mL, 1.2 equiv, 1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to $-70\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min. Then, benzoyl cyanide ($\text{Ph}(\text{CO})\text{CN}$) is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography affording the *O*-2-benzoyl-4-chlorophenyl *N,N*-diethyl carbamate **23w** as a colorless oil (86% yield); $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 5:1). Characterization and spectral data has been reported.¹⁹⁷

2.6. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF UREA DERIVATIVES **24**

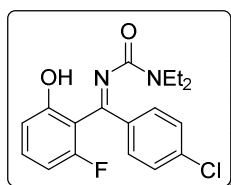


¹⁹⁷ Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1984), JP 59181251 A 19841015.

General procedure XXI: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *s*-BuLi (1.1 to 1.3 equiv, 1.4 M solution in cyclohexane) or LDA^a or LiTMP^b. The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, the corresponding electrophile is added (same equivalents as the base) and allowed to stir at T $^{\circ}\text{C}$ for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography and recrystallization in some cases, affording the 1,1-Diethyl-3-(2-Hydroxyphenyl)(aryl)methylene)Ureas **24**.

^aIn case of LDA is required: 1.1 equiv of diisopropylamine and *n*-BuLi, in THF (1 mL) to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen and stirred 30 min.

^bIn case of LiTMP is required: 3 equiv of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine and *n*-BuLi, in THF (1 mL) to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen and stirred 30 min.



3-((4-Chlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24aa): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a

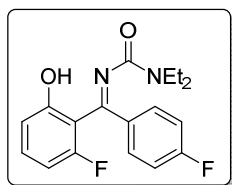
white solid (75% yield), m.p. = $192\text{--}194\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.19 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 1H), 6.74–6.65 (m, 2H), 3.34–3.11 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 162.9 (C), 161.9 (C), 159.9 (d, $J = 243.3\text{ Hz}$, C), 156.4 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, C), 137.3 (C), 136.3 (CH), 131.7 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, C), 130.1 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 111.9 (CH), 111.5 (d, $J = 20.7\text{ Hz}$, C), 105.8 (d, $J = 21.5\text{ Hz}$, CH), 41.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 13.3 (CH₃), 12.5 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 350 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 348 (M^+ , 3), 274 (35), 240 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 349.1114; found: 349.1111.



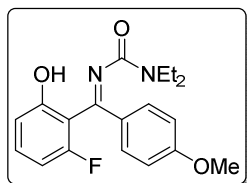
1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(4-fluorophenyl)methylene)urea (24ab): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-fluorobenzonitrile (66.61 mg, 0.55 mmol) to -65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (90% yield), m.p. = 181–183 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.22 (bs, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.35–7.24 (m, 3H), 6.76–6.66 (m, 2H), 3.40–3.12 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 164.4 (d, $J = 250.3$ Hz, C), 162.1 (C), 161.4 (C), 159.3 (d, $J = 243.4$ Hz, C), 155.7 (d, $J = 7.9$ Hz, C), 133.5 (d, $J = 2.8$ Hz, C), 131.0 (d, $J = 10.5$ Hz, CH), 130.4 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 \times CH), 115.9 (d, $J = 22.1$ Hz, 2 \times CH), 111.5 (CH), 111.2 (C), 105.4 (d, $J = 21.5$ Hz, CH), 41.2 (CH $_2$), 39.1 (CH $_2$), 13.4 (CH $_3$), 12.7 (CH $_3$).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 332 (M^+ , 1), 258 (100), 217 (17).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 333.1409; found: 333.1402.



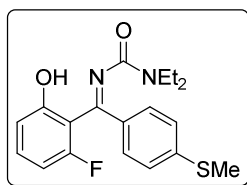
1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methylene)urea (24ac): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-methoxybenzonitrile (73.23 mg, 0.55 mmol) to -65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (82% yield), m.p. = 172–174 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.47 (bs, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38–7.30 (m, 1H), 6.95–6.88 (m, 3H), 6.71 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43–3.29 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.4 (C), 163.3 (C), 163.1 (C), 159.3 (d, $J = 244.5$ Hz, C), 156.2 (C), 131.7 (d, $J = 7.8$ Hz, C), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 116.3 (C), 114.0 (4 \times CH), 107.4 (d, $J = 21.4$ Hz, CH), 55.5 (CH $_3$), 42.1 (CH $_2$), 40.1 (CH $_2$), 13.1 (CH $_3$), 12.8 (CH $_3$).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 344 (M^+ , 1), 270 (98), 256 (28), 240 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 345.1609; found: 345.1595.



1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(4-(methylthio)phenyl)methylene)urea (24ad): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-(methylthio)benzonitrile (82.06 mg, 0.55 mmol) to -65 °C

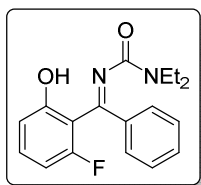
following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (88% yield), m.p. = 148–150 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.36 (bs, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.21–7.17 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.38–3.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (C), 164.0 (C), 159.7 (d, *J* = 244.4 Hz, C), 156.7 (C), 145.2 (C), 133.6 (CH), 132.0 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 129.1 (C), 125.5 (4 × CH), 116.4 (C), 107.5 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 41.8 (CH₃), 40.4 (CH₂), 14.6 (CH₂), 13.2 (CH₃), 12.4 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 360 (M⁺, 1), 287 (33), 286 (27), 240 (100).

ESI-HRMS calcd. for C₁₉H₂₂FN₂O₂S (M+H)⁺: 361.1381; Found: 361.1375.



1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)urea (24ae): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and benzonitrile (56.71 mg, 0.55 mmol) to –65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid

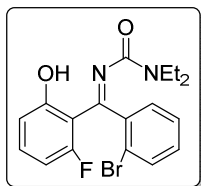
(88% yield), m.p. = 190–192 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.96 (bs, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.58–7.46 (m, 3H), 7.26 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.38–3.14 (m, 4H), 1.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.2 (C), 161.5 (C), 159.3 (d, *J* = 243.1 Hz, C), 155.8 (d, *J* = 8.0 Hz, C), 136.9 (CH and C), 131.8 (C), 130.8 (d, *J* = 10.3 Hz, CH), 128.7 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 111.5 (CH), 105.2 (d, *J* = 21.6 Hz, C), 41.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 13.4 (CH₃), 12.7 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 314 (M⁺, 1), 241 (50), 240 (100).

ESI-HRMS calcd. for C₁₈H₂₀FN₂O₂ (M+H)⁺: 315.1503; found: 315.1493.



3-((2-Bromophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24af): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 2-bromobenzonitrile (100.11 mg, 0.55 mmol) to –65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a

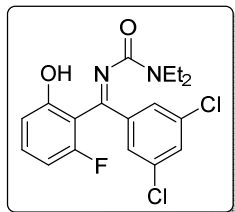
yellow solid (77% yield), m.p. = 87–89 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.27 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 4H), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.54–6.47 (m, 1H), 3.60–3.16 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (C), 162.8 (d, *J* = 257.5 Hz, C), 162.7 (C), 158.2 (C), 137.8 (C), 134.8 (d, *J* = 12.4 Hz, CH), 132.2 (CH), 130.45 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 119.2 (d, *J* = 5.0 Hz, CH), 114.1 (C), 108.7 (d, *J* = 8.9 Hz, C), 106.3 (d, *J* = 23.5 Hz, CH), 42.5 (CH₂), 40.1 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.6 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 394 ($M^+ + 2$, 2), 392 (M^+ , 2), 241 (24), 24 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{19}BrFN_2O_2$ ($M+H$)⁺: 393.0608; found: 393.0601.



3-((3,5-Dichlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ag):

the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 3,5-dichlorobenzonitrile (94.60 mg, 0.55 mmol) to -65 °C following the general procedure XXI

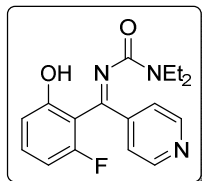
yielded the product as a yellow (71% yield), m.p. = 198–200 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.37–3.03 (m, 4H), 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.0 (C), 160.6 (C), 159.2 (d, J = 243.9 Hz, C), 155.8 (d, J = 7.7 Hz, C), 140.3 (C), 134.8 (C), 131.7 (d, J = 10.4 Hz, CH), 131.2 (CH), 126.1 (2 \times CH), 111.6 (CH), 110.2 (d, J = 20.8 Hz, C), 105.4 (d, J = 20.9 Hz, CH), 41.2 (CH₂), 39.1 (CH₂), 13.4 (CH₃), 12.6 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 386 ($M^+ + 4$, 1), 384 ($M^+ + 2$, 2), 382 (M^+ , 4), 276 (36), 274 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{18}Cl_2FN_2O_2$ ($M+H$)⁺: 383.0724; found: 383.0719.



1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(pyridin-4-yl)methylene)urea (24ah):

the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-pyridinecarbonitrile (57.26 mg, 0.55 mmol) to -65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white

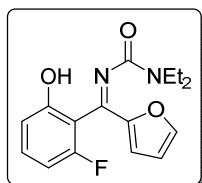
solid (85% yield), m.p. = 177–179 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.34 (bs, 1H), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.29–7.24 (m, 1H), 6.79–6.65 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 4H), 1.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 6.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162.5 (C), 161.0 (C), 159.4 (d, J = 242.8 Hz, C), 156.0 (d, J = 7.8 Hz, C), 150.7 (2 \times CH), 143.9 (CH), 131.6 (d, J = 10.4 Hz, CH), 121.5 (2 \times CH), 111.7 (C), 110.6 (d, J = 21.2 Hz, C), 105.5 (d, J = 21.2 Hz, CH), 41.3 (CH₂), 39.2 (CH₂), 13.4 (CH₃), 12.7 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 315 (M^+ , 1), 242 (100), 241 (54), 213 (88).

ESI-HRMS calcd. for $C_{17}H_{19}FN_3O_2$ ($M+H$)⁺: 316.1456; found: 316.1448.



1,1-Diethyl-3-((2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(furan-2-yl)methylene)urea (24ai):

the reaction of *O*-3-Fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 2-furonitrile (51.19 mg, 0.55 mmol) to -65 °C following

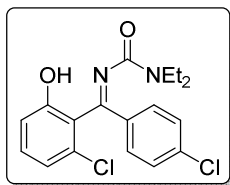
the general procedure XXI yielded the product as a white solid (42% yield), m.p. = 174–176 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.23 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27–7.22 (m, 1H), 6.77–6.66 (m, 4H), 3.37–3.14 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 161.1 (C), 154.4 (d, $J = 239.2$ Hz, C), 151.9 (C), 147.0 (C), 131.1 (C), 130.9 (CH), 117.1 (CH), 112.7 ($2 \times$ CH), 111.5 (CH), 110.8 (d, $J = 23.4$ Hz, C), 105.3 (d, $J = 19.7$ Hz, CH), 41.1 (CH_2), 39.0 (CH_2), 13.5 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 304 (M^+ , 1), 231 (74), 203 (100), 190 (30).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 305.1296; Found: 305.1289.



3-((2-Chloro-6-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ba):

the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to –65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a

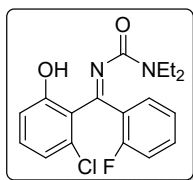
white solid (79% yield), m.p. = 175–177 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 7.15–7.11 (m, 2H), 6.95–6.84 (m, 3H), 6.65–6.57 (m, 2H), 3.02–2.87 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.6 (C), 164.8 (C), 156.1 (C), 138.6 (C), 135.1 (C), 133.5 (C), 131.8 (CH), 130.0 ($2 \times$ CH), 129.0 ($2 \times$ CH), 125.6 (C), 122.1 (CH), 119.5 (CH), 42.2 (CH_2), 40.4 (CH_2), 13.7 (CH_3), 12.9 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 368 (M^+ +4, 1), 366 (M^+ +2, 2), 364 (M^+ , 4), 290 (30), 258 (33), 256 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.0818; found: 365.0812.



3-((2-Chloro-6-hydroxyphenyl)(2-fluorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ba):

the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 2-fluorobenzonitrile (66.61 mg, 0.55 mmol) to –65 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white

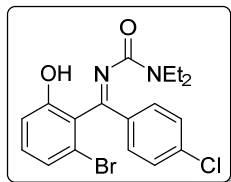
solid (79% yield), m.p. = 175–177 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.50–7.34 (m, 2H), 7.30 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18–7.05 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55–3.32 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.3 (C), 163.6 (C), 161.2 (d, $J = 248.5$ Hz, C), 155.8 (C), 133.1 (d, $J = 9.1$ Hz, CH), 132.7 (C), 131.9 (d, $J = 26.8$ Hz, CH), 130.8 (s, $J = 25.8$ Hz, CH), 127.07 (d, $J = 13.6$ Hz, C), 126.0 (d, $J = 6.5$ Hz, C), 124.1 (d, $J = 3.8$ Hz, CH), 122.0 (CH), 119.3 (CH), 116.8 (d, $J = 22.7$ Hz, CH), 42.1 (CH_2), 40.4 (CH_2), 13.6 (CH_3), 12.8 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 350 (M^{+2} , 2), 348 (M^{+} , 4), 278 (100), 256 (62).

ESI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{19}ClFN_2O_2$ ($M+H$) $^{+}$: 349.1114; found: 349.1110.



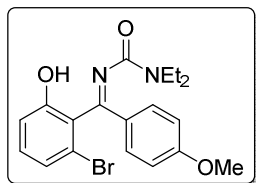
3-((2-Bromo-6-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ca): the reaction of *O*-3-bromophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1c**) (136.07 mg, 0.5 mmol), LDA (1.1 equiv of diisopropylamine, 0.077 mL and 1.1 equiv of *n*-BuLi, 0.34 mL of a 1.6 M solution in hexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to -78 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (75% yield), m.p. = 278–280 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26–7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.57–3.23 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (C), 164.4 (C), 156.1 (C), 138.4 (C), 135.0 (C), 132.0 (CH), 130.1 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 127.2 (C), 125.0 (CH), 120.1 (C), 119.6 (CH), 42.28 (CH_2), 40.3 (CH_2), 13.7 (CH_3), 12.8 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 410 (M^{+2} , 1), 408 (M^{+} , 1), 336 (40), 302 (100), 300 (100), 207 (54).

ESI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{18}BrClN_2NaO_2$ ($M+Na$) $^{+}$: 431.0132; found: 431.0138.



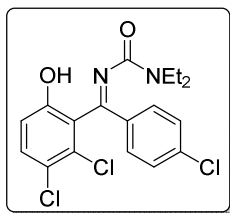
3-((2-Bromo-6-hydroxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24cc): the reaction of *O*-3-bromophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1c**) (136.07 mg, 0.5 mmol), LDA (1.1 equiv of diisopropylamine, 0.077 mL and 1.1 equiv of *n*-BuLi, 0.34 mL of a 1.6 M solution in hexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-methoxybenzonitrile (73.23 mg, 0.55 mmol) to -78 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (80% yield), m.p. = 348–350 °C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 1H), 6.88–6.85 (m, 2H), 3.81 (s, J = 4.4 Hz, 3H), 3.57–3.27 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (C), 165.0 (C), 162.9 (C), 156.1 (C), 131.7 (CH), 130.8 (2 \times CH), 129.1 (C), 128.1 (C), 125.1 (CH), 120.4 (C), 119.7 (CH), 114.0 (2 \times CH), 55.59 (CH_3), 42.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 13.8 (CH_3), 12.9 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 406 (M^{+2} , 1), 404 (M^{+} , 1), 332 (88), 330 (88), 302 (100), 300 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{19}H_{22}BrN_2O_3$ ($M+H$) $^{+}$: 405.0808 ; found: 405.0808.



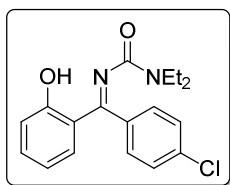
3-((4-Chlorophenyl)(2,3-dichloro-6-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24oa): the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (131.06 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (79% yield), m.p. = $192\text{--}194\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.68 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56–7.47 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40–3.06 (m, 4H), 1.12 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.8 (C), 160.8 (C), 154.4 (C), 137.0 (C), 134.9 (C), 131.0 (CH), 129.7 (2 \times CH), 129.5 (C), 129.2 (2 \times CH), 124.0 (C), 120.9 (C), 115.7 (CH), 41.4 (CH₂), 39.2 (CH₂), 13.6 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 404 ($M^+ + 6$, 1), 402 ($M^+ + 4$, 1), 400 ($M^+ + 2$, 2), 398 (M^+ , 4), 326 (28), 292 (64), 290 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($M+H$)⁺: 399.0428; found: 399.0427.



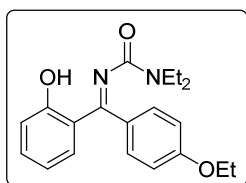
3-((4-Chlorophenyl)(2-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ua): the reaction of *O*-phenyl-*N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (96.55 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.2 equiv, 0.43 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.6 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (82.53 mg, 0.6 mmol) to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (72% yield), m.p. = $141\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.71 (s, 1H), 7.40 (td, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03–7.01 (m, 2H), 6.77–6.74 (m, 1H), 3.32–3.23 (m, 4H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9 (C), 162.01 (C), 159.6 (C), 135.9 (C), 134.5 (CH), 132.8 (CH), 132.7 (C), 129.0 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 118.7 (CH), 118.7 (C), 118.1 (CH), 42.2 (CH₂), 40.2 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.7 (CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 359 ($M^+ + 2$, 1), 330 (M^+ , 3), 257 (22), 256 (43), 222 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($M-H$)⁺: 329.1062; Found: 329.1070.



3-((4-Ethoxyphenyl)(2-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24uj): the reaction of *O*-phenyl-*N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (96.55 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.2 equiv, 0.43 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-ethoxybenzonitrile (88.30 mg, 0.6 mmol) to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (71% yield), m.p. = $85\text{--}87\text{ }^{\circ}\text{C}$.

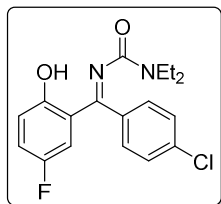
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 11.3, 4.3$ Hz, 1H), 6.87–6.83 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J =$

8.7 Hz, 2H), 6.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88–2.80 (m, 4H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.7 (C), 162.1 (C), 160.3 (C), 160.2 (C), 134.2 (CH), 133.2 (CH), 129.5 (2 \times CH), 126.8 (C), 119.4 (C), 118.5 (CH), 118.0 (CH), 114.0 (2 \times CH), 63.7 (CH_2), 42.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 14.9 (CH_3), 13.9 (CH_3), 12.8 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 340 (M^+ , 1), 267 (42), 266 (38), 238 (100), 222 (65).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341.1860; found: 341.1855.



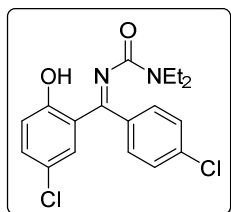
3-((4-Chlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24va): the reaction of *O*-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1v**) (105.61 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to -65 $^\circ\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (81% yield), m.p. = 145 – 147 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.32–3.22 (m, 4H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0 (d, $J = 2.7$ Hz, C), 159.3 (C), 158.1 (C), 154.7 (d, $J = 237.1$ Hz, C), 136.2 (C), 132.1 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 121.7 (d, $J = 23.5$ Hz, CH), 119.2 (d, $J = 7.4$ Hz, CH), 118.4 (d, $J = 6.9$ Hz, C), 117.6 (d, $J = 24.5$ Hz, CH), 42.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 13.8 (CH_3), 12.6 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 350 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 348 (M^+ , 3), 274 (34), 240 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 349.1114; found: 349.1114



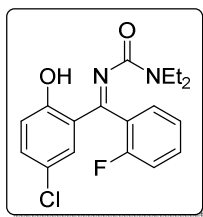
3-((5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24wa): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (89.42 mg, 0.65 mmol) to -70 $^\circ\text{C}$ following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (82% yield), m.p. = 126 – 128 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.72 (s, 1H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.39–7.28 (m, 3H), 7.03–7.00 (m, 2H), 3.34–3.24 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1 (C), 160.6 (C), 159.4 (C), 136.5 (C), 134.4 (CH), 132.1 (C), 131.8 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 123.5 (C), 119.8 (CH), 119.7 (C), 42.3 (CH_2), 40.3 (CH_2), 13.96 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 368 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 366 ($\text{M}^+ + 2$, 2), 364 (M^+ , 4), 290 (31), 258 (33), 256 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.0818; found: 365.0811.



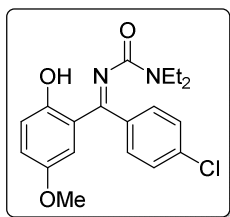
3-((5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(2-fluorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24wk): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 2-fluorobenzonitrile (78.72 mg, 0.65 mmol) to -70 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (86% yield), m.p. = 106–108 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.74 (s, 1H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.35–7.25 (m, 3H), 7.22–7.13 (m, 1H), 7.00–6.95 (m, 2H), 3.30–3.18 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8 (C), 160.2 (C), 159.0 (C), 158.2 (d, $J = 248.1$ Hz, C), 134.3 (CH), 132.1 (d, $J = 8.0$ Hz, CH), 131.1 (CH), 129.8 (d, $J = 3.1$ Hz, CH), 124.1 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 123.5 (C), 121.3 (d, $J = 17.1$ Hz, C), 119.7 (C), 119.6 (CH), 115.7 (d, $J = 20.9$ Hz, CH), 42.0 (CH_2), 40.1 (CH_2), 13.7 (CH_3), 12.5 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 350 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 348 (M^+ , 3), 376 (48), 274 (100), 256 (70).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 349.1114; found: 349.1112.



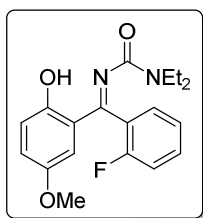
3-((4-Chlorophenyl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24xa): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (111.63 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (89.42 mg, 0.65 mmol) to -70 °C following the general procedure XXI yielded the product as an orange oil (83% yield), $R_f = 0.35$ in hexane/AcOEt (4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.16 (bs, 1H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35–3.26 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4 (C), 159.4 (C), 152.3 (C), 148.8 (C), 135.9 (C), 132.9 (C), 128.9 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 124.2 (CH), 118.6 (C), 117.8 (CH), 115.5 (CH), 56.2 (CH_3), 42.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 362 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 360 (M^+ , 3), 287 (41), 286 (39), 252 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 361.1313; found: 361.1306.



1,1-Diethyl-3-((2-fluorophenyl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methylene)urea (24xk): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (111.63 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-fluorobenzonitrile (78.72 mg, 0.65 mmol) to -70 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (85% yield), m.p. = 171–173 °C.

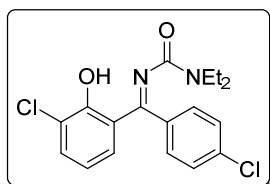
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.19 (s, 1H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.15–7.09 (m, 1H), 7.01–6.98 (m, 1H), 6.71 (t, $J = 10.4$, 1H),

6.64–6.60 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.35–3.23 (m, 4H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1 (C), 159.2 (C), 158.2 (d, $J = 247.8$ Hz, C), 152.0 (C), 148.6 (C), 131.6 (d, $J = 7.9$ Hz, CH), 129.8 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 123.8 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 123.6 (CH), 122.3 (d, $J = 17.3$ Hz, C), 118.7 (C), 118.0 (CH), 115.5 (CH), 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz, CH), 56.1 (CH_3), 42.1 (CH_2), 40.2 (CH_2), 13.7 (CH_3), 12.5 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 344 (M^+ , 1), 271 (100), 270 (92), 252 (46).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 345.1609; found: 345.1604.



3-((3-Chloro-2-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24aa): the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 g, 0.6 mmol) to -70 °C following

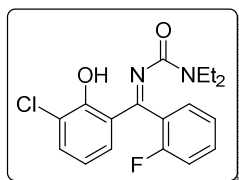
the general procedure XXI yielded the product as a yellow solid (87% yield), m.p. = 110–112 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.46 (bs, 1H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34–3.25 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9 (C), 159.1 (C), 157.8 (C), 136.3 (C), 134.6 (CH), 132.3 (C), 131.4 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 122.7 (C), 119.9 (C), 118.7 (CH), 42.3 (CH_2), 40.3 (CH_2), 14.0 (CH_3), 12.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 368 (M^++4 , 1), 366 (M^++2 , 2), 364 (M^+ , 4), 290 (29), 258 (33), 256 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.0818; found: 368.0817.



3-((3-Chloro-2-hydroxyphenyl)(4-fluorophenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24ak): the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 2-fluorobenzonitrile (72.66 g, 0.6 mmol) to -70 °C following the

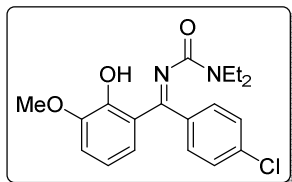
general procedure XXI yielded the product as a yellow solid (87% yield), m.p. = 110–112 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.51 (s, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.35–7.21 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 1H), 6.78–6.69 (m, 1H), 3.35–3.26 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6 (C), 158.9 (C), 158.3 (d, $J = 248.1$ Hz, C), 157.4 (C), 134.6 (CH), 132.0 (d, $J = 8.0$ Hz, CH), 130.9 (CH), 129.9 (d, $J = 3.1$ Hz, CH), 124.1 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 122.4 (C), 121.7 (d, $J = 17.1$ Hz, C), 120.0 (C), 118.9 (CH), 115.7 (d, $J = 21.0$ Hz, CH), 42.1 (CH_2), 40.2 (CH_2), 13.8 (CH_3), 12.5 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 350 (M^++2 , 3), 348 (M^+ , 9), 278 (100), 256 (54).

ESI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{19}ClFN_2O_2$ ($M+H$)⁺: 349.1114; found: 349.1105.



3-((4-Chlorophenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24βa): the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1β**) (111.63 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (89.42 mg, 0.65 mmol) to -70 °C

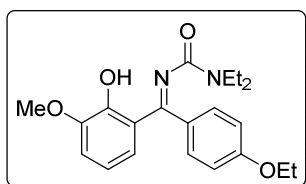
following the general procedure XXI yielded the product as a yellow solid (83% yield), m.p. = 161–163 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08–6.99 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.32–3.28 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.7 (C), 159.8 (C), 156.4 (C), 151.6 (C), 136.1 (C), 132.8 (C), 129.1 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 121.6 (CH), 118.9 (CH), 118.6 (C), 116.6 (CH), 55.9 (CH₃), 42.3 (CH₂), 40.3 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 362 ($M^+ + 2$, 1), 360 (M^+ , 3), 288 (22), 287 (34), 286 (48), 252 (100).

ESI-HRMS calcd. for $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: 361.1313; found: 361.1305.



3-((4-Ethoxyphenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene)-1,1-diethylurea (24βj): the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1β**) (111.63 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-ethoxybenzonitrile (95.66 mg, 0.65 mmol) to -70 °C

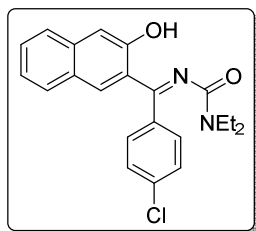
following the general procedure XXI yielded the product as a yellow solid (74% yield), m.p. = 63–65 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.40 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.02–6.94 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.36–3.23 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.3 (C), 160.3 (C), 160.2 (C), 156.3 (C), 151.5 (C), 129.5 (2 × CH), 126.7 (C), 121.2 (CH), 119.1 (C), 118.7 (CH), 116.9 (CH), 114.1 (2 × CH), 63.6 (CH₂), 55.9 (CH₃), 42.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 14.8 (CH₃), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 370 (M^+ , 1), 297 (56), 296 (47), 268 (100), 252 (59).

ESI-HRMS calcd. for $C_{21}H_{27}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: 371.1965; found: 371.1963.



3-((4-Chlorophenyl)(3-hydroxynaphthalen-2-yl)methylene)-1,1-diethylurea (24da): the reaction of *O*-naphthalen-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (**1d**) (121.65 mg, 0.5 mmol), LiTMP (3 equiv of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine, 0.25 mL and 3 equiv of *n*-BuLi, 0.93 mL of a 1.6 M solution in hexene, 1.5 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (206.35 mg, 1.5 mmol) to -70 °C following the general

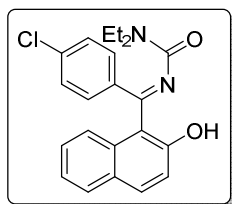
procedure XXI yielded the product as a white solid (79% yield), m.p. = 159–161 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.54–7.49 (m, 3H), 7.41–7.38 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.38–3.30 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.0 (C), 159.7 (C), 157.2 (C), 137.1 (C), 136.3 (C), 135.8 (CH), 132.9 (C), 129.3 (2 × CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (2 × CH), 126.9 (C), 126.1 (CH), 123.9 (CH), 121.1 (C), 112.2 (CH), 42.4 (CH₂), 40.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.8 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 382 (M⁺+2, 1), 380 (M⁺, 2), 282 (76), 142 (47), 115 (46).

ESI-HRMS calcd. for C₂₂H₂₂ClN₂O₂ (M+H)⁺: 381.1364; found: 381.1361.



3-((4-Chlorophenyl)(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)-1,1-diethylurea (24ea): the reaction of *O*-1-bromonaphthalen-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (**1e**) (161.10 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL of a 1.4 M solution, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to -70 °C following the general procedure XXI yielded the product as a white solid (83% yield), m.p. = 146–148 °C.

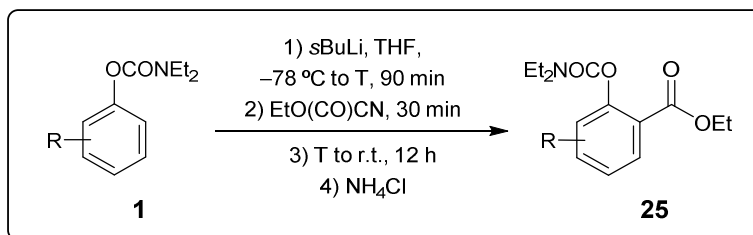
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (bs, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.86–7.83 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38–7.22 (m, 6H), 3.41–3.22 (m, 4H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9 (C), 165.0 (C), 153.0 (C), 138.3 (C), 136.1 (C), 131.7 (C), 131.6 (CH), 130.3 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 128.9 (C), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 118.8 (C), 41.9 (CH₂), 40.2 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.6 (CH₃).

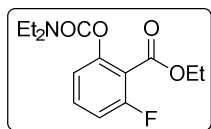
EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 382 (M⁺+2, 1), 380 (M⁺, 2), 308 (42), 307 (62), 306 (100), 272 (54).

ESI-HRMS calcd. for C₂₂H₂₂ClN₂O₂ (M+H)⁺: 381.1364; found: 381.1362.

2.7. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF (*N,N*-DIETHYL CARBAMOYL)OXY BENZOATES **25**



General procedure XXII: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T (T = -65 °C for **1a**; T = -70 °C for **1w**) for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min. Then, ethyl cyanoformate is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography affording the ethyl 2-((*N,N*-diethylcarbamoyl)oxy)benzoate derivatives **25**.



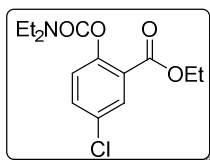
Ethyl 2-((*N,N*-diethylcarbamoyl)oxy)-6-fluorobenzoate (25a**):** the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and ethyl cyanoformate (109 mg, 1.1 mmol), following the general procedure XXII yielded **25a** as a white solid (90% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45–7.37 (m, 1H), 7.05–6.95 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47–3.34 (m, 4H), 1.36 (dt, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 3H), 1.28–1.18 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.9 (C), 160.5 (d, *J* = 254.1 Hz, C), 153.2 (C), 150.3 (d, *J* = 5.4 Hz, C), 131.7 (d, *J* = 10.2 Hz, CH), 119.1 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 116.2 (d, *J* = 16.8 Hz, C), 113.0 (d, *J* = 22.0 Hz, CH), 61.7 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 283 (M⁺, 3), 210 (52), 100 (100), 72 (60).

ESI-HRMS could not be recorded.



Ethyl 5-chloro-2-((*N,N*-diethylcarbamoyl)oxy)benzoate (25w**):** the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and ethyl cyanoformate (128.8 mg, 1.3 mmol), following the general procedure XXII. The

crude **25w** was not purified and it was contaminated with starting material (58% yield).

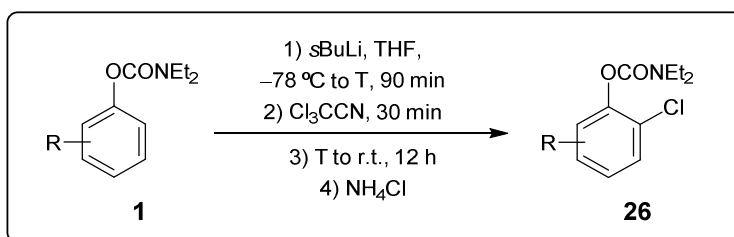
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.5, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.31–4.25 (m, 2H), 3.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 3H), 1.07–0.96 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.9 (C), 153.7 (C), 152.9 (C), 149.5 (C), 148.2 (C), 132.5 (CH), 130.2 (CH), 124.8 (CH), 61.4 (CH₂), 42.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.1 (CH₃).

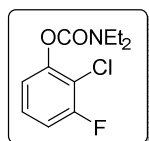
EI-LRMS, *m/z* (%): 301 (M⁺+4, 5), 299 (M⁺+2, 15), 100 (100), 72 (78).

ESI-HRMS could not be recorded.

2.8. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-CHLOROPHENYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATES **26**



General procedure XXIII: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T (T = $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for **1a**; T = $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for **1w**) for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min. Then, trichloroacetonitrile is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography affording the *O*-2-chloroaryl *N,N*-diethylcarbamate derivatives **26**.



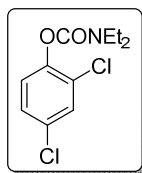
***O*-2-Chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**26a**):** the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and trichloroacetonitrile (159 mg, 1.1 mmol), following the general procedure XXIII yielded **26a** as a yellowish liquid (92% yield), *R*_f = 0.21 (hexane/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30–7.21 (m, 1H), 7.14–7.01 (m, 2H), 3.55–3.38 (m, 4H), 1.35–1.22 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.9 (d, $J = 249.1$ Hz, C), 152.8 (C), 149.2 (d, $J = 2.2$ Hz, C), 127.1 (d, $J = 9.1$ Hz, CH), 119.5 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 115.6 (d, $J = 18.9$ Hz, C), 113.2 (d, $J = 21.1$ Hz, CH), 42.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 247 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 245 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (42).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 246.0692; found: 246.0696.



O-2,4-Dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (26w): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and trichloroacetonitrile (188 mg, 1.3 mmol), following the general procedure XXIII yielded **26w** as a yellowish liquid (89% yield), $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc, 5:1).

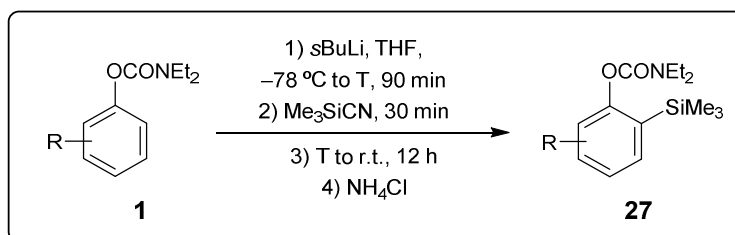
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.50–3.38 (m, 4H), 1.32–1.19 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.8 (C), 146.5 (C), 131.0 (C), 129.8 (CH), 128.1 (C), 127.7 (CH), 125.1 (CH), 42.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 265 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 263 ($\text{M}^+ + 2$, 3), 261 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (51).

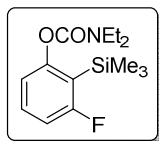
ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 262.0396; found: 262.0397.

2.9. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-(TRIMETHYLSILYL)ARYL *N,N*-DIETHYLCARBAMATES **27**



General procedure XXIV: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T ($T = -65$ °C for **1a**; $T = -70$ °C for **1w**) for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min. Then, trimethylsilyl cyanide (TMSCN) is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced

pressure and the residue was purified by column chromatography affording the *O*-2-(trimethylsilyl)aryl *N,N*-diethylcarbamate derivatives **27**.



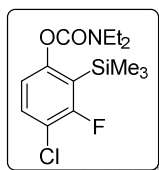
***O*-3-Fluoro-2-(trimethylsilyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**27a**):** the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and TMSCN (109 mg, 1.1 mmol), following the general procedure XXIV yielded **27a** as a yellowish liquid (81% yield), $R_f = 0.32$ (hexane/EtOAc, 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39–7.29 (m, 1H), 7.00–6.81 (m, 2H), 3.53–3.39 (m, 4H), 1.32–1.19 (m, 6H), 0.40–0.35 (m, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.3 (d, $J = 242.3$ Hz, C), 156.8 (d, $J = 14.6$ Hz, C), 154.3 (C), 131.1 (d, $J = 10.5$ Hz, CH), 119.3 (d, $J = 31.8$ Hz, C), 118.5 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 112.1 (d, $J = 27.1$ Hz, CH), 42.0 (CH_2), 41.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3), 0.5 (d, $J = 3.5$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 283 (M^+ , 1), 268 (55), 100 (100), 72 (30).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FNO}_2\text{Si}^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 284.1477; found: 284.1489.



***O*-4-Chloro-3-fluoro-2-(trimethylsilyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**27h**):** the reaction of *O*-4-chloro-3-fluoro *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (245.7 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) and bis(trimethylsilyl)carbodiimide (205.04 mg, 1.1 mmol) to -65 °C

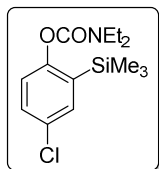
following the general procedure XXIV yielded **27h** as a yellow oil (91% yield), $R_f = 0.2$ in hexane/EtOAc = 10/1.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.50–3.37 (m, 4H), 1.29–1.19 (m, 6H), 0.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.6 (d, $J = 244.1$ Hz, C), 155.0 (d, $J = 13.4$ Hz, C), 154.0 (C), 131.4 (d, $J = 1.1$ Hz, CH), 121.2 (d, $J = 31.8$ Hz, C), 119.6 (d, $J = 3.7$ Hz, CH), 117.6 (d, $J = 22.9$ Hz, C), 42.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3), 0.3 (d, $J = 3.6$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 317 (M^+ , 1), 302 (38), 100 (100), 72 (73).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 318.1087; found: 318.1091.



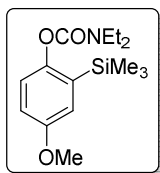
***O*-4-Chloro-2-(trimethylsilyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**27w**):** the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and TMSCN (129 mg, 1.3 mmol), following the general procedure XXIV yielded **27w** as a white solid (91% yield), mp = 53 – 55 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.52–3.37 (m, 4H), 1.29–1.19 (m, 6H), 0.32 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.6 (C), 154.0 (C), 134.2 (C), 134.1 (CH), 130.4 (C), 130.1 (CH), 123.8 (CH), 41.6 (CH_2), 41.5 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3), -1.1 ($3 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 301 ($M^+ + 2$, 1), 299 (M^+ , 3), 284 (59), 100 (100), 72 (69).

ESI-HRMS calcd for $C_{14}H_{23}ClNO_2Si^+$ [$(M+H)^+$]: 300.1181; found: 300.1187.



***O*-4-Methoxy-2-(trimethylsilyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**27x**):**

the reaction of *O*-4-Methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (223.27 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL) and bis(trimethylsilyl)carbodiimide (242.32 mg, 1.3 mmol) to -70 °C following the general procedure XXIV yielded **27x** as a yellow oil (88% yield), $R_f = 0.1$ in

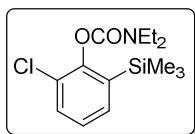
hexane/EtOAc = 10/1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.99 (dd, $J = 5.9, 3.0$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53–3.37 (m, 4H), 1.30–1.19 (m, 6H), 0.30 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 156.3 (C), 154.8 (C), 149.6 (C), 132.7 (C), 123.1 (CH), 119.8 (CH), 115.0 (CH), 55.4 (CH₃), 41.9 (CH₂), 41.4 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.2 (CH₃), -1.1 (3 \times CH₃).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 295 (M^+ , 22), 280 (68), 165 (28), 100 (100), 72 (87).

ESI-HRMS calcd. for $C_{15}H_{25}NO_3Si$ ($M+H$)⁺: 296.1676; found: 296.1680.



***O*-2-Chloro-6-(trimethylsilyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**27a**):**

the reaction of *O*-2-Chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (227.68 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL) and

bis(trimethylsilyl)carbodiimide (242.32 mg, 1.3 mmol) to -70 °C following the general procedure XXIV yielded **27a** as a colorless oil (92% yield), $R_f = 0.3$ in hexane/EtOAc = 10/1.

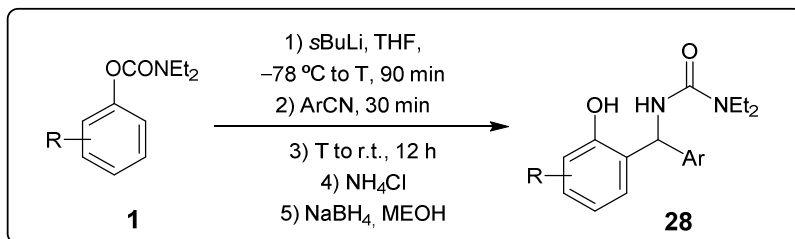
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.46–7.42 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.59–3.37 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.32 (s, 9H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.0 (C), 152.0 (C), 135.2 (CH), 133.2 (C), 131.3 (C), 127.9 (CH), 126.3 (C), 42.2 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.3 (CH₃), -0.8 (3 \times CH₃).

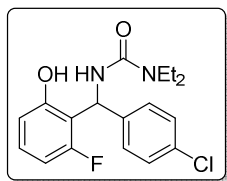
EI-LRMS (IE), m/z (%): 301 ($M^+ + 2$, 1), 299 (M^+ , 3), 284 (7), 264 (17), 100 (100), 72 (26).

ESI-HRMS calcd. for $C_{14}H_{22}ClNO_2Si$ ($M+H$)⁺: 300.1181; found: 300.1189.

2.10. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF UREA DERIVATIVES 28



General procedure XXV: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.2 mmol) in THF (1 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for 90 min. Then, the corresponding nitrile is added (same equivalents as the base) and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with a drop of saturated aqueous NH_4Cl and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (3 mL) and treated with NaBH_4 (11.3 mg, 0.3 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. The resulting solution was quenched with H_2O (10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography affording the corresponding 1,1-diethyl-3-(2-hydroxybenzyl)ureas **28**.



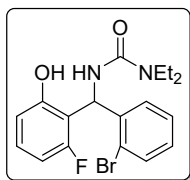
3-((4-Chlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methyl)-1,1-diethylurea (28aa): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (42.2 mg, 0.2 mmol), *s*BuLi (0.16 mL, 0.22 mmol) and 4-chlorobenzonitrile (30.3 mg, 0.22 mmol), T = $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXV yielded **28aa** as a white solid (77% yield), mp = $157\text{--}159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 10.52 (bs, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.4, 4.5\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (dd, $J = 15.2, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.70–6.63 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.26–3.18 (m, 4H), 1.04 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 160.2 (d, $J = 241.5\text{ Hz}$, C), 156.4 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, C), 155.8 (C), 141.9 (C), 131.1 (C), 129.1 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, CH), 128.1 ($2 \times$ CH), 127.8 ($2 \times$ CH), 115.9 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, C), 112.2 (CH), 106.2 (d, $J = 23.2\text{ Hz}$, CH), 47.7 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, CH), 40.6 ($2 \times$ CH_2), 13.9 ($2 \times$ CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 352 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 350 (M^+ , 3), 233 (20), 199 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_2\text{O}_2^+$ [$(\text{M} + \text{H})^+$]: 351.1270; found: 351.1267.



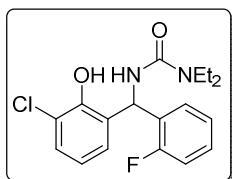
3-((2-Bromophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methyl)-1,1-diethylurea (28af): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (42.2 mg, 0.2 mmol), *s*BuLi (0.16 mL, 0.22 mmol) and 2-bromobenzonitrile (40 mg, 0.22 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXV yielded **28af** as a white solid (76% yield), $mp = 138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 10.29 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (dt, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62–6.48 (m, 3H), 3.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 161.5 (d, $J = 244.3$ Hz, C), 157.4 (d, $J = 7.8$ Hz, C), 156.1 (C), 141.8 (C), 133.1 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (d, $J = 11.2$ Hz, CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 123.1 (C), 115.4 (d, $J = 15.1$ Hz, C), 112.2 (CH), 106.6 (d, $J = 23.0$ Hz, CH), 49.7 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 40.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 14.3 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 396 (M^{+2} , 1), 394 (M^+ , 3), 240 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrFN}_2\text{O}_2^+$ [($M+H$) $^+$]: 395.0765; found: 395.0763.



3-((4-Chlorophenyl)(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)methyl)-1,1-diethylurea (28ak): the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (45.5 mg, 0.2 mmol), *s*BuLi (0.18 mL, 0.26 mmol) and 2-fluorobenzonitrile (31.5 mg, 0.26 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXV yielded **28ak** as a white solid (80% yield), $mp = 172\text{--}174\text{ }^{\circ}\text{C}$.

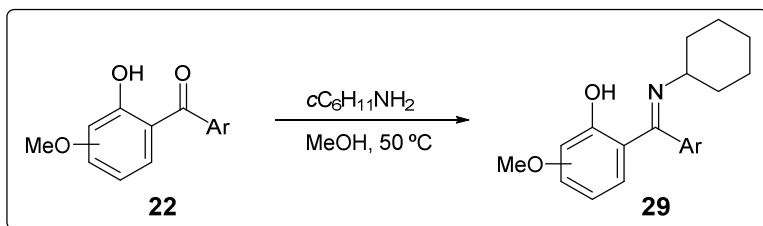
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.09 (bs, 1H), 7.40–7.25 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.82 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.40–3.24 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.8 (d, $J = 243.7$ Hz, C), 157.8 (C), 151.3 (C), 129.7 (CH), 129.54 (d, $J = 13.1$ Hz, CH), 129.52 (CH), 129.46 (C), 127.3 (d, $J = 12.5$ Hz, C), 126.7 (d, $J = 2.0$ Hz, CH), 124.8 (d, $J = 3.2$ Hz, CH), 122.4 (C), 120.0 (CH), 116.3 (d, $J = 22.5$ Hz, CH), 51.4 (CH), 41.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 13.7 ($2 \times \text{CH}_3$).

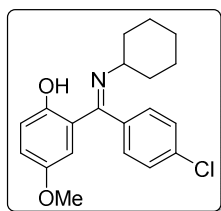
EI-LRMS, m/z (%): 352 (M^{+2} , 1), 350 (M^+ , 3), 229 (31), 157 (100), 58 (37).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_2\text{O}_2^+$ [($M+H$) $^+$]: 351.1270; found: 351.1269.

2.11. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF (2-CYCLOHEXYLIMINO)PHENOL DERIVATIVES **29**



General procedure XXVI:¹⁹⁸ A solution of the corresponding 2-hydroxybenzophenone **22** (0.25 mmol) in MeOH (2 mL) was treated with cyclohexylamine (30 mg, 0.3 mmol), and the mixture was stirred at 50 °C for 24 h. After cooling to RT all volatile residues were removed under reduced pressure affording the 2-((cyclohexylimino)(aryl)methyl)phenol derivatives **29**, which were obtained in pure form without further purification.



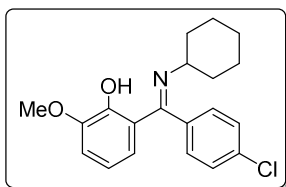
(E)-2-((4-Chlorophenyl)(cyclohexylimino)methyl)-4-methoxyphenol (29xa): the reaction of (4-chlorophenyl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methanone (**22xa**) (66 mg, 0.25 mmol) following the general procedure XXVI yielded **29xa** as a white solid (91 % yield), mp = 93–95 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16.12 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.58–6.42 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.71–1.09 (m, 11H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (C), 154.6 (C), 149.0 (C), 134.0 (C), 132.0 (C), 129.2 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 122.6 (CH), 118.6 (C), 116.0 (CH), 114.6 (CH), 58.1 (CH), 55.9 (CH₃), 33.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 23.3 (CH₂).

EI-LRMS, *m/z* (%): 345 (M⁺+2, 5), 343 (M⁺, 15), 260 (100), 229 (21).

ESI-HRMS calcd for C₂₀H₂₃ClNO₂⁺ [(M+H)⁺]: 344.1412; found: 344.1419.



(E)-2-((4-Chlorophenyl)(cyclohexylimino)methyl)-6-methoxyphenol (29βa): the reaction of (4-chlorophenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methanone (**22βa**) (66 mg, 0.25 mmol) following the general procedure XXVI yielded **29βa** as a white solid (90 % yield), mp = 100–102 °C.

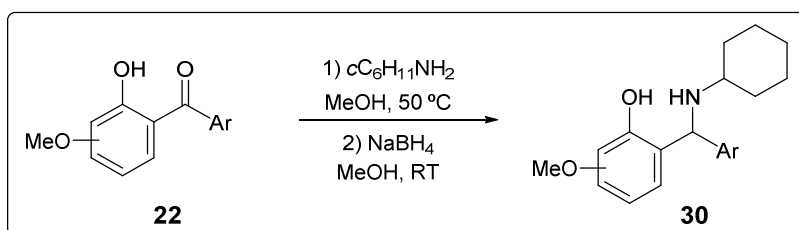
¹⁹⁸ M. S. Seo, S. Jang, H. Jung, H. Kim, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14300–14306

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.87 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.71–1.38 (m, 8H), 1.27–1.10 (m, 3H).

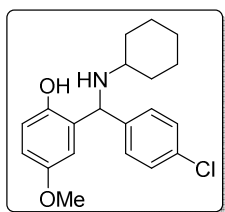
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9 (C), 156.2 (C), 150.5 (C), 133.9 (C), 132.1 (C), 129.1 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 119.1 (C), 118.6 (CH), 118.0 (CH), 115.4 (CH), 59.0 (CH), 55.3 (CH₃), 33.3 (2 \times CH₂), 25.0 (CH₂), 23.4 (2 \times CH₂).

EI-LRMS, m/z (%): 345 (M⁺+2, 2), 343 (M⁺, 6), 260 (100), 229 (72).

2.12. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF (2-CYCLOHEXYLAMINO)BENZYL PHENOL DERIVATIVES DERIVATIVES 30



General procedure XXVII: A solution of the corresponding 2-hydroxybenzophenone derivative **22** (0.2 mmol) in MeOH (2 mL) at 50 °C was treated with cyclohexylamine (24 mg, 0.24 mmol), and the reaction mixture was stirred 24 h at this temperature. After cooling to RT the reaction mixture was treated with NaBH₄ (15 mg, 0.4 mmol) and further stirred for 24 h. The resulting solution was quenched with H₂O. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 6 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography, affording the 2-((cyclohexylamino)(aryl)methyl)phenol derivatives **30**.



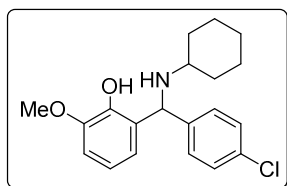
2-((4-Chlorophenyl)(cyclohexylamino)methyl)-4-methoxyphenol (30xa): the reaction of (4-chlorophenyl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methanone (**22xa**) (53 mg, 0.2 mmol) following the general procedure XXVII yielded **30xa** as a colourless oil (85% yield), R_f = 0.23 (hexane/EtOAc, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35–7.27 (m, 4H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.12–1.99 (m, 2H), 1.76–1.58 (m, 3H), 1.30–1.13 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.7 (C), 147.5 (C), 140.8 (C), 133.7 (C), 129.2 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 125.0 (C), 120.7 (CH), 118.8 (CH), 110.7 (CH), 63.5 (CH), 55.9 (CH_3), 54.6 (CH), 33.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.9 (CH_2).

EI-LRMS, m/z (%): 347 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 345 (M^+ , 12), 330 (14), 262 (80), 247 (100), 197 (32).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 346.1568; found: 346.1567.



2-((4-Chlorophenyl)(cyclohexylamino)methyl)-6-methoxyphenol (30 β a): the reaction of (4-chlorophenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methanone (**22 β a**) (53 mg, 0.2 mmol) following the general procedure XXVII yielded **30 β a** as a colourless oil (88% yield), R_f = 0.19 (hexane/EtOAc, 10:1).

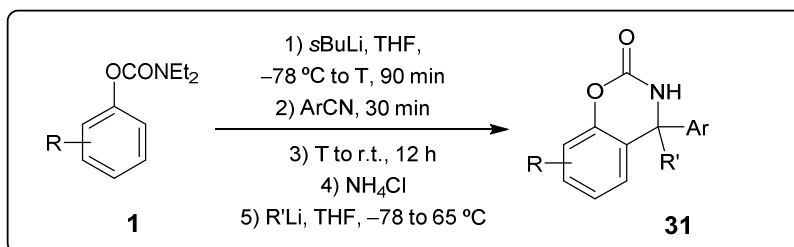
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.29 (s, 4H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.07–1.95 (m, 2H), 1.75–1.54 (m, 3H), 1.29–1.09 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.5 (C), 151.8 (C), 140.6 (C), 133.7 (C), 129.2 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 125.5 (C), 117.7 (CH), 114.6 (CH), 113.8 (CH), 63.7 (CH), 55.7 (CH_3), 54.6 (CH), 33.2 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.9 (CH_2).

EI-LRMS, m/z (%): 347 ($\text{M}^+ + 2$, 11), 345 (M^+ , 33), 330 (31), 262 (98), 247 (100), 197 (21).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 346.1568; found: 346.1567.

2.13. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF BENZO[1,3]OXAZIN-2-ONE DERIVATIVES 31

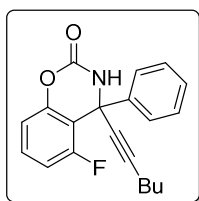


General procedure XXVIII: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with a solution of *s*-BuLi (1.1 to 1.3 equiv, 1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, the corresponding electrophile is added (same equivalents as the base) and allowed to stir at T °C for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was treated with RLi (3 equiv of HexynLi^a or MeLi^b) at -78 °C under nitrogen and

stirred for 15 minutes and was allowed to reach to 65 °C for 3 hours. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography and recrystallization in some cases, affording the Benzo[1,3]oxazin-2-ones **30**.

^aIn case of hexyllithium is required: 3 equiv of 1-hexyne and *n*-BuLi, in THF (1 mL) to -50 °C under nitrogen and stirred 30 min to 0 °C.

^bIn case of methyllithium is required: methyllithium lithium bromide complex solution (CH₃Li·LiBr), 1.5 M in diethyl ether.



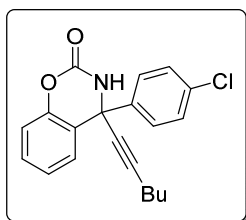
5-Fluoro-4-(hex-1-yn-1-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-one (31aea): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (105.6 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.39 mL, 0.55 mmol) in THF (2 mL) and benzonitrile (56.67 mg, 0.55 mmol) to -78 °C and HexylLi (3 equiv of 1-hexyne, 0.16 mL and 3 equiv of *n*-BuLi, 0.93 mL of a 1.6 M solution in hexene, 1.5 mmol) in THF (1 mL), following the general procedure XXVIII yielded the product as a colorless liquid (74% yield), *R*_f = 0.28 in hexane/EtOAc = 5/1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72–7.59 (m, 2H), 7.47–7.26 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.51–3.22 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.67–1.13 (m, 4H), 1.09–0.93 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.8 (d, *J* = 253.3 Hz, C), 145.0 (d, *J* = 5.0 Hz, C), 147.8 (C), 142.5 (C), 130.4 (d, *J* = 10.1 Hz, C), 128.8 (C), 128.7 (4 × CH), 126.5 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 112.6 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 112.4 (d, *J* = 20.8 Hz, CH), 89.6 (C), 78.3 (C), 56.9 (C), 30.5 (CH₂), 22.1 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.7 (CH₃).

EI-LRMS (IE), *m/z* (%): 323 (M⁺, 10), 269 (33), 252 (100).

ESI-HRMS could not be recorded.



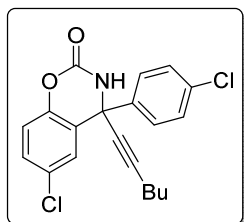
4-(4-chlorophenyl)-4-(hex-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-one (31uaa): the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (96.6 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.2 equiv, 0.43 mL, 0.6 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (82.53 mg, 0.6 mmol) to -78 °C and HexylLi (3 equiv of 1-hexyne, 0.17 mL and 3 equiv of *n*-BuLi, 0.93 mL of a 1.6 M solution in hexene, 1.5 mmol) in THF (1 mL), following the general procedure XXVIII yielded the product as a colorless liquid (68% yield), *R*_f = 0.22 in hexane/EtOAc = 5/1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (ad, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (ad, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 2H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.46–1.39 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.8 (C), 148.2 (C), 141.6 (C), 134.8 (C), 129.8 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.0 (CH), 125.0 (CH), 123.8 (C), 116.9 (CH), 90.2 (C), 79.5 (C), 58.5 (C), 30.5 (CH_2), 22.1 (CH_2), 18.6 (CH_2), 13.7 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 298 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7 + 2$, 3), 373 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 10), 269 (33), 267 (100).

ESI-HRMS calcd. for $(\text{M} + \text{Na})^+$: 362.0918; found: 362.0922.



6-Chloro-4-(4-chlorophenyl)-4-(hex-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-one (31waa):

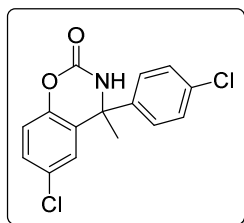
the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to -70°C and hexylLi (3 equiv of 1-hexyne, 0.17 mL and 3 equiv of *n*-BuLi, 0.93 mL of a 1.6 M solution in hexene, 1.5 mmol) in THF (1 mL), following the general procedure XXVIII yielded the product as a white solid (70% yield), m.p. = $109\text{--}111^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55–7.53 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.64–1.54 (m, 2H), 1.50–1.38 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.6 (C), 146.70(C), 140.8 (C), 135.0 (C), 130.1 (C), 129.9 (CH), 129.1 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 126.8 (CH), 125.4 (C), 118.4 (CH), 90.8 (C), 78.9 (C), 58.2 (C), 30.4 (CH_2), 22.1 (CH_2), 18.6 (CH_2), 13.6 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 377 ($\text{M}^+ + 4, 1$), 375 ($\text{M}^+ + 2, 2$), 373 ($\text{M}^+ + 4, 3$), 303 (63), 301 (100).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 374.0709; found: 374.0700.



6-Chloro-4-(4-chlorophenyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-one (31wab):

the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (113.84 mg, 0.5 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.46 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 0.65 mmol) in THF (2 mL) and 4-chlorobenzonitrile (75.66 mg, 0.55 mmol) to -70°C and MeLi (3 equiv, 1 mL of a 1.5 M solution in diethyl ether, 1.5 mmol)

following the general procedure XXVIII yielded the product as a white solid (73% yield), m.p. = $127\text{--}129^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H).

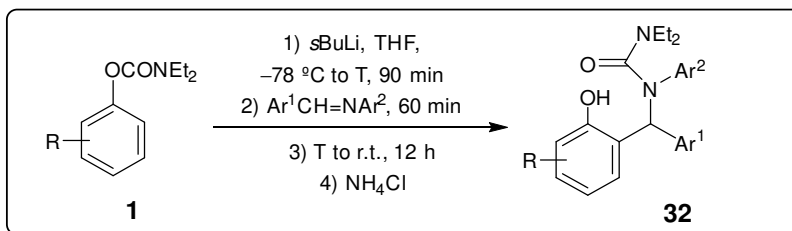
^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 149.4 (C), 147.5 (C), 144.8 (C), 132.4 (C), 129.2 (CH), 128.6 (2 \times CH), 128.5 (2 \times C), 127.4 (2 \times CH), 125.6 (CH), 118.2 (CH), 58.4 (C), 28.3 (CH_3).

EI-LRMS (IE), m/z (%): 311 ($\text{M}^+ + 4, 1$), 309 ($\text{M}^+ + 2, 4$), 307 ($\text{M}^+, 7$), 231 (31), 229 (100).

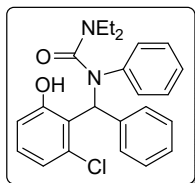
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 308.0240; found: 308.0239.

3. REACTIVITY OF *ortho*-LITHIATED *O*-ARYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATES WITH ELECTROPHILES BEARING A DOBLE C=N BOND: COMPETENCE OF THE 1,5-O→N CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT

3.1. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF UREA DERIVATIVES 32



General procedure XXIX: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min (30 min for **1u**). Then, the corresponding imine is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography and further recrystallized in pentane/CH₂Cl₂ (5:1), affording the 1,1-diethyl-3-((2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3-phenylurea derivatives **32**.



1-((2-Chloro-6-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethyl-1-phenylurea (32ba): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N*-benzylideneaniline (199 mg, 1.1 mmol), T = $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded **31ba** as a white solid (85% yield), mp = $149\text{--}151\text{ }^{\circ}\text{C}$.

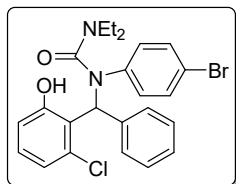
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.82 (s, 1H), 7.38–7.24 (m, 9H), 7.13–7.03 (m, 3H), 6.86 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.33–3.13 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.5 (C), 158.3 (C), 143.9 (C), 137.4 (C), 135.5 (C), 129.8 (CH), 129.6 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 127.5 (CH), 125.3

(CH), 124.6 (2 × CH), 120.8 (C), 120.3 (CH), 117.7 (CH), 64.2 (CH), 42.0 (2 × CH₂), 12.3 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 410 (M⁺+2, 2), 408 (M⁺, 6), 291 (100), 215 (52).

ESI-HRMS calcd for C₂₄H₂₄ClN₂O₂⁻ [(M-H)⁻]: 407.1532; found: 407.1537.



1-(4-Bromophenyl)-1-((2-chloro-6-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethylurea (32bb): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1c**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)-1-phenylmethanimine (286 mg, 1.1 mmol), T = -65 °C, following the general procedure XXIX yielded **31bb** as a white solid (87%

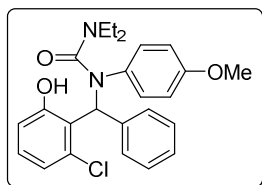
yield), mp = 171–173 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.65 (s, 1H), 7.43–7.27 (m, 7H), 7.14–7.07 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.89–6.81 (m, 2H), 3.34–3.14 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.9 (C), 158.0 (C), 142.9 (C), 136.8 (C), 135.3 (C), 132.61 (2 × CH), 132.59 (C), 130.0 (CH), 128.6 (2 × CH), 127.68 (2 × CH), 127.66 (CH), 125.1 (2 × CH), 120.3 (CH), 117.8 (CH), 117.7 (C), 63.7 (CH), 41.9 (2 × CH₂), 12.3 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 450 (M⁺+4, 1), 488 (M⁺+2, 1), 486 (M⁺, 3), 415 (18), 215 (100).

ESI-HRMS calcd for C₂₄H₂₅BrClN₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 487.0782; found: 487.0787.



1-((2-Chloro-6-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethyl-1-(4-methoxyphenyl)urea (32bc): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)-1-phenylmethanimine (286 mg, 1.1 mmol), T = -65 °C, following the general procedure XXIX yielded **31bc** as a

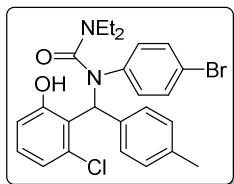
white solid (82% yield), mp = 161–163 °C. Some carbon signals are poorly resolved due to the low solubility of the product.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35–7.15 (m, 5H), 7.09–6.96 (m, 2H), 6.92–6.74 (m, 4H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (dq, *J* = 20.9, 6.9 Hz, 4H), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.7 (C), 157.0 (C), 155.1 (C), 136.9 (C), 135.7 (C), 130.4 (CH), 129.8 (C), 128.6 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 120.5 (2 × CH), 120.3 (C), 117.6 (CH), 115.8 (CH), 114.8 (CH), 65.2 (CH), 55.5 (CH₃), 42.2 (2 × CH₂), 12.5 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 440 (M⁺+2, 1), 438 (M⁺, 3), 281 (24), 207 (100).

ESI-HRMS calcd for C₂₅H₂₇ClN₂O₃ (M+H)⁺: 439.1783; found: 439.1785



1-(4-Bromophenyl)-1-((2-chloro-6-hydroxyphenyl)(p-tolyl)methyl)-3,3-diethylurea (32bd): reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N*-(4-methoxyphenyl)-1-(*p*-tolyl)methanimine (248 mg, 1.1 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded **31bd** as a white solid (81%

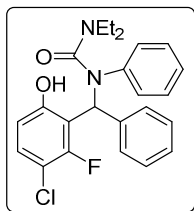
yield), mp = 175–177 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.57 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13–7.03 (m, 7H), 6.91 (s, 1H), 6.84–6.77 (m, 2H), 3.24–3.17 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.0 (C), 158.0 (C), 143.0 (C), 137.3 (C), 135.3 (C), 133.8 (C), 132.6 (2 \times CH), 129.9 (CH), 129.4 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 125.1 (2 \times CH), 120.6 (C), 120.4 (CH), 117.78 (2 \times CH), 117.75 (C), 63.6 (CH), 41.9 (2 \times CH_2), 21.2 (CH_3), 12.3 (2 \times CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 502 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 500 (M^+ , 3), 429 (17), 215 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrClN}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 501.0939; found: 501.0934.



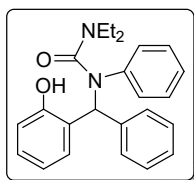
1-((3-Chloro-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethyl-1-phenylurea (32ha): the reaction of *O*-4-chloro-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (246 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N*-benzylideneaniline (199 mg, 1.1 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded **31ha** as a yellowish solid (76% yield), mp = 133–135 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 7.42–7.29 (m, 7H), 7.23–7.14 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.37–3.17 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.0 (C), 156.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C), 156.8 (d, $J = 247.1$ Hz, C), 143.8 (C), 137.6 (C), 130.3 (d, $J = 2.1$ Hz, CH), 129.7 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 127.4 (CH), 126.8 (2 \times CH), 126.0 (CH), 125.4 (2 \times CH), 114.8 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 113.1 (d, $J = 12.5$ Hz, C), 110.1 (d, $J = 20.6$ Hz, C), 60.0 (d, $J = 6.4$ Hz, CH), 42.2 (2 \times CH_2), 12.2 (2 \times CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 428 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 426 (M^+ , 3), 233 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_2^-$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$: 425.1438; found: 425.1438.



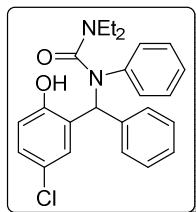
1,1-Diethyl-3-((2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3-phenyl urea (32ua): the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.86 mL, 1.2 mmol) and *N*-benzylideneaniline (217 mg, 1.2 mmol), $T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded **31ua** as a white solid (79% yield), mp = 136–138 $^{\circ}\text{C}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.61 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.17–7.04 (m, 4H), 6.99–6.94 (m, 4H), 6.51–6.46 (m, 2H), 3.48–3.27 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.6 (C), 156.8 (C), 143.6 (C), 140.2 (C), 131.6 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 126.8 (CH), 126.2 (2 × CH), 125.8 (CH), 123.4 (C), 118.2 (CH), 117.6 (CH), 62.8 (CH), 42.2 (2 × CH₂), 12.3 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 374 (M⁺, 1), 257 (100), 181 (36).

ESI-HRMS calcd for C₂₄H₂₇N₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 375.2067; found: 375.2072.



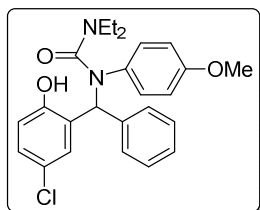
1-((5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethyl-1-phenylurea (32wa): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-benzylideneaniline (236 mg, 1.3 mmol), *T* = –70 °C, following the general procedure XXIX yielded the product as a white solid (81% yield), mp = 151–153 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 7.51–7.36 (m, 5H), 7.21–7.10 (m, 3H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.45–3.29 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.6 (C), 155.6 (C), 143.2 (C), 139.5 (C), 131.0 (CH), 129.2 (2 × CH), 129.1 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (2 × CH), 125.3 (C), 122.9 (C), 119.0 (CH), 62.4 (CH), 42.3 (2 × CH₂), 12.2 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 410 (M⁺+2, 1), 408 (M⁺, 3), 208 (100).

ESI-HRMS calcd for C₂₄H₂₆ClN₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 409.1677; found: 409.1681.



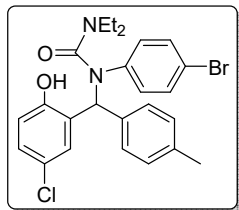
1-((5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3,3-diethyl-1-(4-methoxyphenyl)urea (32wc): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)-1-phenylmethanimine (274 mg, 1.3 mmol), *T* = –70 °C, following the general procedure XXIX yielded the product as a white solid (74% yield). The product has been obtained mixed with the *N*-(4-bromophenyl)-1-phenylmethanimine.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.74 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 3H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42–3.27 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.0 (C), 157.9 (C), 155.6 (C), 139.7 (C), 136.1 (C), 131.1 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.90 (2 × CH), 127.88 (2 × CH), 127.1 (CH), 125.5 (C), 123.1 (C), 119.2 (CH), 114.5 (2 × CH), 62.4 (CH), 55.1 (CH₃), 42.4 (2 × CH₂), 12.5 (2 × CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 440 ($M^+ + 2$, 1), 438 (M^+ , 3), 207 (100).

ESI-HRMS could not be recorded.



1-(4-Bromophenyl)-1-((5-chloro-2-hydroxyphenyl)(p-tolyl)methyl)-3,3-diethylurea (32wd): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)-1-(*p*-tolyl)methanimine (356 mg, 1.3 mmol), $T = -70^\circ\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded the product as a white solid

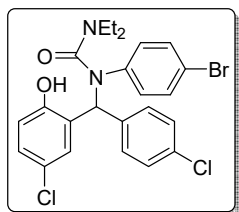
(76% yield). The product has been obtained mixed with the *N*-(4-bromophenyl)-1-(*p*-tolyl)methanimine.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 7.32–7.19 (m, 6H), 7.06–1.03 (m, 1H), 6.86–6.83 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.47–3.34 (m, 2H), 3.31–3.21 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.3 (C), 155.4 (C), 154.6 (C), 142.5 (C), 132.4 (2 \times CH), 132.3 (C), 130.9 (C), 130.0 (C), 129.4 (CH), 129.2 (2 \times CH), 127.8 (2 \times CH), 127.5 (C), 127.2 (2 \times CH), 119.2 (CH), 117.6 (CH), 62.7 (CH), 42.3 (2 \times CH_2), 21.1 (CH_3), 12.5 (2 \times CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 504 ($M^+ + 4$, 2), 502 ($M^+ + 2$, 2), 500 (M^+ , 6), 215 (100).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrClN}_2\text{O}_2^+$ [($M+H$) $^+$]: 501.0939; found: 501.0938.



1-(4-Bromophenyl)-1-((5-chloro-2-hydroxyphenyl)(4-chlorophenyl)methyl)-3,3-diethylurea (32we): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)methanimine (382 mg, 1.3 mmol), $T = -70^\circ\text{C}$, following the general procedure XXIX yielded the product as a

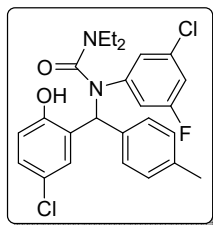
white solid (81% yield). The product has been obtained mixed with the *N*-(4-bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)methanimine.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.05 (dd, $J = 8.7$, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.41–3.20 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.9 (C), 155.2 (C), 142.3 (C), 137.7 (C), 133.2 (C), 132.5 (2 \times CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 124.6 (C), 123.5 (C), 119.6 (C), 119.4 (CH), 62.4 (CH), 42.3 (2 \times CH_2), 12.4 (2 \times CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 524 ($M^+ + 4$, 2), 522 ($M^+ + 2$, 2), 520 (M^+ , 6), 235 (100).

ESI-HRMS could not be recorded.



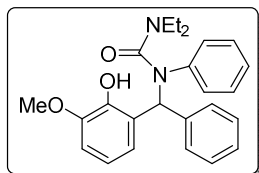
1-((5-Chloro-2-hydroxyphenyl)(*p*-tolyl)methyl)-1-(3-chloro-5-fluorophenyl)-3,3-diethylurea (32wf): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1-(*p*-tolyl)methanimine (328 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C, following the general procedure XXIX yielded the product as a white solid (83% yield), mp = 150–152 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 7.11 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.04–6.94 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.0 (C), 158.2 (d, *J* = 253.8 Hz, C), 155.8 (C), 137.1 (CH), 135.3 (C), 133.4 (d, *J* = 10.0 Hz, C), 130.6 (C), 129.8 (d, *J* = 11.1 Hz, C), 129.60 (CH), 129.56 (C), 129.2 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 125.2 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 124.6 (C), 123.2 (C), 119.6 (CH), 117.4 (d, *J* = 24.0 Hz, CH), 62.9 (CH), 42.4 (2 × CH₂), 21.1 (CH₃), 12.4 (2 × CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 476 (M⁺+2, 1), 474 (M⁺, 3), 254 (36), 100 (100).

ESI-HRMS calcd for C₂₅H₂₆Cl₂FN₂O₂⁺ [(M+H)⁺]: 475.1350; found: 475.1352.



1,1-Diethyl-3-((2-hydroxy-3-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-3-phenylurea (32βa): the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1β**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N*-benzylideneaniline (236 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C, following the general procedure XXIX yielded the product as a white solid (84% yield), mp =

145–147 °C.

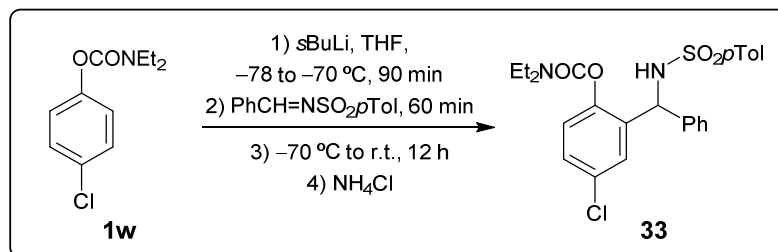
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.05 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.40–7.30 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40–3.25 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.0 (C), 148.2 (C), 145.8 (C), 143.7 (C), 140.1 (C), 128.8 (2 × CH), 127.88 (2 × CH), 127.86 (2 × CH), 126.6 (CH), 126.0 (2 × CH), 125.3 (CH), 124.3 (C), 123.3 (CH), 117.6 (CH), 110.6 (CH), 62.5 (CH), 55.7 (CH₃), 41.9 (2 × CH₂), 12.1 (2 × CH₃).

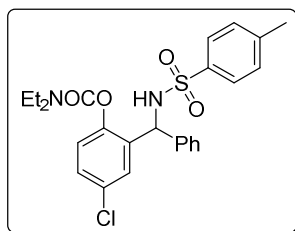
EI-LRMS, *m/z* (%): 404 (M⁺, 1), 327 (63), 325 (100), 327 (36).

ESI-HRMS calcd for C₂₅H₂₉N₂O₃⁺ [(M+H)⁺]: 405.2173; found: 405.2176.

3.2. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-(α -AMIDOBENZYL)PHENYL CARBAMATE DERIVATIVE **33**



General procedure XXX: A solution of the carbamate **1w** (228 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at -78°C under nitrogen, was treated with *s*BuLi (0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol). The reaction mixture was allowed to reach to -70°C for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min. Then, *N*-benzylidene-4-methyl benzenesulfonamide (337 mg, 1.3 mmol) is added and allowed to stir at -70°C for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography and further recrystallized in pentane/ CH_2Cl_2 (5:1), affording the *N,N*-diethylcarbamate **33**.



***O*-4-Chloro-2-(((4-methylphenyl)sulfonamido)(phenyl)methyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**33**):** the general procedure XXX yielded **33** as a white solid (83% yield), mp = $136\text{--}138^\circ\text{C}$.

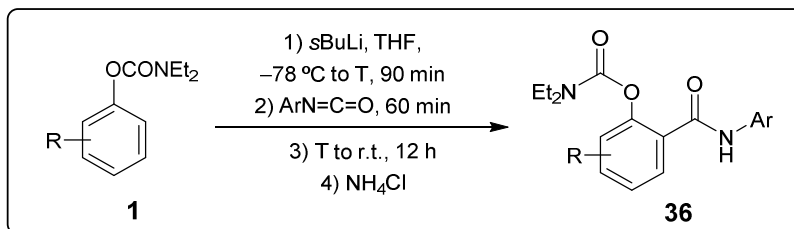
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.38–3.17 (m, 2H), 3.12–2.99 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.4 (C), 147.4 (C), 143.3 (C), 139.1 (C), 137.4 (C), 133.7 (C), 130.5 (C), 129.4 (2 \times CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 \times CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 \times CH), 127.0 (2 \times CH), 124.7 (CH), 56.9 (CH), 42.3 (CH_2), 41.71 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.2 (CH_3).

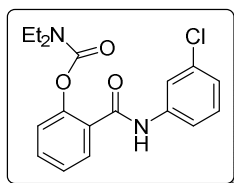
EI-LRMS, m/z (%): 488 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 486 (M^+ , 3), 331 (36), 100 (100), 72 (25).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$]: 487.1453; found: 487.1453.

3.3. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF BENZAMIDE DERIVATIVES 36



General procedure XXXI: A solution the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78°C under nitrogen, was treated with $s\text{BuLi}$ (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min (30 min for **1u**). Then, the corresponding isocyanate (1.3 mmol) is added and allowed to stir at -70°C for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography and further recrystallized in hexane/ CHCl_3 (10:1), affording the *O*-2-(arylcabamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate derivatives **36**.



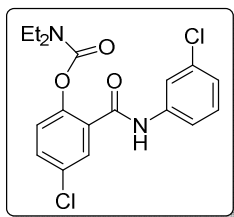
***O*-42-((3-chlorophenyl)carbamoyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (**36ua**):** the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), $s\text{BuLi}$ (0.86 mL, 1.2 mmol) and 3-chlorophenyl isocyanate (185 mg, 1.3 mmol) T = -78°C following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (80% yield). The product has been obtained mixed with the 3-chlorophenyl isocyanate.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.15–1.09 (m, 1H), 3.49–3.37 (m, 4H), 1.19 (dt, $J = 9.9, 7.2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.7 (C), 154.9 (C), 148.1 (C), 139.4 (C), 134.9 (C), 132.0 (C), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 126.8 (CH), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 384 ($\text{M}^+ + 4$, 1), 382 ($\text{M}^+ + 2$, 3), 380 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (32).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$]: 347.1157; found: 347.1160.



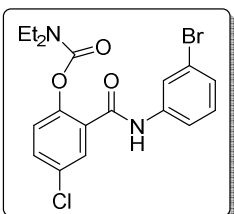
O-4-Chloro-2-((3-chlorophenyl)carbamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (36wa): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 3-chlorophenyl isocyanate (200 mg, 1.3 mmol) T = -70 °C following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (79% yield), mp = 131–133 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.50–3.39 (m, 4H), 1.25–1.17 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.4 (C), 154.2 (C), 146.8 (C), 139.1 (C), 134.4 (C), 131.5 (CH), 131.3 (C), 131.2 (C), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 124.4 (2 × CH), 120.0 (CH), 118.0 (CH), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 384 (M⁺+4, 1), 382 (M⁺+2, 3), 380 (M⁺, 6), 100 (100), 72 (32).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉Cl₂N₂O₃⁺ [(M+H)⁺]: 381.0767; found: 381.0770.



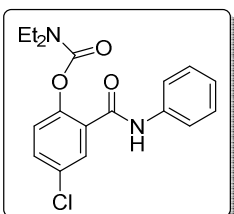
O-2-((3-Bromophenyl)carbamoyl)-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (36wb): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 3-bromophenyl isocyanate (257 mg, 1.3 mmol) following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (76% yield), mp = 91–93 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.31–7.16 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.49–3.38 (m, 4H), 1.24–1.16 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.3 (C), 154.3 (C), 146.7 (C), 139.3 (C), 131.6 (CH), 131.4 (C), 131.3 (C), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 122.8 (CH), 122.5 (C), 118.4 (CH), 42.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 428 (M⁺+4, 1), 426 (M⁺+2, 1), 424 (M⁺, 3), 100 (100), 72 (31).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉BrClN₂O₃⁺ [(M+H)⁺]: 425.0262; found: 425.0283.



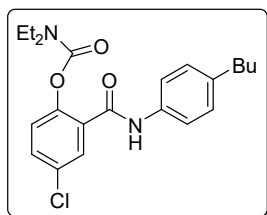
O-4-Chloro-2-(phenylcarbamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (36wc): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and phenyl isocyanate (155 mg, 1.3 mmol), following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (82% yield), mp = 76–78 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.63 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43–7.29 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.46–3.34 (m, 4H), 1.20–1.11 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.1 (C), 154.1 (C), 146.7 (C), 137.9 (C), 131.8 (C), 131.3 (C), 131.2 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (2 × CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 119.8 (2 × CH), 42.4 (CH₂), 42.1 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 348 (M^{+2} , 1), 346 (M^{+} , 3), 254 (22), 100 (100), 72 (36).

ESI-HRMS calcd for $C_{18}H_{20}ClN_2O_3^{+}$ [$(M+H)^{+}$]: 347.1157; found: 347.1161.



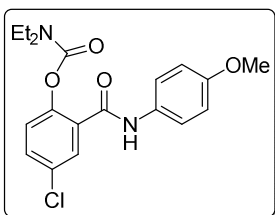
O-2-((4-Butylphenyl)carbamoyl)-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (36wd): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 4-butylphenyl isocyanate (228 mg, 1.3 mmol) following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (81% yield), mp = 148–150 °C.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.44–3.33 (m, 4H), 2.61–2.55 (m, 2H), 1.63–1.51 (m, 2H), 1.34 (dq, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 2H), 1.20–1.09 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163.0 (C), 154.3 (C), 146.6 (C), 139.3 (C), 135.5 (C), 132.1 (C), 131.5 (C), 131.4 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (2 \times CH), 124.6 (CH), 119.9 (2 \times CH), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 35.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 22.3 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 404 (M^{+2} , 2), 402 (M^{+} , 6), 285 (15), 254 (39), 100 (100), 72 (27).

ESI-HRMS calcd for $C_{22}H_{28}ClN_2O_3^{+}$ [$(M+H)^{+}$]: 402.1783; found: 402.1788.



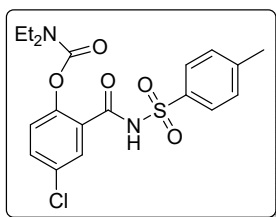
O-4-Chloro-2-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (36we): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 4-methoxyphenyl isocyanate (194 mg, 1.3 mmol) following the general procedure XXXI yielded the product as a yellowish solid (82% yield), mp = 127–129 °C.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91–6.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48–3.32 (m, 4H), 1.23–1.09 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 162.9 (C), 156.7 (C), 154.6 (C), 146.6 (C), 132.4 (C), 131.8 (C), 131.5 (CH), 131.2 (C), 129.8 (CH), 124.8 (CH), 121.5 (2 \times CH), 114.3 (2 \times CH), 55.6 (CH_3), 42.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 378 (M^{+2} , 4), 376 (M^{+} , 12), 254 (54), 100 (100), 72 (38).

ESI-HRMS calcd for $C_{19}H_{20}ClN_2O_3^{+}$ [$(M+H)^{+}-H_2O$]: 359.1157; found: 359.1160.



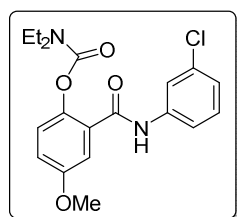
O-4-Chloro-2-(tosylcarbamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (10ef): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (355 mg, 1.3 mmol) the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (86% yield), mp =164–166 °C.

¹H NMR (300 MHz, dms-*d*₆) δ (ppm): 2.58 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.23–3.08 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.08–0.98 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, dms-*d*₆) δ (ppm): 163.0 (C), 152.3 (C), 148.0 (C), 144.2 (C), 136.6 (C), 132.2 (CH), 129.4 (2 × CH), 129.1 (C), 128.9 (CH), 127.9 (2 × CH), 125.4 (CH), 41.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 21.1 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.1 (CH₃), an aromatic C signal does not appear due to overlapping.

EI-LRMS, *m/z* (%): 426 (M⁺+2, 1), 424 (M⁺, 3), 308 (33), 154 (100), 126 (36), 100 (100), 72 (36).

ESI-HRMS calcd for C₁₉H₂₂ClN₂O₅S⁺ [(M+H)⁺]: 425.0932; found: 425.0935.



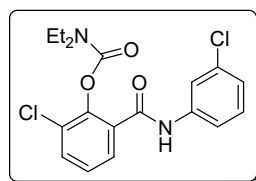
2-((3-chlorophenyl)carbamoyl)-*O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (36xa): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) with 3-chlorophenyl isocyanate (200 mg, 1.3 mmol) following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (82% yield). The product has been obtained mixed with 2-hydroxybenzamide **8x**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29–7.21 (m, 3H), 7.02–6.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44–3.30 (m, 4H), 1.20–1.15 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5 (C), 157.2 (C), 148.0 (C), 139.2 (C), 134.7 (CH), 134.3 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (C), 128.8 (CH), 126.8 (CH), 124.3 (CH), 119.6 (C), 55.6 (CH₃), 42.3 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 378 (M⁺+2, 3), 376 (M⁺, 6), 100 (100), 72 (62).

ESI-HRMS calcd for C₁₉H₂₁ClN₂NaO₄⁺ [(M+Na)⁺]: 399.1082; found: 399.1090.



***O*-2-chloro-6-((3-chlorophenyl)carbamoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (36aa):** the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 3-chlorophenyl isocyanate (200 mg, 1.3 mmol) following the general procedure XXXI yielded the product as a white solid (76% yield). The product has been

obtained mixed with the 3-chlorophenyl isocyanate.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74–7.69 (m, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 12.0, 8.0, 1.3 Hz, 2H), 7.44–7.35 (m, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0,

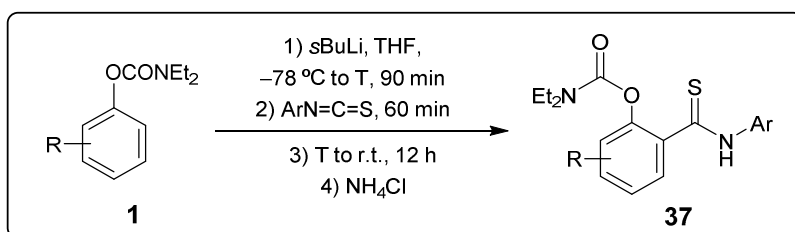
2.1, 0.9 Hz, 1H), 3.47–3.35 (m, 2H), 3.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.5 (C), 151.6 (C), 144.6 (C), 140.4 (C), 133.0 (C), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 123.4 (CH), 119.0 (CH), 117.9 (CH), 117.8 (C), 41.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃).

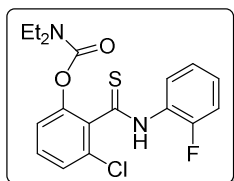
EI-LRMS, m/z (%): 384 ($M^+ + 4$, 1), 382 ($M^+ + 2$, 3), 380 (M^+ , 6), 100 (100), 72 (80).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉Cl₂N₂O₃⁺ [(M+H)⁺]: 381.0767; found: 381.0768.

3.4. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF BENZOTHTHOAMIDE DERIVATIVES 37



General procedure XXXII: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min (30 min for **1b**). Then, the corresponding isothiocyanate is added and allowed to stir at temp. for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography and further recrystallized in hexane/CHCl₃ (10:1), affording the 2-(arylcabamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate derivatives **37**.



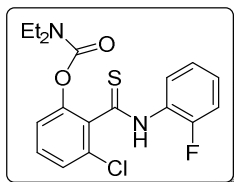
O-3-Chloro-2-((2-fluorophenyl)carbamoithioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37bb): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and 2-fluorophenyl isothiocyanate (227 mg, 1.1 mmol), T = -65 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellowish solid (83% yield), mp = 119–121 °C.

^1H NMR (300 MHz, dms o - d_6) δ (ppm): 12.04 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.45–7.30 (m, 6H), 3.40–3.30 (m, 4H), 1.17–1.10 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 193.2 (C), 156.1 (d, $J = 249.7$ Hz, C), 152.4 (C), 147.6 (C), 135.6 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 126.22 (d, $J = 12.6$ Hz, CH), 126.18 (d, $J = 23.0$ Hz, C), 126.0 (C), 124.5 (CH), 122.5 (CH), 116.4 (d, $J = 19.3$ Hz, CH), 41.7 (CH_2), 41.5 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.1 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 382 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 380 (M^+ , 3), 100 (100), 72 (39).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$]: 381.0834; found: 381.0838



O-3-Chloro-4-fluoro-2-(phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37ra): the reaction of *O*-3-chloro-4-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1r**) (246 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and phenyl isothiocyanate (149 mg, 1.1 mmol), $T = -65$ °C, following the general procedure XXXII

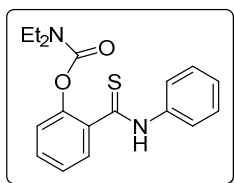
yielded the product as a yellow solid (77% yield), $\text{mp} = 133\text{--}135$ °C.

^1H NMR (300 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 12.26 (s, 1H), 7.94–7.91 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 3H), 7.37–7.27 (m, 2H), 3.31–3.20 (m, 4H), 1.07–0.98 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 188.4 (C), 154.6 (d, $J = 244.8$ Hz, C), 152.4 (C), 143.1 (d, $J = 3.0$ Hz, C), 139.0 (C), 137.4 (C), 128.7 (2 \times CH), 126.6 (CH), 123.7 (d, $J = 7.9$ Hz, CH), 122.6 (2 \times CH), 116.3 (d, $J = 20.3$ Hz, C), 115.5 (d, $J = 23.0$ Hz, CH), 41.8 (CH_2), 41.6 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.0 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 382 ($\text{M}^+ + 2$, 9), 380 (M^+ , 27), 248 (100), 100 (98), 72 (50).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$]: 381.0834; found: 381.0834.



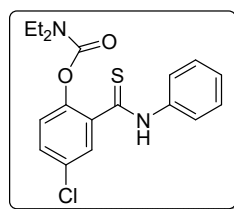
O-2-(Phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37ua): the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.86 mL, 1.2 mmol) and phenyl isothiocyanate (162 mg, 1.2 mmol), $T = -78$ °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (86% yield), $\text{mp} = 110\text{--}112$ °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.45–3.31 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.4 (C), 155.8 (C), 145.2 (C), 139.2 (C), 139.0 (C), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 128.9 (2 \times CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 123.1 (CH), 122.2 (2 \times CH), 42.5 (CH_2), 42.3 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 328 (M^+ , 30), 196 (100), 100 (50), 72 (34).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$]: 329.1318; found: 329.1323.



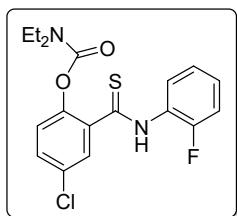
O-4-Chloro-2-(phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37wa): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and phenyl isothiocyanate (176 mg, 1.3 mmol), $T = -70$ °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (86% yield), $\text{mp} = 140\text{--}142$ °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48–7.26 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44–3.31 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.4 (C), 155.2 (C), 143.8 (C), 139.9 (C), 138.8 (C), 131.5 (C), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (2 × CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 122.3 (2 × CH), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.1 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 364 (M⁺+2, 8), 366 (M⁺, 22), 230 (73), 100 (100), 72 (53).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₂₀ClN₂O₂S⁺ [(M+H)⁺]: 363.0929; found: 363.0934.



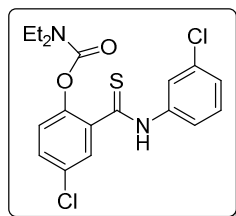
O-4-Chloro-2-((2-fluorophenyl)carbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37wb): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 2-fluorophenyl isothiocyanate (269 mg, 1.3 mmol), T = −70 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (80% yield), mp = 130–132 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.76 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.40–7.15 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.47–3.31 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.7 (C), 154.24 (d, *J* = 249.3 Hz, C), 154.17 (C), 143.3 (C), 138.2 (C), 130.6 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 127.4 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 125.7 (d, *J* = 10.9 Hz, C), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 123.2 (CH), 114.9 (d, *J* = 19.4 Hz, CH), 41.6 (CH₂), 41.3 (CH₂), 13.1 (CH₃), 12.0 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 382 (M⁺+2, 1), 380 (M⁺, 3), 273 (9), 100 (100), 72 (34).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉ClF₂N₂O₂S⁺ [(M+H)⁺]: 381.0834; found: 381.0836.



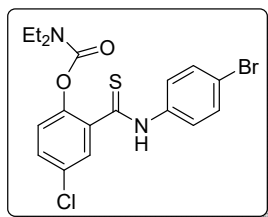
O-4-Chloro-2-((3-chlorophenyl)carbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37wc): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 3-chlorophenyl isothiocyanate (221 mg, 1.3 mmol), T = −70 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (84% yield), mp = 148–150 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44–7.27 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.45–3.34 (m, 4H), 1.24–1.07 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.0 (C), 155.6 (C), 143.8 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.9 (C), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 122.2 (CH), 120.4 (CH), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 400 (M⁺+4, 1), 398 (M⁺+2, 1), 396 (M⁺, 3), 207 (58), 100 (100), 72 (29).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉Cl₂N₂O₂S [(M+H)⁺]: 397.0539; found: 397.0539.



O-2-((4-Bromophenyl)carbamothioyl)-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (37wd): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 4-bromophenyl isothiocyanate (278 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow

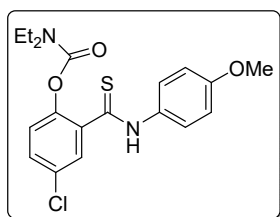
solid (79% yield), mp = 150–152 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44–3.31 (m, 4H), 1.19–1.07 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.6 (C), 155.4 (C), 143.8 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 131.9 (2 × CH), 131.7 (C), 130.7 (CH), 130.0 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (2 × CH), 119.5 (C), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.3 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 402 (M⁺+2, 1), 400 (M⁺, 1), 281 (30), 207 (100), 100 (74), 72 (19).

ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉BrClN₂O₂S⁺ [(M+H)⁺]: 441.0034; found: 441.0034.



O-4-Chloro-2-((4-methoxyphenyl)carbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (37we): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 4-methoxyphenylisothiocyanate (215 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C, following the general procedure XXXII yielded the product

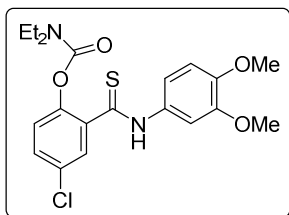
as a white solid (81% yield), mp = 164–166 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36–7.23 (m, 2H), 7.00–6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43–3.29 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.8 (C), 158.1 (C), 144.0 (C), 139.9 (C), 132.1 (C), 130.5 (CH), 130.1 (C), 127.6 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (2 × CH), 114.8 (C), 114.0 (2 × CH), 55.6 (CH₃), 42.6 (CH₂), 42.32(CH₂), 14.1 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 394 (M⁺+2, 2), 392 (M⁺, 1), 100 (100), 72 (74).

ESI-HRMS calcd for C₁₉H₂₂ClN₂O₃S⁺ [(M+H)⁺]: 393.1034; found: 393.1036.

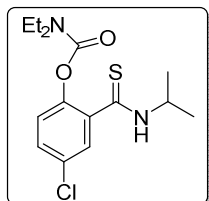


O-4-Chloro-2-((3,4-dimethoxyphenyl)carbamothioyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (37wf): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and 3,4-dimethoxyphenyl isothiocyanate (254 mg, 1.3 mmol), T = -70 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (80% yield), mp = 133–135 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.46–3.31 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.2 (C), 155.3 (C), 148.6 (C), 147.4 (C), 143.8 (C), 139.9 (C), 132.4 (C), 131.6 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 124.5 (CH), 114.6 (CH), 110.7 (CH), 106.3 (CH), 56.0 (2 \times CH_3), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).
EI-LRMS, m/z (%): 424 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 422 (M^+ , 3), 406 (20), 254 (60), 207 (85), 100 (100), 72 (36).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ [(M+H) $^+$]: 423.1140; found: 423.1145.



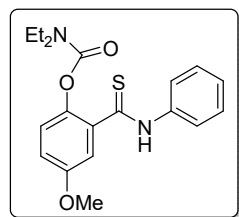
O-4-Chloro-2-(isopropylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (37wg): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and isopropyl isothiocyanate (132 mg, 1.3 mmol), T to -70°C , following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (90% yield), mp = $130\text{--}132^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.78–4.65 (m, 1H), 3.49–3.37 (m, 4H), 1.31–1.21 (m, 12H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.8 (C), 155.5 (C), 143.9 (C), 139.2 (C), 131.6 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 124.5 (CH), 47.7 (CH), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 21.0 (2 \times CH_3), 14.2 (CH_3), 13.4 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 330 ($\text{M}^+ + 2$, 14), 328 (M^+ , 41), 100 (100), 72 (41).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ [(M+H) $^+$]: 329.1085; found: 329.1092.



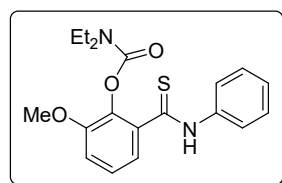
O-4-Methoxy-2-(phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (37xa): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and phenyl isothiocyanate (176 mg, 1.3 mmol), T = -70°C , following the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (85% yield), mp = $118\text{--}120^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43–3.30 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.2 (C), 157.5 (C), 156.3 (C), 139.6 (C), 139.2 (C), 138.6 (C), 128.9 (2 \times CH), 126.7 (CH), 124.1 (CH), 122.2 (2 \times CH), 117.3 (CH), 114.6 (CH), 55.9 (CH_3), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 358 (M^+ , 28), 226 (85), 225 (100), 100 (52), 72 (35).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ [(M+H) $^+$]: 359.1424; found: 359.1431.



O-2-Methoxy-6-(phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethyl carbamate (37βa): the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1β**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and phenyl isothiocyanate (176 mg, 1.3 mmol), T = -70°C , following

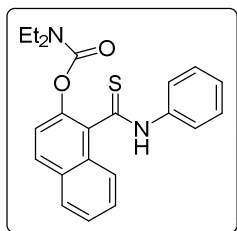
the general procedure XXXII yielded the product as a yellow solid (84% yield), mp = 116–118 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.29–7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47–3.39 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.0 (C), 156.0 (C), 151.9 (C), 140.2 (C), 139.4 (C), 134.8 (C), 128.9 (2 × CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 122.2 (2 × CH), 122.2 (CH), 113.0 (CH), 56.3 (CH₃), 42.5 (CH₂), 42.4 (CH₂), 13.8 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EI-LRMS, *m/z* (%): 358 (M⁺, 24), 226 (100), 100 (41), 72 (30).

ESI-HRMS calcd for C₁₉H₂₃N₂O₃S⁺ [(M+H)⁺]: 359.1424; found: 359.1430.



***O*-1-(Phenylcarbamothioyl)naphthalen-2-yl *N,N*-diethyl carbamate (37εa)**: the reaction of *O*-1-bromonaphthalen-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (**1ε**) (322 mg, 1 mmol), *n*BuLi (0.44 mL of a 2.5 M solution in hexane, 1.1 mmol) and phenyl isothiocyanate (149 mg, 1.1 mmol), T = –78 °C, following the general procedure XXXII yielded the product as a yellowish solid (81% yield), mp = 102–104 °C.

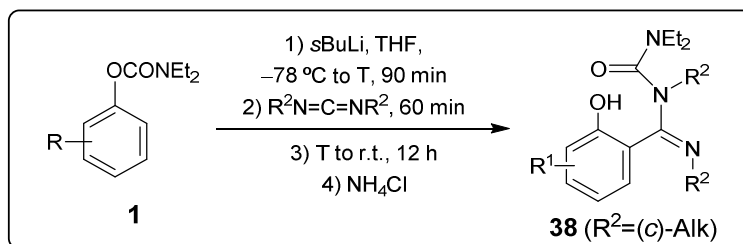
¹H NMR (300 MHz, dms_o-*d*₆) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 8.01 (dt, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 4H), 7.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.33–7.31 (m, 1H), 3.34–3.27 (m, 4H), 1.10–1.06 (m, 6H).

¹³C NMR (75.4 MHz, dms_o-*d*₆) δ (ppm): 193.0 (C), 152.8 (C), 143.0 (C), 139.4 (C), 132.6 (C), 130.7 (C), 129.7 (C), 128.6 (2 × CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 123.0 (2 × CH), 122.7 (CH), 41.7 (CH₂), 41.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.2 (CH₃).

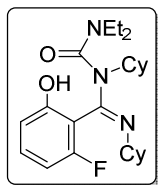
EI-LRMS, *m/z* (%): 378 (M⁺, 12), 246 (100), 207 (20), 100 (24), 72 (20).

ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₃N₂O₂S⁺ [(M+H)⁺]: 379.1475; found: 379.1481.

3.5. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *o*-HYDROXYBENZIMIDAMIDE DERIVATIVES **38**



General procedure XXXIII: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with *s*BuLi (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min (30 min for **1u**). Then, the corresponding carbodiimide is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography, and recrystallization in some cases, affording the (*E*)-*N*-(diethylcarbamoyl)-2-hydroxy-*N,N'*-dialkylbenzimidamide derivatives **38**. In some cases, the signals of ^1H and ^{13}C NMR appear poorly resolved, or do not appear, due to restricted rotation of the molecules. The structures have been confirmed by X-ray analysis.



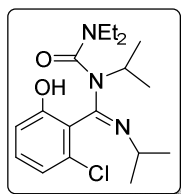
***O*-(*E*)-*N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-(diethylcarbamoyl)-2-fluoro-6-hydroxybenzimidamide (**38ac**):** the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (227 mg, 1.1 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product, after recrystallization in hexane/Et₂O (10:1), as a white solid (79% yield), mp = 121–123 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, dms o -*d*₆) δ (ppm): 10.29 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J = 19.7, 8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.57–2.89 (m, 4H), 2.64–2.53 (m, 2H), 2.16–0.61 (m, 26H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, dms o -*d*₆) δ (ppm): 156.9 (C), 156.0 (C), 151.6 (d, $J = 246.2\text{ Hz}$, C), 132.0 (C), 130.6 (CH), 119.6 (d, $J = 12.9\text{ Hz}$, CH), 114.3 (CH), 58.2 (CH), 56.6 (C), 39.8 (2 \times CH₂) 34.7 (CH), 25.9 (4 \times CH₂), 25.5 (4 \times CH₂), 25.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 12.9 (2 \times CH₃).

EI-LRMS, m/z (%): 417 (M^+ , 1), 398 (100), 317 (36), 100 (43), 72 (23).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 418.2864; found: 418.2866.



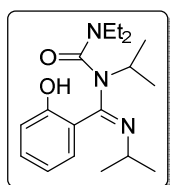
***O*-(*E*)-2-Chloro-*N*-(diethylcarbamoyl)-6-hydroxy-*N,N'*-diisopropylbenzimidamide (**38ba**):** the reaction of *O*-3-chloro phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.78 mL, 1.1 mmol) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (139 mg, 1.1 mmol), $T = -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a colorless oil (83% yield), $R_f = 0.23$ (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, dms o -*d*₆) δ (ppm): 10.35 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J = 16.6, 8.1\text{ Hz}$, 2H), 3.68–3.15 (m, 4H), 3.09–2.86 (m, 1H), 2.53–2.50 (m, 1H), 1.28–0.77 (m, 18H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ (ppm): 156.8 (C), 156.1 (C), 150.0 (C), 131.9 (C), 130.6 (CH), 119.6 (CH), 119.5 (C), 114.4 (CH), 50.2 (CH), 48.1 (CH), 40.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 21.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 12.9 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 355 ($\text{M}^+ + 2$), 353 (M^+ , 6), 318 (100), 237 (36), 154 (35), 100 (67), 72 (27).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2^+$ [(M+H) $^+$]: 354.1943; found: 354.1941.



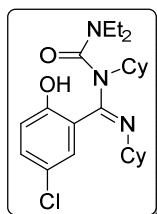
***O*-(*E*)-*N*-(Diethylcarbamoyl)-2-hydroxy-*N,N'*-diisopropyl benzimidamide (**ua**):** the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.84 mL, 1.2 mmol) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (151 mg, 1.2 mmol), $T = -78^\circ\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a white solid (88% yield), $\text{mp} = 18\text{--}20^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.00 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.3, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.05–3.97 (m, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.20–3.06 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.28–1.23 (m, 6H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.7 (C), 159.3 (C), 158.3 (C), 132.6 (CH), 128.6 (CH), 118.2 (CH), 117.9 (CH), 117.0 (C), 53.1 (CH), 49.1 (CH), 41.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.9 (CH_3), 22.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.0 (CH_3), 12.8 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 319 (M^+ , 38), 318 (53), 220 (62), 203 (100), 120 (49), 100 (82), 72 (40).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2^-$ [(M-H) $^-$]: 318.2187; found: 318.2193.



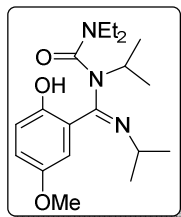
***O*-(*E*)-5-Chloro-*N,N'*-dicyclohexyl-*N*-(diethylcarbamoyl)-2-hydroxybenzimidamide (**38wc**):** the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (268 mg, 1.3 mmol), $T = -70^\circ\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a yellow oil (78% yield), $R_f = 0.32$ (hexane/EtOAc, 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.19 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.81–3.65 (m, 1H), 3.40–2.98 (m, 5H), 2.19 (s, 2H), 1.88–1.14 (m, 18H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.6 (C), 159.3 (C), 158.1 (C), 132.6 (CH), 128.1 (CH), 122.4 (C), 119.9 (CH), 118.4 (C), 62.0 (CH), 57.1 (CH), 42.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 26.7 (CH_2), 25.7 ($3 \times \text{CH}_2$), 25.5 ($3 \times \text{CH}_2$), 24.2 ($3 \times \text{CH}_2$), 12.8 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 435 ($\text{M}^+ + 2$, 5), 433 (M^+ , 15), 317 (100), 207 (82), 100 (78), 72 (38).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_2^+$ [(M+H) $^+$]: 434.2569; found: 434.2575.



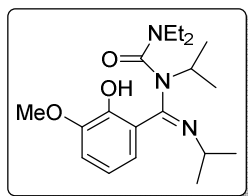
***O*-(*E*)-*N*-(Diethylcarbamoyl)-2-hydroxy-*N,N'*-diisopropyl-5-methoxybenzimidamide (38xa):** the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.1 mmol) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (164 mg, 1.1 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a yellowish oil (76% yield), $R_f = 0.18$ (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.30 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94–6.88 (m, 2H), 3.99 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.78–3.70 (m, 4H), 3.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 4H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.5 (C), 157.9 (C), 156.9 (C), 151.5 (C), 120.4 (CH), 119.1 (CH), 116.9 (C), 111.8 (CH), 55.9 (CH_3), 53.1 (CH), 49.4 (CH), 41.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 25.0 (CH_3), 23.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.3 (CH_3), 13.1 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 349 (M^+ , 43), 348 (46), 233 (100), 100 (62), 72 (28).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 350.2438; found: 350.2444.



***O*-(*E*)-*N*-(Diethylcarbamoyl)-2-hydroxy-*N,N'*-diisopropyl-3-methoxybenzimidamide (38β):** the reaction of *O*-2-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1β**) (223 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.1 mmol) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (164 mg, 1.1 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a yellowish oil (78%

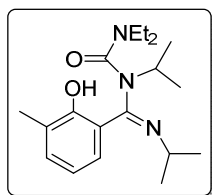
yield), $R_f = 0.16$ (hexane/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.54 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.63 (s, $J = 4.3$ Hz, 3H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.03–2.76 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.01–0.93 (m, 6H), 0.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.93 (C), 158.86 (C), 153.7 (C), 149.3 (C), 119.8 (CH), 116.32 (C), 116.29 (CH), 113.3 (CH), 60.0 (CH), 55.7 (CH_3), 53.0 (CH_3), 48.6 (CH), 41.5 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.4 (CH_3), 20.7 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.5 ($2 \times \text{CH}_3$).

EI-LRMS, m/z (%): 349 (M^+ , 26), 348 (27), 233 (100), 150 (32), 100 (52), 72 (35).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 350.2438; found: 350.2444.



***O*-(*E*)-*N*-(Diethylcarbamoyl)-2-hydroxy-*N,N'*-diisopropyl-3-methylbenzimidamide (38γa):** the reaction of *O*-2-methylphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1γ**) (207 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.1 mmol) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (164 mg, 1.1 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIII yielded the product as a yellowish oil (77% yield), $R_f = 0.26$ (hex/EtOAc, 10:1).

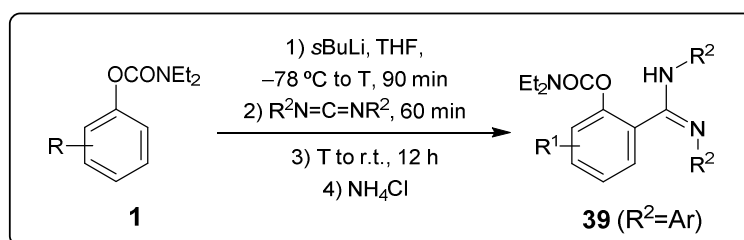
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.38 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.21–3.09 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.31–1.21 (m, 6H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.3 (C), 159.5 (C), 158.7 (C), 133.5 (CH), 127.1 (C), 126.4 (CH), 117.2 (CH), 116.2 (C), 53.3 (CH), 49.1 (CH), 41.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 25.1 (CH_3), 23.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.1 (CH_3), 16.1 (CH_3), 13.0 ($2 \times \text{CH}_3$).

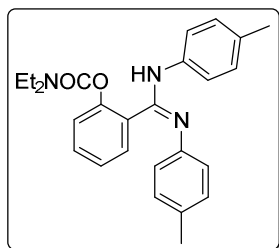
EI-LRMS, m/z (%): 333 (M^+ , 26), 332 (28), 233 (56), 217 (100), 134 (44), 100 (69), 72 (37).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2^+$ [(M+H) $^+$]: 333.2489; found: 333.2496.

3.6. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *O*-2-*N,N'*-DIARYLCARBAMIMIDOYL CARBAMATE DERIVATIVES **39**



General procedure XXXIV: A solution of the corresponding carbamate **1** (1 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen, was treated with $s\text{BuLi}$ (1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min and stirred at this temperature for additional 90 min (30 min for **1u**). Then, the corresponding carbodiimide is added and allowed to stir at T for 60 min. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (**39ub**), or recrystallization in DMSO (**39wb**), affording (*E*)-2-(*N,N'*-diarylcarbamimidoyl)phenyl diethylcarbamates **39**. In some cases, the signals of ^1H and ^{13}C NMR appear poorly resolved, or do not appear, due to restricted rotation of the molecules. The structures have been confirmed by X-ray analysis.



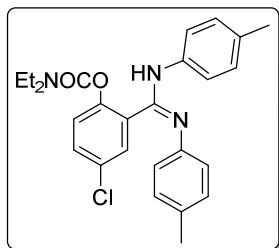
***O*-(*E*)-2-(*N,N'*-Di-*p*-tolylcarbamimidoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**39ub**):** the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.84 mL, 1.2 mmol) and bis(4-methylphenyl)carbodiimide (267 mg, 1.2 mmol), $T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIV yielded the product as a white solid (81% yield), $mp = 137\text{--}139\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59–6.46 (m, 12H), 3.46–3.31 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.20–1.07 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.9 (C), 151.4 (C), 149.0 (C), 131.5 (C), 130.2 (CH), 129.7 (C), 129.1 (CH), 125.8 (CH), 123.4 (CH), 42.4 (CH_2), 42.1 (CH_2), 20.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 14.0 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 415 (M^+ , 27), 310 (28), 309 (100), 100 (26), 72 (16).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 416.2333; found: 416.2341.



***O*-(*E*)-4-Chloro-2-(*N,N'*-di-*p*-tolylcarbamimidoyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**39wb**):** the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (228 mg, 1 mmol), *s*BuLi (0.93 mL, 1.3 mmol) and **nbis(4-methylphenyl)carbodiimide** (289 mg, 1.3 mmol), $T = -70\text{ }^{\circ}\text{C}$, following the general procedure XXXIV yielded the product as a white solid (88% yield), $mp = 143\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42–6.78 (m, 11H), 3.41–3.31 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.18–1.06 (m, 6H).

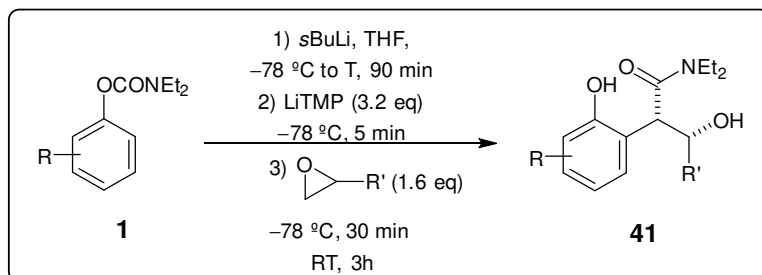
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.5 (C), 150.0 (C), 147.5 (C), 132.0 (C), 131.1 (C), 130.3 (CH), 129.9 ($2 \times \text{C}$), 129.3 (CH), 124.8 (CH), 120.8 ($8 \times \text{CH}$), 42.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 20.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3).

EI-LRMS, m/z (%): 451 (M^+ +2, 7), 449 (M^+ , 21), 345 (33), 343 (100), 100 (38), 72 (20).

ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2^+$ [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 450.1943; found: 450.1949.

4. REACTIVITY OF *ortho*-LITHIATED *O*-ARYL *N,N*-DIETHYL CARBAMATES WITH α -LITHIATED EPOXIDES: 1,4-O \rightarrow C CARBAMOYL GROUP REARRANGEMENT

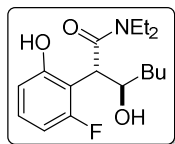
4.1. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *N,N*-DIETHYL-3-HYDROXY-2-(2-HYDROXYPHENYL) BUTANAMIDE DERIVATIVES **41**



General procedure XXXV: A solution of the corresponding carbamate **1** (0.5 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen, was treated with a solution of *s*-BuLi (1.1 to 1.3 equiv, 1.4 M solution in cyclohexane). The reaction mixture was allowed to reach to T for 5 min, and stirred at this temperature for 90 min. Then, a LiTMP solution previously prepared^a is added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 5 min. Subsequently, the corresponding epoxide is added (1.6 equiv) and allowed to stir at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography and recrystallization in some cases, affording the (2*S**,3*R**)-*N,N*-Diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl) butanamide derivatives **31**.

LRMS could not be reported due to **41** products degrade. Some characterization data (appearance, m.p., R_f and HRMS) has not been reported because the experimental work is unfinished.

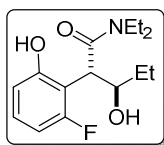
^aLiTMP is required: 3.2 equiv of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine and 3.2 equiv of *n*-BuLi, in THF (1 mL) to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen and stirred 30 min.



(2S*,3R*)-N,N-Diethyl-2-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-3-hydroxy heptanamide (41aa): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV (68% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.1 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.57–4.55 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.52–3.42 (m, 4H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.46–1.43 (m, 2H), 1.29–1.13 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

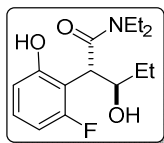
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.3 (d, *J* = 1.5 Hz, C), 161.1 (d, *J* = 242.4 Hz, C), 158.7 (d, *J* = 4.5 Hz, C), 129.4 (d, *J* = 11.4 Hz, CH), 114.6 (d, *J* = 2.8 Hz, CH), 109.6 (d, *J* = 15.7 Hz, C), 106.3 (d, *J* = 24.6 Hz, CH), 70.6 (CH), 45.6 (d, *J* = 4.4 Hz, CH), 43.4 (CH₂), 41.8 (CH₂), 34.0 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃), 12.9 (CH₃).



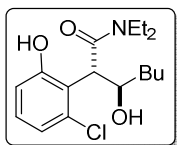
(2S*,3R*)-N,N-Diethyl-2-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-3-hydroxy pentanamide (41ae): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (211 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.50 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow solid (68% yield), m.p. = 138–140 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 6.73–6.69 (m, 1H), 6.62–6.56 (m, 1H), 4.52–4.48 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.53–3.40 (m, 4H), 2.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.36–1.14 (m, 5H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.4 (C), 161.1 (d, *J* = 242.5 Hz, C), 158.8 (d, *J* = 4.4 Hz, C), 129.5 (d, *J* = 11.4 Hz, CH), 114.6 (d, *J* = 2.5 Hz, CH), 109.7 (d, *J* = 15.7 Hz, C), 106.3 (d, *J* = 24.6 Hz, CH), 71.9 (CH), 45.3 (d, *J* = 4.4 Hz, CH), 43.4 (CH₂), 41.9 (CH₂), 27.3 (CH₂), 14.3 (CH₃), 12.9 (CH₃), 9.6 (CH₃).



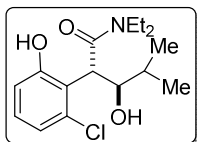
(2S*,3R)-N,N-Diethyl-2-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-3-hydroxy pentanamide (41ae): the reaction of *O*-3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (221 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and (+)-*R*-1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.50 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a colorless solid (40% yield), m.p. = 86–88 °C.



(2*S,3*R**)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxy heptanamide (41ba):** the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV (80% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.28 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.64–4.56 (m, 2H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 1.47–1.35 (m, 2H), 1.29–1.12 (m, 10H), 0.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

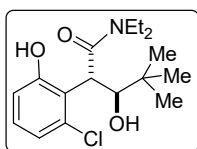
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4 (C), 158.8 (C), 134.8 (C), 129.5 (CH), 121.1 (CH), 119.6 (C), 118.0 (CH), 70.9 (CH), 50.7 (CH), 43.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 33.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).



(2*S,3*R**)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxy-4-methylpentanamide (41bb):** the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 3-Methyl-1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 137 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV (71% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.65 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J = 9.8, 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.79 (dq, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.50–3.43 (m, 3H), 2.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

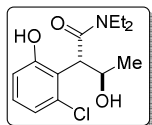
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.8 (C), 159.2 (C), 134.6 (C), 129.5 (CH), 121.2 (CH), 120.0 (C), 118.2 (CH), 74.6 (CH), 48.0 (CH), 43.6 (CH_2), 41.9 (CH_2), 29.9 (CH), 20.9 (CH_3), 14.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), 12.9 (CH_3).



(2*S,3*R**)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxy-4,4-dimethylpentanamide (41bc):** the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 3,3-dimethyl-1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 160 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow solid (37% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.78 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92–6.83 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.84 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.50–3.42 (m, 3H), 2.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.86 (s, 9H),

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.0 (C), 159.6 (C), 134.2 (C), 129.6 (CH), 121.8 (C), 121.4 (CH), 118.5 (CH), 77.2 (CH), 46.4 (CH), 43.6 (CH_2), 41.9 (CH_2), 36.3 (C), 26.3 (3 x CH_3), 14.2 (CH_3), 12.8 (CH_3).

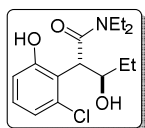


(2*S,3*R**)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxybutanamide (41bd)**: the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65°C and propylene oxide (1.5 equiv, 87 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow solid (66% yield), m.p. = $122\text{--}124^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.81–4.72 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.67 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.50–3.41 (m, 3H), 2.66 (s, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.3 (C), 158.8 (C), 134.7 (C), 129.6 (CH), 121.2 (CH), 119.7 (C), 118.0 (CH), 67.4 (CH), 51.9 (CH), 43.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 20.6 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.9 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 286.1204; found: 286.1215.

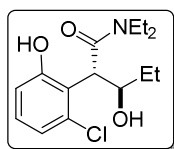


(2*S,3*R**)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxypentanamide (41be)**: the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65°C and 1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a white solid (60% yield), m.p. = $102\text{--}104^\circ\text{C}$.

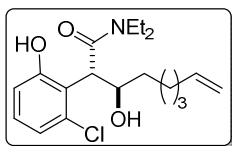
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.3 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.54–4.45 (m, 1H), 3.70 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.50–3.42 (m, 3H), 2.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.41–1.26 (m, 5H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4 (C), 159.0 (C), 134.9 (C), 129.6 (CH), 121.2 (CH), 119.6 (C), 118.1 (CH), 72.4 (CH), 50.6 (CH), 43.5 (CH_2), 42.0 (CH_2), 27.1 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.0 (CH_3), 10.2 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 300.1361; found: 300.1370.



(2*S,3*R*)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxypentanamide (41be)**: the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65°C and (*R*)-1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (43% yield), m.p. = $83\text{--}85^\circ\text{C}$.

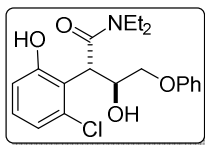


(2S*,3R*)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxynon-8-enamide (41bf): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 2-(hex-5-en-1-yl)oxirane (1.5 equiv, 189 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (63% yield), m.p. = $104\text{--}106\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.26 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.74 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.95–4.87 (m, 2H), 4.64–4.55 (m, 2H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.50–3.41 (m, 3H), 2.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.97–1.93 (m, 2H), 1.51–1.24 (m, 9H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.3 (C), 158.8 (C), 138.9 (CH), 134.8 (C), 129.5 (CH), 121.1 (CH), 119.6 (C), 118. (CH), 114.4 (CH_2), 70.9 (CH), 50.7 (CH), 43.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 14.3 (CH_3), 12.9 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 354.1830; found: 354.1841.

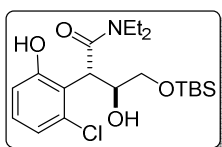


(2S*,3S*)-2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxy-4-phenoxybutanamide (41bg): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1,2-epoxy-3-phenoxypropane (1.5 equiv, 225 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (43% yield), m.p. = $135\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.69 (s, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98–6.82 (m, 5H), 5.05–4.98 (m, 2H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.81–3.72 (m, 2H), 3.58–3.46 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.6 (C), 159.2 (C), 158.3 (C), 134.6 (C), 130.0 (CH), 129.5 (2 x CH), 121.33 (CH), 121.28 (CH), 118.7 (C), 118.4 (CH), 114.7 (2 x CH), 69.5 (CH), 69.2 (CH_2), 46.6 (CH), 43.7 (CH_2), 42.1 (CH_2), 14.5 (CH_3), 12.9 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 378.1467; found: 378.1480.



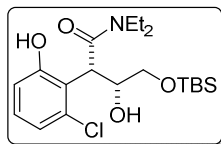
(2S*,3S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-chloro-6-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxybutanamide (41bh): the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *tert*-butyldimethylsilyl glycidyl ether (1.5 equiv, 468 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (35% yield), m.p. = $110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.0 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93–6.84 (m, 2H), 4.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.67 (ddd, $J = 13.0, 9.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.79–3.68 (m,

1H), 3.54–3.43 (m, 4H), 3.33 (dd, $J = 10.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.03 (s, 1H).

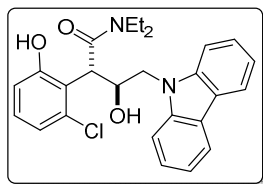
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.1 (C), 159.4 (C), 134.7 (C), 129.8 (CH), 121.1 (CH), 119.3 (C), 118.3 (CH), 70.7 (CH), 64.1 (CH_2), 46.4 (CH), 43.6 (CH_2), 42.0 (CH_2), 26.0 (3 x CH_3), 18.3 (CH), 14.5 (CH_3), 12.9 (CH_3), -5.36 (CH_3), -5.43 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ClNNaO}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 438.1838; found: 438.1855.



(2S*,3S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxybutanamide (41bh):

the reaction of *O*-3-Chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and (*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyl glycidyl ether (1.5 equiv, 468 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow oil (50% yield), m.p. = 110–112 °C.



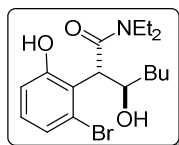
(2R*,3S*)-4-(9*H*-Carbazol-9-yl)-2-(2-chloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxybutanamide (41bi):

the reaction of *O*-3-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1b**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 9-(oxiran-2-ylmethyl)-9*H*-carbazole (1.5 equiv, 334 mg, 1.5 mmol) the general procedure XXXV yielded the product as a uncolourless solid (29% yield), m.p. = 201–203 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.5 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.31–7.20 (m, 5H), 7.09–7.05 (m, 2H), 5.14–5.10 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 15.0, 9.8$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 15.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.71 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.56 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.40–3.32 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.2 (C), 159.3 (C), 140.8 (2 x C), 134.7 (C), 130.4 (CH), 125.9 (2 x CH), 123.0 (2 x C), 121.5 (CH), 120.2 (2 x CH), 119.2 (2 x CH), 119.1 (C), 118.6 (CH), 109.1 (2 x CH), 70.9 (CH), 48.2 (CH), 47.4 (CH_2), 43.6 (CH_2), 42.0 (CH_2), 14.4 (CH_3), 12.8 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 473.1602; found: 473.1618.



(2S*,3R*)-2-(2-Bromo-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxy heptanamide (41ca):

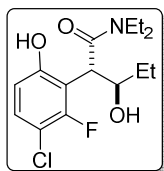
the reaction of *O*-3-bromophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1c**) (271 mg, 1 mmol), LDA (1.3 equiv, 0.18 mL of diisopropylamide in 0.81 mL of *n*-BuLi a 1.6 M solution in hexanes, 1.3 mmol) in THF (2 mL) to -78 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a brown solid (55% yield), m.p. = 99–101 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.62–4.56 (m, 2H), 3.81–3.69 (m, 1H),

3.49–3.41 (m, 3H), 2.82 (s, 1H), 1.50–1.43 (m, 2H), 1.30–1.13 (m, 10H), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4 (C), 158.8 (C), 130.0 (CH), 126.2 (C), 124.6 (CH), 121.2 (C), 118.7 (CH), 71.1 (CH), 53.8 (CH), 43.5 (CH_2), 41.9 (CH_2), 33.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 372.1169; Found: 372.1177.

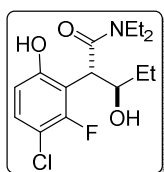


(2*S,3*R**)-2-(3-Chloro-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxypentanamide (41he)**: the reaction of *O*-4-Chloro,3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (245 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and 1,2-Epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.5 mmol)

following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow oil (41% yield).

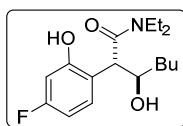
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.38 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.53–4.49 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.55–3.41 (m, 4H), 2.88 (s, 1H), 1.35–1.27 (m, 5H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.0 (C), 157.4 (d, $J = 3.6$ Hz, C), 156.0 (d, $J = 243.7$ Hz, C), 129.9 (d, $J = 1.7$ Hz, CH), 115.2 (d, $J = 3.5$ Hz, CH), 111.2 (d, $J = 15.5$ Hz, C), 111.1 (d, $J = 20.5$ Hz, C), 71.7 (CH), 45.7 (d, $J = 4.0$ Hz, CH), 43.6 (CH_2), 42.0 (CH_2), 27.4 (CH_2), 14.3 (CH_3), 12.9 (CH_3), 9.6 (CH_3).



(2*S,3*R*)-2-(3-Chloro-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxypentanamide (41he)**: the reaction of *O*-4-Chloro,3-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1h**) (245 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -65 °C and (+)-*R*-1,2-Epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.5 mmol)

following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow oil (43% yield).

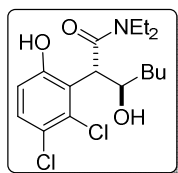


(2*S,3*R**)-2-(3-Bromo-4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxyheptanamide (41la)**: the reaction of *O*-2-bromo,5-fluorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1l**) (105.61 mg, 1 mmol), *n*-BuLi (1.1 equiv, 0.44 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to -78 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the

general procedure XXXV yielded the product as a brown solid (28% yield), m.p. = 77–79 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.1 (s, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 6.73–6.69 (m, 1H), 6.63–6.56 (m, 1H), 4.58–4.53 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.55–3.40 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 1.43–1.12 (m, 12H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4 (C), 161.1 ($J = 242.4$ Hz, C), 158.7 ($J = 4.4$ Hz, C), 129.5 ($J = 11.4$ Hz, CH), 114.6 ($J = 2.7$ Hz, CH), 109.6 ($J = 15.6$ Hz, C), 106.3 ($J = 24.6$ Hz, CH), 70.7 (CH), 45.7 ($J = 4.3$ Hz, CH), 43.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 34.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).

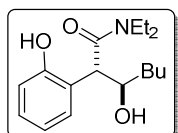


(2*S,3*R**)-2-(2,3-Dichloro-6-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxyheptanamide (41oa):** the reaction of *O*-3,4-dichlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1o**) (261 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.1 equiv, 0.78 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.1 mmol) in THF (2 mL) to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a brown solid (56% yield), m.p. = $91\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.54 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.59–4.53 (m, 1H), 3.73–3.61 (m, 1H), 3.52–3.39 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 1.30–1.12 (m, 12H), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.0 (C), 157.4 (C), 132.6 (CH), 130.3 (CH), 123.7 (C), 121.4 (C), 118.8 (CH), 70.8 (CH), 51.6 (CH), 43.5 (CH_2), 42.0 (CH_2), 33.8 (CH_2), 27.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.8 (CH_3).

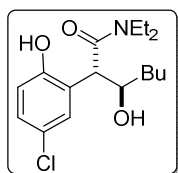
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 384.1104; Found: 384.1115.



(2*S,3*R**)-*N,N*-Diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)heptanamide (41ua):** the reaction of *O*-phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1u**) (193 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.2 equiv, 0.85 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.2 mmol) in THF (2 mL) to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV (54% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.20–7.14 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.54–4.47 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.49–3.41 (m, 4H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.30–1.12 (m, 11H), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), two $-\text{OH}$ signals do not appear due to overlapping.

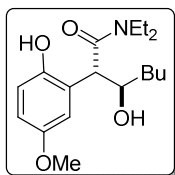
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.6 (C), 156.3 (C), 131.3 (CH), 129.2 (CH), 121.8 (C), 120.0 (CH), 118.3 (CH), 71.5 (CH), 54.7 (CH), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 27.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.1 (CH_3), 12.9 (CH_3).



(2*S,3*R**)-2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethyl-3-hydroxyheptanamide (41wa):** the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL) to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV (69% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.4 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.46–3.39 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 1.47–1.42 (m, 2H), 1.31–1.11 (m, 10H), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.0 (C), 154.8 (C), 130.3 (CH), 128.9 (CH), 124.4 (C), 123.7 (C), 119.2 (CH), 71.7 (CH), 53.2 (CH), 43.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3).

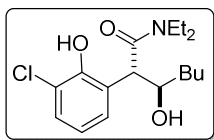


(2S*,3R*)-N,N-Diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)heptanamide (41xa): the reaction of *O*-4-methoxyphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1x**) (223 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL to –70 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow oil (70% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.48–4.41 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44–3.37 (m, 4H), 3.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.46–1.42 (m, 1H), 1.33–1.10 (m, 11H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.3 (C), 153.0 (C), 150.1 (C), 122.8 (C), 118.6 (CH), 116.8 (CH), 113.9 (CH), 71.6 (CH), 55.8 (CH₃), 54.4 (CH), 42.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 34.2 (CH₂), 27.8 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.1 (CH₃), 12.9 (CH₃).

ESI-HRMS calcd. for C₁₈H₃₀NO₄ (M+H)⁺: 324.2169; found: 324.2181.



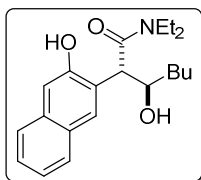
(2S*,3R*)-2-(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxyheptanamide (41aa): the reaction of *O*-2-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1a**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2

mL) to –70 °C and 1,2-epoxyhexane (1.5 equiv, 150 mg, 1.5 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a yellow solid (58% yield), m.p. = 85–87 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.81 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37–4.34 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44–3.31 (m, 5H), 1.46–1.44 (m, 2H), 1.29–1.10 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.9 (C), 151.6 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 123.9 (C), 122.5 (C), 120.5 (CH), 71.9 (CH), 53.1 (CH), 42.8 (CH₂), 41.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃), 12.9 (CH₃).

ESI-HRMS calcd. for C₁₇H₂₇ClNO₃ (M+H)⁺: 328.1674; found: 328.1690.



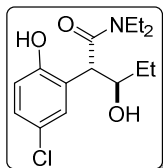
(2S*,3R*)-N,N-Diethyl-3-hydroxy-2-(3-hydroxynaphthalen-2-yl)heptanamide (41da): the reaction of *O*-1-Bromonaphthalen-2-yl *N,N*-diethylcarbamate (**1d**) (236 mg, 0.73 mmol), *n*-BuLi (1.1 equiv, 0.50 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 0.8 mmol) in THF (1.5 mL) to –78 °C and 1,2-Epoxyhexane (1.5 equiv, 109 mg, 1.1

mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (74% yield), m.p. = 132–134 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.78 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.74–4.71 (m, 2H), 3.54–3.29 (m, 4H), 2.90 (s, 1H), 1.46–1.36 (m, 2H), 1.26–1.10 (m, 10H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

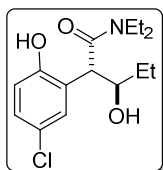
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.9 (C), 156.1 (C), 133.4 (C), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (C), 127.2 (CH), 122.8 (CH), 121.3 (CH), 121.1 (CH), 111.7 (C), 71.0

(CH), 48.6 (CH), 43.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.0 (CH₃).



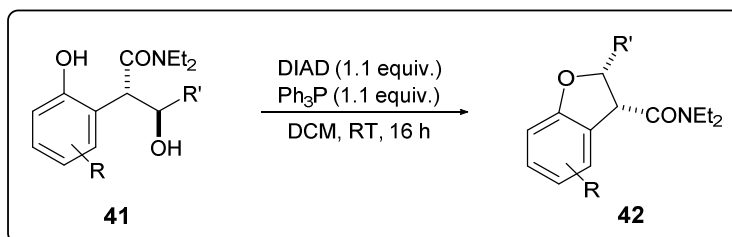
(2S*,3R*)-2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxy pentanamide (41we): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL) to -70 °C and 1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.50 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a colorless solid (44% yield), m.p. = 141–143 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42–4.38 (m, 1H), 3.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.46–3.42 (m, 4H), 2.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.38–1.13 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.1 (C), 155.4 (C), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 124.4 (C), 123.3 (C), 119.9 (CH), 72.4 (CH), 54.6 (CH), 43.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 14.6 (CH₃), 12.9 (CH₃), 9.8 (CH₃).



(2S*,3R)-2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-N,N-diethyl-3-hydroxy pentanamide (41we): the reaction of *O*-4-chlorophenyl *N,N*-diethylcarbamate (**1w**) (227 mg, 1 mmol), *s*-BuLi (1.3 equiv, 0.93 mL of a 1.4 M solution in cyclohexene, 1.3 mmol) in THF (2 mL) to -70 °C and (+)-*R*-1,2-epoxybutane (1.5 equiv, 108 mg, 1.50 mmol) following the general procedure XXXV yielded the product as a light yellow solid (46% yield).

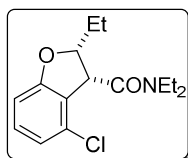
4.2. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF *N,N*-DIETHYL-2-METHYL-2,3-DIHYDROBENZOFURAN-3-CARBOXAMIDE DERIVATIVES **42**



General Procedure XXXVI: A solution of DIAD (113 μ L, 0.55 mmol) in DCM (1 mL) was slowly added at rt to a solution of triphenylphosphine (144 mg, 0.55 mmol) and the corresponding *N,N*-diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)butanamide derivative **41** (0.5 mmol) in DCM (1 mL). The

resulting cloudy mixture was stirred at rt until completely (16 h). The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with DCM (3×2 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography, affording the $(2R^*,3S^*)$ -*N,N*-Diethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide **42**.

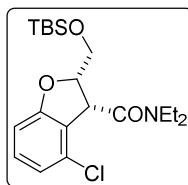
LRMS could not be reported due to **42** products degrade. Some characterization. (HRMS) has not been reported because the experimental work is unfinished.



(2*R,3*R**)-4-Chloro-*N,N*,2-triethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide (42be)**: yellow oil (68% yield), $R_f = 0.13$ (hex/EtOAc: 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.78–3.58 (m, 2H), 3.43–3.21 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

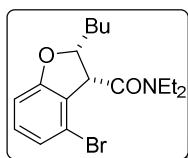
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0 (C), 161.1 (C), 130.1 (CH), 130.0 (C), 126.2 (C), 120.7 (CH), 108.2 (CH), 89.2 (CH), 50.1 (CH), 42.6 (CH_2), 41.1 (CH_2), 28.4 (CH_2), 14.9 (CH_3), 12.5 (CH_3), 9.6 (CH_3).



(2*S,3*R**)-2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-chloro-*N,N*-diethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide (42bh)**: yellow oil (59% yield), $R_f = 0.10$ (hex/EtOAc: 50/1). Slightly contaminated with epoxide.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (dt, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H), 4.91 (dt, $J = 5.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.62–3.54 (m, 2H), 3.39–3.32 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

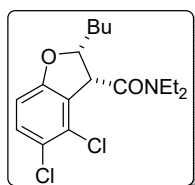
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2 (C), 161.4 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 126.3 (C), 121.1 (CH), 108.2 (CH), 87.6 (CH), 63.8 (CH_2), 46.6 (CH), 42.7 (CH_2), 41.3 (CH_2), 25.9 (3 x CH_3), 18.4 (C), 14.9 (CH_3), 12.9 (CH_3), -5.27 (CH_3), -5.32 (CH_3).



(2*S,3*R**)-4-Bromo-2-butyl-*N,N*-diethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide (42ce)**: yellow oil (56% yield), $R_f = 0.24$ (hex/EtOAc: 20/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.07–6.95 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.76–3.65 (m, 2H), 3.43–3.26 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.57–1.38 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1 (C), 160.9 (C), 130.5 (CH), 128.4 (C), 123.8 (CH), 118.8 (C), 108.9 (CH), 87.7 (CH), 52.1 (CH), 42.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 35.6 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 15.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 12.7 (CH₃).

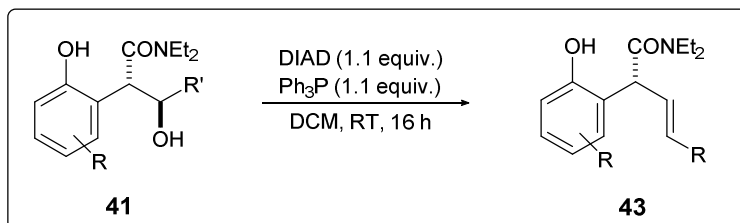


(2*S,3*R**)-2-Butyl-4,5-dichloro-*N,N*-diethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide (41oa)**: yellow solid (52% yield), m.p. = 88–90 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.69–3.64 (m, 2H), 3.45–3.26 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.56–1.38 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7 (C), 159.6 (C), 130.6 (CH), 128.5 (C), 128.2 (C), 123.5 (C), 109.2 (CH), 88.9 (CH), 51.3 (CH), 42.8 (CH₂), 41.3 (CH₂), 35.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 15.1 (CH₃), 14.0 (CH₃), 12.7 (CH₃).

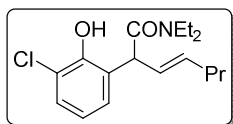
4.3. SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA OF (*R,E*)-*N,N*-DIETHYL-2-(2-HYDROXYPHENYL)PENT-3-ENAMIDE DERIVATIVES 43



General Procedure XXXVII: A solution of DIAD (113 μL, 0.55 mmol) in DCM (1 mL) was slowly added at rt to a solution of triphenylphosphine (144 mg, 0.55 mmol) and the corresponding (*N,N*-diethyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)butanamide derivative **41** (0.5 mmol) in DCM (1 mL). The resulting cloudy mixture was stirred at rt until completely (16 h). The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 2 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was

purified by column chromatography, affording the *N,N*-Diethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxamide **43**.

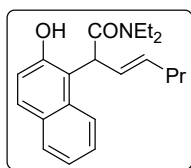
LRMS could not be reported due to **43** products degrade. Some characterization (HRMS) has not been reported because the experimental work is unfinished.



(*E*)-2-(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)-*N,N*-diethylhept-3-enamide (43αa**):** colorless oil (65% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (ddt, *J* = 15.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.62–5.52 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.50–3.40 (m, 4H), 2.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39–1.27 (m, 5H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.2 (C), 152.6 (C), 133.8 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 126.6 (C), 126.1 (CH), 123.4 (C), 120.0 (CH), 77.2 (CH), 51.5 (CH₂), 43.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 15.1 (CH₃), 13.7 (CH₃), 13.0 (CH₃).



(*E*)-*N,N*-Diethyl-2-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)hept-3-enamide (43δa**):** colorless solid (30% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.95 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (ddt, *J* = 15.2, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 5.56 (dt, *J* = 15.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.58–3.34 (m, 4H), 2.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37–1.24 (m, 5H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

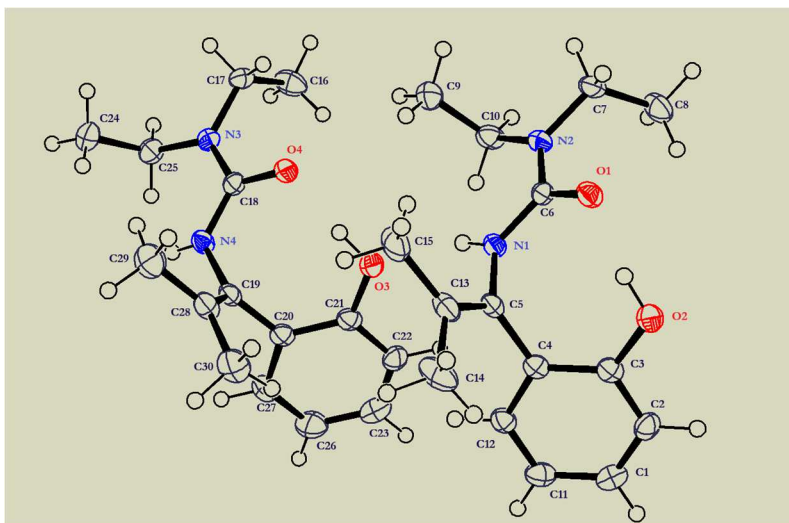
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.0 (C), 155.9 (C), 133.1 (CH), 132.6 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (C), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 122.6 (CH), 121.5 (CH), 120.5 (CH), 114.3 (C), 43.7 (CH), 43.2 (CH₂), 41.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 14.8 (CH₃), 13.7 (CH₃), 13.0 (CH₃).

5. X-RAY SINGLE-CRYSTAL DIFFRACTION ANALYSIS

Dyffraction analysis data of 38βa and 41ba has not been reported because experimental work is unfinished.

5.1. DIFFRACTION ANALYSIS OF 21U

CCDC 2000234 contains the supplementary crystallographic data for 1,1-diethyl-3-(1-(2-hydroxyphenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl)urea (**21u**). These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **21u** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{15}H_{22}N_2O_2$ ($M = 262.34$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/n$ (no. 14), $a = 10.4657(18)$ Å, $b = 15.208(3)$ Å, $c = 19.367(4)$ Å, $\beta = 100.511(9)^\circ$, $V = 3030.7(9)$ Å³, $Z = 8$, $T = 100(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.077$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.150$ g/cm³, 51667 reflections measured ($4.78^\circ \leq 2\theta \leq 50.41^\circ$), 5417 unique ($R_{\text{int}} = 0.0709$, $R_{\text{sigma}} = 0.0332$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0435 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1044 (all data).

Experimental

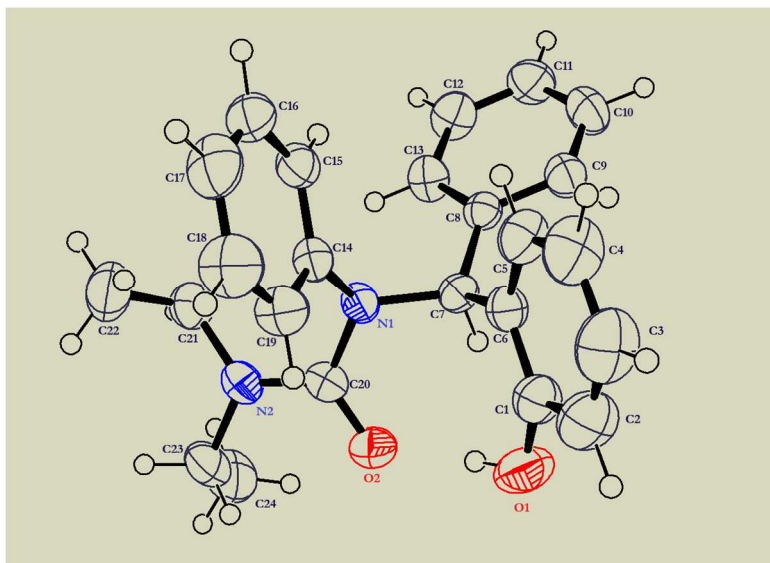
Single crystals of $C_{15}H_{22}N_2O_2$ **21u** were grown from a chloroform/hexane solution at 0 °C. A suitable crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 100 (2) K during data collection. Using WinGx^[13] and Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXS^[15] structure solution program using Direct Methods and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 21u.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ |
| Formula weight | 262.34 |
| Temperature/K | 100(2) |
| Crystal system | monoclinic |
| Space group | P2 ₁ /n |
| a/Å | 10.4657(18) |
| b/Å | 15.208(3) |
| c/Å | 19.367(4) |
| α/° | 90 |
| β/° | 100.511(9) |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å ³ | 3030.7(9) |
| Z | 8 |
| ρ _{calc} /cm ³ | 1.150 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.077 |
| F(000) | 1136.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.8 × 0.8 × 0.3 |
| Radiation | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ range for data collection/° | 4.78 to 50.41 |
| Index ranges | -12 ≤ h ≤ 12, -17 ≤ k ≤ 18, -23 ≤ l ≤ 23 |
| Reflections collected | 51667 |
| Independent reflections | 5407 [R _{int} = 0.0709, R _{sigma} = 0.0338] |
| Data/restraints/parameters | 5407/0/378 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.093 |
| Final R indexes [I >= 2σ (I)] | R ₁ = 0.0435, wR ₂ = 0.0995 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0509, wR ₂ = 0.1044 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.21/-0.24 |

5.2. DIFFRACTION ANALYSIS OF 32UA

CCDC 2000258 contains the supplementary crystallographic data for 1,1-diethyl-3-((2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)-3-phenylurea (**31ua**). These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **31ua** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{24}H_{26}N_2O_2$ ($M = 374.47$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/n$ (no. 14), $a = 9.495(7)$ Å, $b = 15.333(11)$ Å, $c = 14.547(10)$ Å, $\beta = 100.881(12)^\circ$, $V = 2080(2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 173(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.076$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.150$ g/cm³, 51667 reflections measured ($4.78^\circ \leq 2\theta \leq 50.41^\circ$), 5417 unique ($R_{\text{int}} = 0.0709$, $R_{\text{sigma}} = 0.0648$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0499 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1104 (all data).

Experimental

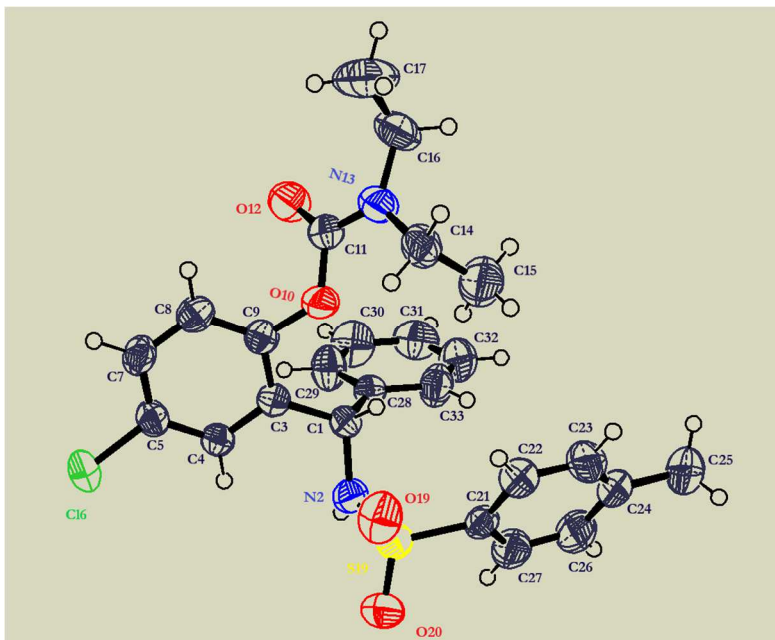
Single crystals of $C_{24}H_{26}N_2O_2$ **31ua** were grown from a chloroform/hexane solution at 0 °C. A suitable crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 173 (2) K during data collection. Using Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXT^[17] structure solution program using Direct Methods and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 31ua.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ |
| Formula weight | 374.47 |
| Temperature/K | 173(2) |
| Crystal system | monoclinic |
| Space group | P2 ₁ /n |
| a/Å | 9.495(7) |
| b/Å | 15.333(11) |
| c/Å | 14.547(10) |
| α/° | 90 |
| β/° | 100.886(12) |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å ³ | 2080(2) |
| Z | 4 |
| ρ _{calc} /cm ³ | 1.196 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.076 |
| F(000) | 1136.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.2 × 0.2 × 0.1 |
| Radiation | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ range for data collection/° | 3.896 to 49.998 |
| Index ranges | -11 ≤ h ≤ 11, -18 ≤ k ≤ 18, -17 ≤ l ≤ 17 |
| Reflections collected | 19174 |
| Independent reflections | 3664 [R _{int} = 0.1091, R _{sigma} = 0.0648] |
| Data/restraints/parameters | 3664/0/256 |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.955 |
| Final R indexes [I >= 2σ (I)] | R ₁ = 0.0499, wR ₂ = 0.1010 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0869, wR ₂ = 0.1104 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.14/-0.19 |

5.3. DIFFRACTION ANALYSIS OF 33

CCDC 2000155 contains the supplementary crystallographic data for compound **33**. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **33** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{25}H_{27}ClN_2O_4S$ ($M=486.99$ g/mol): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 10.9060(6)$ Å, $b = 13.6614(7)$ Å, $c = 16.6806(9)$ Å, $V = 2485.3(2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 298(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.271$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.302$ g/cm³, 29708 reflections measured ($4.78^\circ \leq 2\theta \leq 50.352^\circ$), 4403 unique ($R_{\text{int}} = 0.0579$, $R_{\text{sigma}} = 0.0328$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0392 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0864 (all data).

Experimental

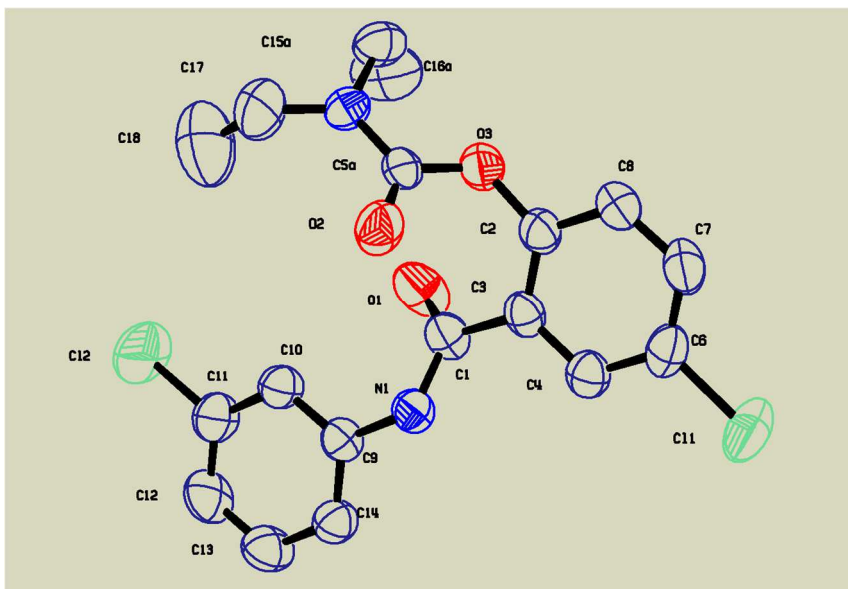
Single crystals of $C_{25}H_{27}ClN_2O_4S$ **33** were grown from a chloroform/hexane solution at 0 °C. A suitable crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 298 (2) K during data collection. Using Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXT^[17] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 33.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ S |
| Formula weight | 486.99 |
| Temperature/K | 298(2) |
| Crystal system | orthorhombic |
| Space group | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| a/Å | 10.9060(6) |
| b/Å | 13.6614(7) |
| c/Å | 16.6806(9) |
| α/° | 90 |
| β/° | 90 |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å ³ | 2485.3(2) |
| Z | 4 |
| ρ _{calc} /cm ³ | 1.302 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.271 |
| F(000) | 1024.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.4 × 0.3 × 0.3 |
| Radiation | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ range for data collection/° | 4.78 to 50.352 |
| Index ranges | -12 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -19 ≤ l ≤ 19 |
| Reflections collected | 29708 |
| Independent reflections | 4403 [R _{int} = 0.0579, R _{sigma} = 0.0328] |
| Data/restraints/parameters | 4403/0/304 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.098 |
| Final R indexes [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.0392, wR ₂ = 0.0807 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0496, wR ₂ = 0.0864 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.20/-0.18 |
| Flack parameter | 0.02(3) |

5.4. DIFFRACTION ANALYSIS OF 36WA

CCDC 2002768 contains the supplementary crystallographic data for compound **36wa**. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **36wa** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$ ($M = 381.24$ g/mol): orthorhombic, space group *Pbca* (no. 61), $a = 13.8795(16)$ Å, $b = 11.3828(13)$ Å, $c = 23.518(3)$ Å, $V = 3715.6(7)$ Å³, $Z = 8$, $T = 298(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.368$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.363$ g/cm³, 37500 reflections measured ($3.464^\circ \leq 2\theta \leq 52.828^\circ$), 3807 unique ($R_{\text{int}} = 0.0348$, $R_{\text{sigma}} = 0.0185$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0385 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1083 (all data).

Experimental

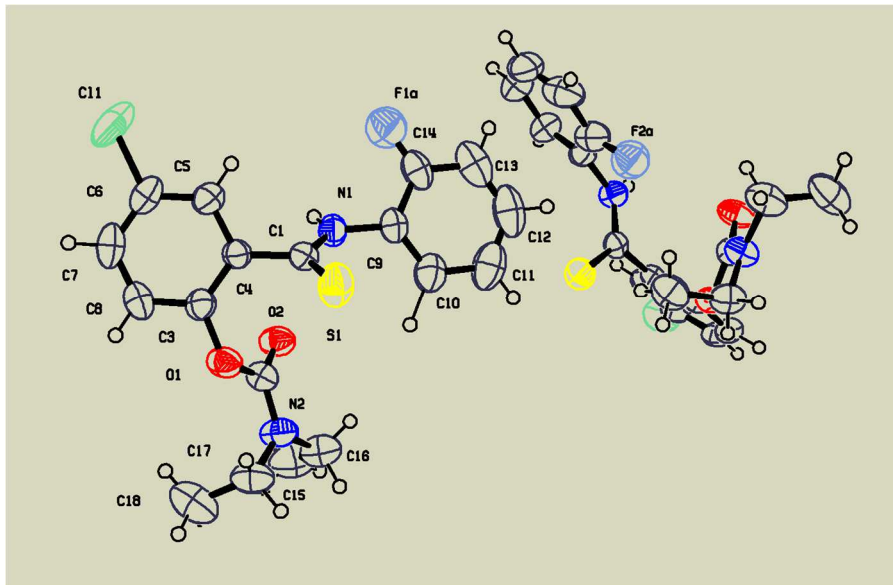
Single crystals of $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$ **36wa** were grown from a diethylether solution at 0 °C. A suitable crystal was selected, and data was collected on a **Bruker APEX-II CCD** diffractometer. The crystal was kept at 298(2) K during data collection. Using Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXT^[17] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 36wa.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ |
| Formula weight | 381.24 |
| Temperature/K | 298(2) |
| Crystal system | orthorhombic |
| Space group | Pbca |
| a/Å | 13.8795(16) |
| b/Å | 11.3828(13) |
| c/Å | 23.518(3) |
| α/° | 90 |
| β/° | 90 |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å ³ | 3715.6(7) |
| Z | 8 |
| ρ _{calc} /cm ³ | 1.363 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.368 |
| F(000) | 1584.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.3 × 0.3 × 0.05 |
| Radiation | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ range for data collection/° | 3.464 to 52.828 |
| Index ranges | -17 ≤ h ≤ 17, -14 ≤ k ≤ 14, -29 ≤ l ≤ 29 |
| Reflections collected | 37500 |
| Independent reflections | 3807 [R _{int} = 0.0348, R _{sigma} = 0.0185] |
| Data/restraints/parameters | 3807/26/295 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.019 |
| Final R indexes [I >= 2σ (I)] | R ₁ = 0.0385, wR ₂ = 0.0958 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0593, wR ₂ = 0.1083 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.15/-0.18 |

5.5. DIFFRACTION ANALYSIS OF 37XA

CCDC 2001029 contains the supplementary crystallographic data for *o*-4-chloro-2-((2-fluorophenyl)carbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**37xa**). These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **37xa** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{18}H_{18}ClFN_2O_2S$ ($M = 379.84$ g/mol): triclinic, space group P-1 (no. 2), $a = 9.2440(6)$ Å, $b = 12.1783(8)$ Å, $c = 16.9973(11)$ Å, $\alpha = 88.740(4)^\circ$, $\beta = 82.005(4)^\circ$, $\gamma = 79.455(4)^\circ$, $V = 1862.9(2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 283(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.340$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.354$ g/cm³, 32476 reflections measured ($4.84^\circ \leq 2\theta \leq 50.624^\circ$), 6676 unique ($R_{\text{int}} = 0.0767$ $R_{\text{sigma}} = 0.0576$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0599 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1202 (all data).

Experimental

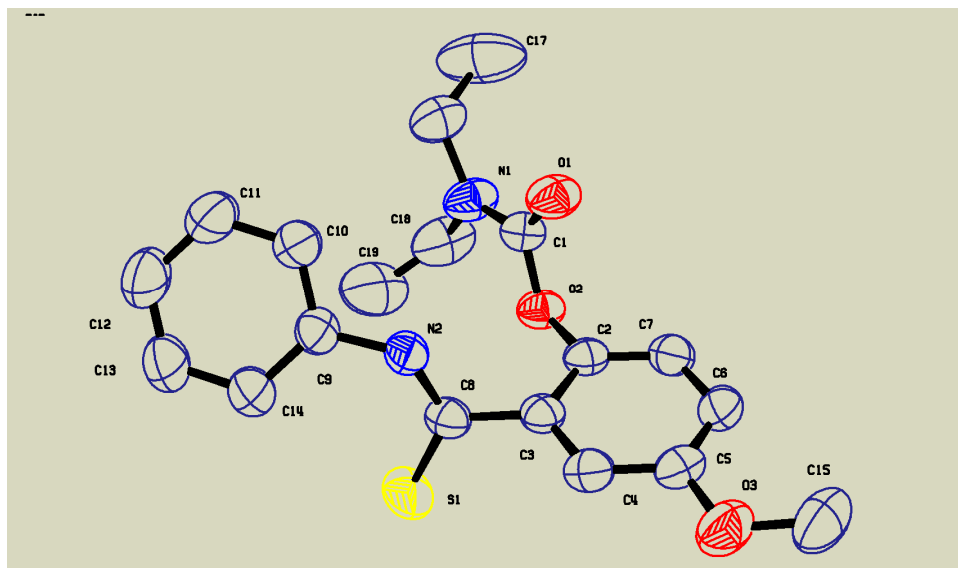
Single crystals of $C_{18}H_{18}ClFN_2O_2S$ **37xa** were grown from a diethylether solution at 0 °C. A crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer and by using APEX3 software. The crystal was kept at 283(2) K during data collection. Using Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelX^[17] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 37xa.

| | |
|---|--|
| Empirical formula | C ₁₈ H ₁₈ ClFN ₂ O ₂ S |
| Formula weight | 379.84 |
| Temperature/K | 283(2) |
| Crystal system | triclinic |
| Space group | P-1 |
| a/Å | 9.2440(6) |
| b/Å | 12.1783(8) |
| c/Å | 16.9973(11) |
| α /° | 88.740(4) |
| β /° | 82.005(4) |
| γ /° | 79.455(4) |
| Volume/Å ³ | 1862.9(2) |
| Z | 4 |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ | 1.354 |
| μ/mm^{-1} | 0.340 |
| F(000) | 788.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.2 × 0.1 × 0.1 |
| Radiation | MoK α ($\lambda = 0.71073$) |
| 2 θ range for data collection/° | 4.84 to 50.624 |
| Index ranges | -10 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 20 |
| Reflections collected | 32476 |
| Independent reflections | 6676 [$R_{\text{int}} = 0.0767$, $R_{\text{sigma}} = 0.0576$] |
| Data/restraints/parameters | 6676/0/477 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.080 |
| Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0599$, $wR_2 = 0.1043$ |
| Final R indexes [all data] | $R_1 = 0.1003$, $wR_2 = 0.1202$ |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.24/-0.28 |

5.6. DIFFRACTION ANALYSIS OF 37WB

CCDC 2002776 contains the supplementary crystallographic data for compound *o*-4-methoxy-2-(phenylcarbamothioyl)phenyl *N,N*-diethylcarbamate (**37wb**). These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **37wb** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ ($M = 358.44$ g/mol): triclinic, space group P-1 (no. 2), $a = 8.596(3)$ Å, $b = 10.656(4)$ Å, $c = 11.508(4)$ Å, $\alpha = 107.170(4)^\circ$, $\beta = 97.829(4)^\circ$, $\gamma = 103.488(4)^\circ$, $V = 955.3(6)$ Å³, $Z = 2$, $T = 298$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.189$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.246$ g/cm³, 10160 reflections measured ($3.798^\circ \leq 2\theta \leq 52.862^\circ$), 3872 unique ($R_{\text{int}} = 0.0274$, $R_{\text{sigma}} = 0.0266$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0453 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1336 (all data).

Experimental

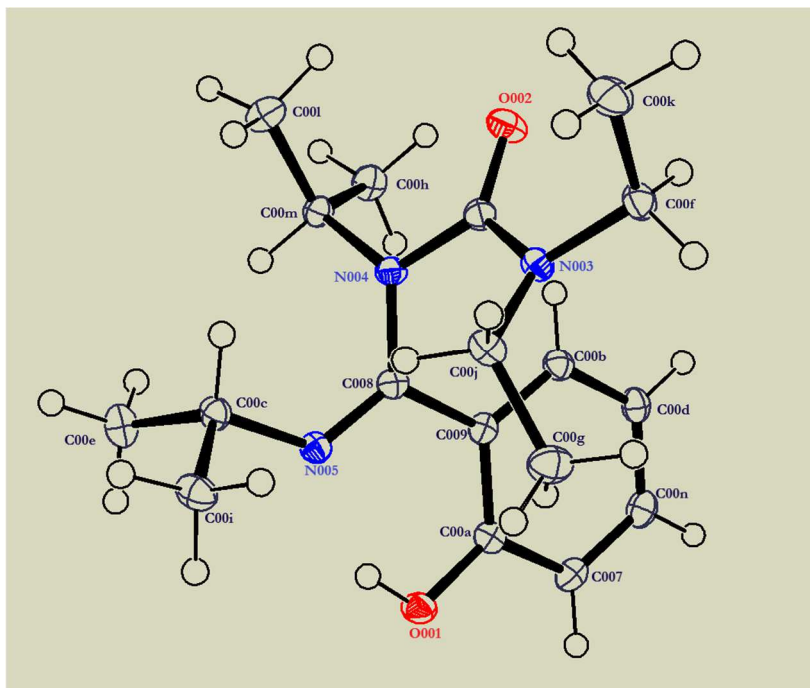
Single crystals of $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ **37wb** were grown from a hexane/chloroform solution at 0 °C. A crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer by using APEX3 software. The crystal was kept at 298(2) K during data collection. Using Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXT^[17] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL^[16] refinement package using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 37wb.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ |
| Formula weight | 358.44 |
| Temperature/K | 298 |
| Crystal system | triclinic |
| Space group | P-1 |
| $a/\text{\AA}$ | 8.596(3) |
| $b/\text{\AA}$ | 10.656(4) |
| $c/\text{\AA}$ | 11.508(4) |
| $\alpha/^\circ$ | 107.170(4) |
| $\beta/^\circ$ | 97.829(4) |
| $\gamma/^\circ$ | 103.488(4) |
| Volume/ \AA^3 | 955.3(6) |
| Z | 2 |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ | 1.246 |
| μ/mm^{-1} | 0.189 |
| F(000) | 380.0 |
| Crystal size/ mm^3 | $0.4 \times 0.2 \times 0.1$ |
| Radiation | MoK α ($\lambda = 0.71073$) |
| 2θ range for data collection/ $^\circ$ | 3.798 to 52.862 |
| Index ranges | $-10 \leq h \leq 10, -13 \leq k \leq 13, -14 \leq l \leq 14$ |
| Reflections collected | 10160 |
| Independent reflections | 3872 [$R_{\text{int}} = 0.0274, R_{\text{sigma}} = 0.0266$] |
| Data/restraints/parameters | 3872/0/233 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.054 |
| Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0453, wR_2 = 0.1270$ |
| Final R indexes [all data] | $R_1 = 0.0534, wR_2 = 0.1336$ |
| Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$ | 0.27/-0.21 |

5.7. DIFFRACTION ANALYSIS OF 38UA

CCDC 2000295 contains the supplementary crystallographic data for compound **38ua**. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.



ORTEP Molecular structure of **38ua** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 50% probability.

Crystal Data for $C_{18}H_{29}N_3O_2$ ($M = 319.44$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/n$ (no. 14), $a = 8.066(2)$ Å, $b = 15.096(4)$ Å, $c = 14.762(3)$ Å, $\beta = 104.125(16)^\circ$, $V = 1743.1(8)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100.0$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.080$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.217$ g/cm³, 4181 reflections measured ($5.692^\circ \leq 2\theta \leq 55.086^\circ$), 4181 unique ($R_{\text{int}} = 0.0607$ $R_{\text{sigma}} = 0.0474$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0532 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1364 (all data).

Experimental

Single crystals of $C_{18}H_{29}N_3O_2$ **38ua** were grown from a diethylether solution at 0 °C. A crystal was selected, and data was collected on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer by using APEX3 software and TWINABS correction. The crystal was kept at 100.0 K during data collection. Using Wingx^[13] and Olex2,^[14] the structure was solved with the ShelXS^[15] structure solution program using Direct Methods and refined with the ShelXL^[16] refinement package (by using corrected HKLF5 file) using Least Squares minimization.

Crystal data and structure refinement for 38ua.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂ |
| Formula weight | 319.44 |
| Temperature/K | 100.0 |
| Crystal system | monoclinic |
| Space group | P2 ₁ /n |
| a/Å | 8.066(2) |
| b/Å | 15.096(4) |
| c/Å | 14.762(3) |
| α /° | 90 |
| β /° | 104.125(16) |
| γ /° | 90 |
| Volume/Å ³ | 1743.1(8) |
| Z | 4 |
| $\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ | 1.217 |
| μ/mm^{-1} | 0.080 |
| F(000) | 696.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.3 × 0.2 × 0.2 |
| Radiation | MoK α (λ = 0.71073) |
| 2 θ range for data collection/° | 5.692 to 55.086 |
| Index ranges | -10 ≤ h ≤ 10, 0 ≤ k ≤ 19, 0 ≤ l ≤ 18 |
| Reflections collected | 4181 |
| Independent reflections | 4181 [R _{int} = 0.0607, R _{sigma} = 0.0474] |
| Data/restraints/parameters | 4181/0/216 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.069 |
| Final R indexes [I >= 2 σ (I)] | R ₁ = 0.0532, wR ₂ = 0.1220 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0706, wR ₂ = 0.1364 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.30/-0.30 |

Crystal data and structure refinement for 39ua.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ |
| Formula weight | 449.96 |
| Temperature/K | 100(2) |
| Crystal system | monoclinic |
| Space group | P2 ₁ /n |
| a/Å | 12.1225(6) |
| b/Å | 12.8572(6) |
| c/Å | 15.2915(8) |
| α/° | 90 |
| β/° | 92.451(2) |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å ³ | 2381.2(2) |
| Z | 4 |
| ρ _{calc} /cm ³ | 1.255 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.188 |
| F(000) | 952.0 |
| Crystal size/mm ³ | 0.3 × 0.2 × 0.2 |
| Radiation | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ range for data collection/° | 4.38 to 50.208 |
| Index ranges | -14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18 |
| Reflections collected | 27631 |
| Independent reflections | 4212 [R _{int} = 0.0493, R _{sigma} = 0.0285] |
| Data/restraints/parameters | 4212/0/296 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.084 |
| Final R indexes [I >= 2σ (I)] | R ₁ = 0.0383, wR ₂ = 0.0829 |
| Final R indexes [all data] | R ₁ = 0.0448, wR ₂ = 0.0875 |
| Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³ | 0.27/-0.30 |