



**UNIVERSIDAD DE BURGOS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**SÍNTESIS DE CICLOPENTENONAS Y  
HETEROCICLOS OXIGENADOS A  
PARTIR DE INONAS Y GLICOLES VÍA  
REACCIONES TÁNDEM CATALIZADAS  
POR COMPLEJOS DE ORO**

**TESIS DOCTORAL**  
**MARTA SOLAS LUERA**

AÑO 2022





Dr. ROBERTO SANZ DÍEZ, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “*Síntesis ciclopentenonas y heterociclos oxigenados a partir de inonas y glicoles vía reacciones tandem catalizadas por complejos de oro*” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la graduada Marta Solas Luera y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, Diciembre 2022

Fdo.: Roberto Sanz Díez



*A mi familia,  
por estar siempre conmigo*



## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar me gustaría agradecer a mi director de Tesis, Roberto, por haberme dado la oportunidad para realizar este trabajo bajo su supervisión. Por su confianza en mí, su dedicación, ayuda, enseñanza y paciencia, muchísimas gracias por todo Roberto.

A todos mis compañeros que han compartido conmigo muchas horas dentro y fuera del laboratorio: Rubén, Miriam, Patri, Marta, Tomás, Saúl, etc. A los que ya no están: Soni, Clau, Sergio, Blanca, Fer y Noelia, que se han convertido en buenos amigos y que han hecho que esta sea una de las mejores etapas de mi vida. A Samu que siempre está ahí para ofrecerte su ayuda y conocimiento, a Cintia con quien inicié esta aventura y con la he compartido tanto tiempo en el laboratorio, a Raquel con sus ganas de hablar y contagiosa alegría y a Víctor, Sara y Miguel Ángel que han estado presentes en estos últimos años y bastante me han aguantado.

A Carlos, que ha estado conmigo desde el minuto uno, con quien más me he reído y discutido al mismo tiempo, sin él nada de esto hubiese sido lo mismo, sabe que en el fondo le quiero. A Andrea, que ha sido mi salvavidas en esta última etapa, mi vía de escape cuando la situación me superaba, por todos esos cafés y pitis, se ha convertido en una persona muy especial para mí y la quiero muchísimo.

A Isma, por estar siempre ahí, por su paciencia infinita y su cariño incondicional. Y finalmente agradecer a toda mi familia y amigos, especialmente a mi padre, a mi madre y a mi hermano por su confianza en mí y por su apoyo.



<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES GENERALES.....</b>	<b>5</b>
A.1. INTRODUCCIÓN.....	7
A.2. MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS DE ALQUINONAS.....	8
A.2.1. Síntesis de alquinonas a partir de acetiluros metálicos .....	9
A.2.2. Síntesis de alquinonas mediante reacciones de acoplamiento carbonilante.....	12
A.2.3. Síntesis de alquinonas mediante reacciones de oxidación .....	14
A.3. APLICACIONES SINTÉTICAS DE ALQUINONAS .....	17
A.3.1. Reacciones de adición conjugada sobre alquinonas.....	17
A.3.2. Reacciones de ciclación de alquinonas .....	18
A.3.3. Reacciones de cicloadición de alquinonas .....	21
A.3.4. Reacciones de descarbonilación.....	22
<b>III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b><i>CAPÍTULO 1: Lactato de etilo como sintón del grupo carbonilo: síntesis de diinonas</i></b> .....	<b>25</b>
1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	25
1.1.1. Introducción a la Química Verde.....	25
1.1.2. Lactato de etilo.....	26
1.1.2.1. <i>Lactato de etilo como disolvente en Síntesis Orgánica</i> .....	27
1.1.2.2. <i>Lactato de etilo como reactivo</i> .....	29
1.2. OBJETIVO .....	30
1.3. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA <b>2</b> .....	31
1.3.1. Optimización del proceso .....	31
1.3.2. Alcance de la reacción .....	32
1.3.2.1. <i>Síntesis de los glicoles 2a-c,e-i,k-s a partir de alquinos comerciales</i> .....	32
1.3.2.2. <i>Síntesis de los glicoles 2t-v a partir de alquinos funcionalizados</i> .....	34
1.3.2.3. <i>Síntesis de los glicoles 2d y 2j</i> .....	38
1.4. REACCIONES DE RUPTURA OXIDANTE. SÍNTESIS DE LAS DIINONAS <b>3</b> .....	38
1.4.1. Introducción.....	38

1.4.2. Objetivo.....	41
1.4.3. Ruptura oxidante de los glicoles <b>2</b> catalizada por $[\text{MoO}_2]^{2+}$ .....	42
1.4.3.1. <i>Optimización del proceso</i> .....	42
1.4.3.2. <i>Alcance de la reacción</i> .....	43
1.4.3.3. <i>Propuesta mecanística</i> .....	44
1.4.4. Ruptura oxidante de los glicoles <b>2</b> con $\text{NaIO}_4\text{-SiO}_2$ .....	45
1.4.4.1. <i>Optimización del proceso</i> .....	45
1.4.4.2. <i>Alcance de la reacción</i> .....	49
1.4.5. Síntesis de las diinonas <b>3a,m,n,p</b> a escala multigramo .....	53
1.5. REACCIONES DE RUPTURA OXIDANTE. SÍNTESIS DE LAS ALQUINONAS <b>5</b> .....	54
1.5.1. Objetivo.....	54
1.5.2. Preparación de los sustratos de partida.....	55
1.5.3. Ruptura oxidante de los glicoles <b>4</b> . Síntesis de las alquinonas <b>5</b> .....	57
1.6. TRANSPOSICIÓN [1,3] DE DIINONAS CATALIZADA POR Au(I): SÍNTESIS DE 2,4-DIINONAS .....	59
1.6.1. Objetivo.....	59
1.6.2. Optimización del proceso .....	60
1.6.3. Alcance de la reacción.....	63
1.7. CONCLUSIONES.....	64

**CAPÍTULO 2: Síntesis regiodivergente de 4-pironas y 3(2H)-furanonas a partir de diinonas catalizada por complejos de Au(I)..... 65**

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	65
2.1.1. Catálisis con complejos de oro . .....	65
2.1.1.1. <i>Aspectos generales</i> .....	65
2.1.1.2. <i>Tipos de ligandos en los complejos de Au(I): “síntesis divergente”</i> .....	66
2.1.1.3. <i>Tipos de catálisis con complejos de Au(I)</i> .....	69
2.1.2. Síntesis de 4-pironas a partir de compuestos carbonílicos.....	71
2.1.3. Síntesis de furanonas a partir de compuestos carbonílicos .....	75
2.1.4. Adiciones tándem Michael/Michael y Michael/anti-Michael de diinonas. Síntesis de carbo- y heterociclos.....	80
2.1.4.1. <i>Síntesis de 4-pironas</i> .....	80

2.1.4.2. Síntesis de furanonas .....	82
2.1.4.3. Síntesis de carbociclos .....	83
2.2. OBJETIVO .....	85
2.3. PREPARACIÓN DE LAS DIINONAS <b>8</b> .....	85
2.4. REACCIONES DE HIDRATACIÓN-CICLACIÓN DE LAS DIINONAS <b>3</b> CATALIZADAS POR Au(I) .....	87
2.4.1. Resultados preliminares.....	87
2.4.2. Optimización del proceso .....	88
2.4.3. Síntesis de las 4-pironas <b>9</b> .....	92
2.4.4. Síntesis de las 3(2 <i>H</i> )-furanonas <b>10</b> .....	95
2.4.5. Propuesta mecanística.....	96
2.5. REACCIONES DE HIDRATACIÓN-CICLACIÓN DE LAS DIINONAS ASIMÉTRICAS <b>8</b> CATALIZADAS POR Au(I) .....	101
2.5.1. Objetivo .....	101
2.5.2. Alcance de la reacción.....	102
2.6. SÍNTESIS TOTAL DE LA <i>POLIPORAPIRANONA B</i> <b>15</b> .....	105
2.6.1. Introducción .....	105
2.6.2. Síntesis de la <i>Poliporapiranona B</i> .....	106
2.7. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS 4-PIRONAS <b>9</b> Y DE LAS 3(2 <i>H</i> )- FURANONAS <b>10</b> . .....	107
2.8. CONCLUSIONES .....	108

***CAPÍTULO 3: Síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas mediante hidroarilación / ciclación Nazarov tándem catalizada por complejos de Au(I) ..... 109***

3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	109
3.1.1. Reacciones de hidroarilación de alquinos. ....	109
3.1.2. Ciclaciones Nazarov asimétricas. ....	112
3.2. OBJETIVO .....	118
3.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN .....	118
3.4. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA .....	121
3.4.1. Preparación de las eninonas <b>19a–ñ</b> .....	121
3.4.2. Preparación de las eninonas <b>19o–t</b> .....	122

3.4.3. Preparación de las eninonas <b>19κ,λ</b> y <b>20</b> .....	124
3.4.4. Síntesis de la eninona ( <i>Z</i> )- <b>19a</b> .....	124
3.4.5. Síntesis de las eninonas <b>21</b> .....	125
3.4.6. Síntesis de las eninonas <b>22</b> y <b>23</b> .....	125
3.5. SÍNTESIS DE LAS CICLOPENTENONAS <b>24</b> y <b>27</b> .....	126
3.6. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LAS CICLOPENTENONAS <b>24</b> ..	132
3.6.1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis enantioselectiva de <b>24a</b> .....	132
3.6.2. Síntesis enantioselectiva de las ciclopentenonas <b>24</b> y <b>27</b> .....	137
3.6.3. Limitaciones de la hidroarilación/ciclación Nazarov enantioselectiva .....	143
3.6.4. Propuesta mecanística .....	144
3.7. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS CICLOPENTENONAS .....	147
3.7.1. Síntesis de las cumarinas <b>30</b> .....	147
3.7.2. Síntesis del alcohol <b>31</b> .....	148
3.8. SÍNTESIS DE LAS CICLOPENTENONAS <b>32</b> CATALIZADA POR Au(I) .....	149
3.8.1. Resultados preliminares y optimización .....	149
3.8.2. Alcance de la reacción .....	151
3.8.3. Reactividad de las diinonas <b>33</b> .....	153
3.8.4. Propuesta mecanística.....	155
3.9. CONCLUSIONES .....	156

***CAPÍTULO 4: Síntesis de 4-furan- y 4-pirrol3-il-2H-cromenos a partir de  
bioalcoholes y aminoácidos en reacciones dominó catalizadas por Au(I) .....*** 159

4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	159
4.1.1. Métodos clásicos para la síntesis de furanos y pirroles. ....	159
4.1.2. Síntesis de furanos y pirroles catalizada por complejos de metales de transición .....	161
4.1.3. Síntesis de furanos y pirroles a partir de alcoholes y aminas homopropargílicos .....	167
4.2. OBJETIVO .....	170
4.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN .....	171
4.4. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA .....	174

4.4.1. Preparación de los dioles <b>35</b> .....	174
4.4.2. Preparación de los aminoalcoholes <b>36</b> .....	176
4.5. SÍNTESIS DE LOS 4-FURANIL Y 4-PIRROLIL-2 <i>H</i> -CROMENOS <b>37 Y 39</b> .....	177
4.6. PROPUESTA MECANÍSTICA.....	182
4.7 APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS CROMENOS <b>37 Y 39</b> .....	186
4.8. CONCLUSIONES .....	188



# I. INTRODUCCIÓN

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



El desarrollo de procesos sostenibles en Síntesis Orgánica que utilicen materias primas biorenovables baratas, no-tóxicas y fácilmente accesibles constituye un reto fundamental al que se enfrenta la comunidad científica. En particular, el reemplazamiento de reactivos peligrosos y que generan residuos tóxicos por alternativas “verdes” y “renovables” es en la actualidad una tarea relevante tanto en investigación básica como a nivel industrial.

En este contexto, se han establecido los 12 principios de la “Química Verde”,<sup>1</sup> que engloban, por ejemplo, el uso de catalizadores, el diseño de procesos con elevada eficiencia energética y economía atómica y la reducción de subproductos generados, evitando a su vez procesos de extracción y purificación. Es por ello que, en las últimas décadas, nuestro grupo de investigación ha estado centrado en el desarrollo de nuevas metodologías en Síntesis Orgánica, que se basan en procesos catalíticos y estrategias sintéticas más sencillas, económicamente viables y respetuosas con el medio ambiente.

Por otro lado, la catálisis homogénea de oro ha experimentado un elevado crecimiento en los últimos años, reconociéndose como una herramienta muy útil en Síntesis Orgánica para la preparación de compuestos complejos que no se obtienen fácilmente por las metodologías convencionales. En este campo, nuestro grupo de investigación ha sido pionero en la publicación de nuevas estrategias relacionadas con procesos de migración a partir de propargilindoles y diferentes reactividades de *o*-(alquinil)estirenos catalizados por complejos de Au(I).

Y así esta Tesis está centrada, por un lado, en la utilización de alcoholes procedentes de la biomasa como productos de partida para la preparación de compuestos con alto valor añadido utilizando, fundamentalmente, reacciones de ruptura oxidante. Concretamente, a lo largo de los cuatro capítulos de esta tesis se han puesto a punto metodologías para la preparación de sustratos orgánicos funcionalizados que utilizan como materiales de partida lactato de etilo, aminoácidos y otros alcoholes fácilmente accesibles. Además, también hemos propuesto una nueva preparación de inonas mediante reacciones de ruptura oxidante de dioles en un proceso medioambientalmente benigno.

Asimismo, gran parte de esta Tesis está focalizada en la búsqueda de nuevas reactividades de inonas catalizadas por complejos de metales de transición, en presencia de un nucleófilo externo o interno, para la síntesis de compuestos de alto valor añadido.

---

<sup>1</sup>P. T. Anastasas, J. C. Wagner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, 1998, pág. 30.

Los resultados experimentales están distribuidos en cuatro capítulos. El primero está centrado en el desarrollo de una nueva metodología, medioambientalmente benigna, para la síntesis de diinonas, obtenidas por ruptura oxidante de los correspondientes dioles bispropargílicos, preparados a partir del lactato de etilo.

En el segundo Capítulo, se ha estudiado la reactividad de estas diinonas en presencia de agua como nucleófilo externo, en reacciones de oxaciclación catalizadas por complejos de Au(I). Dependiendo del sustrato y del sistema catalítico utilizado en estas oxaciclaciones, se ha desarrollado una síntesis regiodivergente de pironas y 3(2*H*)-furanonas.

El tercer Capítulo está centrado en la búsqueda de nuevas reactividades de eninonas, sustratos que contienen un triple enlace y una olefina conjugados con el grupo carbonilo. En concreto, se ha desarrollado una nueva síntesis de ciclopentenonas mediante reacciones *tándem* de hidroarilación/ciclación Nazarov catalizadas por complejos de oro(I). Además, se ha puesto a punto la versión enantioselectiva de esta reacción permitiendo el acceso a ciclopentenonas con elevados excesos enantioméricos.

Por último, el cuarto Capítulo está dedicado a la síntesis de furanil y pirrolil-2*H*-cromenos en procesos *tándem* catalizados por complejos de Au(I), a partir de los 1,1-dialquinil dioles funcionalizados, y aminoalcoholes propargílicos derivados de aminoácidos.

Antes de exponer los resultados obtenidos se presenta una breve revisión general sobre los métodos principales para la síntesis de inonas y sus principales aplicaciones en la preparación de diferentes heterociclos y compuestos de alto valor añadido.

## II. ANTECEDENTES GENERALES

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



## SÍNTESIS Y APLICACIONES DE ALQUINONAS

### A.1. INTRODUCCIÓN

Las alquinonas, también denominadas inonas, son moléculas ampliamente estudiadas en Síntesis Orgánica, ya que presentan un triple enlace adyacente al grupo carbonilo, lo que las convierte en sustratos de partida muy útiles para la preparación de compuestos orgánicos de alto valor añadido. Estos compuestos electrofílicos poseen múltiples sitios de reacción, por lo que frecuentemente se utilizan como reactivos en la síntesis de diferentes carbo y heterociclos.<sup>2</sup> Además, participan como intermediarios clave en la síntesis total de diferentes productos naturales (Figura A.1).<sup>3</sup> Por otro lado, algunas inonas y eninonas también presentan actividad biológica, encontrándose ejemplos de compuestos anticancerígenos o antifúngicos (Figura A.1).<sup>4</sup>

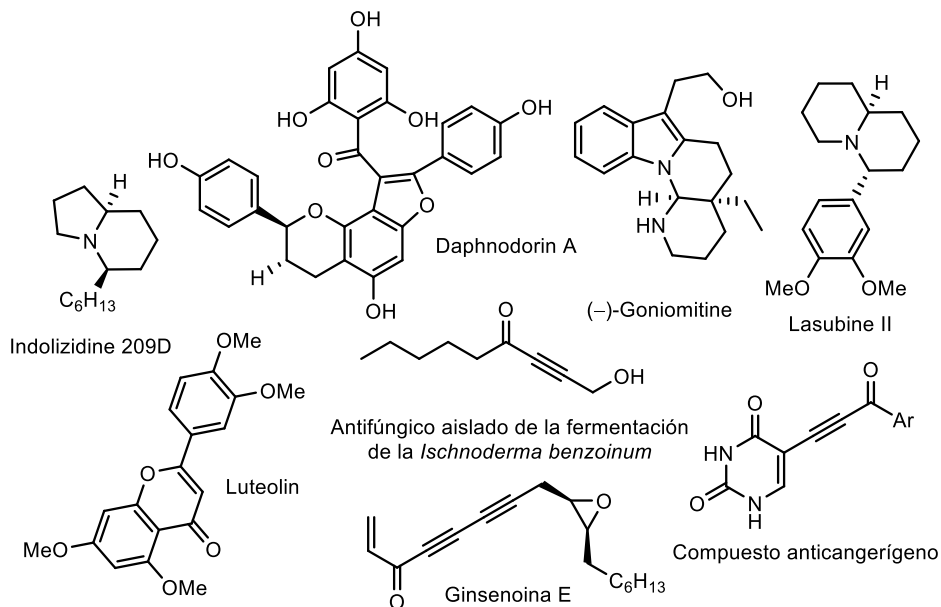


Figura A.1

<sup>2</sup> Para revisiones recientes: a) Z.-Y. Wang, K.-K. Wang, R. Chen, H. Liu, K. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2456–2474. b) C. Nájera, L. K. Sydnes, M. Yus, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11110–11244. c) Y. Li, J. Yu, Y. Bi, G. Yan, D. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4839–4881.

<sup>3</sup> a) H. E. Ho, M. J. James, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1439–1443. b) H. Li, P. Cheng, L. Jiang, J.-L. Yang, L. Zu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2754–2757. c) M. J. James, N. D. Grant, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6256–6259. d) B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4344–4351. e) H. Yuan, K. Bi, W. Chang, R. Yue, B. Li, J. Ye, Q. Sun, H. Jin, L. Shan, W. Zhang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9084–9092.

<sup>4</sup> a) K. Imai, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1956**, *76*, 400–405. b) C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7011

Existen diferentes tipos de inonas en función de la sustitución del triple enlace y del grupo carbonilo (Figura A.2). En este apartado de Antecedentes Bibliográficos nos centraremos en describir algunos de los métodos principales para la síntesis de alquinonas y diinonas, así como sus principales aplicaciones a la preparación directa de diferentes compuestos funcionalizados.

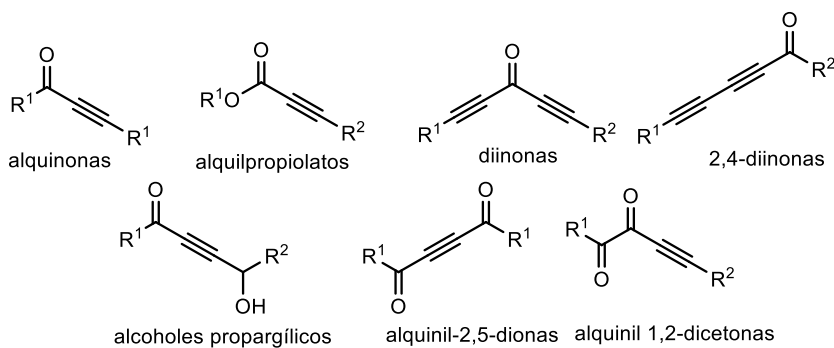
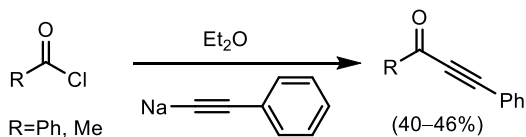


Figura A.2

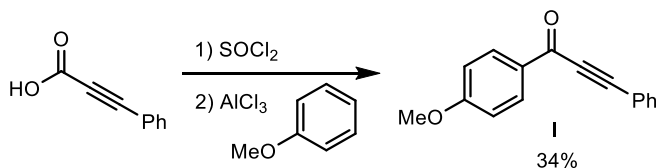
## A.2. MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS DE ALQUINONAS

En 1899, Nef publicó la primera síntesis directa de alquinonas a partir de fenilacetiluro de sodio y un cloruro de acilo en Et<sub>2</sub>O a baja temperatura (Esquema A.1).<sup>5</sup> Como cabría esperar, esta reacción está limitada a pequeña escala, obteniéndose las correspondientes alquinonas con rendimientos moderados.



Esquema A.1

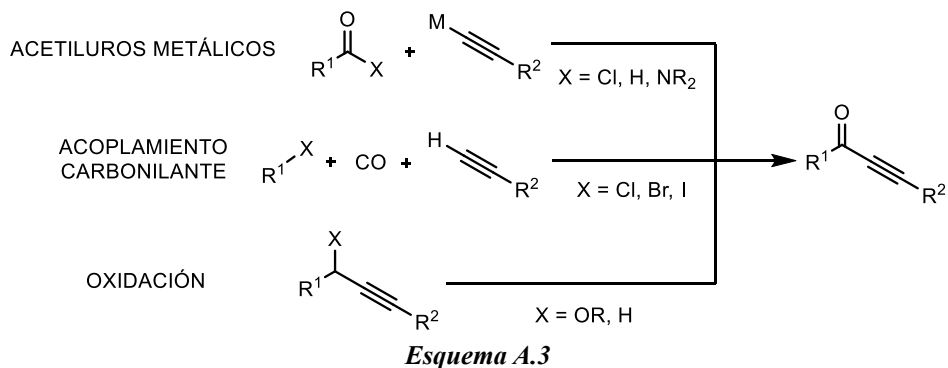
En 1904, Watson modificó este procedimiento usando el cloruro del ácido fenilpropiónico que reacciona posteriormente con anisol en presencia de AlCl<sub>3</sub> para dar la alquinona **I**, aunque con bajo rendimiento (Esquema A.2).



Esquema A.2

<sup>5</sup> J. V. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 308, 264.

Hoy en día, los métodos generales para la síntesis de alquiononas se pueden clasificar en tres grandes grupos: a) reacción de acetiluros metálicos con aldehídos, cloruros de acilo o amidas; b) acoplamiento carbonilante de halogenuros con alquinos terminales y; c) oxidación de los correspondientes alcoholes propargílicos, preparados previamente por reacción de acetiluros con compuestos carbonílicos, o de alquinos con la posición propargílica susceptible de ser oxidada (Esquema A.3).

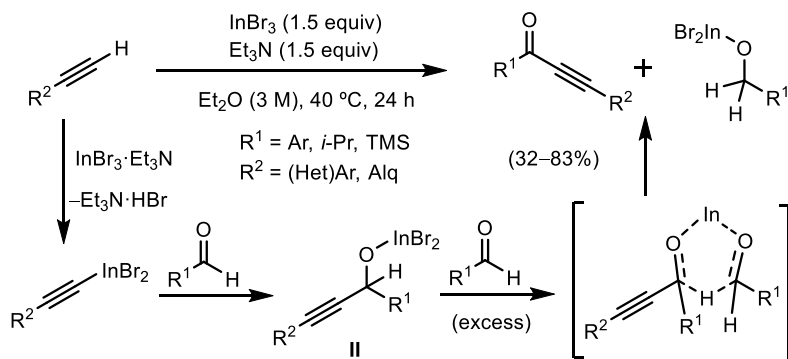


#### A.2.1. Síntesis de alquiononas a partir de acetiluros metálicos

Se encuentran descritos en bibliografía numerosos métodos para la síntesis de inonas a partir de acetiluros metálicos, debido a la fácil preparación de los reactivos de partida, la gran variedad de compuestos carbonílicos y la tolerancia de grupos funcionales en este tipo de reacciones. A continuación, se va a presentar una pequeña selección de rutas sintéticas para la síntesis de alquiononas a partir de aldehídos, cloruros de acilo y amidas.

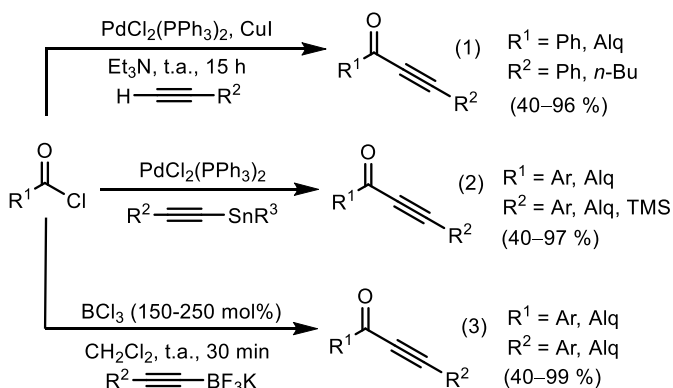
Sakai y col. describieron la acilación de alquinos terminales con aldehídos, los cuales actúan como electrófilos y aceptores de hidruro, en presencia de un compuesto de In(III) y una amina (Esquema A.4).<sup>6</sup> La reacción tolera una gran variedad de alquinos terminales y aldehídos, obteniéndose las alquiononas finales con rendimientos de moderados a buenos. La reacción comienza con la formación del alcóxido metálico **II**, seguido de una oxidación de Oppenauer en presencia de exceso de aldehído.

<sup>6</sup> Y. Ogiwara, M. Kubota, K. Kurogi, N. Sakai, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18598–18600



Por otro lado, los cloruros de acilo son reactivos ampliamente utilizados en la preparación de estos compuestos, pudiéndose emplear acetiluros de Cu, Zn, Al, Si, Sn, Ag y B, que a menudo se acompañan de catalizadores de metales de transición o ácidos de Lewis para acelerar la reacción. En este campo, una de las reacciones más utilizadas para la síntesis de alquinonas es la de Sonogashira, implicando el acoplamiento de alquinos terminales y cloruros de acilo en presencia de un catalizador de Pd y una sal de Cu (Esquema A.5, ec 1).<sup>7</sup>

Estos mismos sustratos se pueden acoplar con acetiluros de estaño, tanto aromáticos como alquílicos, en reacciones de acoplamiento de Stille para generar alquinonas con buenos rendimientos (Esquema A.5, ec 2).<sup>8</sup>



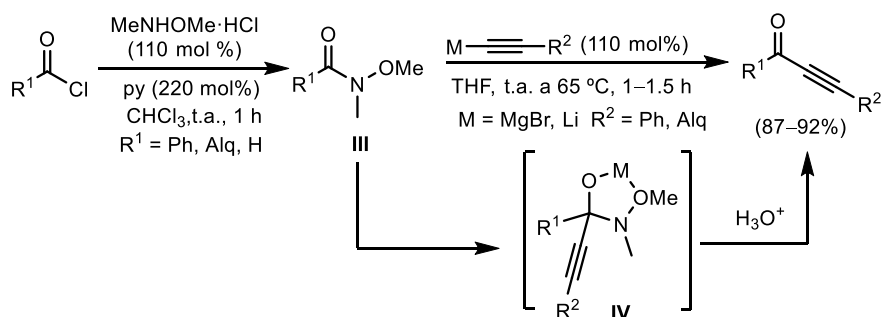
La síntesis de inonas también se puede llevar a cabo por acoplamiento de cloruros de acilo y acetiluros metálicos en presencia de ácidos de Lewis. Por

<sup>7</sup> Y. Tohda, K. Sonogashira, *Synthesis*, **1977**, 777-778.

<sup>8</sup> a) M. W. Logue, K. J. Teng, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549-2553. b) T. Luu, Y. Morisaki, N. Cunningham, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9622-9629.

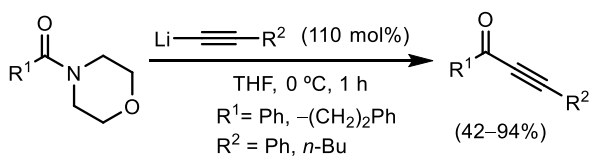
ejemplo, Bolshan y Taylor han reportado la síntesis de alquinonas empleando organotrifluoroboratos en presencia de  $\text{BCl}_3$  (Esquema A.5, ec 3).<sup>9</sup>

Por su parte, en 1981 Weinreb y Nahm describieron el uso de *N*-metil-*N*-metoxiamidas como una alternativa eficiente a los cloruros de acilo como agentes acilantes en la síntesis de alquinonas.<sup>10</sup> Esta estrategia se basa en la preparación de la correspondiente amida **III** a partir de cloruros de acilo y  $\text{MeNH(OMe)·HCl}$ . Estos intermedios **III**, conocidas como amidas de Weinreb, reaccionan con acetiluros metálicos, generando un intermedio tetrahédrico **IV**, que está estabilizado por quelación del centro metálico a los dos átomos de oxígeno del sustrato, evitándose así posteriores adiciones. Tras la hidrólisis ácida, se obtienen las alquinonas finales con muy buenos rendimientos (Esquema A.6).



Esquema A.6

En 2002, Roberts y col. demostraron que la síntesis de este tipo de inonas también se puede llevar a cabo con amidas derivadas de la morfolina, , aunque con rendimientos significativamente menores que con el método reportado por Weinreb (Esquema A.7).<sup>11</sup>



Esquema A.7

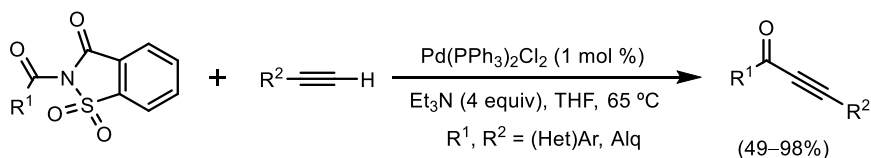
De forma análoga a las reacciones de acoplamiento C–C con cloruros de acilo, también es posible acceder a alquinonas mediante una reacción de

<sup>9</sup> C. Taylor, Y. Bolshan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 488-491.

<sup>10</sup> S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

<sup>11</sup> M. Jackson, C. Leverett, J. F. Toczko, J. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5032-5035.

Sonogashira entre alquinos terminales y *N*-acilsacarinas, no siendo necesaria la presencia de una sal de Cu (Esquema A.8).<sup>12</sup>

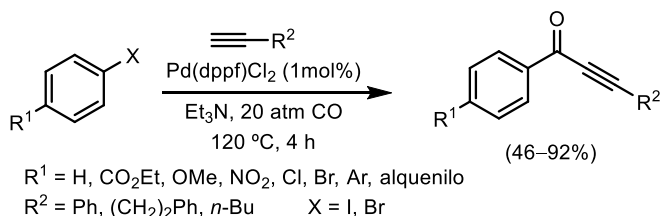


Esquema A.8

### A.2.2. Síntesis de alquinonas mediante reacciones de acoplamiento carbonilante

Otro método general para la síntesis de inonas se basa en el acoplamiento carbonilante entre halogenuros y alquinos en presencia de CO, catalizado por complejos de metales de transición. El Pd es el metal más utilizado en estas reacciones, debido a su capacidad para coordinarse al CO.

En 1981, Tanaka y Kobayasi describieron por primera vez la síntesis de alquinonas mediante una reacción de Sonogashira carbonilante entre yoduros o bromuros de arilo y alquinos terminales (Esquema A.9).<sup>13</sup> La reacción tolera una gran variedad de arenos, con grupos tanto electrón dadores como electrón atractores, formándose las correspondientes alquinonas con buenos rendimientos.



Esquema A.9

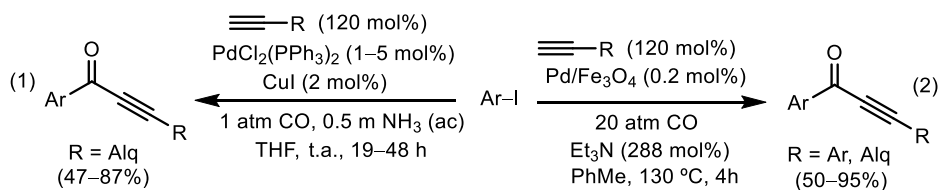
Por lo general, en este tipo de transformaciones se requieren altas presiones de CO, altas temperaturas y/o largos tiempos de reacción. Por ello, son muchos los autores que han abordado el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes para esta síntesis bajo condiciones de reacción más suaves.

En 2003, se puso a punto un método catalítico para el acoplamiento entre yoduros de arilo y alquinos terminales que transcurre a temperatura ambiente empleando únicamente 1 atm de CO en presencia de NH<sub>3</sub> (ac) (Esquema A.10, ec

<sup>12</sup> M. Cui, H. Wu, J. Jian, H. Wang, C. Liu, S. Daniel, Z. Zeng, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 12076–12079.

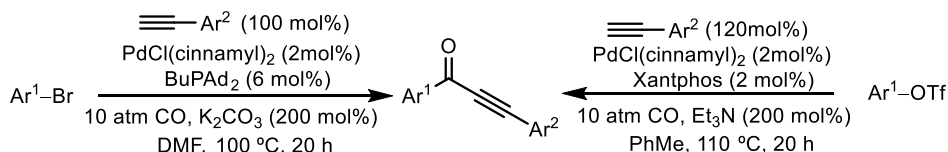
<sup>13</sup> T. Kobayasi, M. Tanaka, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 333–334.

1).<sup>14</sup> Asimismo, Xia y col. desarrollaron un catalizador homogéneo basado en nanopartículas de Pd y Fe para llevar a cabo la reacción de Sonogashira carbonilante, evitando así el uso de catalizadores de Pd con ligandos fosfina que, en ocasiones, puede dificultar las etapas de purificación del producto y reciclaje del catalizador (Esquema A.10, ec 2).<sup>15</sup>



Esquema A.10

Además de con los yoduros de arilos, también es posible acceder a alquinonas a partir de bromuros y triflatos en reacciones catalizadas por Pd, las cuales requieren cantidades sobrestoquiométricas de base y catalizadores con ligandos fosfina más  $\sigma$ -dadores para favorecer la adición oxidante (Esquema A.11).<sup>16</sup> Estas rutas permiten el uso de una amplia variedad tanto de alquinos aromáticos como de halogenuros, con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica.



Esquema A.11

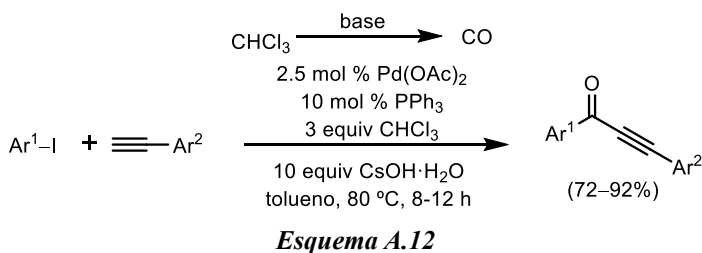
Años más tarde, se publicó un método para la síntesis eficiente de alquinonas que se basa en una reacción de Sonogashira carbonilante catalizada por Pd entre yoduros aromáticos y alquinos terminales, que utiliza cloroformo como precursor de CO (Esquema A.12).<sup>17</sup>

<sup>14</sup> M. S. Mohamed Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057–3060.

<sup>15</sup> J. Liu, X. Peng, W. Sun, Y. Zhao, C. Xia, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3933–3936.

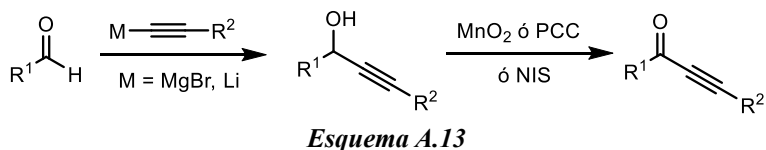
<sup>16</sup> a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12104–12107. b) X.-F. Xu, B. Sundaraju, H. Neumann, P. H. Dixneuf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 106.

<sup>17</sup> G. Sun, M. Lei, L. Hu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28442–28446.

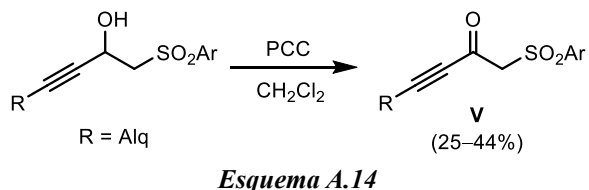


### A.2.3. Síntesis de alquinonas mediante reacciones de oxidación

Uno de los métodos generales más utilizados en Síntesis Orgánica para la preparación de alquinonas se basa en la adición de acetiluros metálicos a aldehídos para formar los correspondientes alcoholes propargílicos, seguido de su oxidación empleando compuestos de Cr ó Mn o, alternativamente, NIS como oxidante<sup>18</sup> (Esquema A.13).



En este contexto, el clorocromato de piridinio (PCC) ha sido ampliamente utilizado en este tipo de reacciones para la síntesis de alquinonas. Por ejemplo, Muraoka y col. describieron la oxidación de alcoholes propargílicos a las alquinonas **V**, con un grupo sulfonamida en su estructura, con rendimientos moderados (Esquema A.14).<sup>19</sup>



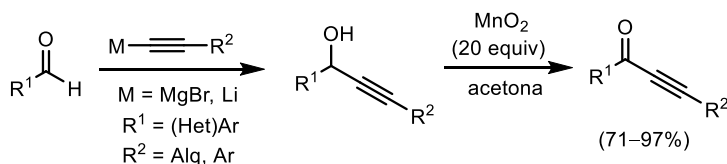
Por otro lado, el MnO<sub>2</sub> es un oxidante suave que se puede emplear tanto con alcoholes alílicos como propargílicos en diferentes disolventes y a temperatura ambiente. Y así, por ejemplo, Ryu y su equipo reportaron la síntesis de alquinonas con excelentes rendimientos por oxidación de los correspondientes alcoholes propargílicos con exceso de MnO<sub>2</sub> (Esquema A.15).<sup>20</sup> Los autores emplean estas

<sup>18</sup> H. Qi, S. Xu, R. Zhao, S. Chen, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 13726–13733.

<sup>19</sup> M. Yoshimatsu, K. Ph-Ishi, G. Tanabe, O. Muraika, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 1413–1416.

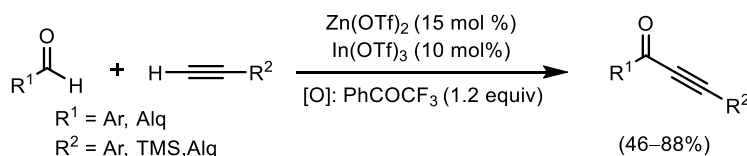
<sup>20</sup> Y. Jeong, B.-I. Kim, J. K. Lee, J.-S. Ryu, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6444–6455.

alquinonas como precursores para la síntesis de oximas y su aplicación en reacciones de ciclación catalizadas por complejos de oro.



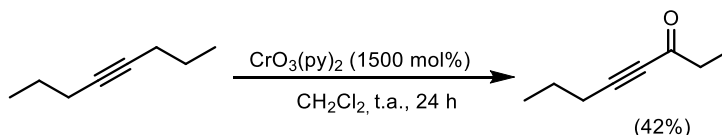
**Esquema A.15**

En este contexto, se ha publicado un protocolo para preparar inonas que se basa en el acoplamiento de alquinos terminales y aldehídos promovido por sales de Zn(II) e In(III), en presencia de trifluoroacetofenona que actúa como oxidante (Esquema A.16).<sup>21</sup> Esta oxidación de Oppenauer tolera una gran variedad tanto de alquinos terminales como de aldehídos, obteniéndose las correspondientes alquinonas con buenos rendimientos.



**Esquema A.16**

Por otro lado, Sherry y Shaw publicaron la primera síntesis de una alquinona con rendimiento moderado, a partir de un alquino interno simétrico, empleando un gran exceso del reactivo de Collins como oxidante (Esquema A.17).<sup>22</sup>



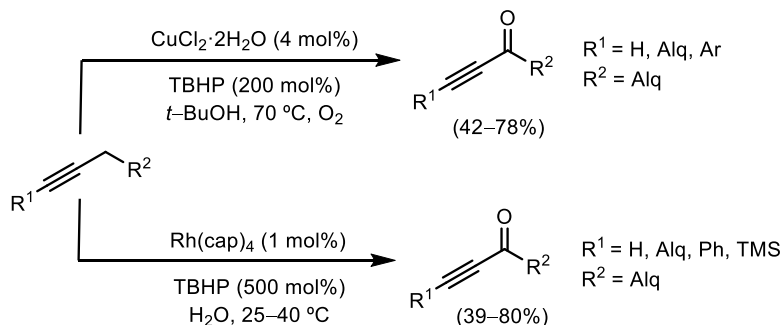
**Esquema A.17**

En los últimos años, se han descrito una gran variedad de protocolos para la síntesis de alquinonas a partir de alquinos internos en reacciones de oxidación catalizadas por complejos de metales de transición. Y así, por ejemplo, se pueden preparar inonas a partir de estos sustratos empleando sales de Cu y TBHP bajo

<sup>21</sup> S. Tang, L. Zeng, Y. Liu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15850–15853.

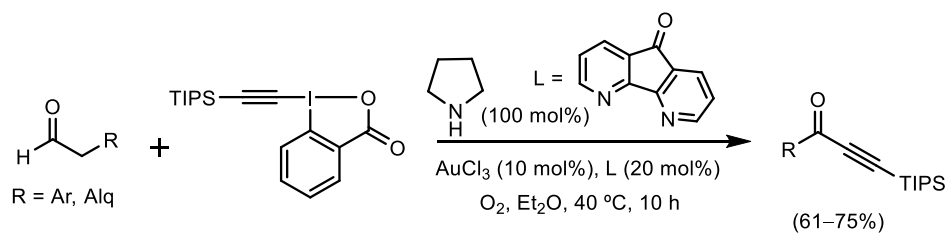
<sup>22</sup> J. E. Shaw, J. J. Sherry, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *46*, 4379–4382.

atmósfera de oxígeno,<sup>23</sup> o utilizando un catalizador de Rh y TBHP en medio acuoso bajo condiciones suaves de reacción (Esquema A.18).<sup>24</sup>



Esquema A.18

La catálisis con complejos de oro ha supuesto una herramienta muy útil para una gran variedad de transformaciones por su elevada capacidad de estos para activar sistemas insaturados. Y así, Huang y col. publicaron la síntesis de alquinoínas por reacción de aldehídos con compuestos hipervalentes de yodo con grupos trialquilsililalquínil, bajo atmósfera de oxígeno, en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Au(III)<sup>25</sup> (Esquema A.19).



Esquema A.19

En 2014, Hashmi y su equipo publicaron un reagrupamiento oxidante tipo Meyer-Schuster de ésteres propargílicos, catalizado por complejos de Au(I), para la preparación de alquinoínas con rendimientos de moderados a buenos.<sup>26</sup> La reacción comienza con la isomerización [1,3] del grupo éster para formar el aleno intermedio **VI**, que evoluciona hasta el intermedio oxocarbeno de oro **VII**, el cual puede hidrolizarse para formar **VIII**. La oxidación de este intermedio, seguida de una  $\beta$ -eliminación de hidruro libera las correspondientes alquinoínas finales, regenerándose el catalizador (Esquema A.20).

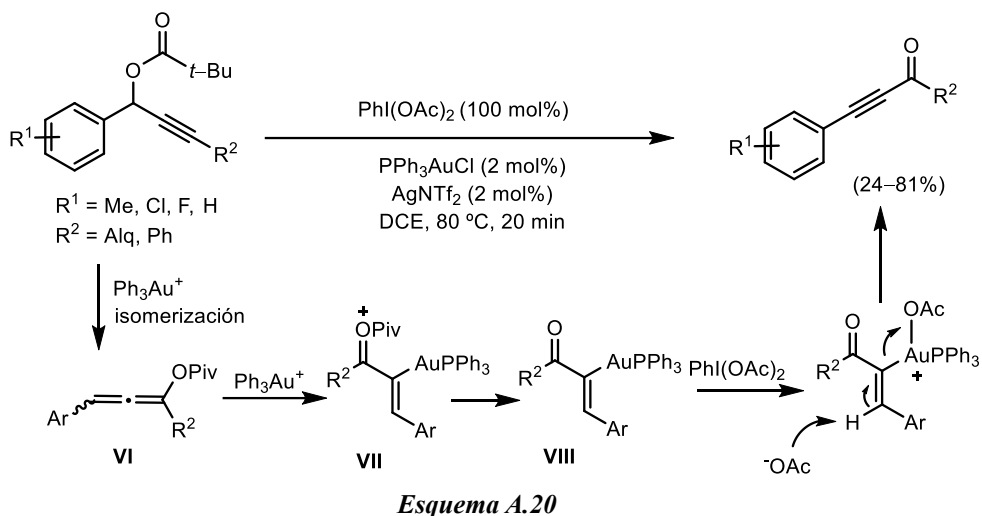
<sup>23</sup> a) P. Li, H. C. Fung, L. C. F. Chao, Y. H. Lin, I. D. Williams, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *145*, 111–120.

b) P. Li, W. M. Fong, L. C. F. Cheo, S. H. C. Fung, I. D. Williams, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4087–4090.

<sup>24</sup> E. C. McLaughlin, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4317–4319.

<sup>25</sup> Z. Wang, L. Li, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12233–12236.

<sup>26</sup> Y. Yu, W. Yang, D. Pflasterer, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1144–1147.

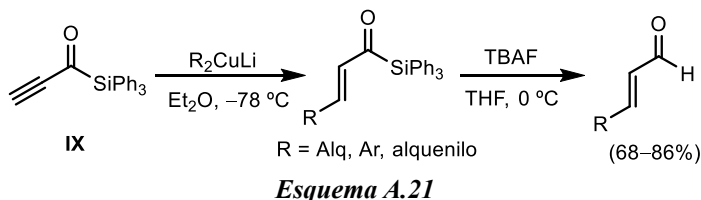


### A.3. APLICACIONES SINTÉTICAS DE ALQUINONAS

Como ya se ha comentado anteriormente, las alquinonas son compuestos electrofílicos con múltiples sitios de reacción, lo que las convierte en sustratos altamente eficientes para la síntesis de carbo y heterociclos y de precursores de compuestos de alto valor añadido. A continuación, se va a presentar una pequeña selección de aplicaciones de inonas en reacción de adición conjugada, ciclaciones y descarbonilaciones.

#### A.3.1. Reacciones de adición conjugada sobre alquinonas

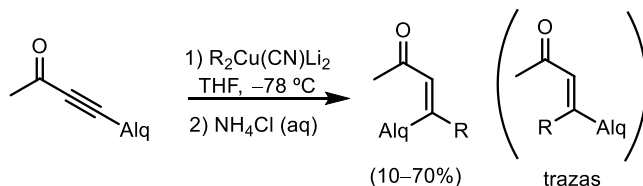
En 2002, se describió la reacción de la etinil silil cetona **IX** con cupratos, y posterior tratamiento con TBAF, para la síntesis de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con estereoquímica *E*, los cuales fueron obtenidos con buenos rendimientos (Esquema A.21).<sup>27</sup>



También es posible acceder a eninonas  $\beta,\beta$ -disustituidas mediante la adición conjugada de cupratos a alquinonas con un resto alquílico sobre el triple enlace,

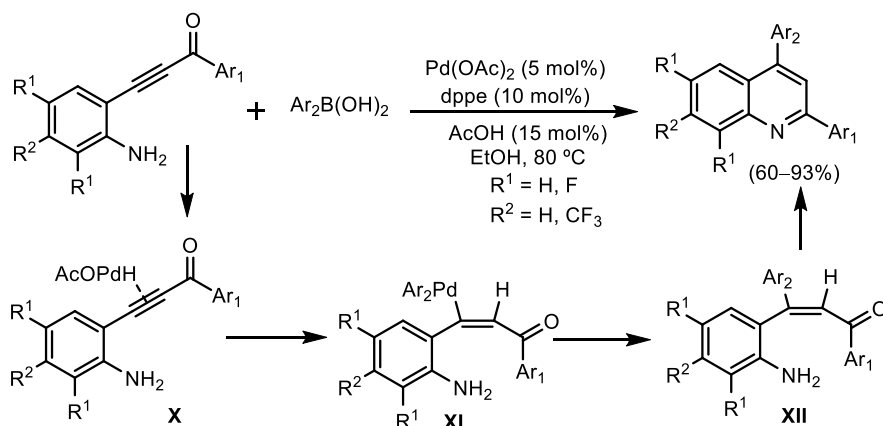
<sup>27</sup> A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, P. Dondoli, T. Nocentini, G. Reginato, A. Ricci, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6267–6276.

obteniéndose de forma estereoselectiva el producto derivado de una adición *syn* del organocuprato a la inona (Esquema A.22).<sup>28</sup>



**Esquema A.22**

Marinelli y col. reportaron la síntesis de 2,4-diarilquinolinas con buenos rendimientos mediante la hidroarilación de  $\beta$ -(2-aminoaril)- $\alpha,\beta$ -inonas con organoboranos catalizada por Pd (Esquema A.23).<sup>29</sup>



**Esquema A.23**

La reacción comienza con la adición oxidante del Pd(0) al AcOH y coordinación a la alquinona para generar el intermedio **X**. Seguidamente tiene lugar una hidropaladación y transmetalación con el correspondiente ácido arilborónico para dar el compuesto **XI**, que tras la etapa de eliminación reductora genera el intermedio **XII**. Por último, la cicloaminación de **XII** da lugar a la quinolina final (Esquema A.23).

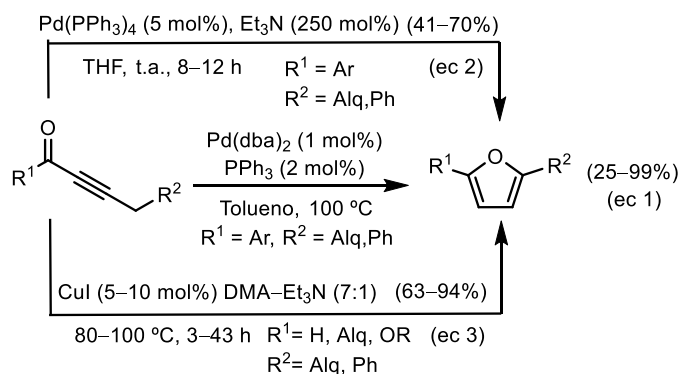
### A.3.2. Reacciones de ciclación de alquinonas

Se encuentran descritos en bibliografía numerosos métodos para la síntesis de furanos mediante ciclación intramolecular de alquinonas catalizada por complejos de metales de transición. Y así, en 1986 se reportó la síntesis de furanos

<sup>28</sup> M. Ahlquist, T. E. Nielsen, S. Le Quement, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2866–2873.

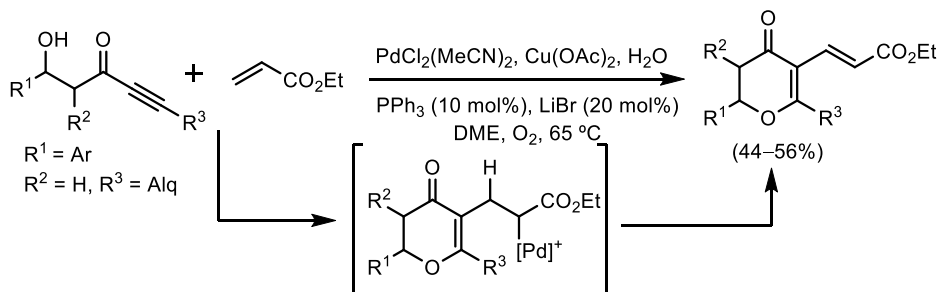
<sup>29</sup> A. Arcadi, M. Aschi, F. Marinelli, M. Verdecchia, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5354–5361.

2,5-disustituidos a partir de inonas en presencia de un complejo de Pd(II) a temperaturas elevadas (Esquema A.24, ec 1).<sup>30</sup> Una década más tarde, Ling y col. encontraron un sistema catalítico de Pd que permitía acceder a furanos con buenos rendimientos empleando el mismo tipo de sustratos (Esquema A.24, ec 2).<sup>31</sup> La cicloisomerización de alquinonas con CuI sin necesidad de un catalizador de Pd, también permite la preparación de estos furanos, tolerándose una amplia gama de grupos funcionales (Esquema A.24, ec 3).<sup>32</sup>



**Esquema A.24**

También es posible acceder a otro tipo de heterociclos a partir de alquinonas. En este campo, Gouverneur y col. describieron la síntesis de dihidropironas a partir de β-hidroxialquinonas y acrilato de etilo.<sup>33</sup> Tras la ciclación intramolecular de las alquinonas, catalizada por Pd, tiene lugar una reacción de Heck con la olefina para formar pironas altamente sustituidas (Esquema A. 25).



**Esquema A.25**

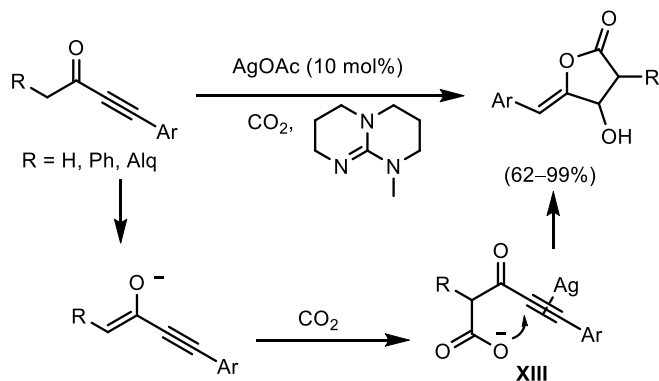
<sup>30</sup> H. Sheng, S. Lin, Y. Z. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4893–4984.

<sup>31</sup> A. Jeevanandam, K. Narjunan, C. Cartwright, Y.-C. Ling, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4841–4844.

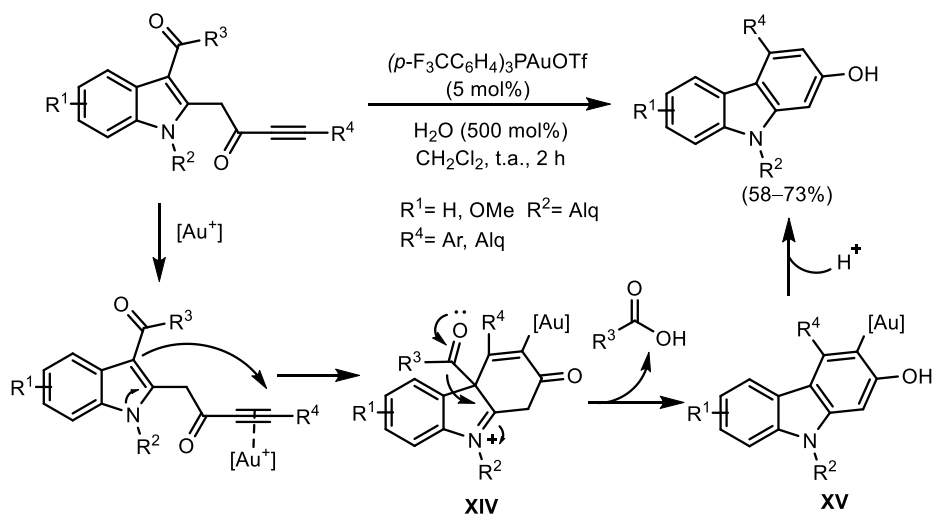
<sup>32</sup> A. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 95–98.

<sup>33</sup> F. Silva, M. Reiter, R. Mills-Webb, M. Sawicki, D. Klär, N. Benschel, A. Wagner, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8390–8394.

Se ha publicado que se pueden preparar lactonas mediante una carboxilación de inonas catalizada por Ag.<sup>34</sup> El mecanismo implicaría la formación inicial de un enolato, que capturaría el CO<sub>2</sub> presente en el medio para generar la especie **XIII**. Tras activación del alquino por la sal de plata se produciría la ciclación de este intermedio. Los heterociclos finales se liberarían tras una posterior protodesmetalación (Esquema A.26).



Por otro lado, Liu y col. publicaron la síntesis de carbazoles con buenos rendimientos mediante una cicloisomerización desacilante de alquinonas catalizada por oro(I) (Esquema A.27).<sup>35</sup>

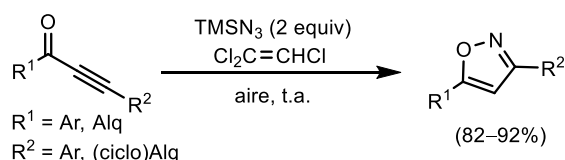


<sup>34</sup> Y. Sadamitsu, K. Komatsuki, K. Saito, T. Yamada, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3191–3194.

<sup>35</sup> L. Wang, G. Li, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786–3789.

Los autores proponen que el oro se coordina inicialmente al triple enlace de la alquinona, favoreciendo el ataque del indol mediante una ciclación *6-endo-dig* para generar el intermedio **XIV**. La ruptura heterolítica que libera el ión acilo está promovida por el oxígeno del grupo carbonilo. La tautomerización del intermedio generado proporciona la especie **XV** que, tras la etapa de protodesmetalación libera el carbazol final (Esquema A.27).

Por otra parte, en 2016 se publicó un método para la síntesis directa de isoxazoles a partir de alquinonas y trimetilsilil azida en un proceso tándem de azidación seguido de ciclación con pérdida de una molécula de N<sub>2</sub>, formándose los enlaces C–N y N–O en un solo paso de reacción (Esquema A.28).<sup>36</sup>

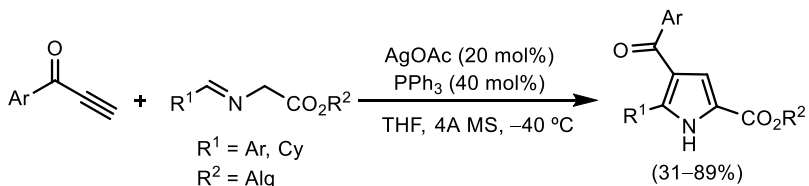


Esquema A.28

### A.3.3. Reacciones de cicloadición de alquinonas

Las reacciones de cicloadición de alquinonas también se consideran una estrategia muy útil para la síntesis de heterociclos con elevado grado de funcionalización. A continuación, se van a presentar unos ejemplos representativos de este tipo de transformaciones de inonas.

En este campo, Deng y col. describieron una cicloadición 1,3-dipolar, catalizada por AgOAc, para la síntesis de pirroles 2,3,5-trisustituidos con rendimientos de moderados a buenos a partir de alquinonas terminales aromáticas e iminoésteres (Esquema A.29).<sup>37</sup>



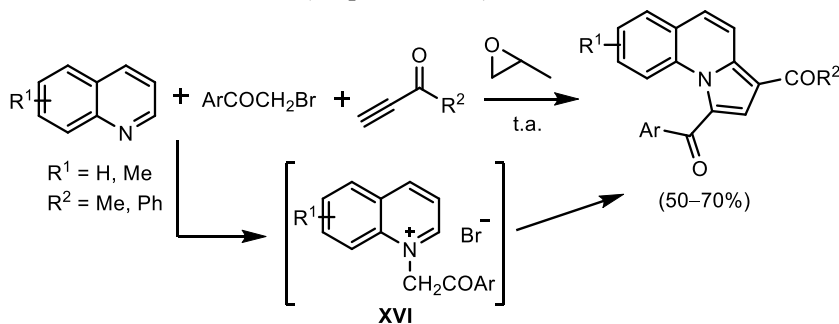
Esquema A.29

También es posible acceder a derivados de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas mediante una reacción multicomponente a partir de quinolinas, bromoacetofenonas y alquinonas con un triple enlace terminal. La reacción

<sup>36</sup> G. R. Kumar, Y. K. Kumar, M. S. Reddy, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6589–6592.

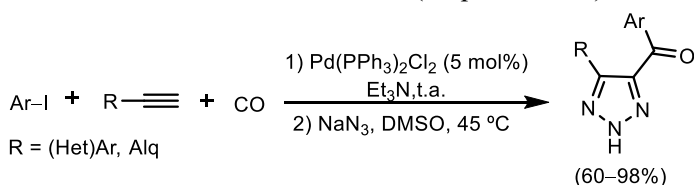
<sup>37</sup> Z. Wang, Y. Shi, X. Luo, D.-M. Han, W.-P. Deng, *New J. Chem.* **2013**, 37, 1742–1745.

transcurre a través de la formación inicial del intermedio **XVI**, seguido de su reacción con la correspondiente alquinona para la preparación de los heterociclos con elevada funcionalización (Esquema A.30).<sup>38</sup>



Esquema A.30

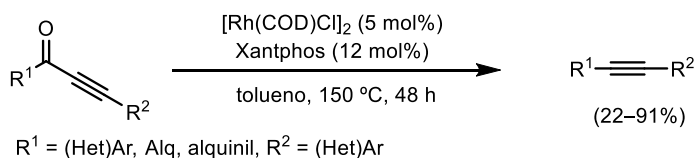
Chen y col. han descrito la síntesis de 1,2,3-(NH)-triazoles 4,5-disustituídos mediante una reacción de Sonogashira carbonilante, generándose *in situ* las correspondientes alquinonas, cuyo tratamiento con NaNO<sub>3</sub> en DMSO da lugar a los triazoles finales con buenos rendimientos (Esquema A.31).<sup>39</sup>



Esquema A.31

#### A.3.4. Reacciones de descarbonilación

Por último, las alquinonas también se pueden utilizar como sustratos de partida en reacciones de descarbonilación para preparar alquinos internos funcionalizados. En 2015, el grupo de Dong desarrolló un método para la preparación de alquinos internos catalizado por un complejo de Rh (Esquema A.32).<sup>40</sup>



Esquema A.32

<sup>38</sup> E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, B. Draghici, M. M. Popa, F. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, 11, 1795–1799.

<sup>39</sup> N. Li, D. Wang, J. Li, W. Shi, C. Li, B. Chen, *Tetrahedron* **2011**, 52, 980–982.

<sup>40</sup> A. Dermenci, R. E. Whittaker, Y. Gao, F. A. Cruz, Z.-X. Yu, G. Dong, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 3201–3210.

# III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

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



## **CAPÍTULO 1**

### **LACTATO de ETILO como SINTÓN del GRUPO CARBONILO: SÍNTESIS de DIINONAS**

#### **1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

##### **1.1.1. Introducción a la Química Verde**

Uno de los mayores retos de la Química Orgánica es el desarrollo de procesos más sostenibles y medioambientalmente benignos. En este ámbito, Anastas y Wagner establecieron los 12 principios de la Química Verde.<sup>41</sup> Estos principios incluyen, por ejemplo, el uso de catalizadores en lugar de reactivos estequiométricos, el diseño de procesos con alta eficiencia energética y economía atómica, el uso de materias primas renovables, la máxima reducción de residuos y subproductos generados en las diferentes transformaciones, así como evitar reactivos y disolventes que presenten algún riesgo para el medioambiente y/o la salud.

En este contexto, el primer capítulo de esta Tesis se centra en el desarrollo de metodologías sintéticas medioambientalmente benignas (Esquema 1.1). Para ello, prestaremos especial atención a una serie de factores que determinan la sostenibilidad del proceso. Se intentarán llevar a cabo diferentes transformaciones en condiciones suaves de reacción, evitando altas temperaturas y presiones, así como el empleo de reactivos fácilmente accesibles y disolventes con un mínimo impacto en el medioambiente. El uso de materias primas renovables derivadas de la biomasa, que se caracterizan por su alta disponibilidad y bajo coste, para la obtención de productos con valor añadido, será otro aspecto determinante en el desarrollo del proceso, atendiendo a la eficiencia energética y economía atómica de la reacción, e intentando minimizar la formación de residuos y subproductos que impliquen procesos de separación.

---

<sup>41</sup>P. T. Anastas, J. C. Wagner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, 1998, p. 30.



**Esquema 1.1**

### 1.1.2. Lactato de etilo

Hoy en día el desarrollo de procesos sostenibles, así como el uso de disolventes y reactivos medioambientalmente benignos es uno de los mayores retos en Síntesis Orgánica. En el campo de la Química Verde, el lactato de etilo (LE) está considerado con un “*disolvente verde*” ya que se obtiene a partir de materias primas renovables con un bajo coste de producción y tiene unas propiedades toxicológicas favorables para el medio ambiente (de hecho, se usa como aditivo en la industria alimentaria).<sup>42</sup> El lactato de etilo se sintetiza por esterificación del ácido láctico con etanol en un proceso que requiere poco gasto energético, por lo que se reduce el impacto económico y ambiental.

El lactato de etilo está descrito como un disolvente y reactivo sostenible completamente biodegradable en un corto periodo de tiempo con unas propiedades físicas similares a otros disolventes orgánicos derivados del petróleo.<sup>43</sup> Su elevado punto de ebullición, junto con su compatibilidad con el agua y su completa miscibilidad con otros disolventes hacen que este producto tenga un elevado potencial para sustituir a los disolventes orgánicos más comunes empleados en Síntesis.

---

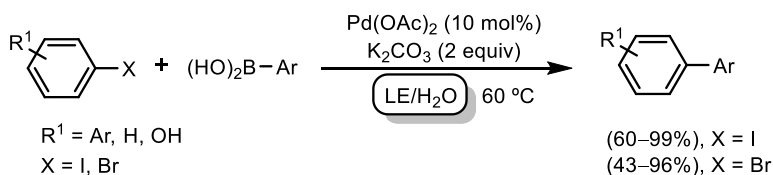
<sup>42</sup> a) P. Mäki-Arvela, I. L. Simakova, T. Salmi, D. Y. Murzin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1909–1971. b) N. Asthana, A. Kolah, D. T. Vu, C. T. Lira, D. J. Miller, *Org Proc Res. Dev.* **2005**, *9*, 599–607. c) C. S. M. Pereira, V. M. T. M. Silva, A. E. Rodrigues, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2658–2671.

<sup>43</sup> S. Aparicio, R. Alcalde, *Green Chem.* **2009**, *11*, 65–78.

### 1.1.2.1. Lactato de etilo como disolvente en Síntesis Orgánica

Para que este compuesto pueda reemplazar a otros disolventes en reacciones orgánicas, se tienen que cumplir una serie de condiciones: debe ser estable en el medio de reacción, no debe interactuar con ninguno de los reactivos de partida para evitar cambios en la reactividad de los sustratos, y la alternativa propuesta tiene que suponer alguna ventaja respecto a los procedimientos convencionales descritos, ya sea desde el punto de vista de la Química Verde y/o de la eficiencia de la reacción. A continuación, se van a presentar algunos de los ejemplos de reacciones en las que se utiliza el lactato de etilo (LE) como disolvente medioambientalmente benigno.

La reacción de Suzuki-Miyaura ha sido ampliamente estudiada en Síntesis Orgánica, ya que se trata de un método general para la formación de enlaces  $Csp^2-Csp^2$ . En los últimos años han sido muchos los esfuerzos dedicados al desarrollo de alternativas sostenibles para esta transformación catalizada por complejos de Pd. En 2012, Liu y col establecieron un protocolo para el acoplamiento entre halogenuros de arilo o vinilo y ácidos borónicos, en una mezcla de LE/H<sub>2</sub>O sin necesidad de ligandos fosfina (Esquema 1.2).<sup>44</sup> El LE es capaz de solubilizar los reactivos orgánicos y, además, actúa como ligando para acelerar la reacción catalítica.

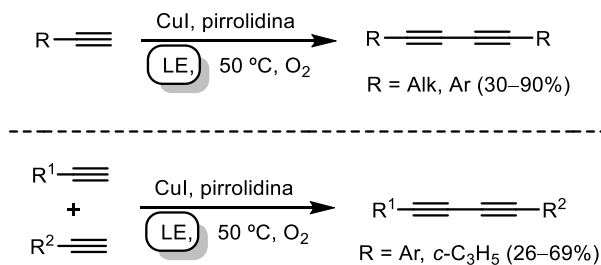


**Esquema 1.2**

Asimismo, son muchos los autores que han abordado el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes para el homoacoplamiento de alquinos terminales. Por ello, se han buscado procedimientos más sencillos, de bajo coste y eficientes para este tipo de transformaciones con el objetivo de sustituir los sistemas catalíticos comunes y emplear disolventes medioambientalmente benignos. En 2014 se describió un método para la preparación de diinos conjugados en LE, como una alternativa sostenible para la reacción de Glaser, que no requiere la presencia de un ligando adicional (Esquema 1.3).<sup>45</sup> Se ha demostrado que es un protocolo válido tanto para el homoacoplamiento como para el acoplamiento cruzado entre dos alquinos diferentes.

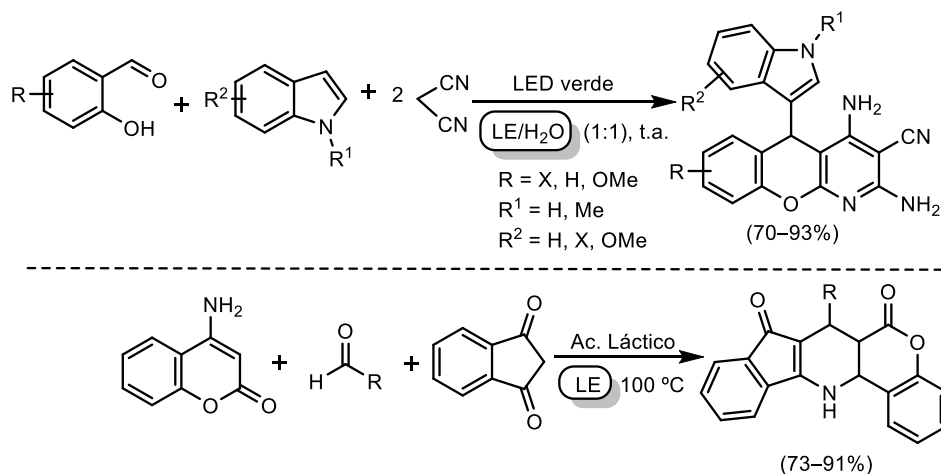
<sup>44</sup> J. P. Wan, C. Wang, R. Zhou, Y. Liu, *RSC Adv.* **2012**, 2, 8789–8792.

<sup>45</sup> J.-P. Wan, S. Cao, Y. Jing, *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 631–634.



Esquema 1.3

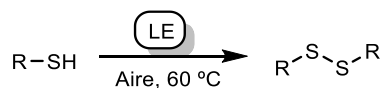
Por otro lado, las reacciones multicomponente son una herramienta muy útil en Síntesis Orgánica para la elaboración de productos altamente funcionalizados y con potencial actividad biológica. Estas estrategias se caracterizan por tener una elevada economía atómica y un bajo coste sintético y se llevan a cabo a partir de sustratos de partida fácilmente accesibles. Zhang y col. describieron la síntesis de cromeno[2,3-*b*]piridinas altamente sustituidas bajo irradiación con luz visible en una mezcla LE/H<sub>2</sub>O a partir de benzaldehídos, indoles y malononitrilo (Esquema 1.4).<sup>46a</sup> El uso de luz LED no es perjudicial para el medio ambiente, permite una gran compatibilidad de grupos funcionales y favorece que la reacción tenga lugar a temperatura ambiente. Asimismo, Paul y Das describieron la síntesis de derivados de dihidropiridinas en LE empleando ácido láctico como organocatalizador, ya que incrementa la electrofilia de los dos grupos carbonilo de la diona (Esquema 1.4).<sup>6b</sup>



Esquema 1.4

<sup>46a</sup>) M. Zhang, M.-N. Chen, Z.-H. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5182–5190. b) S. Paul, A. R. Das, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2206–2210.

Por último, se muestra un ejemplo en el que se sintetizan disulfuros. Las rutas sintéticas tradicionales para el homoacoplamiento de tioles hasta disulfuros se basan en el uso de complejos de metales de transición (Rh, Cu, Ni, Fe, ...). Además, suele ser necesario utilizar un oxidante para promover la reacción. Se ha comprobado que el LE es un medio eficiente en el acoplamiento oxidante de tioles, sin la presencia de catalizadores ni aditivos (Esquema 1.5).<sup>47</sup>

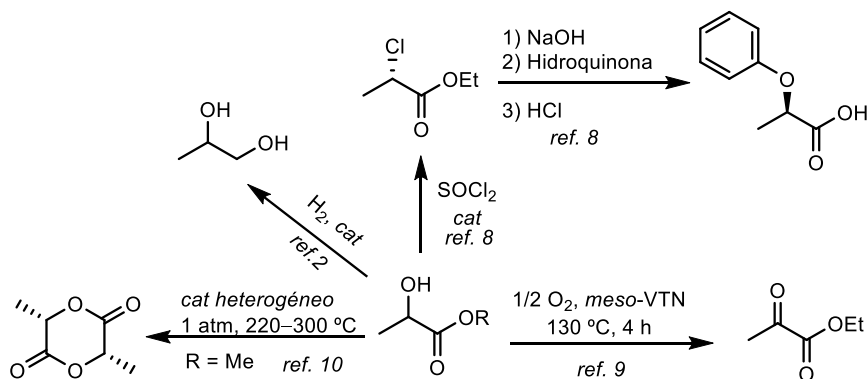


Esquema 1.5

### 1.1.2.2. Lactato de etilo como reactivo

Por otro lado, también se ha descrito en bibliografía el uso del LE como materia prima renovable para la preparación de moléculas que son intermediarios clave para la preparación de compuestos de alto valor añadido. En el Esquema 1.7 se muestra una pequeña selección de ejemplos.

En 2014, se describió una nueva metodología para la síntesis del ácido (*R*)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, intermediario clave en la química de herbicidas,<sup>48</sup> basada en la utilización del (*R*)-lactato de etilo como sustrato de partida. Su cloración transcurre con inversión de la configuración al emplear DMF como catalizador (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

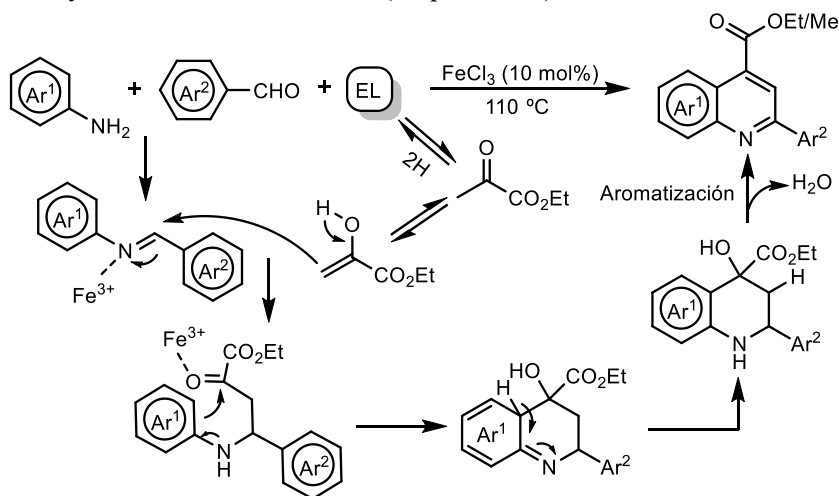
Por otro lado, Shiju y col. describieron la oxidación selectiva del lactato de etilo al piruvato catalizada por complejos de V y Ti, que presentan gran selectividad, actividad y estabilidad en la oxidación aeróbica del LE (Esquema

<sup>47</sup>Y. Liu, H. Wang, C. Wang, J.-P. Wan, C. Wen, *RSC: Adv.* **2013**, *54*, 3929–3932.

<sup>48</sup>M. P. M. Fleer, B. J. V. Verkuijl, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3993–3998.

1.6).<sup>49</sup> También se ha descrito en bibliografía la síntesis de la lactida a partir del LE mediante transesterificación en fase gas con un catalizador heterogéneo.<sup>50</sup> Por su parte, el propilenglicol es un compuesto con innumerables aplicaciones en farmacia, cosmética y en la industria alimenticia que puede obtenerse por hidrogenación catalítica del lactato de metilo (Esquema 1.6).<sup>2</sup>

Por otro lado, el LE también se ha utilizado como reactivo en reacciones multicomponente. En concreto, Wang y col. han descrito recientemente la síntesis de derivados de quinolina a partir de aldehídos y anilinas con lactatos y un catalizador de Fe(III).<sup>51</sup> Este protocolo evita el uso de medios orgánicos adicionales y otros oxidantes externos (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

## 1.2. OBJETIVO

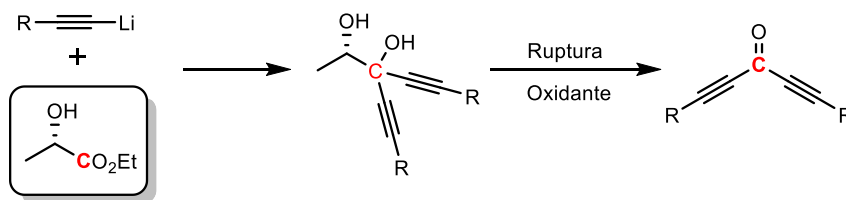
La biomasa constituye la única fuente renovable de carbono, por lo que su utilización para la obtención de productos químicos puede considerarse esencial para reducir la dependencia de los recursos no-renovables. El desarrollo de procesos sostenibles en Síntesis Orgánica que utilicen materias primas baratas, no-tóxicas y fácilmente accesibles constituye un reto fundamental al que se enfrenta la comunidad científica.

<sup>49</sup>W. Zhang, G. Innocenti, P. Oulego, V. Gitis, H. Wu, B. Ensing, F. Cavani, G. Rothenberg, N. R. Shiju, *ACS Catal.* **2018**, 8, 2365–2374.

<sup>50</sup>R. De Clercq, M. Dusselier, E. Makshina, B. F. Sels, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3074–3078.

<sup>51</sup> L. Yang, J.-P. Wang, *Green Chem.* **2020**, 22, 3074–3078.

En este primer capítulo de la tesis planteamos como objetivo el desarrollo de un nuevo método, medioambientalmente benigno, para la síntesis de diinonas mediante reacciones de ruptura oxidante de los correspondiente glicoles, preparados a partir del LE (Esquema 1.8). El éxito en este objetivo podría permitir considerar al lactato de etilo como sintón del grupo carbonilo y, por lo tanto, una plataforma química útil para la producción de productos químicos relevantes, ampliando su aplicabilidad más allá de su utilización como disolvente verde.



Esquema 1.8

Por otro lado, nos planteamos también la posibilidad de extender esta metodología a la preparación de otras alquionas por ruptura oxidante de los correspondientes 1,2-dioles preparados a partir de  $\alpha$ -hidroxicetonas. Por último, aprovechando la experiencia del grupo en procesos de activación de triples enlaces por complejos metálicos  $\pi$ -ácidos, nos proponemos describir una nueva valorización del lactato de etilo en la transposición 1,3 de diinonas catalizada por complejos de oro(I), buscando unas condiciones de reacción más sostenibles.

### 1.3. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA 2

#### 1.3.1. Optimización del proceso

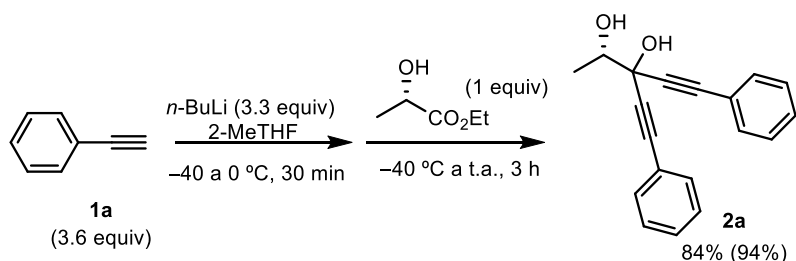
La síntesis de los 1,1-dialquínil-1,2-dioles a partir del LE fue descrita por primera vez en 2007 por tratamiento de diferentes acetiluros metálicos (3 equiv) con el lactato de etilo en THF a  $-78$  °C.<sup>52</sup> Métodos posteriores incluyen el uso de LiBr como aditivo también a bajas temperaturas.<sup>53</sup> Los correspondientes dioles se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. Este procedimiento puede ser susceptible de mejora desde el punto de la Química Verde, evitando disolventes tóxicos y el uso de aditivos que generen residuos y subproductos. Por ello nos planteamos utilizar 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) como una alternativa sostenible al THF, ya que se puede producir a partir de la lignocelulosa y presenta otras ventajas tales como su baja miscibilidad con el agua, elevada

<sup>52</sup> S. P. Bew, G. M. M. El-Taeb, S. Jones, D. W. Knight, W.-F. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 34, 5759–5770.

<sup>53</sup>a) B. Gabriele, R. Mancuso, V. Maltese, L. Veltri, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8657–8668. b) B. Gabriele, L. Veltri, P. Plastina, R. Mancuso, M. V. Vetere, V. Maltese, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4919–4928. c) B. Zhang, T. Wang, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11644–11654.

estabilidad, baja volatilidad, además de ser fácilmente degradable y tener baja toxicidad.<sup>54</sup>

Para estudiar la preparación de los 1,2-dioles propargílicos a partir del LE, en 2-MeTHF y sin LiBr como aditivo, se hicieron reaccionar 3.6 equiv de fenilacetileno (**1a**) con 3.3 equiv. de *n*-BuLi a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La presencia de un grupo hidroxilo en el éster utilizado como electrófilo hace necesaria la utilización de, al menos, 3 equiv de fenilacetiluro de litio. Además, se decidió utilizar un ligero exceso de alquino frente a la base para evitar una posible adición competitiva del *n*-BuLi residual al LE. Tras evolución de la reacción hasta temperatura ambiente e hidrólisis, se obtuvo el diol **2a** prácticamente puro y con un rendimiento en el crudo de reacción del 94% (Esquema 1.9).

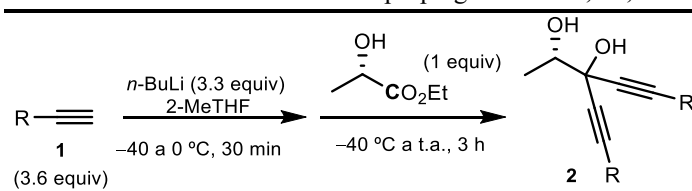


### 1.3.2. Alcance de la reacción

#### 1.3.2.1. Síntesis de los glicoles **2a-c,e-i,k-s** a partir de alquinos comerciales

A continuación, se aplicó este protocolo a la síntesis de los 1,2-dioles bispropargílicos **2** mediante la doble adición del correspondiente acetiluro de litio (3.3 equiv) al (*S*)-lactato de etilo. Para ello, se adicionó una disolución del LE en 2-MeTHF sobre el acetiluro formado previamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . De esta forma se sintetizaron con muy buenos rendimientos los sustratos **2a-c,e-i,k-r**, que se obtuvieron, en la mayoría de los casos, con suficiente pureza como para no hacer necesaria una posterior purificación (Tabla 1.3.2).

<sup>54</sup>a) V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de María and A. R. Alcántara, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369–1379. b) C. J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl and J. P. Hallett, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747–800. c) E. Bisz and M. Szostak, *ChemSusChem* **2018**, *11*, 12900–1294.

**Tabla 1.3.2.** Síntesis de los dioles propargílicos **2a–c,e–i,k–r**<sup>a</sup>

Entrada	Producto	R	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2a</b>	Ph	84 (94)
2	<b>2b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
3	<b>2c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74 (86)
4	<b>2e</b>	2,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	55
5	<b>2f</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
6	<b>2g</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72 (92)
7	<b>2h</b>	2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	73
8	<b>2i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76
9	<b>2k</b>	3-Th <sup>c</sup>	70
10	<b>2l</b>	2-Th <sup>d</sup>	75
11	<b>2m</b>	<i>n</i> -Bu	89 (95)
12	<b>2n</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	83 (95)
13	<b>2ñ</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	74 (87)
14	<b>2o</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>e</sup>	75 (93)
15	<b>2p</b>	C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	74(89)
16	<b>2q</b>	C(Me) <sub>2</sub> OH	62
17	<b>2r</b>	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	80 (89)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 10 mmoles del acetiluro de litio y 3 mmoles de LE.

<sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al LE, el rendimiento del diol prácticamente puro del crudo de la reacción se muestra entre paréntesis.

<sup>c</sup>3-Tienilo. <sup>d</sup>2-Tienilo. <sup>e</sup>Ciclohexen-1-ilo.

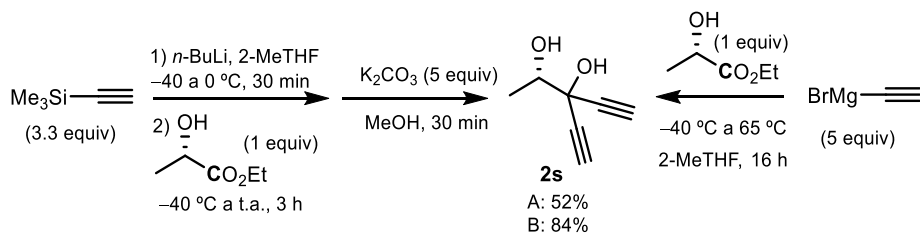
Como se puede observar en la Tabla, el procedimiento es compatible con una gran variedad de alquinos. Se han preparado sustratos con triples enlaces que presentan sustituyentes aromáticos con grupos tanto electrón dadores como electrón atractores (entradas 1–8), heteroaromáticos (entradas 9 y 10) y (ciclo)alquílicos (entradas 11–13). Además, la reacción funciona con eninos

(entradas 14 y 15). También es posible utilizar un alcohol propargílico terminal, **1q**, así como un alquino protegido con un grupo trialquilsililo, **1r**, lo que permite la formación de los dioles **2q,r** con buenos rendimientos (entradas 16 y 17). Cabe destacar que los dioles **2a,m,p** se prepararon también a partir del lactato de metilo, obteniéndose resultados similares.

Es importante mencionar que, en los casos en los que el alquino de partida **1** tiene un bajo punto de ebullición, el correspondiente glicol **2** se obtuvo de forma suficientemente pura al evaporarse el exceso de alquino durante el proceso de eliminación del disolvente a presión reducida, por lo que no fue necesaria su posterior purificación por columna cromatográfica.

### Síntesis del glicol **2s**

Para preparar este diol, con dos alquinos terminales, se utilizaron dos procedimientos diferentes. En el primero, se llevó a cabo la adición del trimetilsililacetiluro de litio al LE, tal como se ha descrito anteriormente. De esta forma se obtiene un diol con grupos SiMe<sub>3</sub> como sustituyentes de los triples enlaces. Este protocolo requiere un paso adicional consistente en un tratamiento con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH (método A). El segundo protocolo para la síntesis del diol **2s** es un método más directo y consiste en la reacción del bromuro de etinilmagnesio con el éster a -40 °C. Tras 20 min a esta temperatura, la mezcla se refluxe 16 h (método B). Como se puede observar en el esquema, hay una diferencia significativa en los rendimientos de ambos procedimientos, siendo mucho más eficiente el segundo de ellos (Esquema 1.10).



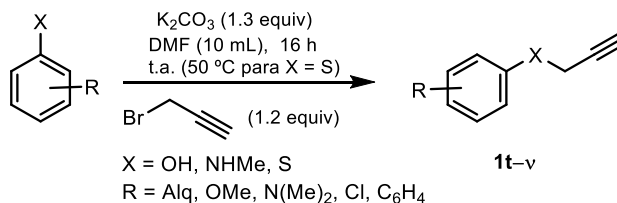
Esquema 1.10

### 1.3.2.2. Síntesis de los glicoles **2t-v** a partir de alquinos funcionalizados

A continuación, se decidió sintetizar una serie de dioles propargílicos funcionalizados, debido al elevado potencial que podrían presentar las correspondientes diinonas en posteriores transformaciones catalizadas por complejos de metales de transición.

Para la formación de los glicoles **2t-v** primero se sintetizaron los correspondientes alquinos funcionalizados **1t-v** por tratamiento de fenoles, tioles

y anilinas con el bromuro de propargilo en presencia de  $K_2CO_3$  como base en DMF (Esquema 1.11). Se obtuvieron así los sustratos propargílicos **1t–v** de forma pura con muy buenos rendimientos, sin necesidad de purificación posterior, excepto para el tioéter propargílico **1v**, formado a partir del 4-metiltiofenol, ya que se obtuvo junto con el correspondiente aleno.



**Esquema 1.11**

### A. Resultados preliminares.

Una vez preparados los alquinos funcionalizados **1t–v**, algunos de ellos se hicieron reaccionar con *n*-BuLi o EtMgBr seguido de la adición del LE, tal como se ha descrito en el apartado anterior. Se prepararon así los 1,2-dioles **2u,z,λ** a partir de los acetiluros propargílicos derivados del 4-metilfenol, 4-metoxifenol y de la *N*-metilanilina, respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.3.3.1.

Como se puede observar en la tabla, cuando se utilizan 3.3 equiv de *n*-BuLi con los éteres propargílicos **1u** y **1z**, el rendimiento de los correspondientes dioles **2u** y **2z** es moderado, siendo más bajo aun cuando el resto aromático del alquino es electrónicamente rico (entradas 1 y 2). Sorprendentemente, en ambos casos se observó la aparición del correspondiente fenol en el crudo de la reacción.

En este punto pensamos que podría haber tenido lugar una metalación competitiva de los protones propargílicos que pudiera dar lugar a intermedios de tipo aleno. Por ello, se decidió utilizar el bromuro de etilmagnesio como base y calentar la mezcla después para favorecer la adición del acetiluro de magnesio al éster. En estas condiciones, se pudo obtener el diol **2z** con un rendimiento del 84% (entrada 3). En un ensayo adicional, con más exceso de base (4 equiv.), se observó la aparición de un subproducto derivado de la adición competitiva del grupo etilo al lactato (entrada 4). En base a estos resultados, se puede decir que las condiciones óptimas para la formación de los glicoles **2** a partir de los alquinos funcionalizados **1u** y **1z** es utilizar EtMgBr como base y calentar la mezcla a reflujo durante 6 h después de la adición del éster. Sin embargo, para la formación del diol **2λ**, derivado de una amina propargílica, se pudo seguir utilizando *n*-BuLi

como base, obteniéndose el diol con un 70% de rendimiento en el crudo de reacción (entrada 5).

**Tabla 1.3.3.1.** Síntesis de los dioles propargílicos **2u,z,λ<sup>a</sup>**

Ent	<b>2</b>	X	Ar	Base	T <sup>a</sup> , t (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2u</b>	O	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -BuLi (3.3 equiv)	t.a., 16 h	60
2	<b>2z</b>	O	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -BuLi (3.3 equiv)	t.a., 16 h	20
3	<b>2z</b>	O	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtMgBr (3.3 equiv)	65 °C, 6 h	84
4	<b>2z</b>	O	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtMgBr (4 equiv)	65 °C, 6 h	– <sup>c</sup>
5	<b>2λ</b>	N(Me)	Ph	<i>n</i> -BuLi (3.3 equiv)	t.a., 16 h	70

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 10 mmoles de acetiluro y 3 mmoles de lactato de etilo. <sup>b</sup>Rendimiento del diol **2** en el crudo de reacción referido al LE. <sup>c</sup>Se observa la formación del diol **2z** junto que un subproducto derivado de la adición del EtMgCl al LE.

### B. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la síntesis de estos dioles funcionalizados se preparó una gran variedad de sustratos a partir de fenoles sustituidos, naftoles, anilinas y tioles (Tabla 1.3.3.2.).

Se pueden emplear éteres propargílicos derivados del fenol con restos alquílicos en las diferentes posiciones del anillo (entradas 1–6). También se toleran restos tanto electrón dadores (entradas 7-10), como electrón atractores (entradas 13 y 14), o ambos (entradas 11 y 12). Los dioles **2i** y **2φ**, con grupos naftilo en su estructura se obtienen con buenos rendimientos a pesar del impedimento estérico (entradas 16 y 17), de forma similar al glicol **2η** con otro anillo aromático en la posición *para* (entrada 15). La presencia de un grupo amino en la estructura del reactivo de partida no interfiere en la preparación del correspondiente diol **2κ** (entrada 18). Finalmente, el protocolo es compatible con diferentes anilinas y tioles, dando lugar a los glicoles bispropargílicos **2λ–v** (entradas 19–21).

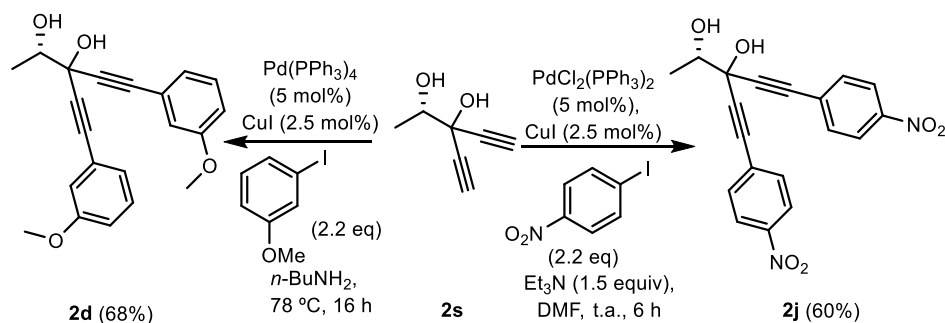
Tabla 1.3.3.2. Síntesis de los dioles propargílicos **2t-v**.<sup>a</sup>

Entrada	Producto	R	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2t</b>	CH <sub>2</sub> OPh	74 (80)
2	<b>2u</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	73 (86)
3	<b>2v</b>	CH <sub>2</sub> O(3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	78 (81)
4	<b>2w</b>	CH <sub>2</sub> O[(3,5-Me <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	70 (75)
5	<b>2x</b>	CH <sub>2</sub> O(4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	74 (78)
6	<b>2y</b>	CH <sub>2</sub> O(3- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	76 (80)
7	<b>2z</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	64 (84)
8	<b>2α</b>	CH <sub>2</sub> O(2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	69 (75)
9	<b>2β</b>	CH <sub>2</sub> O[3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	51 (70)
10	<b>2χ</b>	CH <sub>2</sub> O[3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	70 (85)
11	<b>2δ</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeO-2ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	70 (77)
12	<b>2ε</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeO-2BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	74 (78)
13	<b>2φ</b>	CH <sub>2</sub> O(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	66 (73)
14	<b>2γ</b>	CH <sub>2</sub> O(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	64 (70)
15	<b>2η</b>	CH <sub>2</sub> O(4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	66 (79)
16	<b>2ι</b>	CH <sub>2</sub> O(1-naftilo)	61 (70)
17	<b>2φ</b>	CH <sub>2</sub> O(2-naftilo)	78 (83)
18	<b>2κ</b>	CH <sub>2</sub> O[3-N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]	60 (67)
19	<b>2λ</b>	CH <sub>2</sub> N(Me)Ph	64 (89)
20	<b>2μ</b>	CH <sub>2</sub> N(Me)(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	70 (76)
21	<b>2ν</b>	CH <sub>2</sub> S(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	73 (78)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 10 mmoles de acetiluro y 3 mmoles de LE. <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al LE; el rendimiento del diol prácticamente puro del crudo de la reacción se muestra entre paréntesis.

### 1.3.2.3 Síntesis de los glicoles **2d** y **2j**

Finalmente, nos planteamos preparar otros glicoles **2**, con grupos ariloxi que presentan diferentes sustituyentes, mediante funcionalización del diol **2s**, que posee dos triples enlaces terminales. La reacción de Sonogashira para el acoplamiento C–C entre halogenuros aromáticos y alcoholes propargílicos ha sido convenientemente desarrollada.<sup>55</sup> Sin embargo, el compuesto **2s** es particular ya que posee dos triples enlaces sobre un alcohol terciario y un grupo hidroxilo contiguo adicional. Además, dependiendo de la reactividad del yoduro a utilizar, las condiciones óptimas pueden variar para cada sustrato. En este punto, se ensayaron diferentes condiciones para el 4-nitroyodobenceno y el 3-yodo-anisol que incluyeron diferentes catalizadores de Pd, aminas y ligandos fosfina. Tras una pequeña optimización para cada yoduro, se encontraron las condiciones óptimas para la síntesis de los 1,2-dioles **2d** y **2j** con buenos rendimientos (Esquema 1.12).



A pesar de estos buenos resultados, no hemos conseguido establecer un protocolo general para la funcionalización del diol **2s** con halogenuros aromáticos ya que con otros sustratos ensayados sólo se observó descomposición en el <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción.

## 1.4. REACCIONES DE RUPTURA OXIDANTE: SÍNTESIS DE LAS DIINONAS 3

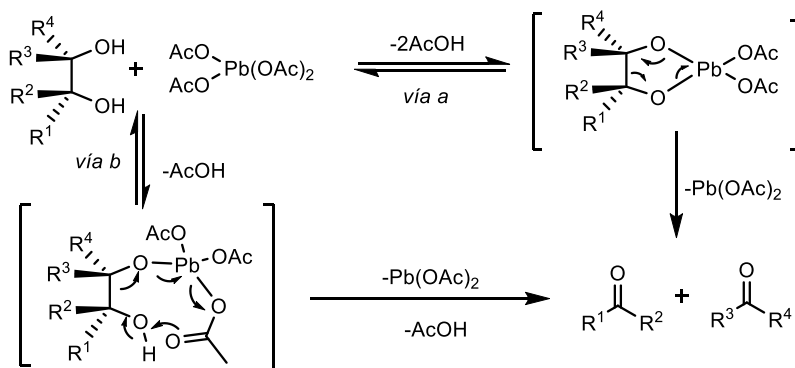
### 1.4.1. Introducción

Las reacciones de ruptura oxidante de 1,2-dioles han sido ampliamente estudiadas en Química Orgánica. Los dos reactivos más utilizados en este tipo de

<sup>55</sup> M. Banerjee, S. Roy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2137–2140.

transformaciones son el  $\text{Pb}(\text{AcO})_4$  (oxidación de Criegee) y el ácido periódico o sus sales (reacción de Malaprade).<sup>56</sup>

La ruptura de dioles vecinales hasta los correspondientes compuestos carbonílicos mediante su tratamiento con  $\text{Pb}(\text{AcO})_4$  en disoluciones orgánicas se conoce como oxidación de Criegee.<sup>57</sup> Este protocolo permite la ruptura de glicoles en condiciones suaves de reacción (Esquema 1.13). Otros oxidantes como el  $\text{NaBiO}_3$ , el pirofosfato de  $\text{Mn}(\text{III})$ , sales de  $\text{Ce}(\text{IV})$ ,  $\text{V}(\text{V})$ ,  $\text{Ag}(\text{I})$  o el  $\text{HCrO}_4$  también rompen dioles pero son mucho menos eficientes.



Esquema 1.13

El mecanismo implica la formación de un intermedio metálico cíclico de cinco miembros (Esquema 1.13, *via a*). La fuerza conductora para la ruptura del intermedio se debe a la elevada electronegatividad del  $\text{Pb}(\text{IV})$ , que abstrae el par de electrones de uno de los átomos de oxígeno adyacente al enlace  $\text{C}-\text{C}$ , reduciéndose a  $\text{Pb}(\text{II})$ . Para los sustratos en los que la formación del intermedio cíclico no sea posible, se propone como alternativa un camino de reacción concertado en el que participa uno de los grupos (Esquema 1.13, *via b*).

En la reacción de Malaprade se usa  $\text{HIO}_4$ , o sus sales, para la ruptura de glicoles.<sup>58</sup> En estas transformaciones se utilizan disoluciones acuosas de los agentes oxidantes, lo que conlleva en la mayoría de los casos la adición de un co-disolvente orgánico miscible con el  $\text{H}_2\text{O}$  para conseguir la completa disolución de los sustratos. Como alternativa para solucionar el problema de la solubilidad, Zhong y Shing describieron en 1997 el uso de  $\text{NaIO}_4$  soportado en gel de sílice como oxidante para la ruptura oxidante de 1,2-dioles en disolventes orgánicos.<sup>59</sup>

<sup>56</sup> Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, pp 1807.

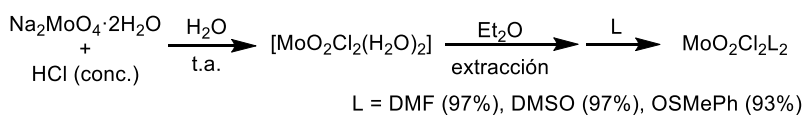
<sup>57</sup> M. L. Mihailovic, Z. Cekovic, in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*, Eds: S. D. Burke and R. L. Danheiser, John Wiley and Sons, New York, **1999**, pp. 190–195.

<sup>58</sup> L. Malaprade, *Bull. Soc. Chem.* **1928**, *43*, 683–696.

<sup>59</sup> Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.

Este agente oxidante soportado es compatible con una gran variedad de grupos funcionales y se caracteriza por su elevada estabilidad y bajo coste.

Por otro lado, el molibdeno es un metal de transición del bloque *d* con un elevado potencial en química redox debido a que presenta estados de oxidación que van desde -I a +VI. Nuestro grupo de investigación ha sido pionero en la utilización de complejos de dioxomolibdeno(VI) en Síntesis Orgánica, principalmente como catalizadores en procesos de transferencia de átomos de oxígeno.<sup>60</sup> En 2003, Arnáiz y col. establecieron un protocolo eficiente para la preparación de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ , empleando un reactivo fácilmente accesible y de bajo coste como fuente de molibdeno,  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La preparación de estos complejos consiste en la extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  del complejo diaquo  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  a partir de disoluciones acuosas de molibdato sódico en HCl concentrado. La adición del correspondiente ligando a esta disolución etérea, desplaza las moléculas de agua de la esfera de coordinación del metal, obteniéndose los complejos de diclorodioxomolibdeno(VI)  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$  de forma pura con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 1.14).<sup>61</sup>



**Esquema 1.14**

En este campo, nuestro grupo de investigación se planteó usar DMSO como un nuevo oxidante medioambientalmente más benigno, para la ruptura oxidante de glicoles. De esta forma, se puso a punto un nuevo procedimiento para esta transformación utilizando DMSO como disolvente y reactivo en reacciones catalizadas por complejos de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  bajo irradiación microondas (Esquema 1.15).<sup>62</sup>

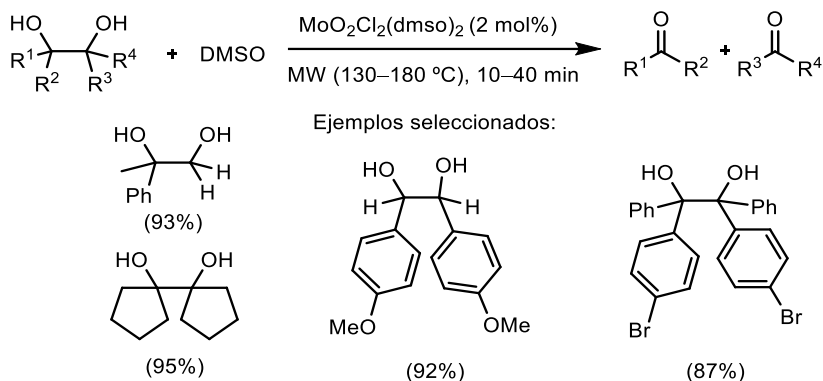
La reacción funciona con glicoles terciarios aromáticos y alquílicos, además de con sustratos que tienen un grupo aromático y un resto alquílico sobre cada uno de los alcoholes, para dar las correspondientes cetonas con muy buenos rendimientos. Por otro lado, cuando se emplean glicoles primarios o secundarios es necesario que al menos uno de los alcoholes sea bencílico para que tenga lugar la ruptura oxidante eficientemente y con buenos rendimientos. Cabe destacar que

<sup>60</sup> a) R. Sanz, M. R. Pedrosa, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 239–263. b) R. Hernández-Ruiz, R. Sanz, *Synthesis* **2018**, *50*, 4019–4036. c) S. Suárez-Pantiga, R. Sanz, *Org. Biomol. Chem* **2021**, *19*, 10472–10492.

<sup>61</sup> F. J. Arnáiz, R. Aguado, M. R. Pedrosa, A. De Cian, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, *347*, 33–40.

<sup>62</sup> N. García, R. Rubio-Presa, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, R. Sanz, *Green. Chem.* **2016**, *18*, 2335–2340.

el calentamiento por irradiación microondas permite reducir en gran medida los tiempos de reacción.



**Esquema 1.15**

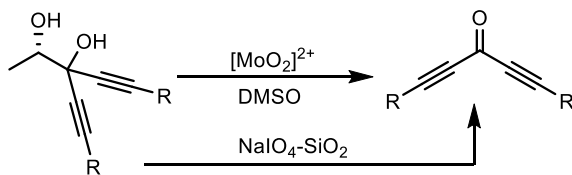
La reacción de ruptura oxidante de glicoles catalizada por complejos de Mo(VI) presenta ventajas desde el punto de vista de la Química Verde:

- Utilizar DMSO como oxidante estequiométrico frente a los agentes utilizados habitualmente, ya que se trata de un reactivo poco tóxico.
- El empleo de un catalizador de  $[\text{MoO}_2]^{2+}$  que es estable en el medio de reacción y reutilizable hasta cinco veces sin perder actividad catalítica ni eficiencia en la ruptura oxidante de glicoles.
- Los únicos subproductos que se generan en esta transformación son  $\text{H}_2\text{O}$  y dimetilsulfuro, que es volátil.

#### 1.4.2. Objetivo

Una vez establecido un protocolo eficiente para la síntesis de 1,1-dialquil-1,2-dioles **2**, decidimos abordar el desarrollo de un método sostenible para la síntesis de diinonas mediante la ruptura oxidante de los glicoles de partida **2**.

Considerando la experiencia de nuestro grupo en las reacciones de ruptura oxidante de glicoles catalizadas por complejos de Mo(VI) en DMSO, nos planteamos como primer objetivo establecer las condiciones óptimas para la síntesis de diinonas mediante ruptura oxidante con DMSO de los dioles bispropargílicos **2**. Por otro lado, también nos propusimos estudiar la reacción de ruptura oxidante de estos glicoles con  $\text{NaIO}_4$  soportado sobre gel de sílice. Por último, planteamos evaluar el alcance de la reacción, así como comparar los resultados obtenidos con ambos protocolos desde el punto de vista de la eficiencia de la reacción y de la sostenibilidad del proceso (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

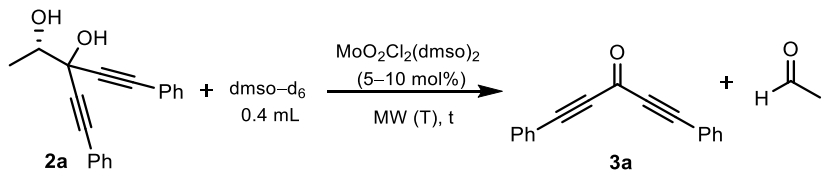
### 1.4.3. Ruptura oxidante de glicoles catalizada por $[\text{MoO}_2]^{2+}$

A la vista de los antecedentes comentados de nuestro grupo, se decidió llevar a cabo la reacción de ruptura oxidante del sustrato modelo **2a** con DMSO, catalizada por complejos de dioxomolibdeno (VI).

#### 1.4.3.1. Optimización del proceso

Las reacciones se llevaron a cabo en  $\text{dmsO-d}_6$  que actúa como disolvente y oxidante en presencia de cantidades catalíticas del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ . Se ensayaron diferentes condiciones modificando la carga del catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción, con el fin de optimizar la síntesis de la diinona **3a**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.4.3.1.

Primero se hizo reaccionar el glicol **2a**, en presencia de un 5 mol% del catalizador de Mo(VI), a 130 °C durante 15 min, observándose un 60% de conversión del glicol **2a** en la correspondiente diinona **3a**, además del acetaldehído liberado como subproducto (entrada 1). Por ello, se decidió aumentar la cantidad de catalizador y la temperatura para los siguientes ensayos. La ruptura oxidante de **2a** bajo irradiación microondas a 140 °C durante 5 min no supuso la conversión completa del diol en la diinona **3a** (entrada 2). Sin embargo, aumentando el tiempo de reacción a 10 min se obtuvo la diinona **3a** como único producto, aunque con tan solo un 31% de rendimiento aislado (entrada 3). Temperaturas más altas y menores tiempos de reacción no conllevaron una mejora en el rendimiento de la reacción (entradas 4 y 5). Y así, los rendimientos de la diinona **3a** fueron bastante moderados, observándose descomposición en el crudo de reacción.


**Tabla 1.4.3.1.** Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de **3**.<sup>a</sup>


Entrada	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dms0) <sub>2</sub> (mol%)	T (°C)	t (min)	Conversión <sup>b</sup> (%)	Rto <sup>c</sup> . (%)
1	5	130	15	60	— <sup>d</sup>
2	10	140	5	70	— <sup>d</sup>
3	10	140	10	100	31
4	10	150	5	100	26
5	10	150	2	78	— <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0.2 mmol del diol **2a**. <sup>b</sup>La conversión se determinó por análisis del espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento de producto aislado **3a** referido al diol **2a** de partida. <sup>d</sup>Solo se observa diol de partida **2a** y diinona **3a** en el crudo de reacción.

#### 1.4.3.2. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las mejores condiciones para la ruptura oxidante de **2a** con DMSO catalizada por [MoO<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, se decidió estudiar el alcance de la reacción con un sustrato alquílico, **2m**, así como con un diol con un grupo alquenilo como sustituyente del triple enlace, **2o**.

**Tabla 1.4.3.2.** Ruptura oxidante de glicoles catalizada por [MoO<sub>2</sub>]<sup>2+</sup><sup>a</sup>


Entrada	<b>2</b>	R	Producto	Conversión(%) <sup>b</sup>	Rto (%) <sup>c</sup>
1	<b>2a</b>	Ph	<b>3a</b>	100	31
2	<b>2m</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>3m</b>	100	43
3	<b>2o</b>	<i>n</i> -Bu	<b>3o</b>	100	46

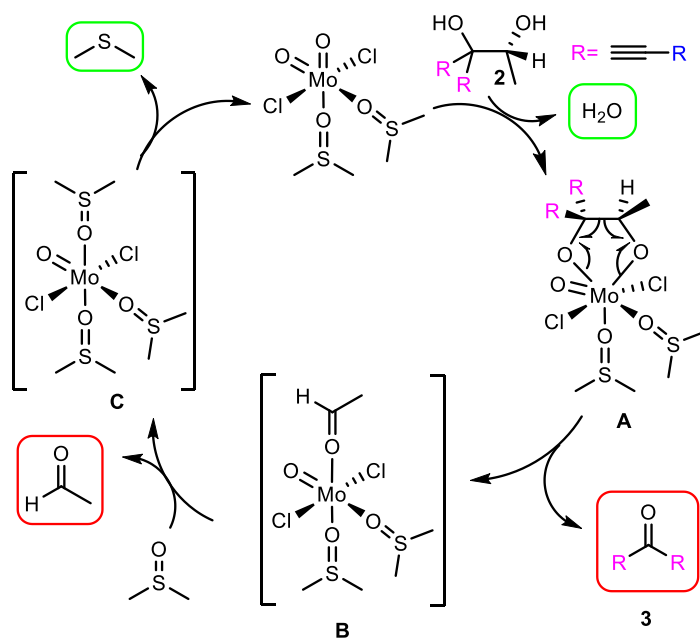
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0.5 mmol del diol **2**. <sup>b</sup>La conversión se determinó por análisis del espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica de la diinona **3** referido al diol **2** de partida.

Y así, se hicieron reaccionar los dioles **2m** y **2o** con dms0-d<sub>6</sub>, en presencia del catalizador de Mo(VI) a 140 °C durante 10 min mediante calentamiento por microondas. De nuevo, se obtuvieron las correspondientes diinonas **3m** y **3o**,

aunque con rendimientos moderados (entradas 2 y 3). Debido a los bajos rendimientos obtenidos con estos tres sustratos, se decidió no ensayar la ruptura oxidante en estas condiciones con otros glicoles de partida.

### 1.4.3.3. Propuesta mecanística

El mecanismo que explicaría la ruptura oxidante de los 1,2-dioles **2** se explica a continuación (Esquema 1.17). En primer lugar, se produciría la condensación del catalizador de Mo(VI) con el diol **2**, con la consiguiente salida de una molécula de agua y formación del complejo diolato **A**. Tras un movimiento de electrones tendría lugar la ruptura oxidante que liberaría la diinona simétrica **3**, generándose a su vez una especie de monoxomolibdeno (IV) **B**. El DMSO, que actúa como disolvente y reactivo, desplazaría el acetaldehído de la esfera de coordinación del centro metálico, dando lugar al intermedio **C**. El DMSO reoxida el Mo(IV) a Mo(VI) y, tras la pérdida de una molécula de dimetilsulfuro, se regeneraría el catalizador. Cabe destacar que en este proceso sólo se genera como subproducto una molécula de agua, dimetilsulfuro y una molécula de acetaldehído.<sup>22</sup>



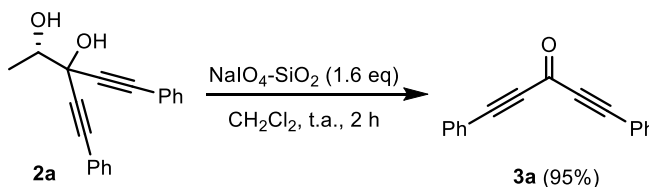
Esquema 1.17

#### 1.4.4. Ruptura oxidante de los glicoles **2** con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>

##### 1.4.4.1. Optimización del proceso

Una vez ensayada la ruptura oxidante de algunos dioles bispropargílicos **2** con DMSO bajo catálisis con complejos de dioxomolibdeno(VI), y teniendo en cuenta los moderados rendimientos obtenidos, nos planteamos utilizar una metodología alternativa para la síntesis de las diinonas simétricas **3**. Por ello decidimos usar NaIO<sub>4</sub> soportado sobre sílice como agente oxidante.

En un primer ensayo, se hizo reaccionar el diol modelo **2a** con 1.6 equiv. del NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, según la metodología descrita en la literatura.<sup>22</sup> Bajo estas condiciones la formación de la diinona **3a** tuvo lugar satisfactoriamente con un rendimiento prácticamente cuantitativo obteniéndose de forma pura, tras una simple filtración del agente soportado en gel de sílice (Esquema 1.18).



**Esquema 1.18**

Aunque este procedimiento parece apropiado para la síntesis de las diinonas, que nos hemos propuesto como objetivo en el primer capítulo de la tesis, el uso de un disolvente clorado hizo que nos planteáramos la re-optimización de las condiciones de esta transformación, buscando una alternativa sostenible a la descrita en bibliografía. Por ello, decidimos comenzar la optimización de esta reacción ensayando diferentes disolventes. Su selección se hizo en base a las guías de disolventes sostenibles recogidas en bibliografía.<sup>63</sup> Byrne y col. publicaron en 2016<sup>23b</sup> una guía que permite clasificar los disolventes en una escala colorimétrica. Para ello, se han establecido cuatro áreas diferentes de evaluación: residuos, medioambiente, salud y seguridad. Para cada categoría se establece una puntuación que se define como la media geométrica de una serie de factores. Estos cálculos están representados por las siguientes ecuaciones:

$$Residuos = \sqrt[4]{I \times R \times BT \times VOC}$$

*I* = incineración *R* = reciclaje *BT* = biotratamiento  
*VOC* = emisión de compuestos orgánicos volátiles

<sup>63a)</sup> C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879–3890. <sup>b)</sup> F. B. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farner, A. J. Hunt, C. R. McElroy, J. Sherwood, *Sustain Chem Process.* **2016**, *4*, 7.

$$\text{Medioambiente} = \sqrt{\text{aire} \times \text{sistemas acuosos}}$$

$$\text{Salud} = \sqrt{\text{Peligrosidad} \times \text{Potencial de exposición}}$$

$$\text{Seguridad} = \sqrt{F\&E \times R\&S}$$

*F&E = inflamabilidad y potencial de explosión*  
*R&S = reactividad y estabilidad*

Para cada una de las categorías se asigna un color en base a la puntuación obtenida:

- Verde**       $7.5 \leq \text{puntuación}$
- Amarillo**     $3.5 \leq \text{puntuación} \leq 7.5$
- Rojo**         $\text{puntuación} < 3.5$

Para clasificar los disolventes en un orden de menor a mayor toxicidad y peligrosidad, se emplea un número compuesto que se define como la media geométrica de las puntuaciones de cada una de las cuatro categorías explicadas anteriormente. En el Esquema 1.19 se muestra la clasificación de algunos disolventes que se emplean habitualmente en Síntesis Orgánica en orden a sus grupos funcionales por columnas y en base a su toxicidad por filas.<sup>23b</sup>

Agua y ácidos	Alcoholes	Ésteres	Cetonas	Aromáticos	Hidrocarburos	Éteres	Dipolares apróticos	Clorados
H <sub>2</sub> O (100 °C)	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (197 °C)	CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>3</sub> (89 °C)	Cyclopentanone (131 °C)					
AcOH (118 °C)	EtOH (78 °C)	CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (77 °C)		1,4-dioxane (138 °C)				
	MeOH (65 °C)		Acetone (56 °C)	1,2-dichlorobenzene (111 °C)				
					Hexano (69 °C)	THF (72 °C)		
				Pyridine (115 °C)		1,4-dioxane (100 °C)		
							DMF (153 °C)	
								DCM (40 °C)
								DCE (83 °C)
								CHCl <sub>3</sub> (61 °C)

Esquema 1.19

Los compuestos que se encuentran dentro del recuadro verde son aptos para su uso como disolventes y no suponen riesgo para el medioambiente. Por el contrario, aquellos englobados en el recuadro rojo presentan graves inconvenientes desde el punto de vista de la Química Verde y se recomienda su sustitución. Los disolventes situados entre medias no presentan un elevado riesgo

para la salud y/o para el medioambiente, pero se deben sustituir en la medida de lo posible. En este contexto, estudiamos la reacción de ruptura oxidante del diol modelo **2a** en diferentes disolventes más sostenibles que el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, modificando el tiempo de reacción para cada uno de ellos (Tabla 1.4.1).

**Tabla 1.4.1** Optimización del disolvente en la ruptura oxidante de **2a** con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Reaction scheme: **2a** (1,1-diphenyl-1,2-ethanediol) reacts with NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (equiv) in a solvent at room temperature to yield **3a** (1,2-diphenyl-1,2-ethanedione).

Ent	Disolvente	NaIO <sub>4</sub> (equiv)	Tiempo (h)	Conversión(%) <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.6	2	100	95
2	CHCl <sub>3</sub>	1.6	3	100	96
3	DMF	1.6	16	0	–
4	Dioxano	1.6	16	9	–
5	CPME	1.6	5	100	88
6	MeOH	1.8	2	60	–
7	MeOH	1.8	6	84	–
8	MeOH	1.6	16	100	95
9	EtOH	1.8	2	31	–
10	EtOH	1.8	6	64	–
11	EtOH	1.6	16	100	93
12	EtOAc	1.8	4	88	–
13	EtOAc	1.8	7	100	96
14	<i>i</i> -PrOAc	1.8	2	62	–
15	<i>i</i> -PrOAc	1.8	7	100	97

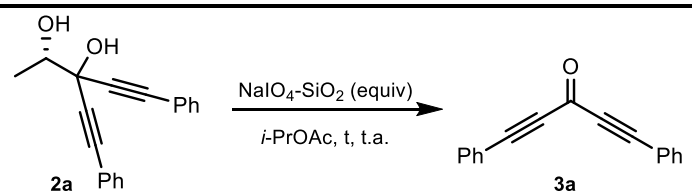
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0.2 mmol del diol **2a** en el correspondiente disolvente (2 mL).

<sup>b</sup>Determinada por análisis del H-RMN del crudo de la reacción. En los casos en los que la conversión no es completa, solo se observan **2a** y **3a** en la mezcla de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento del producto aislado.

Como se ha comentado anteriormente la ruptura oxidante de **2a**, en las condiciones descritas en bibliografía dio lugar a la diinona **3a** con un rendimiento del 95% (entrada 1). Se ensayó esta transformación en otro disolvente clorado, CHCl<sub>3</sub>, y se comprobó que la reacción es igualmente eficiente (entrada 2). En un disolvente polar aprótico, como la DMF, no se observó conversión del diol de partida tras 16 h de reacción (entrada 3). Igualmente, en dioxano tampoco tiene

lugar la reacción (entrada 4). Cuando se utilizó ciclopentilmetiléter (CPME) la ruptura de **2a** dio lugar a la diinona **3a** tras 5 h de reacción, pero con un rendimiento inferior a los ensayos realizados con los disolventes clorados (entrada 5). Además, el elevado punto de ebullición del CPME dificultó el aislamiento del producto final. Seguidamente se decidió ensayar esta transformación en MeOH y EtOH, ya que son disolventes utilizados habitualmente en reacciones homogéneas de oxidación con NaIO<sub>4</sub>. El proceso resultó compatible con ambos disolventes, aunque se requieren mayores tiempos de reacción para conseguir conversión completa del diol (entradas 6–11). La ruptura oxidante del glicol **2a** es ligeramente más rápida en MeOH que en EtOH a tiempos cortos (entrada 6 vs 9 y entrada 7 vs 10), pero a las 16 h los resultados obtenidos son totalmente comparables (entradas 8 y 11). En este punto se ensayó la síntesis de la diinona **3a** en disolventes más sostenibles, tales como los ésteres carboxílicos. Se comprobó que la reacción se puede llevar a cabo en EtOAc de forma satisfactoria (entradas 12 y 13). Por último, también se encontró que la ruptura oxidante del glicol puede tener lugar en *i*-PrOAc, que está considerado como uno de los disolventes orgánicos más verdes (entradas 14 y 15). Y así, se hizo reaccionar el diol modelo **2a** en *i*-PrOAc con 1.8 equiv. del reactivo soportado durante 7 h para formar la diinona **3a**, con un rendimiento del 97%, de forma pura tras filtración del NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (entrada 15). Una vez seleccionado un disolvente más sostenible para la ruptura oxidante del diol bispropargílico **2a**, decidimos estudiar la influencia de la cantidad de oxidante sobre el tiempo de la reacción (Tabla 1.4.2).

Como se ha comentado anteriormente en la optimización, la ruptura de **2a** en *i*-PrOAc tiene lugar satisfactoriamente tras 7 h con 1.8 equiv. de NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (entrada 1). Como cabría esperar, una disminución de la cantidad de oxidante conllevó un aumento del tiempo de reacción, comprobándose que la obtención de la diinona **3a** se puede llevar a cabo con únicamente 1.3 equiv. del reactivo tras 16 h (entradas 2 y 3). Sin embargo, una cantidad menor de NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> no permitió la conversión completa del diol **2a** (entrada 4). Por el contrario, utilizar más exceso de oxidante (2.5 equiv.) permitió reducir el tiempo de reacción hasta 5 h (entradas 5 y 6).

**Tabla 1.4.2** Optimización de la cantidad de oxidante y el tiempo de reacción en la ruptura oxidante de **2a** con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Entrada	NaIO <sub>4</sub> (equiv)	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	1.8	7	100	97
2	1.5	16	100	96
3	1.3	16	100	96
4	1.1	16	85	–
5	2.5	5	100	97
6	2.5	2	80	–

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0.2 mmol del diol **2a** en *i*-PrOAc (2 mL).

<sup>b</sup>Determinada por análisis del H-RMN del crudo de la reacción. En los casos en los que la conversión no es completa, solo se observan **2a** y **3a** en la mezcla de reacción.

<sup>c</sup>Rendimiento del producto aislado.

Cabe destacar que el tratamiento de **2a** con NaIO<sub>4</sub> en *i*-PrOAc no dio lugar a ninguna transformación tras 24 h de reacción, lo que implica que el reactivo soportado juega un papel fundamental para conseguir la ruptura oxidante de glicoles en determinados disolventes orgánicos. En todos los casos ensayados se obtuvo la diinona **3a** de forma pura tras una simple filtración del oxidante soportado no siendo necesaria su purificación por columna cromatográfica. En esta reacción de ruptura oxidante del diol **2a** se libera una molécula de acetaldehído como subproducto. Sin embargo, este compuesto se elimina fácilmente junto con el disolvente por destilación a presión reducida.

Considerando los resultados obtenidos, se eligieron como condiciones óptimas para la ruptura oxidante del glicol **2a**, 1.3 equivalentes de NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> en *i*-PrOAc durante 16 h a temperatura ambiente.

#### 1.4.4.2. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la ruptura oxidante de los 1,2-dioles bispropargílicos **2**, se estudió el alcance de la reacción. Para ello se hicieron reaccionar los sustratos preparados anteriormente con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> en *i*-PrOAc. Y así, se accedió a una gran variedad de diinonas simétricas **3** por ruptura

de los glicoles **2**, sintetizados previamente a partir de alquinos y lactato de etilo (Tabla 1.4.3. y Tabla 1.4.4).

**Tabla 1.4.3** Síntesis de las diinonas **3a–s**.<sup>a</sup>

Entrada	Diol	R	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2a</b>	Ph	<b>3a</b>	95
2	<b>2b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3b</b>	94
3	<b>2c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	88
4	<b>2d</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	89
5	<b>2e</b>	2,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>3e</b>	80
6	<b>2f</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3f</b>	91
7	<b>2g</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3g</b>	96
8	<b>2h</b>	2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>3h</b>	93
9	<b>2i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3i</b>	95
10	<b>2j</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3j</b>	83
11	<b>2k</b>	3-Th <sup>c</sup>	<b>3k</b>	92
12	<b>2l</b>	2-Th <sup>d</sup>	<b>3l</b>	94
13	<b>2m</b>	<i>n</i> -Bu	<b>3m</b>	98
14	<b>2n</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>3n</b>	91
15	<b>2ñ</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<b>3ñ</b>	93
16	<b>2o</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>e</sup>	<b>3o</b>	96
17	<b>2p</b>	C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	<b>3p</b>	97
18	<b>2q</b>	C(Me) <sub>2</sub> OH	<b>3q</b>	93
19	<b>2r</b>	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	<b>3r</b>	96
20	<b>2s</b>	H <sup>f</sup>	<b>3s</b>	85

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 0.5 mmoles de diol **2**. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de la correspondiente diinona **3**. <sup>c</sup>3-Tienilo. <sup>d</sup>2-Tienilo. <sup>e</sup>Ciclohexen-1-ilo. <sup>f</sup>La ruptura oxidante del diol **2s** se lleva a cabo en CDCl<sub>3</sub>.

Como se puede observar en la Tabla 1.4.3. la ruptura oxidante de los dioles **2** sustituidos con grupos aromáticos dio lugar a la formación de las correspondientes diinonas **3** con rendimientos excelentes (entradas 1–10). La

presencia de halógenos en el anillo aromático del sustrato fue compatible con esta transformación y se obtuvieron las diinonas simétricas con rendimientos prácticamente cuantitativos (entradas 6–9). Sin embargo, las diinonas aromáticas con grupos dadores como sustituyentes se aislaron con rendimientos ligeramente inferiores (entradas 3–5). Por su parte, la diinona **3e**, con dos grupos metoxilo en el anillo aromático se aisló con un rendimiento algo menor, 80%, ya que fue necesaria su purificación por columna cromatográfica (entrada 5). La ruptura del diol **2j** con grupos *p*-nitrofenilo como sustituyentes de los triples enlaces liberó la correspondiente diinona **3j** de forma pura con un rendimiento del 83% (entrada 10). Cuando se hicieron reaccionar los glicoles con grupos tienilo, se obtuvieron las diinonas heteroaromáticas **3k** y **3l** con excelentes rendimientos (entradas 11 y 12). La reacción también tuvo lugar con glicoles que presentan sustituyentes alquílicos, tanto lineales (entradas 13 y 15), como cíclicos (entrada 14). La presencia de grupos alqueno en los glicoles de partida también es compatible con la ruptura oxidante con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (entradas 16 y 17). De igual forma, el diol funcionalizado con un grupo hidroxilo **2q** evolucionó a la diinona **3q** con muy buen rendimiento y sin la presencia de subproductos (entrada 18). Finalmente, las diinonas con grupos trimetilsililo **3r** y la diinona terminal **3s**, se pudieron preparar a partir de los correspondientes dioles bispropargílicos **2r** y **2s** (entradas 19 y 20). La ruptura oxidante del glicol **2s** se llevó a cabo en CDCl<sub>3</sub> durante 3 h debido al bajo punto de ebullición del producto final (entrada 20). Así, en el <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción se observaron únicamente la diinona **3s** y el acetaldehído que se libera como subproducto.

El empleo de esta metodología permite también romper oxidativamente y de manera eficiente, diversos glicoles **2** que presentan diferentes grupos funcionales, los cuales han sido preparados a partir de éteres propargílicos, *N*-propargilaminas y tioéteres propargílicos. Se obtuvieron así las correspondientes diinonas funcionalizadas **3**, que se muestran en la Tabla 1.4.4.

Así, se pudieron preparar una gran variedad de diinonas, como **3t–κ**, que poseen arilpropargil éteres en su estructura, las cuales se obtuvieron con muy buenos rendimientos. La ruptura oxidante funcionó muy bien con dioles que presentan éteres propargílicos con restos alquílicos, metoxilo, halógeno, amino y naftilo en diferentes posiciones de los fenilos de los grupos ariloxi, (entradas 1–10).

Tabla 1.4.4 Síntesis de las diinonas **3t–v**.<sup>a</sup>

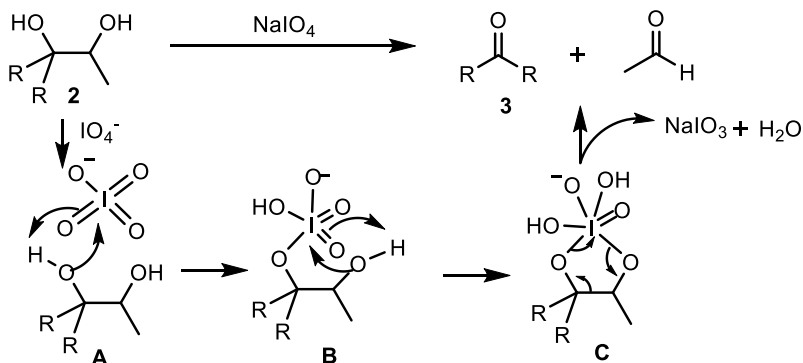
Entrada	Diol	R	Diinona	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2t</b>	CH <sub>2</sub> OPh	<b>3t</b>	90
2	<b>2u</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3u</b>	94
3	<b>2x</b>	CH <sub>2</sub> O(4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3x</b>	92
4	<b>2y</b>	CH <sub>2</sub> O(3- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3y</b>	86
5	<b>2z</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3z</b>	93
6	<b>2β</b>	CH <sub>2</sub> O[3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	<b>3β</b>	91
7	<b>2χ</b>	CH <sub>2</sub> O[3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	<b>3χ</b>	95
8	<b>2φ</b>	CH <sub>2</sub> O(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3φ</b>	86
9	<b>2ι</b>	CH <sub>2</sub> O(1-naftilo)	<b>3ι</b>	90
10	<b>2φ</b>	CH <sub>2</sub> O(2-naftilo)	<b>3φ</b>	92
11	<b>2λ</b>	CH <sub>2</sub> N(Me)Ph	<b>3λ</b>	82
12	<b>2μ</b>	CH <sub>2</sub> N(Me)(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3μ</b>	85
13	<b>2ν</b>	CH <sub>2</sub> S(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>3ν</b>	80

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 0.5 mmoles de diol **2**. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de la correspondiente diinona **3**.

Asimismo, la síntesis de las diinonas **3λ–v** a partir de los 1,2-dioles bispropargílicos que poseen propargilaminas y tioéteres propargílicos como sustituyentes de los triples enlaces, tuvo lugar eficientemente sin necesidad de purificación posterior tras filtración del NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (entradas 11–13). Cabe mencionar que los dioles bispropargílicos **2** sintetizados en este capítulo que no se han roto con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>, se utilizarán como sustratos en otras transformaciones que se van a comentar a lo largo de la Tesis.

El mecanismo de la ruptura oxidante de glicoles con NaIO<sub>4</sub> se muestra a continuación (Esquema 1.20). En primer lugar, se produciría el ataque nucleofílico de uno de los átomos de oxígeno del glicol **2** al peryodato (**A**) promovido por la abstracción del hidrógeno del alcohol por parte de un átomo de

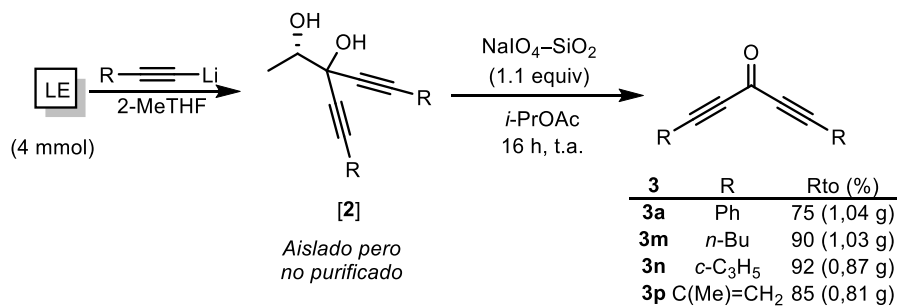
oxígeno del peryodato, generándose así el intermedio **B**. Seguidamente tendría lugar el ataque del segundo átomo de oxígeno del diol dando lugar al intermedio cíclico **C**. Tras la reducción del yodo, con el movimiento de electrones señalado, se generan las diinonas **3**, liberándose como subproductos una molécula de acetaldehído, otra de agua y yodato de sodio, que quedaría soportado sobre el gel de sílice.



Esquema 1.20

#### 1.4.5. Síntesis de las diinonas **3a,m,n,p** a escala multigramo

Por último, para comprobar si la metodología desarrollada podía ser empleada a escala multigrano, se decidió preparar las diinonas **3a,m,n,p** partiendo de 4 mmoles de los correspondientes glicoles **2a,m,n,p**, que tras su preparación no necesitaron ser purificados y, tras una simple extracción con EtOAc o *i*-PrOAc, pudieron ser usados para la ruptura oxidante con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>. Además, en esta preparación a mayor escala, la cantidad de oxidante soportado se pudo reducir hasta 1.1 equiv., lo que mejora la sostenibilidad del proceso (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

Y así, partiendo de 0.709 g del lactato de etilo, se pudieron sintetizar 1.036 g de la diinona **3a** (75%), 1.027 g de la diinona **3m** (90%), 0.873 g de la diinona **3n** (92%) y 0.806 g de la diinona **3p** (85%). Estas diinonas simétricas se aislaron de forma pura sin necesidad de purificación por columna cromatográfica, excepto para la diinona **3a**.

## 1.5. REACCIONES DE RUPTURA OXIDANTE: SÍNTESIS DE LAS ALQUINONAS **5**

### 1.5.1. Objetivo

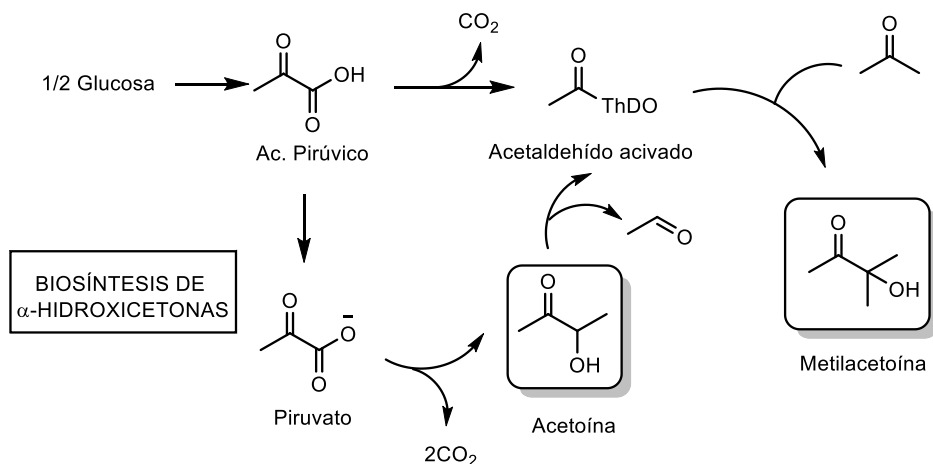
Una vez establecido un protocolo eficiente para la síntesis de diinonas simétricas mediante la ruptura oxidante de los correspondientes 1,2-dioles bispropargílicos preparados a partir del LE, nos planteamos extender esta metodología a otro tipo de sustratos para la síntesis de las inonas **5**. Como se ha comentado en los Antecedentes Bibliográficos, las alquinonas son sustratos electrofílicos con diversos puntos de reacción, lo que las hace compuestos interesantes para emplearlos en posteriores transformaciones para la síntesis de moléculas de alto valor añadido.

Por otro lado, las  $\alpha$ -hidroxicetonas son compuestos abundantes ampliamente utilizados en Química Orgánica. En concreto, la acetoína y la metilacetoína se pueden obtener enzimáticamente a partir del ácido pirúvico (Esquema 1.22).<sup>64</sup> Además, la acetoína es el precursor en la biosíntesis del 2,3-butanodiol. Por otro lado, la metilacetoína se usa para fabricar disolventes, polímeros y compuestos farmacéuticos. No es un metabolito natural de los microorganismos, pero puede ser degradado por bacterias y emplearse como fuente de carbono.<sup>65</sup>

---

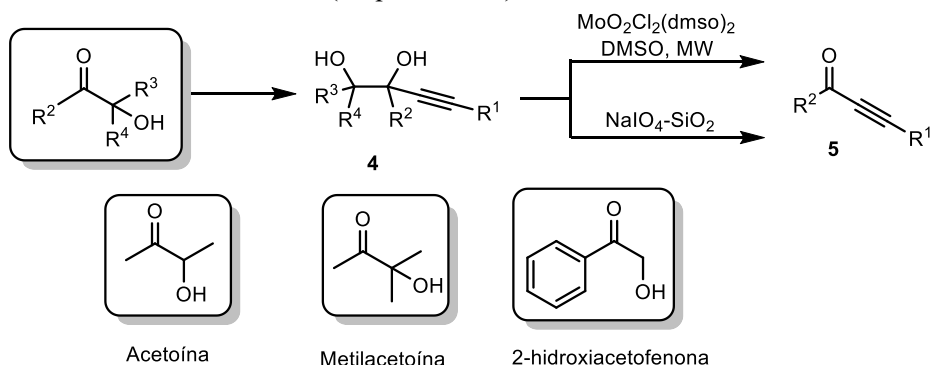
<sup>64</sup>X. Jia, Y. Liu, Y. Han, *Nature*, **2017**, *Sci. Rep.* 7, 4333.

<sup>65</sup>X. Jiang, H. Zhang, J. Yang, Y. Zheng, O. Peng, W. Liu, X. Xu, Y. Cao, R. Zhang, T. Cheng, F. Jiao, M. Xian, *Nature*, **2013**, *Sci. Rep.* 3, 2445.



Esquema 1.22

Es por ello que, en este apartado, nos proponemos como objetivo la síntesis de inonas por ruptura oxidante de los correspondientes glicoles sintetizados a partir de  $\alpha$ -hidroxicetonas siguiendo el protocolo establecido en apartados anteriores. Se ensayará la ruptura oxidante con los métodos propuestos para la síntesis de diinonas: a) DMSO como oxidante en reacciones catalizadas por complejos de Mo(VI), y b) con  $\text{NaIO}_4$  soportado en gel de sílice en un disolvente sostenible (Esquema 1.23).



Esquema 1.23

### 1.5.2. Preparación de los sustratos de partida

Para la síntesis de los glicoles 4 se hicieron reaccionar los correspondientes acetiluros de litio (3.3 equiv.) con las diferentes  $\alpha$ -hidroxicetonas. Como en el caso de los glicoles 2, se requieren al menos 3 equiv. debido a la presencia de un grupo hidroxilo adicional en la estructura del compuesto carbonílico. Tras la formación del acetiluro a baja temperatura, se adicionó una disolución del electrófilo en 2-MeTHF, dejándose reaccionar

a temperatura ambiente durante 3 h para formar los glicoles **4** con muy buenos rendimientos y sin necesidad de purificación posterior en la mayoría de los casos (Tabla 1.5.1). Para la preparación de los dioles propargílicos **4** se utilizaron tres  $\alpha$ -hidroxicetonas diferentes, la acetoína con un grupo alcohol secundario (**a**), la metilacetoína con un alcohol terciario (**b**) y la 2-hidroxiacetofenona que presenta un alcohol primario en su estructura (**c**).

**Tabla 1.5.1.** Síntesis de los glicoles **4aa–4cc**.<sup>a</sup>

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	Ph	Me	Me	H	<b>4aa</b>	85 (95)
2	<i>n</i> -Bu	Me	Me	H	<b>4ab</b>	81 (95)
3	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Me	H	<b>4ac</b>	80 (91)
4	Ph	Me	Me	Me	<b>4ba</b>	88 (97)
5	<i>n</i> -Bu	Me	Me	Me	<b>4bb</b>	87 (95)
6	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Me	Me	<b>4bc</b>	(84)
7	Ph	Ph	H	H	<b>4ca</b>	72 (83)
8	<i>n</i> -Bu	Ph	H	H	<b>4cb</b>	(86)
9	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Ph	H	H	<b>4cc</b>	77 (82)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 10 mmoles del acetiluro de litio y 3 mmoles de la  $\alpha$ -hidroxicetona. <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a la  $\alpha$ -hidroxicetona; el rendimiento del diol prácticamente puro del crudo de la reacción se muestra entre paréntesis.

Como se puede observar en la Tabla, la reacción funcionó bien con la acetoína y con acetiluros aromáticos y alquílicos, obteniéndose los correspondientes glicoles **4aa–ac** con muy buenos rendimientos (entradas 1–3). Cuando se empleó una  $\alpha$ -hidroxicetona con un alcohol terciario, la adición de los correspondientes acetiluros al compuesto carbonílico tuvo lugar de forma muy eficiente para formar los 1,2-dioles **4ba–bc** (entradas 4–6). Por último, la adición de alquinos aromáticos y (ciclo)alquílicos a la 2-hidroxiacetofenona también tuvo lugar satisfactoriamente, generándose los correspondientes dioles propargílicos **4ca–cc** con rendimientos comparables al

resto de los ejemplos (entradas 7–9). Cabe destacar que en la mayoría de los casos se obtuvieron los 1,2-dioles con muy buenos rendimientos y de forma pura, sin necesidad de su posterior purificación por columna cromatográfica.

### 1.5.3. Ruptura oxidante de los glicoles 4. Síntesis de las alquinonas 5

Considerando que la diferente sustitución de los glicoles **4** puede tener un efecto importante en su ruptura oxidante hacia las alquinonas **5**, se decidió estudiar esta transformación con los dos métodos ensayados anteriormente para cada uno de los sustratos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.5.2.

Cuando se ensayó la ruptura del glicol **4aa**, con un alcohol secundario en su estructura, con el complejo de Mo(VI) y DMSO como oxidante, no se produjo reacción ninguna. Sin embargo, el uso de NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> permitió obtener la correspondiente alquinona **5a** con un rendimiento del 92% tras una simple filtración (entrada 1). En este punto, se decidió emplear únicamente el *Método B* para la ruptura de los dioles **4aa-ac**. Se prepararon así una pequeña familia de alquinonas **5a-c** con grupos aromáticos y (ciclo)alquílicos como sustituyentes del triple enlace (entradas 1–3). Por el contrario, al emplear el glicol diterciario **4ba**, se observó que se oxidaba hasta la inona **5b**, utilizando DMSO y el catalizador de [MoO<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, mientras que la conversión no fue completa con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>, incluso tras 16 h de reacción (entrada 4), por lo que en este caso se utilizó el *Método A* para la ruptura de los dioles (**4ba-bc**). Se sintetizaron así las mismas alquinonas **5a-c** con muy buenos rendimientos (entradas 4–6). Por último, también fue posible llevar a cabo la ruptura oxidante de dioles que presentan un alcohol primario con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>, obteniéndose así las correspondientes alquil fenil cetonas **5d-f** con buenos rendimientos, aunque ligeramente inferiores a los obtenidos con los glicoles **4aa-ac**, debido a que fue necesaria su purificación por columna cromatográfica (entradas 7–9). Cabe destacar que la ruptura de estos dioles **4ca-cc** no fue posible con el *Método A*. Estos resultados demuestran la gran influencia que ejerce la naturaleza del sustrato de partida en las reacciones de ruptura oxidante.

**Tabla 1.5.2.** Síntesis de las alquinonas **5a–f**.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	<b>4</b>	<b>5</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1		<b>4aa</b>	<b>5a</b>	Ph	Me	Método A: Conv 0% Método B: 92
2		<b>4ab</b>	<b>5b</b>	<i>n</i> -Bu	Me	Método A: – Método B: 87
3		<b>4ac</b>	<b>5c</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Método A: – Método B: 95
4		<b>4ba</b>	<b>5a</b>	Ph	Me	Método A: 79 Método B: Conv 25%
5		<b>4bc</b>	<b>5b</b>	<i>n</i> -Bu	Me	Método A: 95 Método B: –
6		<b>4bd</b>	<b>5c</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Método A: 88 Método B: –
7		<b>4ca</b>	<b>5d</b>	Ph	Ph	Método A: Conv 0%– Método B: 80
8		<b>4cb</b>	<b>5e</b>	<i>n</i> -Bu	Ph	Método A: – Método B: 82
9		<b>4cc</b>	<b>5f</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Ph	Método A: – Método B: 85

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 0.5 mmoles del diol **4**. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de la correspondiente alquinona **5**.

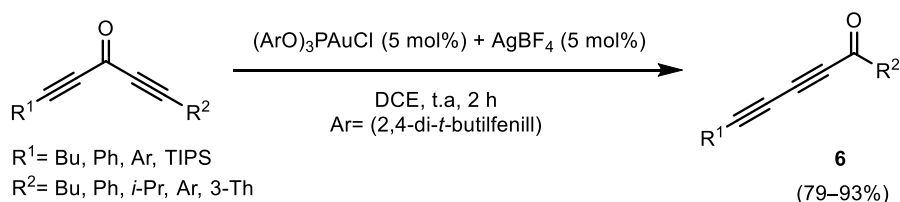
En vista a los resultados obtenidos, podemos concluir que la ruptura oxidante de dioles di-terciarios es mucho más eficiente con DMSO y el catalizador de Mo(VI), no siendo completa la conversión de diol **4b** al utilizar el sistema NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>. Por el contrario, con dioles que poseen un alcohol secundario o uno primario, sí es posible formar el intermedio cíclico con NaIO<sub>4</sub> que da lugar a la ruptura oxidante del glicol. Sin embargo, con estos sustratos

no se produce la ruptura oxidante con el sistema DMSO/Mo(VI) debido probablemente a que no están lo suficientemente activados para formar el glicolato intermedio por condensación del diol de partida con el catalizador.

## 1.6. TRANSPOSICIÓN [1,3] DE DIINONAS CATALIZADA POR Au(I): SÍNTESIS DE 2,4-DIINONAS

### 1.6.1. Objetivo

En 2014 Gevorgyan y col. describieron la transposición [1,3] regioselectiva de inonas y diinonas, catalizada por complejos de Au(I) (Esquema 1.24).<sup>66</sup> Los autores exponen que se trata de un proceso cuya regioselectividad está controlada por efectos estereoelectrónicos y electrónicos, lo que permite obtener el regioisómero termodinámicamente más estable, siendo R<sup>1</sup> el resto TIPS en los casos que se utilizan diinonas asimétricas como sustratos de partida.



*Esquema 1.24*

La reacción tiene lugar de forma eficiente con diinonas simétricas con restos tanto aromáticos como alquílicos, obteniéndose las correspondientes diinonas conjugadas **6** con buenos rendimientos. Además, los autores describieron la transposición de diinonas asimétricas. En estos casos, Gevorgyan y col. observaron que el uso de un grupo voluminoso como sustituyente de uno de los triples enlaces implica que el otro alquino era activado selectivamente por el oro, por lo que se puede controlar la regioselectividad del proceso obteniéndose un único isómero **6**, en el que se ha transpuesto el resto menos impedido estéricamente. Como se puede observar en el esquema anterior, en el trabajo original los autores llevaron a cabo esta transformación en presencia de un complejo catiónico de oro con un ligando fosfito, en DCE como disolvente.

En esta última parte del primer capítulo de la tesis, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo una nueva valorización del LE enfocada a la síntesis de las diinonas conjugadas **6**, mediante la transposición de las correspondientes diinonas **3** catalizada por complejos de Au(I). Además, proponemos la síntesis

<sup>66</sup> R. K. Shiroodi, M. Soltani, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9882–9885.

directa de estas diinonas conjugadas desde el lactato de etilo, intentando evitar la purificación y/o aislamiento de los intermedios de reacción y, fundamentalmente, sustituir el DCE por un disolvente sostenible.

### 1.6.2. Optimización del proceso

Para ensayar la transposición se eligió como sustrato modelo la 1,5-difenilpenta-1,4-dii-3-ona (**3a**), con un grupo fenilo como sustituyente de los triples enlaces. Nos planteamos estudiar su reactividad en presencia de diferentes catalizadores de Au(I), así como la influencia del disolvente y la temperatura de la reacción en esta transformación.

En las condiciones originales descritas por los autores, que empleaban un catalizador con un ligando fosfito y AgBF<sub>4</sub>, en DCE durante 4 h a temperatura ambiente, en nuestras manos se obtuvo la diinona conjugada **6a** pero con una conversión de tan sólo el 10% (entrada 1). Empleando otra sal de plata con el mismo complejo de Au se consiguió mejorar la conversión hasta el 80% (entrada 2). Por otra parte, cuando se utilizó Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> se formó selectivamente la 2,4-diinona **6a** con una conversión que llegó al 90% (entrada 3). Como se puede observar en la tabla, los mejores resultados para la transposición deseada se obtuvieron empleando un complejo catiónico de oro con un ligando carbeno (entrada 4). Para mejorar este protocolo, y considerando la toxicidad del DCE, pensamos en utilizar disolventes más sostenibles. Aunque se demostró que el tolueno y el trifluorotolueno son alternativas eficientes (entradas 5 y 6), encontramos que el IPrAuNTf<sub>2</sub> es capaz de catalizar la transformación de **3a** a **6a** en disolventes medioambientalmente benignos como son el EtOAc (entradas 7 y 8) y el *i*-PrOAc (entradas 9–12). Sin embargo, no se observó conversión completa a temperatura ambiente utilizando *i*-PrOAc como disolvente (entrada 9). Cuando se calentó la reacción a 80 °C en este disolvente se consiguió consumir completamente el sustrato de partida tras 6 h (entrada 10). Finalmente, se encontró que la transposición [1,3] de la diinona de partida tiene lugar en 10 min a 100 °C bajo irradiación microondas, generando la correspondiente diinona **6a** con un rendimiento del 81% (entrada 12). Hay que resaltar el uso de *i*-PrOAc como disolvente para esta transposición, ya que existen pocos ejemplos en bibliografía en los que se lleven a cabo reacciones catalizadas por complejos de metales de transición en disolventes no tóxicos, biorrenovables y de bajo coste.<sup>67</sup>

---

<sup>67</sup> Para ver ejemplos: a) X. Dong, Z. Yuan, Y. Qu, Y. Gao, X. Pei, Q. Qi, Y. Pei, J. Li, Y. Chen, *Green. Chem.* **2021**, *23*, 9876–9880. b) R. Coeck, D. E. De Vos, *Green. Chem.* **2020**, *22*, 5105–5114. c) T. Yang, Y. Lin, C. Yang, W. Yu, *Green. Chem.* **2019**, *21*, 6097–6102.

**Tabla 1.6.1.** Optimización para la transposición 1,3 de la diinona **3a**<sup>a</sup>

Reaction scheme: c1ccc(cc1)C#CC(=O)C#Cc2ccccc2 >> c1ccc(cc1)C#CC(=O)C#Cc2ccccc2

Reagents:  $[LAu]^+$  (5 mol%), Dvte,  $T^a$ , t

Ent	Catalizador	Dvte	T (°C)	t (h)	Conv (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	(ArO) <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	DCE	t.a.	4	10
2 <sup>c</sup>	(ArO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCE	t.a.	4	80
3	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	4	90
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	4	100
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	PhCF <sub>3</sub>	t.a.	16	100
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	Tolueno	80	16	100
7	IPrAuNTf <sub>2</sub>	EtOAc	t.a.	16	100
8	IPrAuNTf <sub>2</sub>	EtOAc	80	6	100
9	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	t.a.	24	90
10	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	80	6	100
11 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	100	0.7	100
12 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	100	0.2	100 (81)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 0.2 mmoles de diinona **3a**. <sup>b</sup>Determinada por análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. Solo **3a** y **6a** están presentes en el crudo de reacción en los ejemplos con conversión no completa. Los rendimientos del crudo de reacción son superiores al 80% en todos los casos. <sup>c</sup>Ar = (2,4-di-*tert*-butilfenil). <sup>d</sup>Calentamiento por microondas.

Una vez definidas las condiciones óptimas para desarrollar un protocolo más sostenible encaminado a la síntesis de las diinonas conjugadas **6**, nos planteamos llevarlo a cabo a partir de la diinona de partida **3a** sin aislar, es decir, con el crudo obtenido tras la ruptura oxidante del correspondiente glicol **2a** con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>. A continuación se muestra una tabla en la que se comparan los resultados obtenidos con la diinona **3a** aislada y los ensayos llevados a cabo con una disolución de **3a** en *i*-PrOAc con acetaldehído, que es el subproducto que se libera en la ruptura oxidante del correspondiente diol **2a**. Se muestran, a efectos comparativos, en las filas sombreadas los ensayos llevados a cabo a partir de la diinona **3a** aislada, cuyos resultados se han comentado en la tabla anterior (entradas 2, 4 y 6). Como se puede observar, en todos los casos la presencia de

acetaldehído tiene un efecto significativo en la velocidad de reacción (entradas 1, 3 y 5).<sup>68</sup>

**Tabla 1.6.2.** Estudio de la influencia del acetaldehído en la reacción de transposición<sup>a</sup>

Ent	Cat Au	Dvte	T (°C)	t(h)	Conv (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	16	70
2	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	4	90
3 <sup>c</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	16	100
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	DCE	t.a.	4	100
5 <sup>c</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	80	16	100 (51)
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	80	6	100 (71)
7 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrOAc	100	0.17	100 (73)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas cabo con 0.2 mmoles de diinona **3a**. <sup>b</sup>Determinada por análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. Entre paréntesis, rendimiento de la diinona **6a** referido a **3a**.

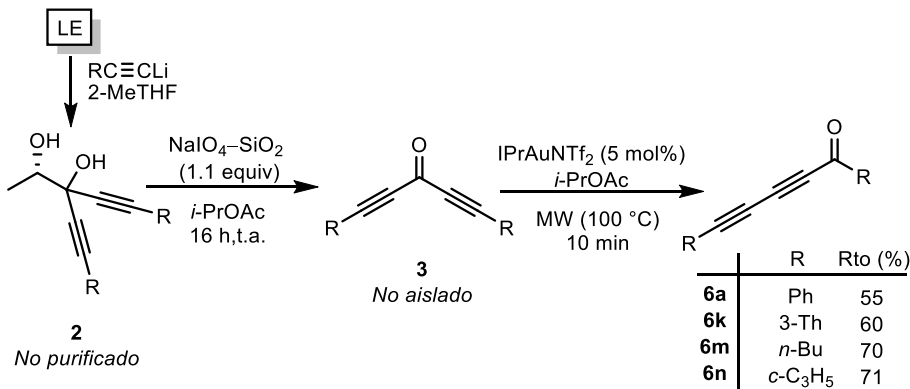
<sup>c</sup>Disolución de la diinona **3a** y acetaldehído en el disolvente determinado. <sup>d</sup>Calentamiento por microondas.

Cuando se utilizó Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en un medio de reacción con acetaldehído, tras 16 h a temperatura ambiente la conversión fue únicamente del 70% (entrada 1). Con el catalizador óptimo para la transposición en DCE, IPrAuNTf<sub>2</sub>, fueron necesarias 16 h para conseguir conversión completa del sustrato, a diferencia de las 4 h del ensayo llevado a cabo con la diinona **3a** aislada (entrada 3 vs 4). Lo mismo ocurre cuando la reacción se llevó a cabo en *i*-PrOAc, la presencia de acetaldehído en el medio hizo que la transposición requiriese 16 h, en lugar de las 6 h necesarias cuando se parte de la diinona **3a** pura (entrada 5 vs 6). Además, cuando está presente el acetaldehído, se observó una disminución significativa en el rendimiento de la diinona **6a** (entrada 5). Por último, se ensayaron estas condiciones bajo calentamiento por microondas, obteniéndose **6a** con un rendimiento del 73% tras 10 min a 100 °C (entrada 7).

<sup>68</sup>S. Aikonen, M. Muuronen, T. Wirtanen, S. Heikkinen, J. Musgreave, J. Burés, J. Helaja, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 960–967.

### 1.6.3. Alcance de la reacción.

Después de este estudio para la optimización de la transposición [1,3] de las diinonas simétricas **3**, se prepararon una serie de diinonas conjugadas **6a,k,m,n** con buenos rendimientos, referidos al lactato de etilo, sin purificar ningún intermedio de reacción, siguiendo la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 1.25.



Esquema 1.25

Cabe destacar que todas las reacciones del proceso, la adición del acetiluro al lactato de etilo, la ruptura oxidante y la transposición catalizada por el complejo catiónico de oro, dieron lugar a los correspondientes productos de forma prácticamente pura permitiendo así llevar a cabo la siguiente transformación con el crudo de reacción. Solo se purificaron las diinonas conjugadas finales **6** para eliminar las impurezas derivadas del catalizador de oro.

Es importante mencionar que se evaporó parte del disolvente de la disolución de *i*-PrOAc, obtenida tras la ruptura oxidante, que contiene la diinona simétrica **3** y el acetaldehído antes de llevar a cabo la transposición, para evitar el efecto negativo que tiene el acetaldehído en la obtención de la 2,4-diinona **6**. Como se puede observar en el esquema, se prepararon varias diinonas conjugadas a partir de diinonas con sustituyentes aromáticos (**6a**, 55%), heteroaromáticas (**6k**, 60%), y alquílicos lineales (**6m**, 70%) o cíclicos (**6n**, 71%), con buenos rendimientos. Además, los disolventes utilizados en este proceso (2-MeTHF e *i*-PrOAc) son alternativas medioambientalmente más benignas a los que se utilizan a menudo en este tipo de reacciones (THF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DCE).

## **1.7. CONCLUSIONES**

En este primer capítulo de la Tesis, hemos puesto a punto un método medioambientalmente benigno para la síntesis de diinonas utilizando el lactato de etilo, producto derivado de la biomasa, como sintón del grupo carbonilo. Este protocolo se basa en la ruptura oxidante de los correspondientes glicoles 1,1-bispropargílicos preparados por adición de acetiluros metálicos al lactato de etilo. El THF y los disolventes clorados, que son disolventes típicamente usados en este tipo de transformaciones, han sido sustituidos por alternativas más verdes, como son el 2-MeTHF y el *i*-PrOAc.

Además, se ha extendido esta metodología a la síntesis de otras alquinonas, sustratos con un alto potencial como reactivos en transformaciones catalizadas por metales de transición. Estas alquinonas han sido preparadas mediante la ruptura de los correspondientes glicoles, obtenidos a partir de  $\alpha$ -hidroxicetonas, compuestos abundantes, de bajo coste y fácil acceso.

Por último, se ha descrito una nueva valorización del lactato de etilo, consistente en la preparación de una serie de 2,4-diinonas mediante la transposición [1,3] de las correspondientes diinonas simétricas, utilizando un complejo de Au(I) como catalizador y sustituyendo el disolvente clorado por uno verde, tal como el *i*-PrOAc.

## CAPÍTULO 2

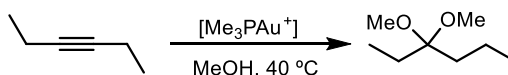
### SÍNTESIS REGIODIVERGENTE de 4-PIRONAS y 3(2*H*)- FURANONAS a partir de DIINONAS CATALIZADA por COMPLEJOS de Au(I)

#### 2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

##### 2.1.1. Catálisis con complejos de oro

###### 2.1.1.1. *Aspectos generales*

El oro fue considerado durante muchos años un metal inactivo hasta que, en 1986, Hayashi y col. reportaron la condensación aldólica entre isocianatos y aldehídos en presencia de un catalizador quirral de Au(I).<sup>69</sup> En 1998 el grupo de Teles describió por primera vez la reacción de adición de alcoholes a triples enlaces catalizada por un complejo de Au en condiciones suaves (Esquema 2.1).<sup>70</sup>



**Esquema 2.1**

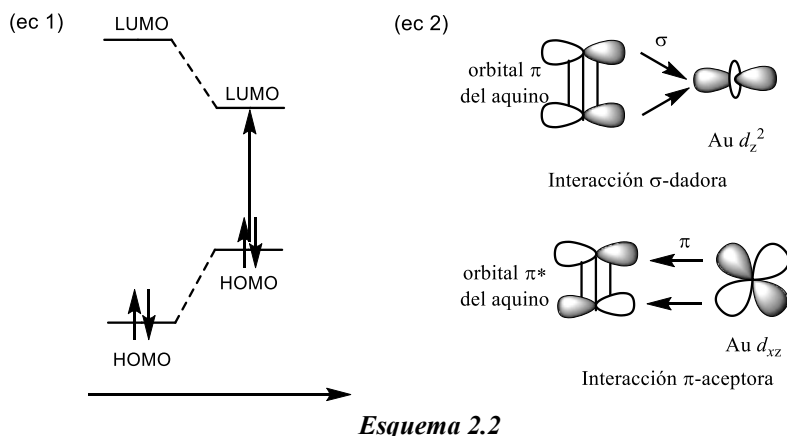
Se trata del primer ejemplo que implica al oro en la activación de alquinos. A partir de entonces, se han estudiado y desarrollado numerosas transformaciones catalizadas por complejos de Au que tienen lugar a través de la activación de sistemas insaturados, tales como dobles y triples enlaces. A pesar de que se trata de un metal perteneciente al grupo 11 de la tabla periódica, posee unas propiedades diferentes a otros metales de transición debido a su alta electronegatividad y afinidad electrónica, así como a los efectos relativistas.<sup>71</sup> Estos efectos derivan en una contracción de los orbitales 6s ó 6p del metal, lo que conlleva un descenso del orbital LUMO. Esto implica un aumento del carácter de ácido de Lewis del Au. Como consecuencia del descenso del LUMO, los electrones de los orbitales d y f sienten menos atracción por el núcleo metálico, lo que implica un ascenso del HOMO (Esquema 2.2, ec 1).<sup>72</sup> Y así, el oro se comporta como un ácido de Lewis  $\pi$ -carbofílico.

<sup>69</sup> Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.

<sup>70</sup> a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418. b) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *41*, 4563–4565.

<sup>71</sup> a) N. Barlett, *Gold Bull.* **1998**, *31*, 22–25. b) H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4442–4454.

<sup>72</sup> D. J. Gorin, F. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403



La activación de alquinos en la catálisis homogénea de Au normalmente se lleva a cabo con sales de Au(I) y Au(III), o más habitualmente, con especies catiónicas de Au del tipo  $[LAu^+X^-]$ , en las que L es un ligando neutro (fosfina) o un carbeno *N*-heterocíclico (NHC). El sistema L–Au–C presenta interacciones orbitales que se pueden dividir en dos componentes, las cuales se representan en el Esquema 2.2, ec 2. La primera componente consiste en la donación de densidad electrónica del orbital  $\pi$  del alquino a un orbital d vacío del metal. La segunda componente se basa en la retrodonación de densidad electrónica de un orbital d lleno del metal al orbital  $\pi^*$ -antienlazante vacío del alquino, según el modelo de Dewar-Chat-Duncanson.<sup>73</sup>

En los últimos años, se han desarrollado una gran cantidad de transformaciones que usan complejos de Au como catalizadores. Estas reacciones presentan características únicas para la preparación de moléculas complejas a partir de sustratos de partida sencillos en condiciones suaves de reacción. Es importante mencionar la baja carga de catalizador generalmente necesaria en estas transformaciones, los cortos tiempos de reacción y la elevada compatibilidad con disolventes orgánicos, así como el uso muy limitado de aditivos. Además, debido al elevado potencial de oxidación Au(I)/Au(III), estas reacciones se pueden llevar a cabo al aire. Cabe destacar que los catalizadores de Au no son tan oxófilos como otros ácidos de Lewis, por lo que se pueden utilizar en transformaciones que tienen lugar en presencia de agua, alcoholes y aire.

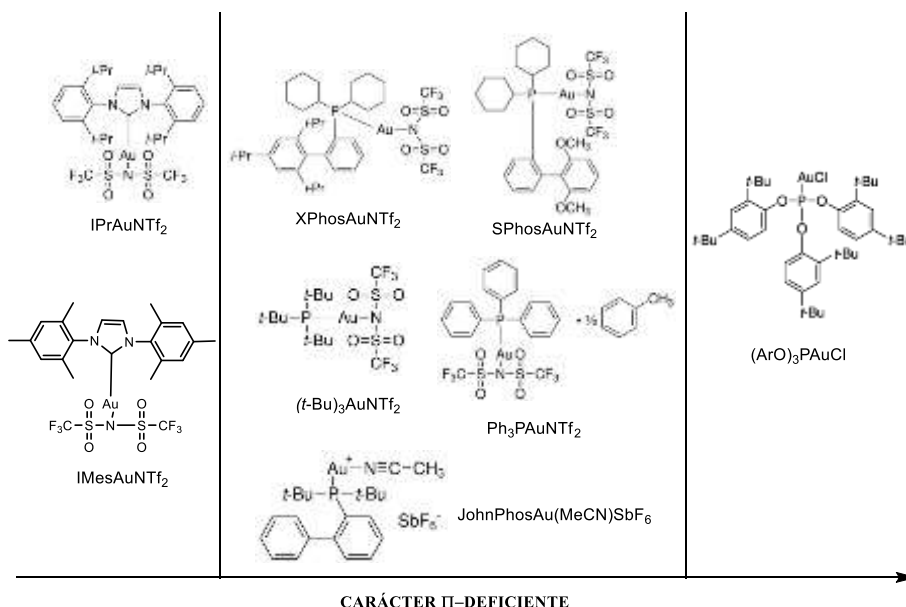
#### 2.1.1.2. Tipos de ligandos en los complejos de Au(I): “síntesis divergente”

Uno de los principales objetivos en Síntesis Orgánica es el desarrollo de nuevas metodologías para la preparación de una amplia variedad de productos de

<sup>73</sup> C. J. V. Halliday, J. M. Lynam, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 12611–12626.

alto valor añadido a partir de sustratos de partida sencillos. En este campo la “síntesis divergente” ha sido diseñada para la preparación de diferentes compuestos a partir de los mismos reactivos de partida. Existen diferentes tipos de “síntesis divergente” en función de la naturaleza del metal, el ligando del catalizador, el estado de oxidación del centro metálico y el contranión utilizado.<sup>74</sup>

En este apartado nos centraremos brevemente en la síntesis divergente dependiente del ligando del catalizador, ya que la naturaleza del mismo puede tener una gran influencia en la selectividad del proceso. Los catalizadores de Au más comúnmente utilizados se pueden englobar en tres grupos generales dependiendo de los ligandos coordinados al centro metálico: a) carbenos *N*-heterocíclicos, que tienen un mayor carácter  $\sigma$ -dador, b) fosfinas cuyo carácter  $\sigma$ -dador y  $\pi$ -aceptor es similar y, c) fosfitos, que son electrónicamente más deficientes y, por lo tanto, con un mayor carácter  $\pi$ -aceptor (Esquema 2.3).



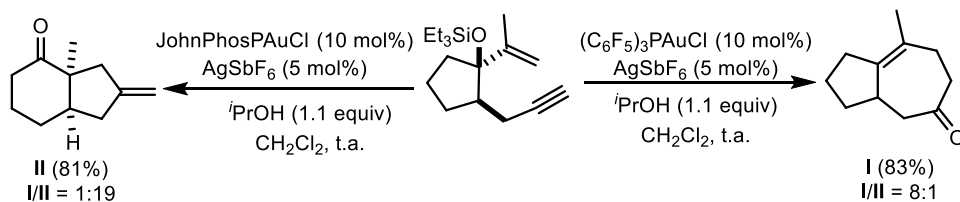
**Esquema 2.3**

Y así, Kirsch y col. describieron la cicloisomerización de 3-trimetilsililoxi-1,6-eninos catalizada por complejos de Au(I). Los autores observaron la formación de un producto cíclico de seis o siete miembros a partir del mismo sustrato dependiendo de la naturaleza del ligando del complejo.<sup>75</sup> El uso de una fosfina electrónicamente deficiente,  $(C_6F_5)_3P$ , dio lugar al producto **I** mediante

<sup>74</sup> C. C. Chintawar, A. K. Yadav, A. Kumar, S. P. Sancheti, N. T. Patil, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8478–8558.

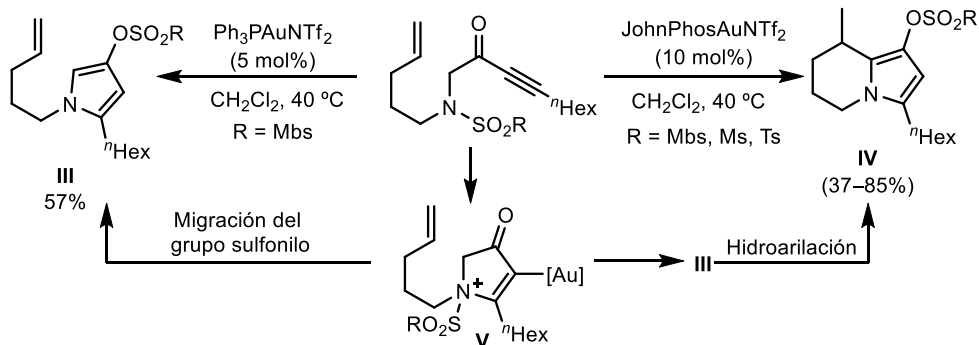
<sup>75</sup> B. Baskar, H. J. Bae, S. E. An, J. Y. Cheong, Y. H. Rhee, A. Duschek, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2605–2607.

una heterociclación/reagrupamiento de Claisen. Por el contrario, con un ligando electrónicamente más rico y voluminoso como el JohnPhos, se favorece la secuencia carbociclación/reagrupamiento pinacolínico de los mismos eninos de partida, para generar los productos **II** (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

En 2019 se describió la cicloisomerización de inonas en presencia de cantidades catalíticas del complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , obteniéndose selectivamente el pirrol **III**. Por el contrario, con  $\text{JohnPhosAuNTf}_2$  en las mismas condiciones, se formó un producto bicíclico **IV** con buenos rendimientos.<sup>76</sup> Los autores sugieren que ambas transformaciones empiezan con la formación del intermedio **V**, seguido de una migración del grupo sulfonilo para dar el pirrol **III**. Alternativamente, **III** puede seguir reaccionando en presencia de  $\text{JohnPhosAuNTf}_2$  mediante una ciclación *6-exo-trig* para dar el producto **IV** (Esquema 2.5).



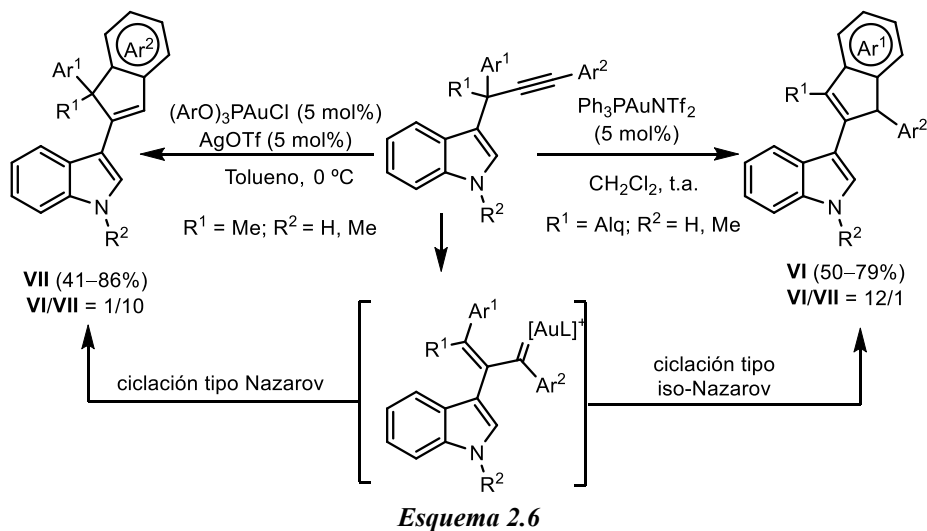
Esquema 2.5

Como último ejemplo, en 2008 nuestro grupo de investigación describió una reacción tándem a partir de 3-propargilindoles, en la que tiene lugar una migración 1,2 del indol, seguido de una ciclación *iso*-Nazarov para generar los correspondientes 3(1*H*-inden-2-il)-1*H*-indoles **VI** (Esquema 2.6).<sup>77</sup> Este procedimiento se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de

<sup>76</sup> F. Sirindil, S. Golling, R. Lamare, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8997–9000.

<sup>77</sup> R. Sanz, D. Miguel, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354–7357.

$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Años más tarde, nuestro grupo puso a punto la síntesis de los derivados indénicos regioisómeros **VII** a partir de los mismos propargilindoles de partida cambiando la naturaleza electrónica y las propiedades estéricas del sistema catalítico, en tolueno a  $0^\circ\text{C}$  (Esquema 2.6).<sup>78</sup>



### 2.1.1.3. Tipos de catálisis con complejos de Au(I)

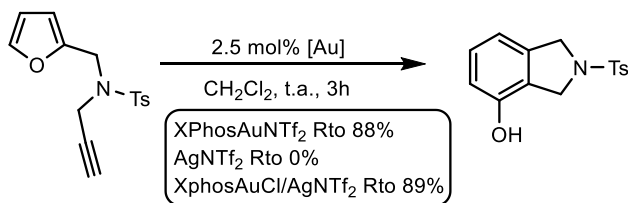
La catálisis con complejos de Au puede considerarse como uno de los campos que han experimentado un desarrollo más espectacular durante los últimos 15 años por las innumerables aplicaciones sintéticas de interés que han sido descritas. Se ha comprobado que, en muchos casos, un complejo  $[\text{LAu}]^+$  es la especie catalíticamente activa para la activación de enlaces insaturados en transformaciones promovidas por el oro. La estrategia más utilizada para la preparación de estos complejos se basa en el tratamiento de  $[\text{LAu}]\text{Cl}$  con sales de plata para dar lugar a la especie catiónica de Au y AgCl. En los últimos años se ha demostrado que la presencia de AgCl en el medio puede tener un efecto significativo en la reactividad del sustrato, en comparación con los ensayos realizados eliminando el AgCl del medio de la reacción. Y así, las reacciones catalizadas por Au(I) se pueden clasificar en tres categorías: catálisis genuina de oro, catálisis bimetalica Au-Ag y catálisis de Au asistida por plata.<sup>79</sup>

<sup>78</sup> E. Álvarez, D. Miguel, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786–793.

<sup>79</sup> D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019.

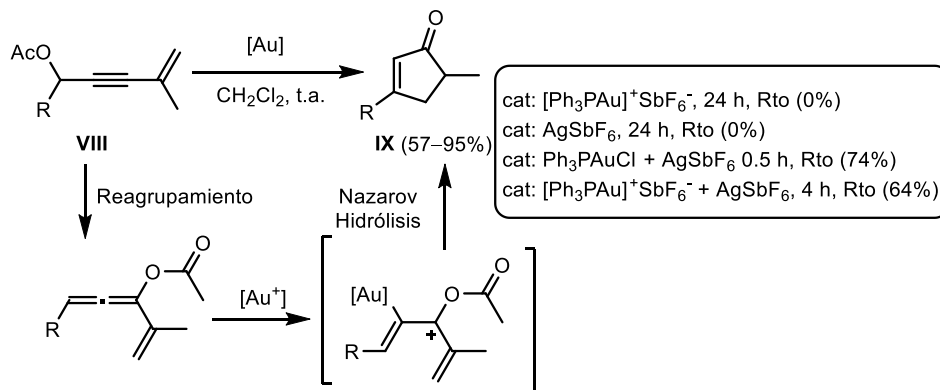
### Catálisis genuina de Au

En este grupo se encuentran aquellas transformaciones promovidas por un complejo catiónico de Au con una reactividad comparable o superior al sistema catalítico  $[LAu]^+/Ag^+$ . En estas reacciones no es necesaria la presencia de una sal de plata. Un ejemplo de este tipo de catálisis es la síntesis de fenoles promovida por Au(I) descrita por Hashmi y col. (Esquema 2.7).<sup>80</sup> Como se observa en el esquema, la plata no es capaz de promover la reacción, pero el uso tanto del complejo catiónico de Au, como la combinación de Au/Ag permitieron obtener los correspondientes fenoles con buenos rendimientos.



Esquema 2.7

Por otro lado, la catálisis bimetalica de Au y Ag se caracteriza por ser un tipo de catálisis en la que ni el complejo de Au ni una sal de plata promueven por sí solos la reacción. Como ejemplo, Zhang y Wang describieron en 2006 la síntesis de las ciclopentenonas **IX** mediante un reagrupamiento de los correspondientes acetatos de partida **VIII**, seguido de una ciclación Nazarov (Esquema 2.8).<sup>81</sup> Como se puede observar, sólo la combinación de Au y Ag es efectiva en la reacción. Además, la adición de  $AgSbF_6$  al complejo catiónico de Au(I) supone la reactivación del catalizador, aunque se requieren tiempos de reacción más largos para la formación de la correspondiente ciclopentenona.

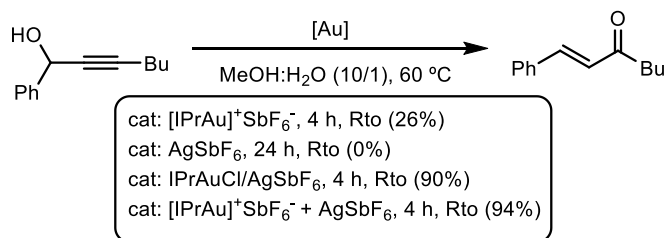


Esquema 2.8

<sup>80</sup> A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejovic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6545–6547.

<sup>81</sup> L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1442–1443.

Por último, existe un tipo de catálisis en las que tanto el complejo catiónico de Au como la combinación de Au y Ag promueven la reacción. En estos casos, la adición de una sal de Ag a un compuesto de Au(I) da mejores resultados que el uso del catalizador genuino de oro. Y así, Nolan y col. han conseguido la síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediante un reagrupamiento de Meyer-Schuster de alcoholes propargílicos, catalizado por un complejo de Au con un ligando tipo carbeno y una sal de plata (Esquema 2.9).<sup>82</sup>

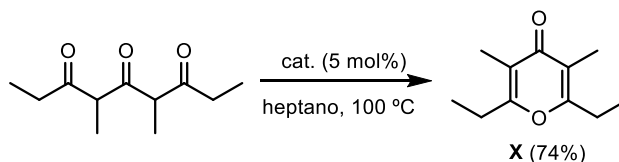


**Esquema 2.9**

### 2.1.2. Síntesis de 4-pironas a partir de compuestos carbonílicos

La estructura de  $\gamma$ -pirona aparece en diferentes productos naturales y compuestos con actividad biológica.<sup>83</sup> Mientras que biosintéticamente derivan de precursores policétidos, las 4-pironas se pueden preparar en el laboratorio a partir de diferentes compuestos carbonílicos. En este apartado, se van a presentar las rutas sintéticas más relevantes descritas en la bibliografía.

Ishihara y col. estudiaron la condensación de 1,3,5-tricetonas utilizando pentafluorobencenesulfonatos de diarilamonio como catalizadores ácidos para favorecer la ciclación deshidratante, generando 4-pironas, tal como **X**, con buen rendimiento (Esquema 2.10).<sup>84</sup>



**Esquema 2.10**

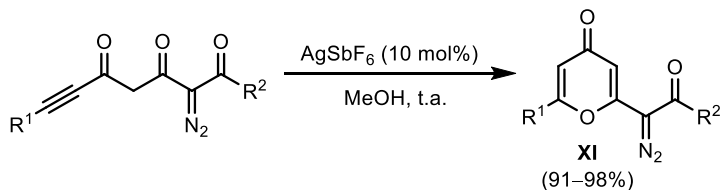
Por otro lado, sustratos relacionados pero que presentan una alquinona y un grupo diazo como puente entre los otros dos carbonilos, experimentan, en

<sup>82</sup> R. S. Ramon, N. Marion, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767–1773.

<sup>83</sup> a) W. Wilk, H. Waldmann, M. Kaiser, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2304–2309. b) P. Sharma, K. J. Powell, J. Burnley, A. S. Awaad, J. E. Moses, *Synthesis* **2011**, 2865–2892.

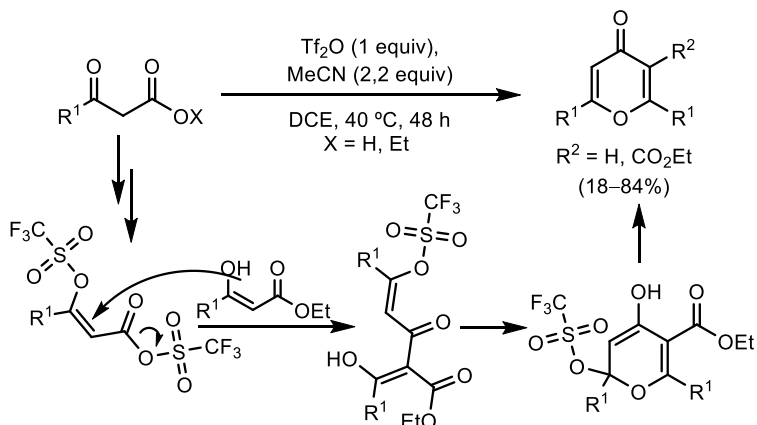
<sup>84</sup> A. Sakakura, H. Watanabe, S. Nakagawa, K. Ishihara, *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 477–483.

presencia de un catalizador de plata, una ciclación 6-*endo*.<sup>85</sup> Tras la protodesmetalación final, se liberan las correspondientes pironas **XI** (Esquema 2.11). La reacción tolera una gran variedad de sustituyentes en el triple enlace y se obtienen regioselectivamente las 4-pironas **XI** con rendimientos prácticamente cuantitativos.



**Esquema 2.11**

Maulide y col. publicaron en 2017 la síntesis de  $\gamma$ -pironas por condensación de  $\beta$ -cetoácidos y  $\beta$ -cetoésteres con cantidades estequiométricas de anhídrido trifílico (Tf<sub>2</sub>O).<sup>86</sup> Los  $\beta$ -cetoésteres alquílicos reaccionan mejor que los derivados arílicos, mientras que con sustratos que tienen grupos electrón atractores la reacción no tiene lugar. Sin embargo, el uso de  $\beta$ -cetoácidos permite una mayor versatilidad de grupos funcionales (Esquema 2.12). Se obtienen así 4-pironas 2,6-disustituidas y 4-pironas 2,5,6-trisustituidas a partir de los correspondientes  $\beta$ -cetoácidos y  $\beta$ -cetoésteres, respectivamente.



**Esquema 2.12**

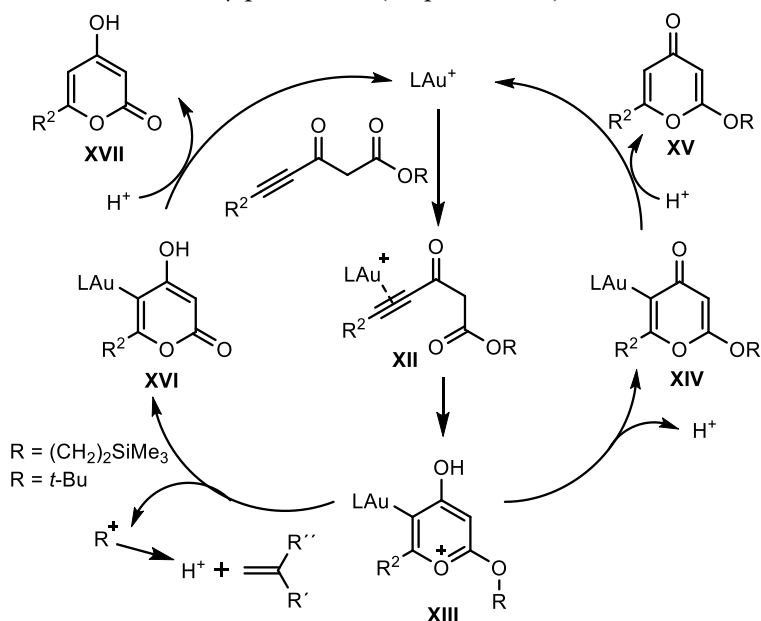
Los autores proponen que primero podría tener lugar la formación del correspondiente enol en presencia de Tf<sub>2</sub>O. A altas temperaturas, estas especies podrían sufrir otra triflación para dar un intermedio tipo oxocarbeno, que

<sup>85</sup> F. Wang, S. Lu, B. Chen, Y. Zhou, Y. Yang, G. Deng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6248–6251.

<sup>86</sup> a) J. Merad, T. Maier, C. A. B. Rodrigues, N. Maulide, *Monatsh Chem.* **2017**, *148*, 57–92. b) C. A. B. Rodrigues, A. Misale, F. Schiel, N. Maulide, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 680–683.

evolucionaría hacia la formación del éster que se muestra en el esquema. La acilación de una segunda molécula del enol de partida con este intermedio generaría un  $\beta$ -cetoéster que sufriría una ciclación intramolecular para dar las 4-pironas finales.

Fürstner también ha descrito la ciclación *6-endo* de compuestos dicarbonílicos, con una alquinona en su estructura, catalizada por un complejo de Au(I).<sup>87</sup> Tras la activación del alquino, tiene lugar el ataque intramolecular del éster mediante una ciclación *6-endo* para generar el intermedio **XIII**. Si este intermedio libera un protón se forma el nuevo intermedio **XIV**, que tras protodesmetalación libera la  $\gamma$ -pirona **XV** (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

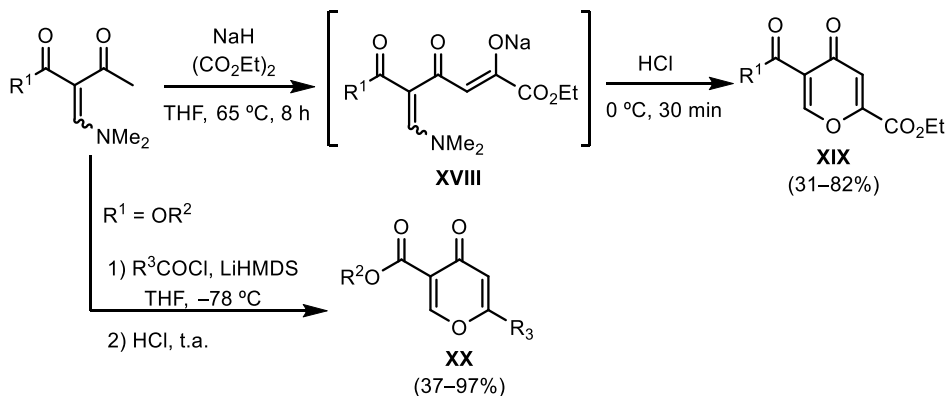
Dependiendo del sustituyente R del éster inicial, se puede favorecer la ruptura heterolítica del enlace O–R del éster, generándose un carbocatión estable  $R^+$  y el intermedio **XVI**. Y así, tras la ruptura heterolítica y la posterior eliminación, se libera un protón que participa en la protodesmetalación de **XVI** liberando las *o*-pironas **XVII** (Esquema 2.13).

Por otro lado, también es posible acceder a las pironas mediante una ciclación tipo Claisen de enamínodionas.<sup>88</sup> Este método se basa en la acilación de enamínodicetonas, preparadas a partir de las correspondientes 1,3-dicetonas, por

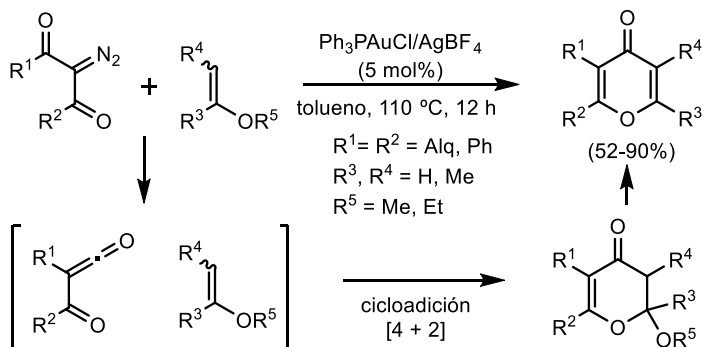
<sup>87</sup> A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4215–4233.

<sup>88</sup> D. L. Obydenov, E. V. Chernyshoba, V. Ya. Sosnovskikh, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1241–1253.

reacción con oxalato de dietilo. El tratamiento ácido del intermedio **XVIII** generado da lugar a las  $\gamma$ -pironas finales **XIX**. También se pueden sintetizar otros compuestos relacionados **XX** por reacción de estas enaminodionas de partida con un cloruro de acilo en medio básico. Ambos protocolos permiten preparar una gran variedad de pironas con grupos cetona o éster en  $\alpha$  al grupo carbonilo del heterociclo (Esquema 2.14).

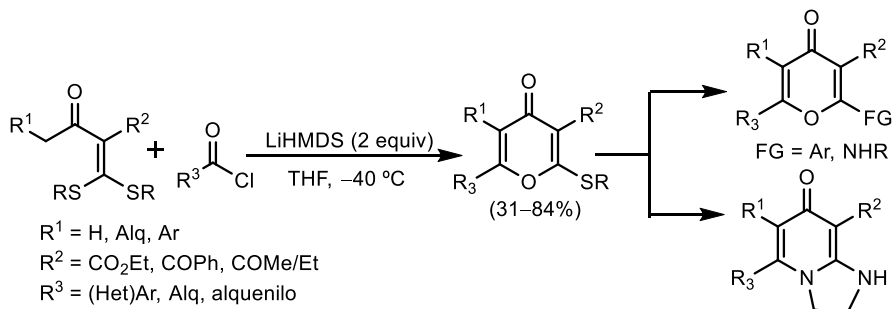


Por su parte, Lee y col. han descrito la síntesis de 4-pironas por reacción de compuestos diazodicarbonílicos con vinil éteres, catalizada por complejos de Au(I).<sup>89</sup> La descomposición de compuestos diazodicarbonílicos catalizada por metales de transición, es una estrategia sintética muy útil ya que la cetena intermedia generada puede reaccionar con diversos nucleófilos o con dobles enlaces en reacciones de cicloadición. Y así, estos autores han puesto a punto un reagrupamiento de Wolff catalizado por Au de compuestos diazodicarbonílicos seguido de una cicloadición [4+2] y una etapa de eliminación (Esquema 2.15).



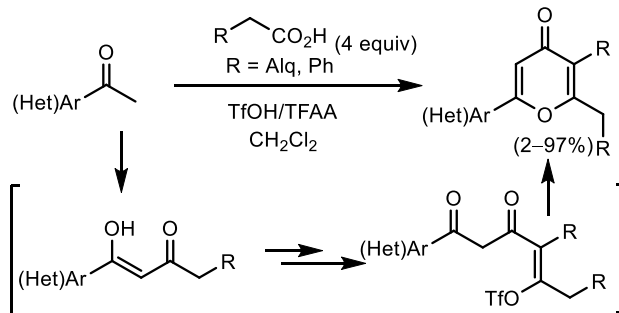
<sup>89</sup> P. Neupane, L. Xia, Y. R. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2566–2574.

También es posible acceder a este tipo de heterociclos oxigenados mediante una ciclación [4+2] de ditioacetales de cetena y cloruros de acilo en presencia de una base, evitando el uso de metales de transición (Esquema 2.16).<sup>90</sup> Además, mediante la funcionalización del enlace C–S de las pironas finales, se pueden obtener 2-amino/aril 4-pironas y otras piridonas altamente funcionalizadas.



Esquema 2.16

Recientemente, Wu y col. han descrito la síntesis directa de  $\gamma$ -pironas a partir de cetenas (hetero)aromáticas y ácidos carboxílicos.<sup>91</sup> Estos sustratos de partida sencillos permiten introducir una amplia variedad de sustituyentes, tanto (hetero)aromáticos como alquílicos, obteniéndose las correspondientes pironas con buenos rendimientos (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

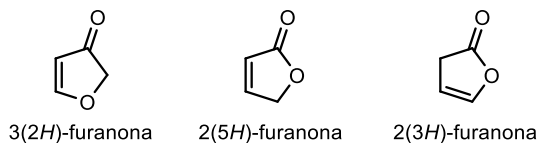
### 2.1.3. Síntesis de furanonas a partir de compuestos carbonílicos

Las furanonas son importantes heterociclos que forman parte de numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica.<sup>92</sup> Químicamente, las furanonas derivan del furano y pueden clasificarse en tres grupos principales: 3(2*H*)-furanonas, 2(5*H*)-furanonas y 2(3*H*)-furanonas (Esquema 2.18).

<sup>90</sup> M. Wang, L. Shi, Q. Liu, L. Pan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9603–9610.

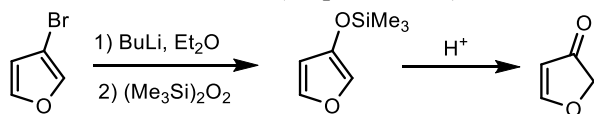
<sup>91</sup> X. Sun, M. Gong, M. Huang, Y. Li, J. K. Kim, V. Kovalev, E. Shokova, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15051–15061.

<sup>92</sup> V. K. Omanakuttan, J. John, H. Hopf, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 163–201.



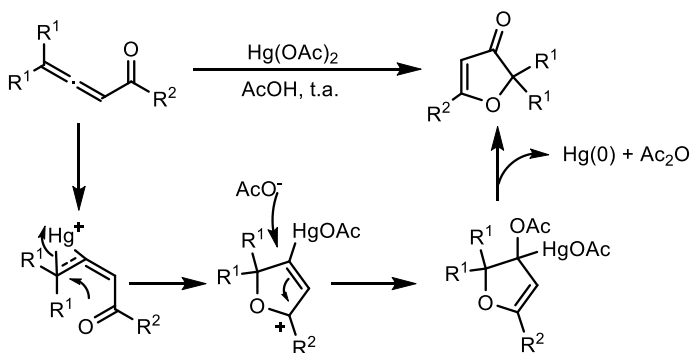
**Esquema 2.18**

En este apartado, reseñaremos brevemente algunos métodos para la síntesis de 3(2H)-furanonas. Taddei y col. describieron en 1986 una estrategia sencilla para la obtención de 3(2H)-furanonas sin sustituyentes en su estructura.<sup>93</sup> El tratamiento del 3-bromofurano con *n*-BuLi y posterior reacción con peróxido de bistrimetilsilicio, genera el correspondiente furano **XI** que, en medio ácido, evoluciona hacia la furanona deseada (Esquema 2.19).



**Esquema 2.19**

Agosta y col. describieron la síntesis de 3(2H)-furanonas 2,5-disustuidas a partir de cetonas alénicas mediante una ciclación oxidante promovida por Hg (Esquema 2.21).<sup>94</sup> La etapa inicial consiste en la adición de la sal metálica al doble enlace del aleno electrónicamente más rico, seguido de una ciclación para dar el correspondiente dihidrofurano. Las furanonas deseadas se generan tras el ataque del anión acetato y posterior expulsión del mercurio metal y anhídrido acético (Esquema 2.20).

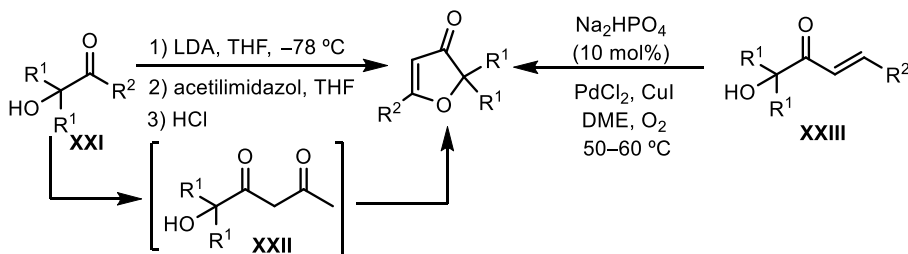


**Esquema 2.20**

<sup>93</sup> L. Camici, A. Ricci, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5155–5158.

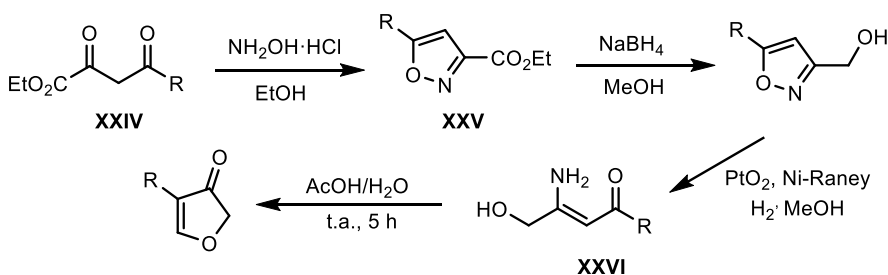
<sup>94</sup> St. Wolff, W. C. Agosta, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 703–704.

Las  $\alpha$ -hidroxicetonas también pueden servir como sustratos de partida para sintetizar 3(2*H*)-furanonas 2,5-disustituidas (Esquema 2.21).<sup>95</sup> La  $\alpha$ -hidroxi-1,3-dicetona **XXII** intermedia se genera por tratamiento de la  $\alpha$ -hidroxicetona **XXI** con agentes acilantes. La formación de las furanonas tiene lugar a través de una ciclación/deshidratación de **XXII**. Otra ruta alternativa para la preparación de estas furanonas es la que emplea las  $\alpha$ -hidroxienonas **XXIII** en ciclaciones oxidantes catalizadas por Pd (Esquema 2.21).<sup>96</sup> Estos protocolos descritos para la síntesis de 3(2*H*)-furanonas toleran una gran variedad de grupos funcionales, tanto (ciclo)alquílicos como aromáticos.



Esquema 2.21

Por otro lado, Simoni y col. han descrito diferentes estrategias para la síntesis de 3(2*H*)-furanonas 4-sustituidas a partir de dicetonas.<sup>97</sup> La secuencia se inicia con la transformación de las dicetonas **XXIV** en los isoxazoles **XXV**. Tras la reducción del grupo éster de **XXV** al alcohol primario e hidrogenación catalítica, se forma la  $\beta$ -enaminocetona **XXVI**. La ciclación deshidratante de **XXVI** da lugar a las furanonas deseadas (Esquema 2.22). La reacción funciona tanto con restos alquílicos de cadena larga, como con grupos aromáticos.



Esquema 2.22

Los mismos autores demostraron que las 3(2*H*)-furanonas también se pueden obtener con buenos rendimientos mediante la conversión de las dicetonas

<sup>95</sup> A. B. Smith III, P. A. Levenberg, P. J. Jerris, R. M. Scarborough Jr., P. M. Wovkulich, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1501–1513.

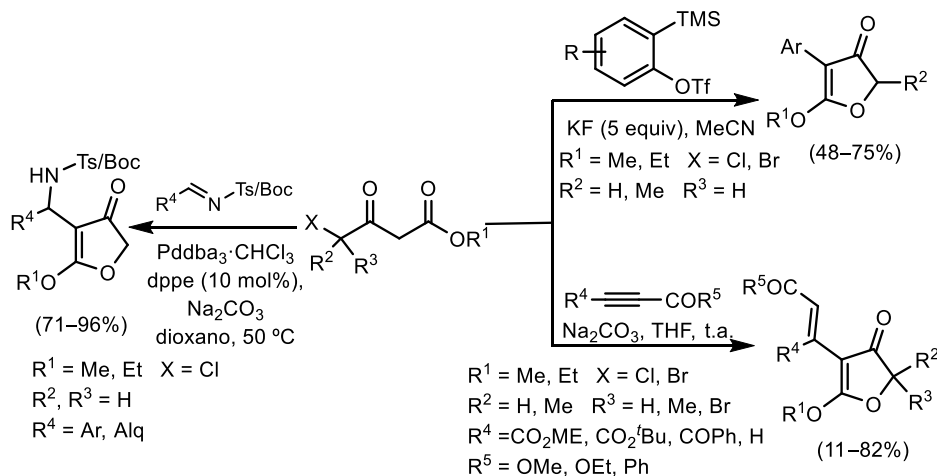
<sup>96</sup> M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478–8485.

<sup>97</sup> P.G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, G. P. Pollini, D. Simoni, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 235–242.

de partida **XXIV** en las correspondientes enaminonas y posterior tratamiento con NaBH<sub>4</sub>, seguido de su hidrólisis alcalina.<sup>29</sup>

Hopf y col. han desarrollado diferentes rutas sintéticas para la preparación de 3(2H)-furanonas altamente funcionalizadas a partir de β-cetoésteres que tienen un halógeno en la posición 4. Y así, desarrollaron un protocolo para la síntesis de 4-aryl-3(2H)-furanonas en ausencia de metales de transición a partir de 1,3-cetoésteres y 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato en presencia de fluoruro.<sup>98</sup> La reacción transcurre a través de la adición nucleofílica del metileno activo del compuesto dicarbonílico al arino intermedio, seguido de una ciclación intramolecular (Esquema 2.23).

Recientemente, los mismos autores han enfrentado estos β-cetoésteres a triples enlaces activados dando lugar a 4-vinil-3(2H)-furanonas con rendimientos que van de moderados a buenos.<sup>99</sup> Este protocolo permite introducir restos alquílicos y halógenos en la posición 2 de la furanona (Esquema 2.23). Por último, también pudieron preparar 3(2H)-furanonas 4-sustituidas por reacción de iminas, derivadas de aldehídos aromáticos y alquílicos, con ésteres del 4-cloroacetato catalizada por un complejo de Pd(II) (Esquema 2.23).<sup>100</sup>



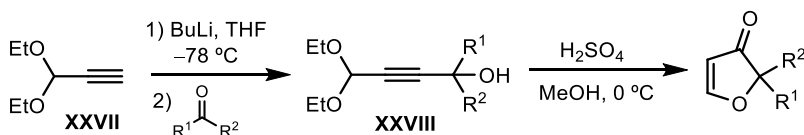
Esquema 2.23

<sup>98</sup> J. John, V. K. Omanakuttan, Aneja T., C. H. Suresh, P. G. Jones, H. Hopf, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5957–5964.

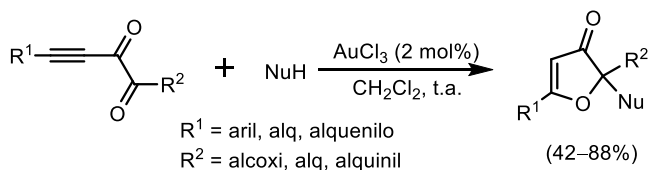
<sup>99</sup> V. K. Omanakuttan, P. V. Santhini, S. Shaludheen, S. Varughese, H. Hopf, J. John, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200410.

<sup>100</sup> J. John, E. Târcoveanu, P. G. Jones, H. Hopf, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1462–1470.

Otro ejemplo representativo es la reacción llevada a cabo por Hiyama y col. a partir de alcoholes propargílicos.<sup>101</sup> La adición del alquino **XXVII** litiado a diferentes cetonas da lugar a los alcoholes propargílicos **XXVIII**. Tras una ciclación promovida en medio ácido se obtienen las 3(2*H*)-furanonas 2,2-disustituidas. Un mayor impedimento estérico de los grupos alquílicos adyacentes al alcohol propargílico provoca una disminución del rendimiento de la reacción (Esquema 2.24).



En resumen, las 3(2*H*)-furanonas se preparan principalmente por ciclación/deshidratación de dicetonas y alcoholes propargílicos, hidrogenólisis e hidrólisis ácida de isoxazoles, o transformaciones de furanos con diferente sustitución. Sin embargo, la síntesis de estos heterociclos, catalizada por metales de transición, ha sido mucho menos estudiada en bibliografía. En 2006 se describió un método para la preparación de 3(2*H*)-furanonas sustituidas mediante una ciclación catalizada por Au(III) de ésteres y cetonas con un grupo inona en su estructura, en presencia de diferentes nucleófilos (Esquema 2.25).<sup>102</sup>



La reacción transcurre en condiciones muy suaves y tolera una gran variedad de nucleófilos oxigenados y funciona con alquinos aromáticos, alquílicos y con grupos alqueniilo. Se trata del primer ejemplo de síntesis de 3(2*H*)-furanonas catalizada por complejos de Au(III).

<sup>101</sup> H. Saimoto, M. Shinoda, S. Matsubara, K. Oshima, T. Hiyama, H. Noazki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3088–3092.

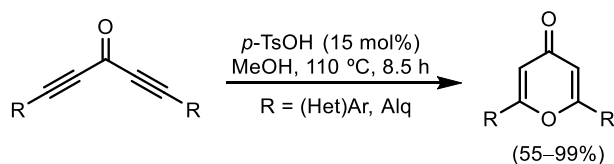
<sup>102</sup> Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3445–3448.

#### 2.1.4. Adiciones tándem Michael/Michael y Michael/anti-Michael de diinonas. Síntesis de carbo- y heterociclos.

##### 2.1.4.1. Síntesis de 4-pironas

Por otra parte, también se han estudiado métodos para la síntesis de 4-pironas a partir de diinonas. Como ya se ha comentado anteriormente, las diinonas son compuestos electrofílicos muy versátiles con múltiples sitios de reacción, lo que las convierte en sustratos de partida muy interesantes para la preparación de moléculas complejas. A continuación, se presentan los procedimientos para preparar pironas a partir de diinonas descritos en bibliografía.

En 2013, Liang y col. describieron la síntesis de pironas catalizada por ácidos de Brønsted en MeOH a 110 °C (Esquema 2.26).<sup>103</sup>



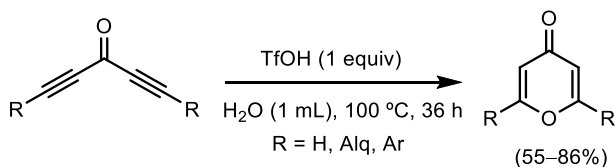
Esquema 2.26

La naturaleza electrónica de los grupos aromáticos de los triples enlaces influye considerablemente en la reacción. Y así, con restos fenilo sin sustituir o con grupos con cierto carácter electrón dador, las pironas se obtienen con buenos rendimientos. Sin embargo, la ciclación es menos eficiente con anillos aromáticos que presentan restos electrón atractores y, además, diinonas con grupos metoxifenilo no evolucionan a las 4-pironas deseadas. Por el contrario, los sustratos con grupos (ciclo)alquílicos como sustituyentes R dan lugar a las pironas con buenos rendimientos.

Años más tarde, se publicó la síntesis de 4-pironas a partir de diinonas simétricas y asimétricas utilizando 1 equiv. de TfOH en H<sub>2</sub>O a 100 °C durante 36 h (Esquema 2.27).<sup>104</sup> Esta estrategia presenta una ventaja sobre el método anterior, ya que tolera una gran variedad de restos aromáticos como sustituyentes de los alquinos, con grupos tanto electrón dadores como atractores. Sin embargo, los rendimientos disminuyen considerablemente con diinonas alquílicas.

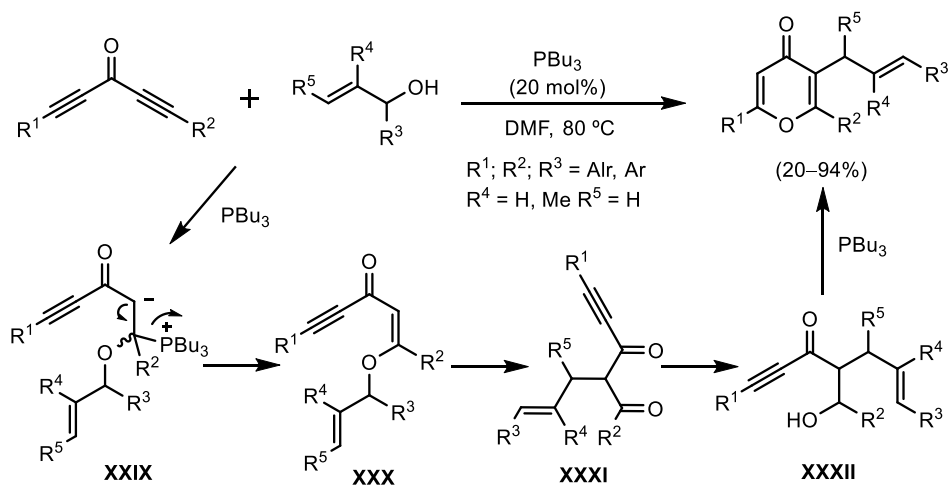
<sup>103</sup> Y.-F. Qiu, F. Yang, Z.-H. Qiu, M.-J. Zhong, L.-J. Wang, Y.-Y. Ye, B. Song, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12018–12028.

<sup>104</sup> Y.-L. Xu, Q.-H. Teng, W. Tong, H.-S. Wang, Y.-M. Pan, X.-L. Ma, *Molecules* **2017**, 22, 109–124.



Esquema 2.27

Más recientemente se ha publicado una reacción que utiliza diionas y alcoholes alílicos como nucleófilos para la preparación de 3-alil-4-pironas con buenos rendimientos. Se trata de un proceso tándem adición Michael / reagrupamiento tipo Claisen / ciclación intramolecular que está catalizado por una fosfina. La reacción tolera una gran variedad de grupos funcionales y se trata de una estrategia que presenta alta regioselectividad y economía atómica (Esquema 2.28).<sup>105</sup>



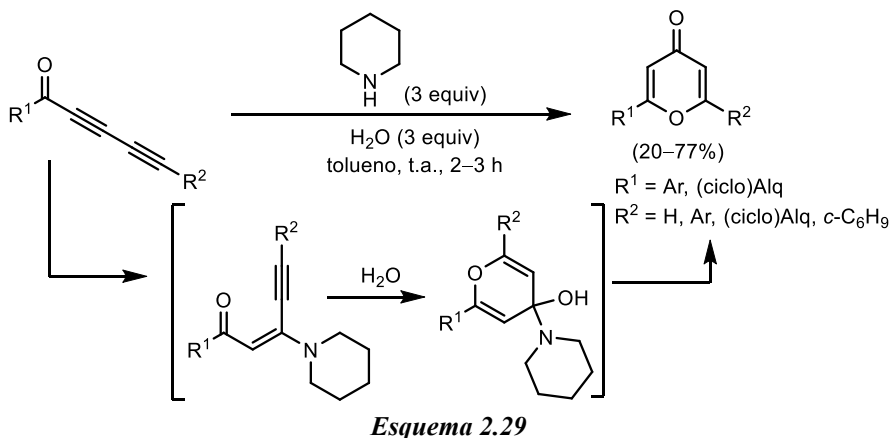
Esquema 2.28

La reacción se iniciaría con la adición del alcóxido alílico a la alquinona a la que se ha adicionado la fosfina para generar el intermedio **XXIX**. Tras la formación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **XXX**, y posterior reagrupamiento tipo Claisen, se generaría la especie **XXXI**, la cual evoluciona por enolización a **XXXII** y posterior ciclación intramolecular para formar la pirona deseada.

Muy recientemente se ha reportado que también es posible la síntesis de 4-pironas a partir de 1,3-diyonas, mediante la adición 1,4 inicial de piperidina al triple enlace, seguido de una ciclación 6-*endo* asistida por el nitrógeno y subsiguiente hidrólisis (Esquema 2.29).<sup>106</sup>

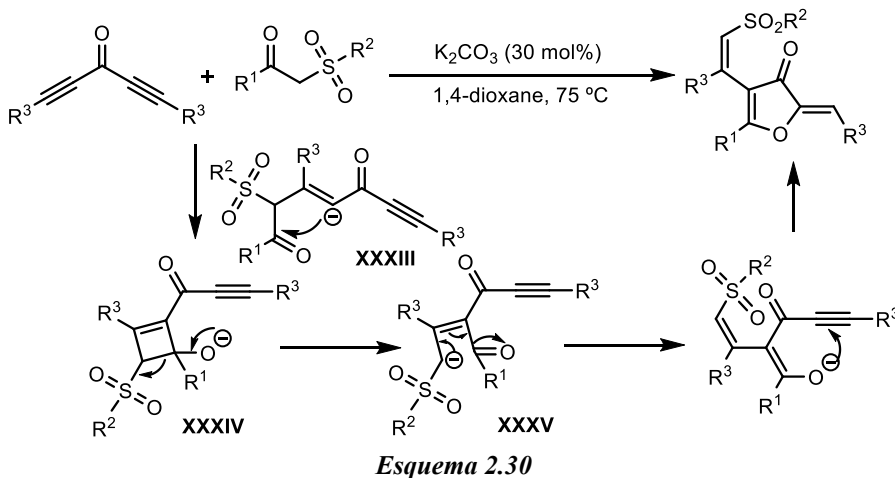
<sup>105</sup> Y-F. Ye, W.-W. Yang, J.-W. Zhang, J.-Y. Fu, J.-Y. Zhu, Y.-B. Wang, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 14476–14484.

<sup>106</sup> E. L. Perea, D. Lee, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7042–7046.



#### 2.1.4.2. Síntesis de furanonas

Pan y col. describieron la primera síntesis de 3(2H)-furanonas a partir de diinonas por reacción con  $\beta$ -cetosulfonas en medio básico (Esquema 2.30).<sup>107</sup> La reacción se iniciaría por la adición Michael de la sulfona, generándose el intermedio **XXXIII**, el cual evolucionaría por una ciclación para dar la especie **XXXIV**. Debido a la tensión del anillo en este intermedio ciclobuténico, se produciría su apertura para generar el intermedio **XXXV**, el cual experimentaría una ciclación anti-Michael sobre el triple enlace formando la furanona final.

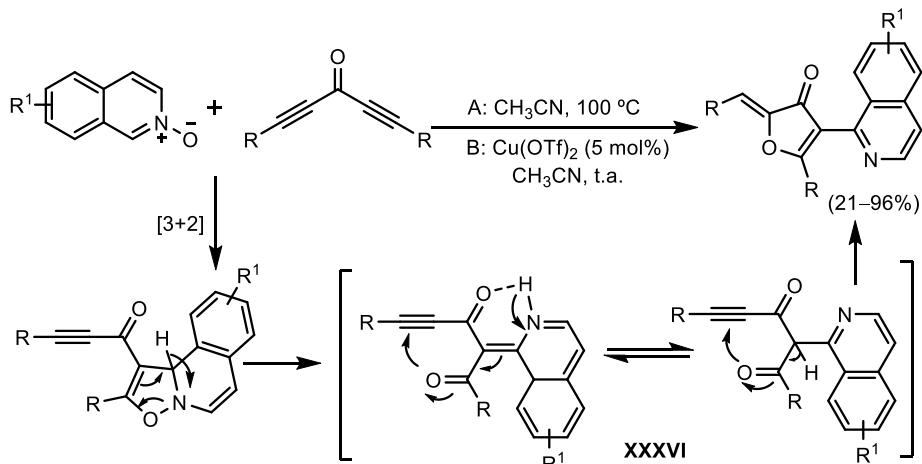


En este campo, más tarde se publicó la síntesis de 4-(iso)quinolin-3(2H)-furanonas a partir de *N*-óxidos de (iso)quinolina y diinonas (Esquema 2.31).<sup>108</sup> Tras la cicloadición [3+2] del *N*-óxido y la apertura del anillo de cinco miembros

<sup>107</sup> W. Tong, Q.-Y. Li, Y.-L. Xu, H.-S. Wang, Y.-Y. Chen, Y.-M. Pan, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4025–4035.

<sup>108</sup> X. Li, T. Wang, Z. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 696–701.

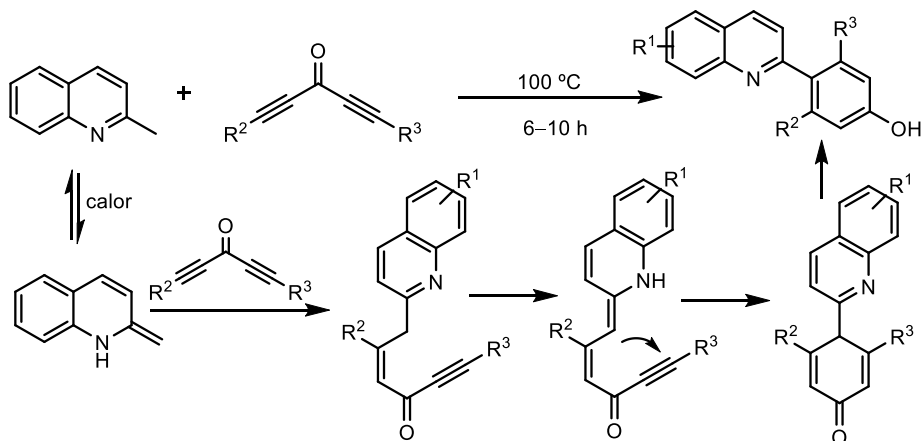
generado, se forma una dicetona intermedia **XXXVI** que sufre una ciclación 5-*exo-dig* para formar las correspondientes furanonas. Este protocolo acepta una gran variedad de sustituyentes sobre los alquinos y, además, la presencia de un catalizador de Cu(II) disminuye los tiempos de reacción mejorando los rendimientos en la mayoría de los casos, debido a que el metal promueve la ciclación intramolecular activando el triple enlace.



Esquema 2.31

#### 2.1.4.3. Síntesis de carbociclos

La reacción de 2-metilquinolinas y diinonas permite acceder a 2-aryl quinolinas en ausencia de metales de transición y disolventes (Esquema 2.32).<sup>109</sup>



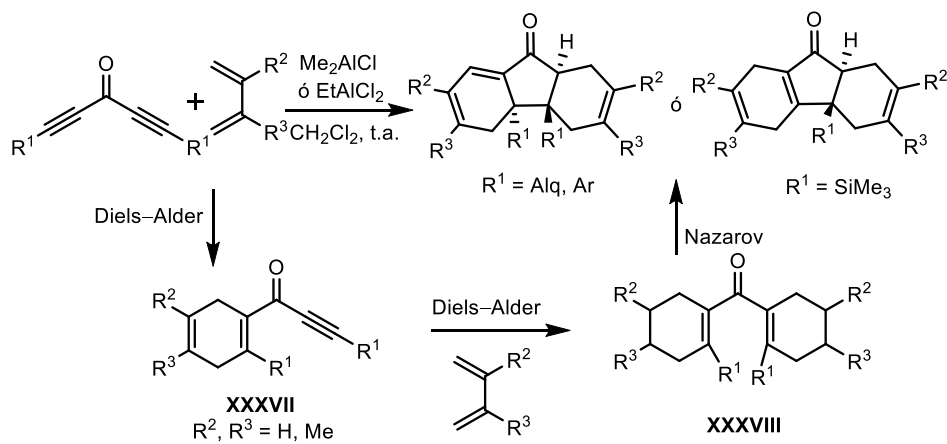
Esquema 2.32

<sup>109</sup> H.-Y. Zhao, F.-S. Wu, L. Yang, Y. Liang, X.-L. Cao, H.-S. Wang, Y.-M. Pan, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 4584–4587.

El tratamiento de estos sustratos a 100 °C da lugar a una familia de quinolinas funcionalizadas, mediante una anulación directa [5+1]. La reacción se inicia con la adición Michael de la enamina, en equilibrio con la metilquinolina, sobre uno de los triples enlaces seguida de una ciclación intramolecular y posterior aromatización.

Una estrategia para preparar derivados de terpenoides policíclicos con esqueleto carbocíclico [6-5-6] es emplear reacciones de ciclación tándem. En un ejemplo descrito por Chalifoux y col. los tres anillos se construyen en un solo paso de reacción a partir de diinonas, lo que permite acceder a compuestos funcionalizados de elevada complejidad, que pueden ser utilizados en modificaciones posteriores (Esquema 2.33).<sup>110</sup>

En primer lugar, se produce una reacción de Diels-Alder, formándose así la cetona monocíclica **XXXVII**. A continuación, tiene lugar una segunda reacción de Diels-Alder para generar la cetona bicíclica **XXXVIII**, que finalmente experimenta una ciclación Nazarov. Si la diinona está sustituida con un grupo trialquilsililo, se produce una eliminación regioselectiva de este grupo y el doble enlace que se genera queda en el ciclo que se forma en el último paso (Esquema 2.33).

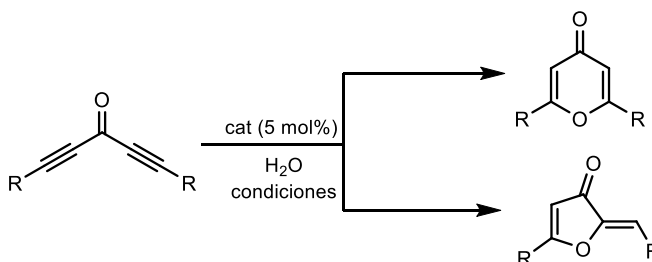


Esquema 2.33

<sup>110</sup> R. A. Carmichael, W. A. Chalifoux. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8781-8785.

## 2.2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta el procedimiento descrito en el capítulo anterior para la síntesis de diinonas, así como la experiencia de nuestro grupo en reacciones catalizadas por complejos de Au, en este segundo capítulo nos planteamos como objetivo la puesta a punto de una metodología para la síntesis divergente y selectiva de pironas y furanonas catalizada por complejos de oro a partir de diinonas. Nos propusimos poder controlar la regioselectividad de la ox ciclación para obtener selectivamente 4-pironas y 3(2*H*)-furanonas, estudiando la influencia del sistema catalítico, la naturaleza del sustrato y las condiciones de reacción (Esquema 2.34).



Esquema 2.34

## 2.3. PREPARACIÓN DE LAS DIINONAS 8

En este capítulo estudiaremos la reactividad de las diinonas simétricas **3**, sintetizadas anteriormente a partir del lactato de etilo (ver pag 50), y las diinonas asimétricas **8**, preparadas por oxidación de los correspondientes alcoholes bispropargílicos **7**, los cuales fueron obtenidos según un protocolo descrito en bibliografía.<sup>111</sup> Inicialmente se sintetizaron los alcoholes propargílicos **S1**, con rendimientos prácticamente cuantitativos, por reacción del correspondiente acetiluro de litio con formaldehído. Sin purificación adicional, su oxidación con MnO<sub>2</sub> permitió el aislamiento de los aldehídos con buenos rendimientos (70–90%). El último paso consistió en una nueva adición del correspondiente acetiluro de litio o de magnesio para incorporar el segundo alquino a la molécula. Se obtuvieron así los alcoholes bispropargílicos **7** con buenos rendimientos, no siendo necesaria su posterior purificación en la mayoría de los casos (Tabla 2.3.1).

<sup>111</sup>Y.-F. Qiu, F. Yang, Z.-H. Qiu, M.-J. Zhong, L.-J. Wang, Y.-Y. Ye, B. Song, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12018–12028.

**Tabla 2.3.1.** Síntesis de los alcoholes bispropargílicos **7**.<sup>a</sup>

Ent	R <sup>1</sup>	S1	R <sup>2</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	Ph	<b>S1a</b>	<i>n</i> -Bu	<b>7a</b>	(93)
2	Ph	<b>S1b</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>7b</b>	(89)
3	Ph	<b>S1c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7c</b>	86 (93)
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S1d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7d</b>	80 (95)
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S1e</b>	2,4(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>7e</b>	75 (87)
6	Ph	<b>S1f</b>	SiMe <sub>3</sub>	<b>7f</b>	(90)
7 <sup>c</sup>	Ph	<b>S1g</b>	H	<b>7g</b>	(92)

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 20 mmoles de acetiluro de litio y 20 mmoles de CH<sub>2</sub>O en el primer paso de reacción, y con 3 mmoles de aldehído y 3 mmoles de acetiluro de litio en la segunda adición. <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía en columna referido al aldehído intermedio; y rendimiento (entre paréntesis) de **7** en el crudo de reacción en aquellos casos que no fue necesaria su purificación. <sup>c</sup>Reacción llevada a cabo con 3.9 mmoles de bromuro de etinilmagnesio.

Se han preparado sustratos con un grupo fenilo como sustituyente de un triple enlace y grupos alquílicos lineales (entrada 1) o cíclicos (entrada 2), así como aromático (entrada 3), como sustituyentes del segundo alquino, con muy buenos rendimientos. También se han preparado alcoholes con dos restos aromáticos diferentes con grupos tanto electrón dadores como electrón atractores (entradas 4 y 5). Los alcoholes bispropargílicos **7f,g**, con un trimetilsililo o un hidrógeno como sustituyentes de un triple enlace, se obtuvieron con muy buenos rendimientos sin necesidad de purificación posterior (entradas 6 y 7).

La síntesis de las diinonas asimétricas **8** se llevó a cabo por oxidación de los alcoholes bispropargílicos **7** con MnO<sub>2</sub> o el reactivo de Dess-Martin. La oxidación tuvo lugar de forma eficiente para todos los sustratos ensayados. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente (Tabla 2.3.2.).

**Tabla 2.3.2.** Síntesis de las diinonas asimétricas **8**.<sup>a</sup>

Ent	7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>7a</b>	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>8a</b>	94
2	<b>7b</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>8b</b>	87
3	<b>7c</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8c</b>	84
4	<b>7d</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8d</b>	80
5	<b>7e</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>8e</b>	74
6	<b>7f</b>	Ph	SiMe <sub>3</sub>	<b>8f</b>	81
7 <sup>c</sup>	<b>7g</b>	Ph	H	<b>8g</b>	77

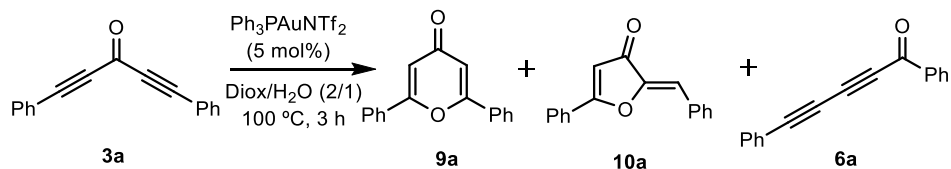
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 2 mmoles de **7** y 30 mmoles de MnO<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras columna cromatográfica referido al alcohol bispropargílico **7**. <sup>c</sup>Reacción llevada a cabo con 1.5 equiv del reactivo de Dess-Martin durante 3 horas a temperatura ambiente.

## 2.4. REACCIONES DE HIDRATACIÓN-CICLACIÓN DE LAS DIINONAS **3** CATALIZADAS POR Au(I)

### 2.4.1. Resultados preliminares

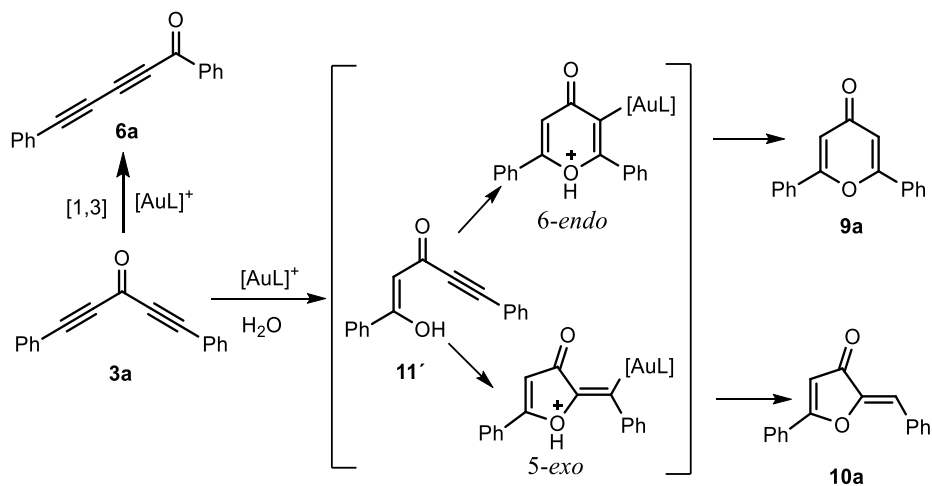
Una vez preparadas las diinonas **3** con la metodología descrita en el Capítulo 1, se inició el estudio de su reactividad en presencia de agua como nucleófilo y un catalizador metálico, con el objetivo de evaluar la reacción de hidratación y posible ciclación posterior, teniendo en cuenta lo descrito en los antecedentes de este capítulo. Se podría plantear que primero tendría lugar una hidratación de uno de los triples enlaces de la diinona modelo de partida **3a**, de forma análoga a la descrita en bibliografía, seguida de una ciclación por ataque del grupo hidroxilo al otro alquino, que podría estar favorecida por el catalizador metálico, para dar lugar a la correspondiente 4-pirona **9a**.

Sin embargo, el tratamiento de la 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ona (**3a**) con cantidades catalíticas de Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en una mezcla dioxano/agua a 100 °C durante 3 horas, dio como resultado una mezcla 1/2.2/2.8 de tres productos diferentes, **9a/10a/6a** que se muestran en el Esquema 2.35.



Esquema 2.35

Los compuestos obtenidos fueron la 4-pirona **9a**, derivada de una oxidación *6-endo*, y la 3(2H)-furanona **10a**, que inicialmente pensamos que podría proceder de una oxidación *5-exo*, ambos productos procedentes del mismo intermedio **11'**, derivado de una primera adición Michael de una molécula de agua (Esquema 2.36). Además, en el  $^1\text{H}$  RMN del crudo de la reacción se observó la presencia de la diinona conjugada **6a**, proveniente de una transposición competitiva de la diinona de partida **3a**, proceso también catalizado por complejos de Au.<sup>66</sup>



Considerando los resultados preliminares obtenidos se decidió estudiar más detalladamente esta reacción buscando la síntesis selectiva de pironas y furanonas, atendiendo al posible efecto de diferentes catalizadores sobre la selectividad de la reacción. Además, se intentó minimizar, en la medida de lo posible, la formación de la diinona conjugada **6a**, ya que se trata de una reacción lateral competitiva que se produce antes del ataque del  $\text{H}_2\text{O}$  al alquino.

#### 2.4.2. Optimización del proceso

Para la optimización de la oxidación de las diinonas **3** se eligió como sustrato modelo la diinona **3a** con grupos fenilo como sustituyente de los triples

enlaces, en presencia de H<sub>2</sub>O y utilizando un disolvente miscible con el agua, tal como el dioxano. A continuación, se muestran los resultados obtenidos con diferentes catalizadores (Tabla 2.4.1).

**Tabla 2.4.1.** Efecto del catalizador sobre la hidratación-ciclación de **3a**.<sup>a</sup>

Ent	Catalizador	T (°C)	t (h)	Conv (%) <sup>b</sup>	Productos <sup>b</sup>	( <b>9a/10a</b> ) <sup>b</sup>
1	–	100	6	0	–	–
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	100	6	0	–	–
3	PdCl <sub>2</sub>	100	6	0	–	–
4	PtCl <sub>4</sub>	100	6	0	–	–
5	Bi(OTf) <sub>3</sub>	100	6	0	–	–
6	Cu(OTf) <sub>2</sub>	100	6	0	–	–
7	Hg(OTf) <sub>2</sub>	100	6	0	–	–
8	NaAuCl <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	t.a.	16	0	–	–
9	NaAuCl <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	100	8	62	<b>9a</b> (35) + <b>6a</b> (8)	>20:1

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,2 mmol de diinona **3a**, catalizador (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL) a la temperatura y tiempo especificados. <sup>b</sup>Determinados por análisis del espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. El rendimiento de los productos se determinó usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Inicialmente se comprobó que en ausencia de catalizador no tenía lugar ninguna reacción (entrada 1). Seguidamente, se ensayaron diferentes ácidos de Lewis a temperatura ambiente y a 100 °C. Sin embargo, no se observó conversión alguna, recuperándose en todos los casos el sustrato de partida (entradas 2–7). Por su parte, el complejo de oro NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O no fue capaz de promover la ciclación a temperatura ambiente (entrada 8), pero cuando se llevó a cabo la reacción a 100 °C se obtuvo una cantidad significativa de la 4-pirona **9a**, junto con una pequeña cantidad de la diinona conjugada **6a**, aunque sin la presencia la furanona **10a** (entrada 9). En vista a los resultados obtenidos, donde únicamente un complejo de Au tiene una actividad significativa en la hidratación/ciclación de **3a**, centramos la atención en evaluar la reactividad del sustrato en presencia de diferentes catalizadores de Au.

**Tabla 2.4.2.** Reacción de **3a** con H<sub>2</sub>O en presencia de diferentes catalizadores de Au.<sup>a</sup>

Ent	Catalizador	t (h)	Conv (%) <sup>b</sup>	Productos <sup>b</sup>	( <b>9a/10a</b> ) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	24	51	<b>6a</b> (48)	–
2 <sup>d</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	3	100	<b>9a</b> (13)+ <b>10a</b> (29)+ <b>6a</b> (36)	1/2.2
3 <sup>e</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	3	100	<b>9a</b> (17)+ <b>10a</b> (56)+ <b>6a</b> (13)	1/3.3
4 <sup>f</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	3	100	<b>9a</b> (11)+ <b>10a</b> (64)+ <b>6a</b> (7)	1/6
5	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	5	37	<b>9a</b> (1)+ <b>10a</b> (30)	1/20
6	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf	5	100	<b>9a</b> (7)+ <b>10a</b> (71)+ <b>6a</b> (5)	1/9.6
7	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	5	100	<b>9a</b> (8)+ <b>10a</b> (65)+ <b>6a</b> (7)	1/8.4
8	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	5	100	<b>9a</b> (4)+ <b>10a</b> (78)	1/19
9 <sup>g</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	6	83	<b>9a</b> (8)+ <b>10a</b> (53)+ <b>6a</b> (10)	1/6.6
10 <sup>h</sup>	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	6	100	<b>9a</b> (5)+ <b>10a</b> (75)	1/15
11	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	5	100	<b>9a</b> (13)+ <b>10a</b> (62)	1/4.8
12	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	5	100	<b>9a</b> (11)+ <b>10a</b> (69)	1/6.6
13	AgSbF <sub>6</sub>	8	31	<b>9a</b> (12)+ <b>10a</b> (18)	1/1.6
14	AgNTf <sub>2</sub>	8	28	<b>9a</b> (9)+ <b>10a</b> (14)	1/1.5
15	(ArO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	5	15	<b>9a</b> (7)+ <b>10a</b> (6)	1.1/1
16	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	5	100	<b>9a</b> (30)+ <b>10a</b> (52)	1/1.7
17	SPhosAuNTf <sub>2</sub>	3	100	<b>9a</b> (56)+ <b>10a</b> (29)	2/1
18	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	5	100	<b>9a</b> (60)+ <b>10a</b> (25)	2.4/1
19 <sup>c</sup>	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	16	100	<b>9a</b> (20)+ <b>10a</b> (9)+ <b>6a</b> (50)	2.2/1
20	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	3	100	<b>9a</b> (67)+ <b>10a</b> (11)	6/1
21 <sup>c</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub>	16	100	<b>9a</b> (22)+ <b>10a</b> (8)+ <b>6a</b> (53)	3/1
22	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1	100	<b>9a</b> (73)+ <b>10a</b> (8)	9/1
23	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	5	100	<b>9a</b> (58)+ <b>10a</b> (26)	2.3/1
24	IMesAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	5	100	<b>9a</b> (64)+ <b>10a</b> (21)	3/1

<sup>a</sup>Condiciones: diinona **3a** (0.2 mmol), cat (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL) a la T y t especificados.

<sup>b</sup>Determinados por análisis del espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. Los Rtos de los productos fueron calculados utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>c</sup>Reacciones llevadas a cabo a t.a. <sup>d</sup>Se añade una dis de **3a** y H<sub>2</sub>O a una dis del cat en dioxano y la mezcla se calienta a 100 °C. <sup>e</sup>Se añade una dis de **3a** y H<sub>2</sub>O a una dis del cat en dioxano y se sumerge la mezcla en un baño a 100 °C. <sup>f</sup>H<sub>2</sub>O se añade a la dis del cat en dioxano (1 mL) y se sumerge en un baño a 100 °C, después se añade una dis de **3a** en dioxano (1 mL). <sup>g</sup>Se utilizan 0.1 mL de H<sub>2</sub>O. <sup>h</sup>Se usa acetona como co-disolvente y la mezcla se calienta a 80 °C.

Cuando la reacción se llevó a cabo con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  a temperatura ambiente solo se obtuvo la diinona conjugada **6a** (entrada 1). Sin embargo, a 100 °C se formó una mezcla de la pirona **9a**, la furanona **10a** y **6a**. En este caso, la 3(2*H*)-furanona **10a** se obtuvo en mayor proporción que la pirona **9a** (entrada 2). Para intentar minimizar la formación competitiva de **6a**, decidimos cambiar el orden de adición de los reactivos (entradas 2–4). Afortunadamente, encontramos que la cantidad de **6a** disminuía considerablemente añadiendo **3a** sobre una disolución que contiene el catalizador en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  calentada previamente a 100 °C en un baño de aceite (entrada 4 vs 3 vs 2). Además, con este protocolo experimental la selectividad hacia la formación de **10a** aumentaba hasta 6/1 (entrada 4). Buscando aún una mayor selectividad hacia **10a**, decidimos investigar el efecto del contranión del complejo catiónico de Au, controlado por la sal de plata adicionada al medio (entradas 5–8). Y así, cuando se utilizó el sistema catalítico  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  se obtuvo la furanona **10a** con un rendimiento del 78% y con una proporción **10a/9a** de 19/1, y además sin presencia de **6a** (entrada 8). El empleo de  $\text{AgOTf}$  y  $\text{AgNTf}_2$  en lugar de  $\text{AgSbF}_6$  no supuso una mejora en la selectividad (entradas 6 y 7), y no se consiguió conversión completa cuando se utilizó  $\text{AgBF}_4$  (entrada 5). En este punto, se evaluó el efecto de la cantidad de agua sobre la regioselectividad de la reacción. Añadiendo 0.1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  en lugar de 1 mL no hubo conversión completa, formándose además un 10% de **6a** y con disminución de la selectividad hacia la furanona (entrada 9). El uso de acetona como co-disolvente, en presencia del sistema catalítico  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$ , dio lugar a resultados comparables al ensayo llevado a cabo con una mezcla dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (entrada 10 vs 8). Cambiando el ligando  $\text{Ph}_3\text{P}$  en el complejo de oro a  $(t\text{-Bu})_3\text{P}$  la selectividad hacia **10a** fue ligeramente inferior (entrada 11 vs 4). El papel beneficioso del  $\text{AgSbF}_6$  para la obtención de la 3(2*H*)-furanona fue corroborado de nuevo al obtenerse una ratio **10a/9a** mayor con el sistema catalítico  $(t\text{-Bu})_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  que con el ensayo anterior (entrada 12 vs 11). A pesar de la necesidad de la sal de plata para la síntesis de la furanona **10a**, se demostró que el oro es crucial, ya que la utilización exclusiva de una sal de plata no es capaz de promover totalmente la reacción tras 16 horas (entradas 13 y 14). Cuando se utilizó un fosfito como ligando la conversión del sustrato de partida fue de tan solo el 15% (entrada 15).

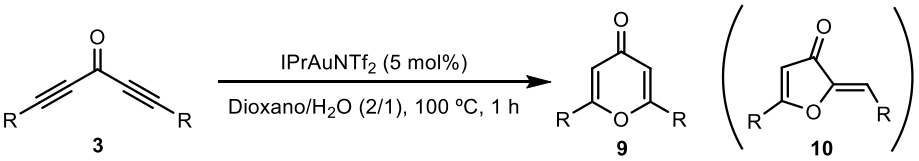
En este punto, centramos nuestra atención en complejos de Au con ligandos electrónicamente más ricos. El uso de ligandos como SPhos, JohnPhos o XPhos dio lugar a una inversión de la selectividad de la oxidación, obteniéndose en todos los casos la 4-pirona **9a** como producto mayoritario (entradas 17–20). La mejor selectividad hacia la pirona se observó con complejos de Au que poseían

ligandos tipo carbeno, resultando el IPrAuNTf<sub>2</sub> el catalizador óptimo para la síntesis de **9a** (entrada 22). Sin embargo, cuando este catalizador se emplea a temperatura ambiente, la diinona conjugada **6a** resultó el producto mayoritario (entrada 21). Como era de esperar en base a los resultados anteriores, la presencia de una sal de plata implicó un incremento en la formación competitiva de la furanona **10a** (entradas 23 y 24).

### 2.4.3. Síntesis de las 4-pironas **9**

Una vez establecidas las mejores condiciones para la formación selectiva de los dos productos derivados de la ox ciclación de diinonas, decidimos estudiar el alcance de esta reacción, en primer lugar, para la síntesis de las 4-pironas **9** (Tabla 2.4.5.).

**Tabla 2.4.5.** Síntesis de las 4-pironas **9**.<sup>a</sup>



Ent	Diinona	R	9/10 <sup>b</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	<b>3a</b>	Ph	9/1	<b>9a</b>	73
2	<b>3b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10/1	<b>9b</b>	81
3	<b>3c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12/1	<b>9c</b>	83
4	<b>3d</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>20:1	<b>9d</b>	78
5 <sup>d</sup>	<b>3f</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10/1	<b>9f</b>	79
6	<b>3k</b>	3-Th <sup>e</sup>	5/1	<b>9k</b>	70
7	<b>3m</b>	<i>n</i> -Bu	>20:1	<b>9m</b>	81
8	<b>3n</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	>20:1	<b>9n</b>	80
9	<b>3ñ</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	>20:1	<b>9ñ</b>	86
10	<b>3o</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>f</sup>	>20:1	<b>9o</b>	67
11	<b>3p</b>	C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	>20:1	<b>9p</b>	74
12	<b>3z</b>	CH <sub>2</sub> O(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	>20:1	<b>9z</b>	65
13	<b>3χ</b>	CH <sub>2</sub> O[3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	>20:1	<b>9χ</b>	70

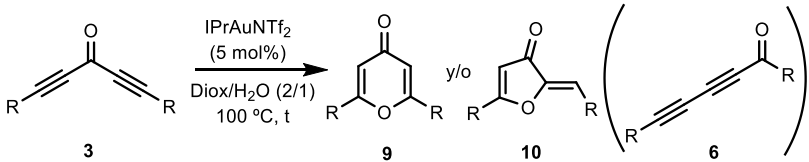
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la diinona **3** (0.5 mmol), IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL).

<sup>b</sup>Ratio determinada por análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción. <sup>c</sup>Rendimiento del producto aislado referido a la correspondiente diinona **3**. <sup>d</sup>10 mol% del catalizador. <sup>e</sup>3-Tienilo. <sup>f</sup>Ciclohexen-1-ilo.

Y así, se hicieron reaccionar las diinonas **3** con IPrAuNTf<sub>2</sub> en una mezcla dioxano/H<sub>2</sub>O a 100 °C. La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos en la reacción de hidratación/ciclación para una selección de diinonas simétricas **3**. Sustratos con sustituyentes aromáticos sobre los triples enlaces, con grupos tanto electron dadores como atractores, evolucionaron hacia las pironas **9a–f** con muy buenas selectividades (entradas 1–5). Cabe señalar que la ox ciclación de la diinona modelo **3a** tuvo lugar con una selectividad ligeramente inferior al resto de ejemplos con sustituyentes aromáticos. Por su parte, la pirona con grupos tienilo **9k** se preparará a partir de la correspondiente diinona **3k** aunque con selectividad **9/10** algo menor (entradas 6). Por el contrario, la reacción de diinonas con sustituyentes alquílicos, lineales y cíclicos, dio lugar a las correspondientes 4-pironas **9m–ñ** con muy buenos rendimientos y con una selectividad prácticamente total (entradas 7–9). Hay que destacar que esta reacción tolera la presencia de grupos alquenilo en el sustrato, lo que permitió obtener las pironas **9o,p** con buenos rendimientos y excelente selectividad (entradas 10 y 11). Finalmente, se extendió este proceso a las diinonas funcionalizadas **3z** y **3χ**, que evolucionaron hacia la formación selectiva de las correspondientes 4-pironas también con buenos rendimientos (entradas 12 y 13).

Como se puede observar en la tabla, esta ox ciclación tolera una amplia variedad de grupos funcionales, siendo el primer ejemplo descrito en bibliografía para la síntesis de 4-pironas con grupos alquenilo en su estructura. Sin embargo, el procedimiento puesto a punto también tiene algunas limitaciones que se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 2.4.6.** Limitaciones de la hidratación/ciclación de las diinonas **3**.<sup>a</sup>



Ent	Diinona	R	t (h)	Productos <sup>b</sup>	<b>9/10</b> <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	<b>3g</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	<b>9g</b> (40)+ <b>10g</b> (5)+ <b>6g</b> (20)	8/1
3	<b>3q</b>	C(Me) <sub>2</sub> OH	2	–	–
4	<b>3r</b>	Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	1	<b>3r</b>	–

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la diinona **3** (0.5 mmol), catalizador (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL) a 100 °C. <sup>b</sup>Rendimientos determinados por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>c</sup>Proporción de los isómeros determinada en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>d</sup>Reacción llevada a cabo con acetona como co-disolvente a 80 °C durante 16 h.

La diinona **3g**, con sustituyentes 3-fluorofenilo, no evolucionó selectivamente hasta **9g**, obteniéndose una mezcla de los dos heterociclos oxigenados en una proporción 8/1 (**9g/10g**), además de un 20% de la diinona conjugada **6g** (entrada 1). Esto puede ser debido a la baja solubilidad del sustrato en el disolvente de la reacción. Aunque la reacción se llevó a cabo utilizando acetona como co-disolvente a 80 °C durante 16 h, no se consiguió mejorar la selectividad del proceso. Cuando se empleó el sustrato **3q**, se generó una mezcla de productos que no pudieron ser aislados ni identificados. Por su parte, en el caso de la diinona **3r**, que posee grupos triisopropilsililo, se recuperó el sustrato de partida (entrada 3).

Una vez estudiado el alcance y limitaciones de la reacción, se decidió llevar a cabo una serie de ensayos comparativos entre nuestro método y dos de los procedimientos descritos en bibliografía para la síntesis de 4-pironas.<sup>35,36</sup> El primero de ellos utiliza PTSA en MeOH a 110 °C, mientras que el segundo se basa en el tratamiento de las diinonas con TfOH en H<sub>2</sub>O a 100 °C. Para ello, se eligieron las diinonas **3m,n,o**, con restos alquilo y alquenilo como sustituyentes del triple enlace.

**Tabla 2.4.7.** Comparación con los métodos descritos para la síntesis de las 4-pironas **9**<sup>a</sup>

<b>3</b>	<i>Método A</i>		<i>Método B</i>		<i>Nuestro método</i>	
	Conv (%)	Rto (%)	Conv (%) <sup>b</sup>	Rto (%)	Conv (%) <sup>b</sup>	Rto (%) <sup>c</sup>
<b>3m</b>	100 <sup>b</sup>	66 <sup>d</sup>	75	56 <sup>d</sup>	100	81
<b>3n</b>				57 <sup>e</sup>	100	80
<b>3o</b>		— <sup>f</sup>		— <sup>f</sup>	100	67

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la diinona **3** (0.2 mmol) bajo las condiciones de reacción establecidas para cada método. <sup>b</sup>Conversión determinada por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento de la pirona **9** con nuestro método utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>d</sup>Rendimientos para estos sustratos con los métodos descritos en nuestras manos utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>e</sup>Rendimientos para estos sustratos en los trabajos originales. <sup>f</sup>Descomposición del sustrato de partida **3**.

Como se puede observar en la tabla, los rendimientos de las pironas **9m** y **9n**, con grupos *n*-Bu y *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> como sustituyentes de los triples enlaces, respectivamente, fueron considerablemente mayores al utilizar nuestro método que con los protocolos descritos previamente en la bibliografía. Además, sólo es posible sintetizar la pirona **9o**, con restos alquenilo empleando nuestras

condiciones, el uso de PTSA en MeOH a 110 °C ó TfOH y H<sub>2</sub>O a 100 °C provocó la descomposición del sustrato de partida.

#### 2.4.4. Síntesis de las 3(2*H*)-furanonas **10**

Una vez evaluado el alcance y limitaciones para la síntesis de las 4-pironas **9** a partir de las diinonas **3**, se decidió explorar el alcance del proceso para acceder a sus isómeros, las 3(2*H*)-furanonas **10**. Usando las condiciones óptimas establecidas en la optimización del proceso (Tabla 2.4.2., entrada 10), se sintetizaron una familia de furanonas que se muestran en la tabla siguiente.

**Tabla 2.4.8.** Síntesis de las 3(2*H*)-furanonas **10**.<sup>a</sup>

Ent	Diinona	R	10/9 <sup>b</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	<b>3a</b>	Ph	18/1	<b>10a</b>	80
2	<b>3b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11/1	<b>10b</b>	77
3	<b>3c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>20:1	<b>10c</b>	81
4	<b>3d</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>20:1	<b>10d</b>	79
5 <sup>d</sup>	<b>3f</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10/1	<b>10f</b>	70
6	<b>3k</b>	3-Th <sup>e</sup>	18/1	<b>10k</b>	79
7	<b>3l</b>	2-Th <sup>f</sup>	18/1	<b>10l</b>	74
8 <sup>g</sup>	<b>3m</b>	<i>n</i> -Bu	1/1.5	<b>10m</b>	35
9 <sup>g</sup>	<b>3n</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	1/2.5	<b>10n</b>	26

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la diinona **3** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL). <sup>b</sup>Ratio determinada por análisis del <sup>1</sup>HRMN del crudo de la reacción. <sup>c</sup>Rendimiento del producto aislado referido a la correspondiente diinona **3**. <sup>d</sup>10 mol% del catalizador. <sup>e</sup>3-Tienilo. <sup>f</sup>2-Tienilo. <sup>g</sup>Tiempo de reacción: 8 h.

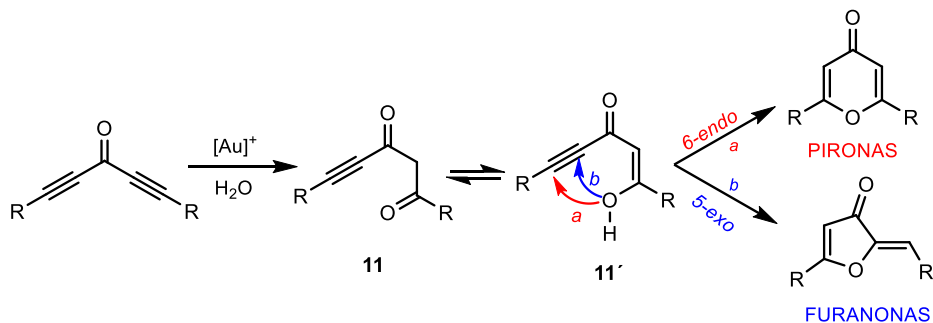
Y así, utilizando el sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> en dioxano/H<sub>2</sub>O a 100 °C durante 5 h se lograron preparar una serie de 3(2*H*)-furanonas **10** con grupos aromáticos, tanto electrón dadores como electrón atractores con buenos rendimientos (entradas 1–5). La reacción también funcionó con grupos heteroaromáticos, obteniéndose las furanonas **10k,l** con rendimientos superiores al 70% (entradas 6 y 7). En contraste con las diinonas que poseen grupos (hetero)aromáticos, la presencia de grupos alquílicos influye significativamente

en la regioselectividad del proceso.<sup>112</sup> Así, las diinonas **3m,n** dieron lugar a mezclas de los dos isómeros **9** y **10**, resultando mayoritarias las correspondientes pironas **9**, aunque se pudieron aislar las furanonas **10m,n** con rendimientos moderados (entradas 8 y 9).

Por otro lado, hay que señalar que a partir de la diinona **3g**, con sustituyentes 3-fluorofenilo, se obtuvo una mezcla 2/1 (**10g/9g**) y, aunque se realizó una reoptimización de los disolventes y el tiempo de reacción, no se consiguió mejorar la regioselectividad del proceso. Desgraciadamente, la oxidación de la diinona **3o**, sustituida con restos alqueno sobre los triples enlaces, dio lugar únicamente a la descomposición del sustrato de partida.

#### 2.4.5. Propuesta mecanística

A continuación, se va a proponer un posible mecanismo para la formación de los productos **9** y **10**. Como se ha comentado anteriormente, en un primer momento planteamos que primero tendría lugar la adición Michael de H<sub>2</sub>O a uno de los triples enlaces generando el intermedio **11'**, en equilibrio con su tautómero **11**. Este intermedio evolucionaría hacia la pirona **9** mediante una oxidación 6-*endo* o hacia la 3(2H)-furanona **10** por un cierre 5-*exo*, en función del sistema catalítico utilizado. Tras la etapa de protodesmetalación se liberarían los heterociclos oxigenados regenerándose el catalizador de Au(I) (Esquema 2.37).



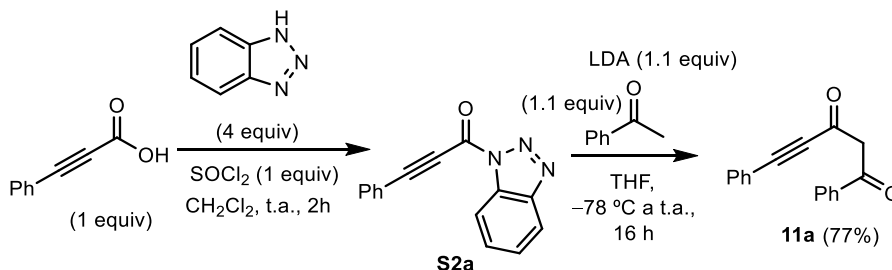
Esquema 2.37

Para corroborar esta propuesta, decidimos preparar la dicetona **11a** y someterla a las condiciones óptimas establecidas tanto para la síntesis regioselectiva de la 4-pirona **9a** como de la furanona **10a**.

<sup>112</sup> A. Mayooufi, J. Jacquemis, J. Petrignet, J. Thibonnet, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7439–7447.

### Preparación de la alquinildiona **11a**

La síntesis de la dicetona **11a** se llevó a cabo por reacción de la acetofenona con el derivado del benzotriazol **S2a** en medio básico.<sup>113</sup> Por su parte, el intermedio **S2a** se obtuvo a partir del ácido 3-fenilpropiónico y el benzotriazol en presencia de cloruro de tionilo (Esquema 2.38).<sup>114</sup>



Esquema 2.38

Una vez preparado el intermedio **11a** se evaluó su reactividad bajo catálisis de Au. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2.4.9.).

Tabla 2.4.9. Estudio de la reactividad de la dicetona **11a**.<sup>a</sup>

Ent	cat (5 mol%)	H <sub>2</sub> O	t (h)	Conv <sup>b</sup> (%)	<b>9a/10a</b> <sup>b</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	–	5	100	21/1
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	–	1	100	22/1
3	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	1 mL	5	100	7/1
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1 mL	1	100	7/1

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la dicetona **11a** (0.2 mmol) en dioxano (2 mL) en las condiciones especificadas. <sup>b</sup>Determinada por análisis del H-RMN del crudo de la reacción.

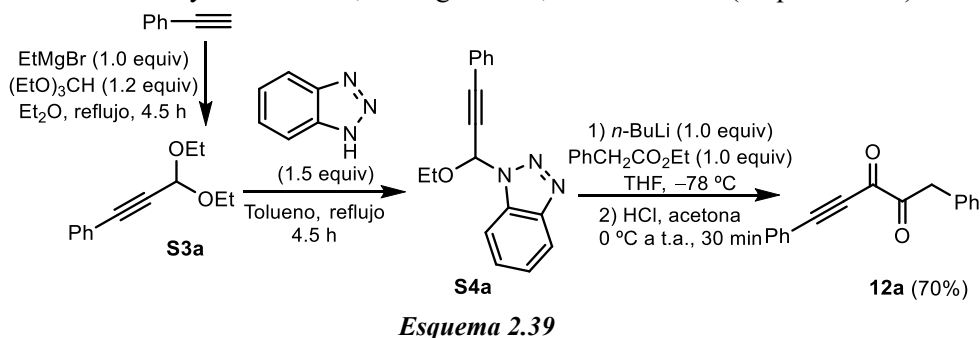
Como se puede observar en la tabla, al someter a la dicetona **11a** a las dos condiciones óptimas para la oxidación, tanto en ausencia como en presencia de H<sub>2</sub>O, se obtuvo selectivamente en todos los casos la 4-pirona **9a** (entradas 1–4). Sin embargo, no es totalmente despreciable la influencia de la presencia de H<sub>2</sub>O en el medio para la regioselectividad del proceso. Cuando se añade H<sub>2</sub>O al medio la selectividad hacia la formación de la pirona disminuye independientemente del

<sup>113</sup> A. R. Katritzky, N. K. Meher, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7792–7794.

<sup>114</sup> A. R. Katritzky, Y. Zhang, S. K. Singh, *Synthesis* **2003**, *18*, 2795–2798.

sistema catalítico utilizado (entrada 1 vs 3 y 2 vs 4). En este punto pensamos que la presencia de pequeñas cantidades de la furanona **10a** podría ser debida a la adición anti-Michael de H<sub>2</sub>O al intermedio **11a** y posterior ciclocondensación.

Por ello, decidimos preparar la 1,2-dicetona **12a** con el fin de corroborar si pudiera ser una especie intermedia en la reacción que da lugar a la furanona **10a**. Para sintetizar la dicetona **12a** primero se preparó **S3a** por reacción del fenilacetiluro de magnesio y el trietil ortoformiato.<sup>115</sup> La reacción del fenilacetato de etilo con el derivado litiado del benzotriazol **S4a**,<sup>116</sup> preparado a partir del intermedio **S3a** y benzotriazol, dio lugar a la 1,2-dicetona **12a** (Esquema 2.39).<sup>117</sup>



Una vez preparada la dicetona **12a** se estudió su reactividad en presencia de los complejos catiónicos de oro(I): IPrAuNTf<sub>2</sub> y el generado a partir de Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.4.10.

**Tabla 2.4.10.** Estudio de la reactividad de la dicetona **12a**.<sup>a</sup>

Ent	cat (5 mol%)	H <sub>2</sub> O	t (h)	Conv <sup>b</sup> (%)	<b>10a/9a</b> <sup>b</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	–	5	100	>20/1
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	–	1	100	>20/1
3	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	1 mL	5	100	>20/1
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1 mL	1	100	>20/1

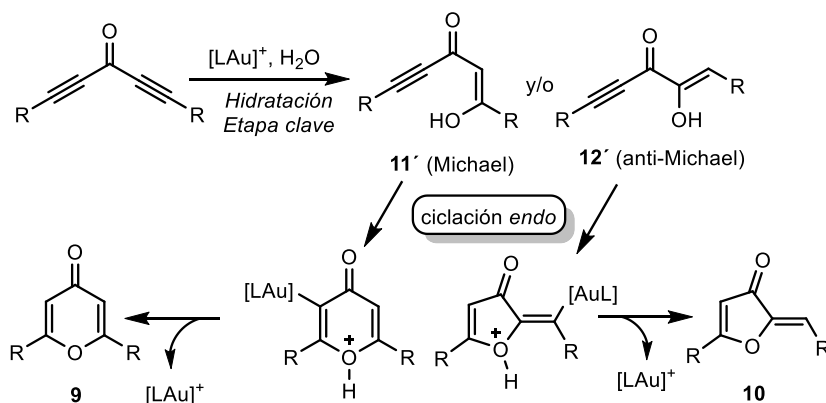
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la dicetona **12a** (0.2 mmol) en dioxano (2 mL) en las condiciones especificadas. <sup>b</sup>Determinada por análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción.

<sup>115</sup> J. H. Ahn, M. J. Joung, N. M. Yoon, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 488–492.

<sup>116</sup> A. R. Katritzky, J. Yao, M. Qi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8201–8204.

<sup>117</sup> Preparado a partir de una metodología previamente descrita. X. Kong, G. Zhang, S. Yang, X. Liu, X. Fang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2729–2734.

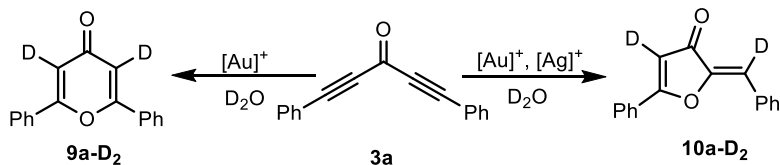
Como se puede observar en la tabla en todos los casos se obtuvo selectivamente la furanona **10a**, independientemente del sistema catalítico utilizado, así como de la presencia o ausencia de agua adicional en el medio. Estos resultados nos llevan a proponer que la 1,2-dicetona **12a** podría ser el intermedio clave en las reacciones que se obtiene la furanona **10a**. Y así, la nueva propuesta mecanística que explicaría la formación de los productos **9** y **10** viene representada en el Esquema 2.40.



**Esquema 2.40**

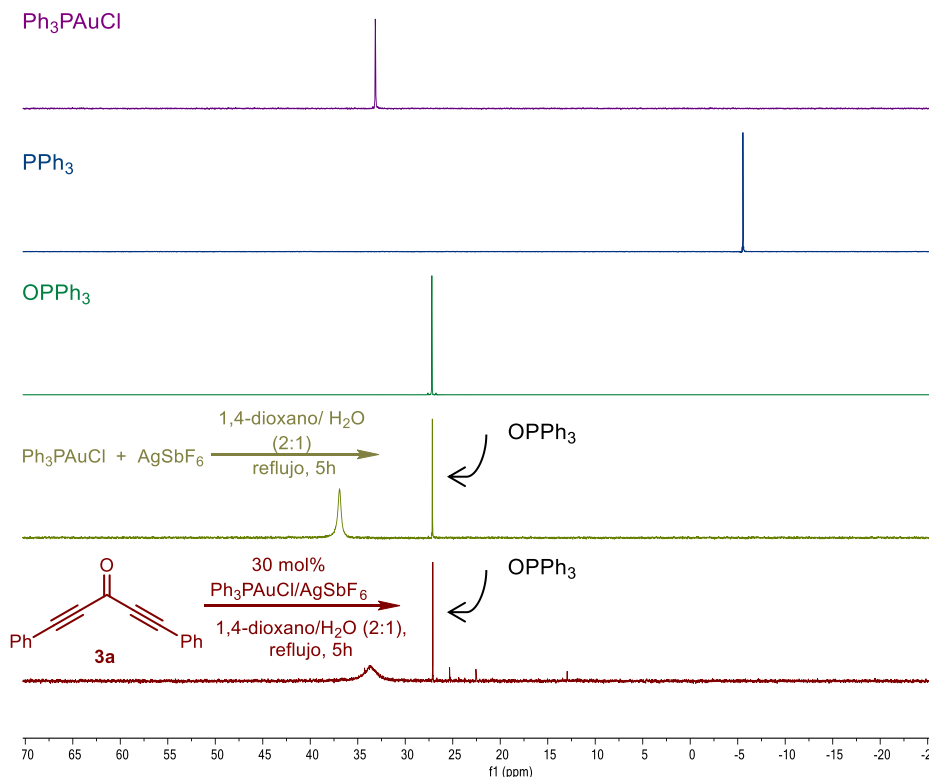
La reacción se iniciaría con la hidratación catalizada por Au(I) de uno de los triples enlaces de la diinona **3** dando lugar al intermedio **11'** o **12'**, dependiendo de si la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  es tipo Michael o anti-Michael. Esta hidratación del alquino sería la etapa determinante del control de la selectividad del proceso. Seguidamente tendría lugar una ox ciclación *endo* dando lugar a los correspondientes heterociclos oxigenados de seis o cinco miembros en función de la dicetona intermedia generada anteriormente. Finalmente, una protodesmetalación liberaría los productos **9** y **10**, recuperándose el catalizador. Por lo tanto, en base a las pruebas realizadas y mostradas en las Tablas 1.4.9. y 1.4.10., ahora proponemos que la regioselectividad del proceso viene determinada por la primera etapa de hidratación, en lugar de una ciclación 6-*endo* o 5-*exo* sobre el intermedio **11'**, mecanismo que habíamos planteado inicialmente.

En este punto, se llevaron a cabo ensayos con  $\text{D}_2\text{O}$  en lugar de  $\text{H}_2\text{O}$ . Como era de esperar, se obtuvieron los correspondientes productos deuterados **9a-D<sub>2</sub>** y **10a-D<sub>2</sub>** bajo las condiciones óptimas para cada ox ciclación con una deuteración en ambos casos, superior al 95% (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

Finalmente, decidimos evaluar el papel del catalizador en el transcurso de la reacción (Esquema 2.42).



Esquema 2.42

Hammond y col. habrían reportado que el complejo de oro catiónico  $\text{Ph}_3\text{PAuOTf}$  no es estable, lo que conlleva una desproporción en  $\text{Au}(0)$ ,  $\text{Au}(\text{III})$  y  $\text{OPPh}_3$ , que se acelera a altas temperaturas.<sup>118</sup> En base a estos antecedentes bibliográficos, pensamos que bajo nuestras condiciones de reacción utilizando el sistema catalítico  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  podría tener lugar la formación de clusters o nanopartículas de  $\text{Au}(0)$ . Este hecho podría explicar la diferente reactividad que

<sup>118</sup> M. Kumar, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113–3119.

conduce a las 3(2*H*)-furanonas **10**, mientras que el uso de un catalizador más estable, como el  $\text{IPrAuNTf}_2$ , favorecería la formación de las correspondientes pironas **9**. Y así, al calentar a 100 °C la mezcla  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1), se observó en el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN la presencia de cantidades considerables de  $\text{OPPh}_3$ , lo que podría sugerir la formación de especies de  $\text{Au}(0)$  (Esquema 2.42).

Sin embargo, y con posterioridad a nuestro trabajo, Stratakis y col. han demostrado que la reacción de diinonas y  $\text{H}_2\text{O}$  en dioxano a 100 °C en presencia de nanopartículas de  $\text{Au}(0)$  soportadas en  $\text{TiO}_2$  da lugar regioselectivamente a las correspondientes pironas, no observándose en ningún caso los isómeros heterocíclicos de cinco miembros (Esquema 2.43).<sup>119</sup>

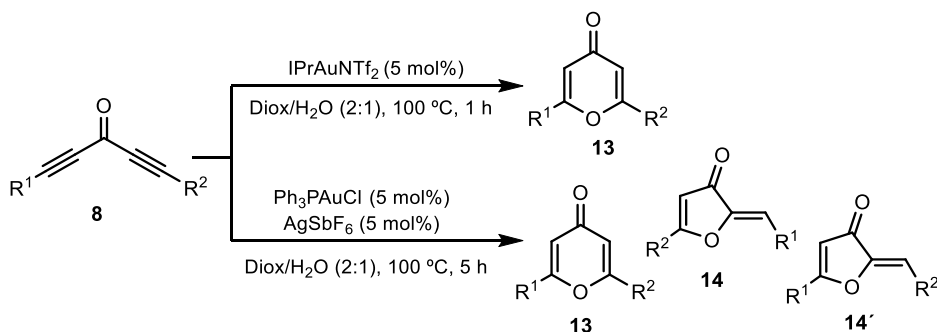


Esquema 2.43

## 2.5. REACCIONES DE HIDRATACIÓN-CICLACIÓN DE DIINONAS ASIMÉTRICAS CATALIZADAS POR $\text{Au}(\text{I})$

### 2.5.1. Objetivo

A continuación, decidimos estudiar el comportamiento de las diinonas **8**, las cuales poseen dos sustituyentes diferentes sobre los triples enlaces, bajo los dos tipos de condiciones empleadas para los sustratos **3** (Esquema 2.44).



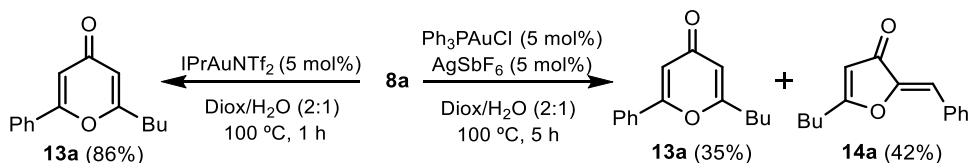
Esquema 2.44

<sup>119</sup> E. M. Zantioti-Chatzouda, V. Kotzabasaki, M. Stratakis, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 8525–8533.

En este apartado, se estudiará en detalle la influencia de los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> del sustrato de partida sobre la síntesis selectiva de las 4-pironas **13** y las 3(2H)-furanonas **14** y **14'**. En el caso de las furanonas, la obtención de uno u otro isómero dependerá, a priori, de cuál de los dos alquinos experimente la adición anti-Michael de agua inicial.

### 2.5.2. Alcance de la reacción

Cuando se hizo reaccionar la diinona **8a**, que posee grupos fenilo y butilo en los alquinos, en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub> se formó, como era de esperar, la pirona **13a** de forma selectiva y con un rendimiento del 86% (Esquema 2.46). Sin embargo, al utilizar el sistema catalítico que favorece la formación de las furanonas, se obtuvo una mezcla 1/1.25 de la pirona **13a** y de la 3(2H)-furanona **14a** (Esquema 2.45).



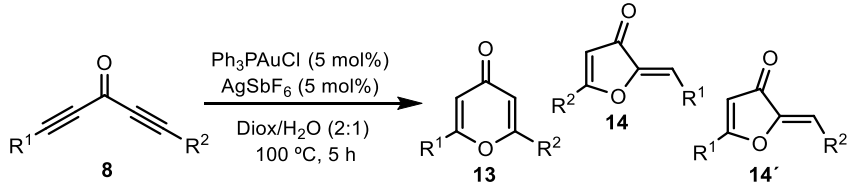
Esquema 2.45

Este resultado parece indicar que, con el sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, la hidratación inicial tiene lugar sobre los dos alquinos sin una preferencia clara, pero con regioquímica Michael sobre el triple enlace con el sustituyente alquílico para dar la pirona **13a** y con regioquímica anti-Michael sobre el alquino con el sustituyente fenilo para formar la furanona **14a**. Dado que la naturaleza del sustrato parece tener un gran efecto sobre la selectividad del proceso, a continuación nos centraremos en la oxidación de las diinonas **8**, catalizada por Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> para la síntesis de las furanonas **14** y **14'** prestando especial atención a los sustituyentes de los triples enlaces. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.5.1.

Inicialmente, las diinonas **8a,b** con grupos fenilo y (ciclo)alquilo sobre los alquinos, dieron lugar a una mezcla ~1/1 de las correspondientes pironas **13** y furanonas **14** (entradas 1 y 2). En ambos casos, el doble enlace externo al heterociclo de la furanona está sustituido con el anillo aromático, lo que parece indicar que para formar la furanona **14** la adición de H<sub>2</sub>O es anti-Michael sobre el triple enlace sustituido con el grupo fenilo. Cuando se emplearon las diinonas **8c,d**, que presentan los dos alquinos con grupos aromáticos, se obtuvieron las correspondientes furanonas de forma prácticamente selectiva (entradas 3 y 4). En estos casos, aunque se pueden formar los dos regioisómeros de la furanona (**14** y

14'), el producto mayoritario fue el que deriva de la adición anti-Michael de agua sobre el alquino sustituido con el grupo arilo electrónicamente más pobre. También se estudió la reactividad de la diinona **8e** con un alquino terminal en su estructura. Con este sustrato se formó selectivamente la 4-pirona **13e** independientemente del sistema catalítico empleado, lo que sugiere que la adición Michael de H<sub>2</sub>O al triple enlace terminal está mucho más favorecida (entradas 5 y 6). Por último, la diinona **8f**, con grupos trimetilsililo y fenilo como sustituyentes de sus triples enlaces, también dio lugar a la 4-pirona **13e** como único producto de la reacción (entrada 7).

**Tabla 2.5.1.** Oxaciclación de las diinonas **8** catalizada por Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>.<sup>a</sup>



Ent	Diinona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Productos <sup>b</sup>	13/14 + 14' <sup>b</sup>	14/14' <sup>b</sup>
1	<b>8a</b>	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>13a</b> (35) + <b>14a</b> (42)	1/1.25	1/0
2	<b>8b</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>13b</b> (37) + <b>14b</b> (35)	1/1.1	14/1
3	<b>8c</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14c</b> (71) <sup>c</sup>	1/20	3/1
4	<b>8d</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13d</b> (8) + <b>14d</b> (72) <sup>c</sup>	1/10	4/1
5	<b>8e</b>	Ph	H	<b>13e</b> (74)	>20/1	–
6 <sup>c</sup>	<b>8e</b>	Ph	H	<b>13e</b> (76)	>20/1	–
7	<b>8f</b>	Ph	TMS	<b>13e</b> (46)	>20/1	–

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con la diinona **8** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), H<sub>2</sub>O (1 mL) en dioxano (2 mL). <sup>b</sup>Determinada por análisis del H-RMN del crudo de la reacción. <sup>c</sup>Reacción llevada a cabo con IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%) durante 5 h. <sup>e</sup>El rendimiento determinado para **14c** y **14d** se refiere al rendimiento global de la mezcla de los dos regioisómeros **14** y **14'**.

Para determinar la estructura del isómero mayoritario de la furanona obtenida para los sustratos **8c,d** se llevaron a cabo experimentos bidimensionales, debido a que las señales de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de ambos productos son muy similares. Primero, se asociaron las señales de protón con sus respectivos carbonos mediante un experimento de HSQC, que correlaciona protón y carbono a un enlace (Figura 1). La presencia de un átomo de F en uno de los anillos facilitó la asignación de las señales aromáticas. Una vez determinadas las señales correspondientes al protón olefinico externo al heterociclo (H<sub>A</sub>), se buscó un pico

de cruce con algún carbono aromático para saber si el fenilo de ese doble enlace tenía un F o un grupo metoxi en su estructura.

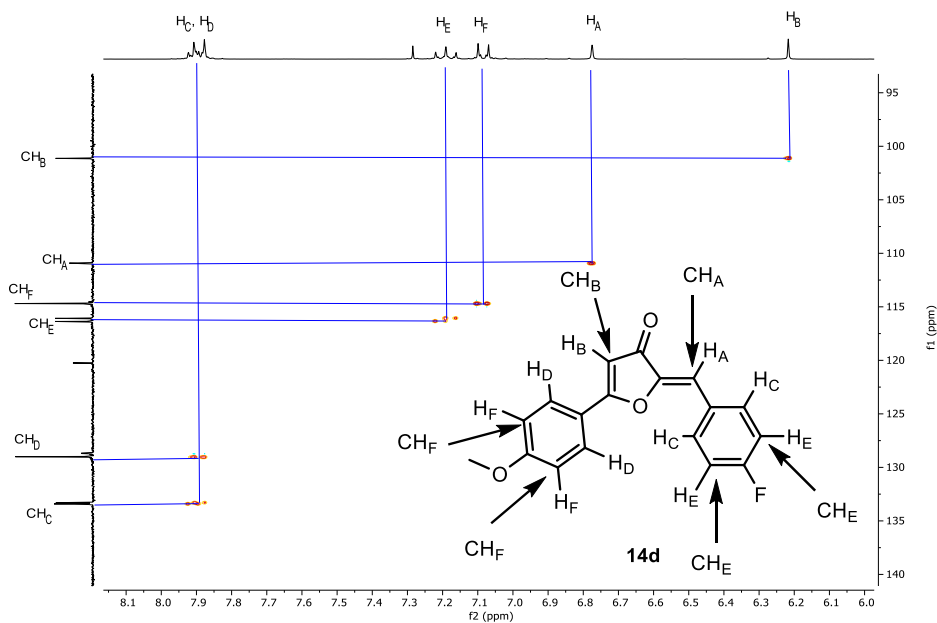


Figura 1

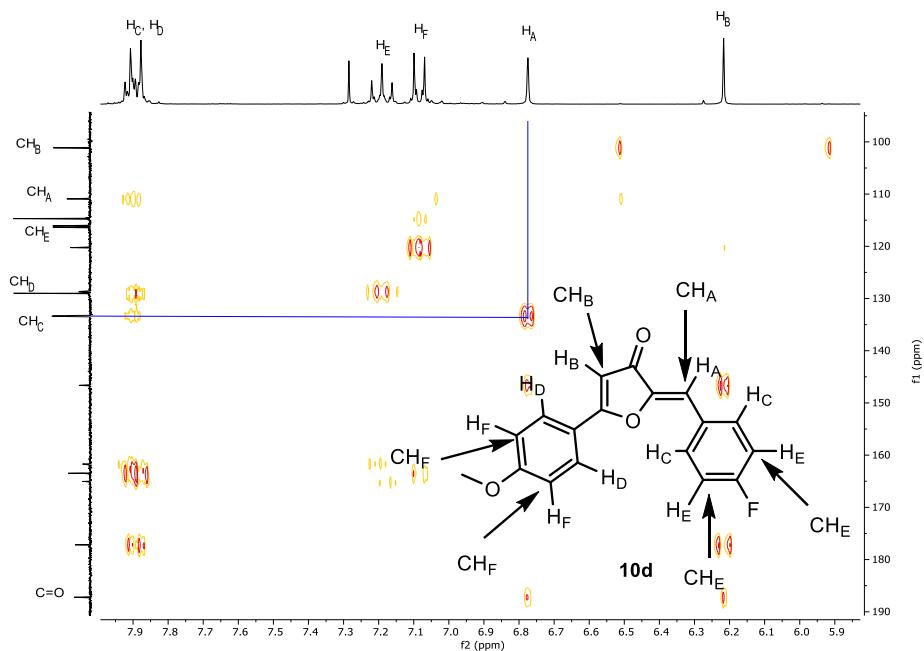


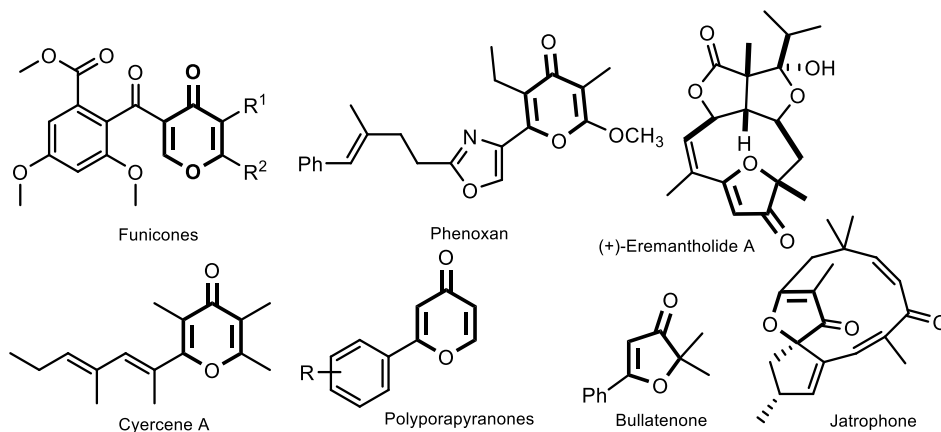
Figura 2

Mediante un experimento HMBC que correlaciona protón y carbono a varias distancias de enlace, se encontró un pico de cruce entre  $H_A$  y el carbono  $C_{HC}$  que forma parte del anillo aromático con un átomo de F (Figura 2). Por lo tanto, el isómero mayoritario obtenido es el **14**.

## 2.6. SÍNTESIS TOTAL DE LA *POLIPORAPIRANONA B*

### 2.6.1. Introducción

Las  $\gamma$ -pironas y 3(2*H*)-furanonas son heterociclos oxigenados presentes en un gran número de productos naturales y compuestos con actividad biológica.<sup>120</sup> Dentro de los compuestos que presentan una pirona en su estructura se encuentran las *funiconas*, así como el *fenoxan* y sus derivados, que presentan actividad contra el VIH. Además, este tipo de compuestos participan en la regeneración de tejidos y se ha comprobado que algunas *poliporapiranonas* tienen actividad anticancerígena. Por otro lado, las furanonas son parte estructural clave de compuestos biológicamente activos que presentan actividad anticancerígena o que se emplean como repelentes de insectos y protectores solares, como es el caso de la *bulatenona* (Esquema 2.46).



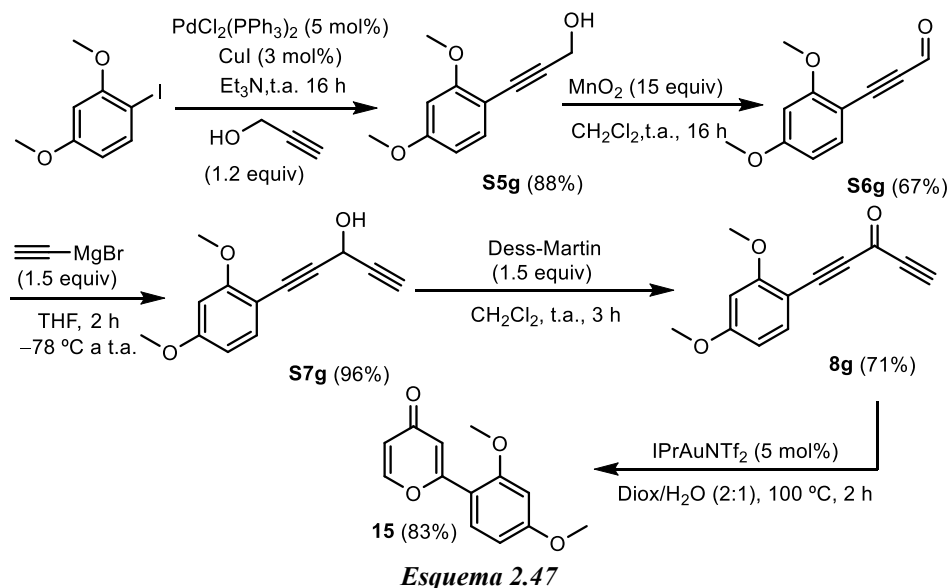
**Esquema 2.46**

<sup>120</sup> a) M. Ehrlich, T. Carell, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *1*, 77–83. b) Y. Ishibashi, S. Ohba, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2997–3000. c) J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6447–6448. d) V. Rukachaisirikul, S. Kannai, S. Klaiiklay, S. Phongpaichit, J. Sakayaroj, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 6981–6986. e) K.-I. Takao, H. Ochiai, T. Hashizuka, H. Koshimura, K.-I. Tadano, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1487–1490. f) Q. Han, D. F. Wiemer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7692–7697. g) J. McK. R. Woollard, N. B. Perry, R. T. Weavers, J. W. van Klink, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1313–1318.

### 2.6.2. Síntesis de la *Poliporapiranona B*

En este punto, nos propusimos poner a punto la primera síntesis total de la *poliporapiranona B*, empleando la reacción de ox ciclación de diinonas descrita en este capítulo como etapa clave de la secuencia sintética. En 2013, Rukachaisirikul y col. aislaron esta pirona a partir de *Poliporales* de hongos derivados de plastos marinos, tratándose de una pirona natural 2-sustituída poco común.<sup>121</sup>

Para la síntesis de la *poliporapiranona B* (**15**) se llevó a cabo una secuencia sintética de cinco pasos a partir del 2,4-dimetoxiyodobenceno, que es un reactivo comercial (Esquema 2.47). La síntesis total se inició con una reacción de Sonogashira de este yoduro con el alcohol propargílico para dar el intermedio **S5g**, que tras su oxidación con MnO<sub>2</sub> proporcionó el aldehído propargílico **S6g** sin necesidad de purificación por columna cromatográfica. La adición del bromuro de etinilmagnesio a **S6g** generó el alcohol bispropargílico **S7g** que, sin purificación adicional, fue tratado con el reactivo de Dess-Martin dando lugar a la diinona asimétrica **8g** tras su purificación por columna cromatográfica. La ox ciclación de **8g**, bajo las condiciones óptimas descritas previamente para la síntesis de las 4-pironas, permitió la obtención de la *poliporapiranona B* **15** con un rendimiento global del 40%.

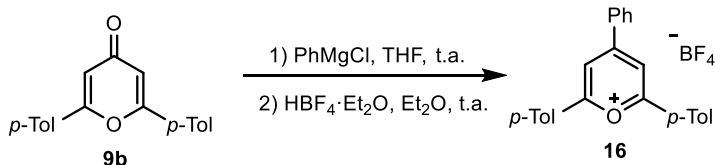


<sup>121</sup> V. Rukachaisirikul, S. Kannai, S. Klaikey, S. Phongpaichit, J. Sakayaroj, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6981–6986.

## 2.7. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS 4-PIRONAS **9** Y LAS 3(2*H*)-FURANONAS **10**

Como se ha comentado anteriormente, las 4-pironas y las 3(2*H*)-furanonas son heterociclos oxigenados con demostrada actividad biológica. Por ello, su derivatización también puede ser interesante de cara a la obtención de nuevos compuestos con potencial actividad. En este apartado, se van a comentar algunas aplicaciones de las pironas **9** y furanonas **10**, sintetizadas previamente por la reacción de hidratación/oxiciclación catalizada por Au(I) de las diinonas **3**.

Por ejemplo, es conocida la utilidad de las sales de pirilio como catalizadores fotorredox.<sup>122</sup> Dentro de este campo, los tintes orgánicos se han convertido en una interesante alternativa a los complejos de metales de transición por su bajo coste y elevados potenciales de oxidación. Por lo tanto, existe un gran interés por el desarrollo de catalizadores fotorredox orgánicos que puedan absorber a longitudes de onda más largas y así promover termodinámicamente procesos de oxidación-reducción. Debido a este interés, comprobamos que el tratamiento de la pirona **9b**, que presenta dos grupos *p*-tolilo, con un reactivo de Grignard como el cloruro de fenilmagnesio daba lugar, tras la adición posterior de HBF<sub>4</sub>, a la correspondiente sal de pirilio **16** con un rendimiento del 70% (Esquema 2.48).

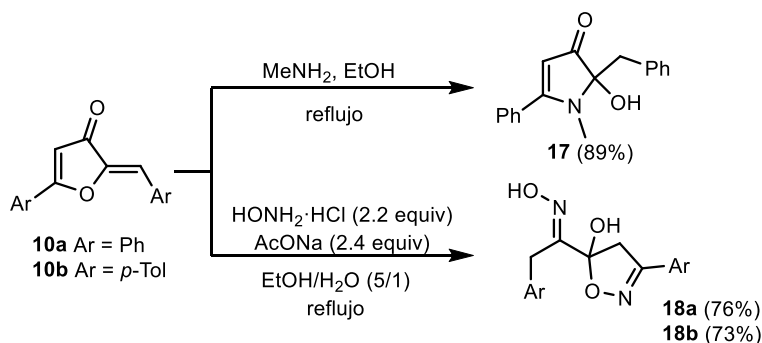


**Esquema 2.48**

Por otro lado, las furanonas **10a,b** pueden reaccionar con nucleófilos nitrogenados para formar *N*-heterociclos como la 5-hidroxi-2-pirrolin-4-ona **17** y los 4,5-dihidroisoxazoles funcionalizados **18**, con buenos rendimientos en ambos casos (Esquema 2.49).<sup>123</sup>

<sup>122</sup> E. Alfonso, F. S. Alfonso, A. B. Beeler, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2989–2992.

<sup>123</sup> a) B. Chantegrel, S. Gelin, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1215–1219. b) M. G. Marei, *J. Chem. Soc. Pak.* **1994**, *16*, 41–46.



Esquema 2.49

## 2.8. CONCLUSIONES

En este capítulo, hemos puesto a punto las condiciones óptimas para la síntesis regiodivergente de 4-pironas y 3(2H)-furanonas a partir de diinonas, preparadas, en el caso de ser simétricas, a partir del lactato de etilo. Modulando el ligando del catalizador de Au(I), la sal de plata y teniendo en cuenta el efecto del contranión, se pueden obtener selectivamente los dos heterociclos oxigenados mediante una reacción tándem que implica la hidratación inicial de uno de los alquinos seguida de una ox ciclación 6-*endo*. La hidratación inicial del alquino es la etapa clave del proceso y puede tener lugar de forma Michael o anti-Michael dependiendo del sistema catalítico utilizado. La ox ciclación de las correspondientes diinonas simétricas y asimétricas da lugar a una gran variedad de heterociclos oxigenados, intermedios clave en la síntesis de compuestos con propiedades farmacológicas y con potencial actividad biológica. Finalmente, se ha llevado a cabo la síntesis total de la *poliporapiranona B*, empleando como paso clave la reacción puesta a punto en este capítulo de ox ciclación catalizada por complejos de oro.

---

## **CAPÍTULO 3**

# **SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA de CICLOPENTENONAS MEDIANTE HIDROARILACIÓN / CICLACIÓN NAZAROV TÁNDEM CATALIZADA por COMPLEJOS de Au(I)**

### **3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

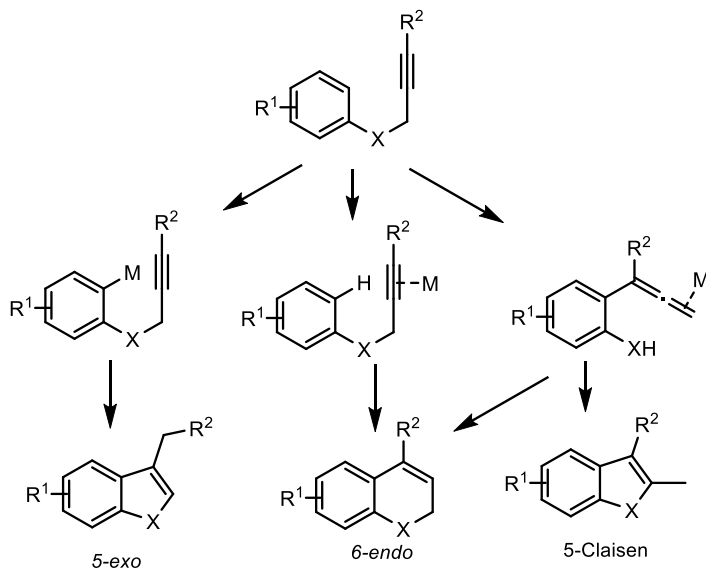
#### **3.1.1. Reacciones de hidroarilación de alquinos**

La hidroarilación de alquinos catalizada por metales de transición para la síntesis de alquenos se ha convertido en una alternativa eficiente a la reacción de Heck y otros procesos de acoplamiento cruzado para la formación de nuevos enlaces C–C y la síntesis de carbo- y heterociclos benzofusionados. Estas estrategias se caracterizan por su elevada economía atómica y su capacidad para promover ciclaciones intramoleculares sin necesidad de funcionalizar previamente el areno de partida. Formalmente, las reacciones de hidroarilación de alquinos consisten en la adición del areno al triple enlace, mediante la ruptura del enlace C–H del anillo y rehibridación de los orbitales sp del alquino a orbitales sp<sup>2</sup>.<sup>124</sup>

Existen diferentes tipos de reactividad dependiendo del tipo de interacción entre el metal y el triple enlace o el anillo aromático (Esquema 3.1). Y así, la metalación del areno seguida de la inserción del alquino da lugar a un cierre 5-*exo*. Si el metal se coordina al triple enlace, activándolo, tiene lugar una sustitución electrofílica mediante una ciclación 6-*endo*. Por último, la formación de un aleno como especie intermedia de la reacción mediante un reagrupamiento tipo Claisen puede dar lugar a los correspondientes carbo- o heterociclos de cinco o seis miembros.

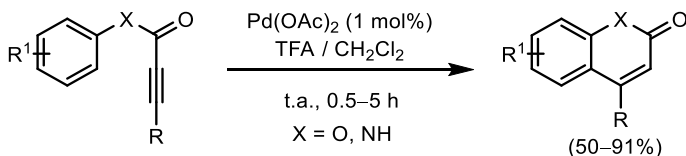
---

<sup>124</sup> a) M. Baldini, E. Emer, S. Tommasi, A. Umami-Ranchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527–3544. b) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2005**, 167–182. c) T. Ghosh, J. Chatterjee, S. Bhakta, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 7151–7187.



Esquema 3.1

Fujiwara y col. fueron pioneros en estos estudios y describieron la primera hidroarilación intramolecular de alquinos catalizada por Pd para la síntesis de cumarinas y quinolininas.<sup>125</sup> Esta metodología tolera una gran variedad de grupos funcionales, entre ellos, halógenos y aldehídos, obteniéndose los correspondientes heterociclos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

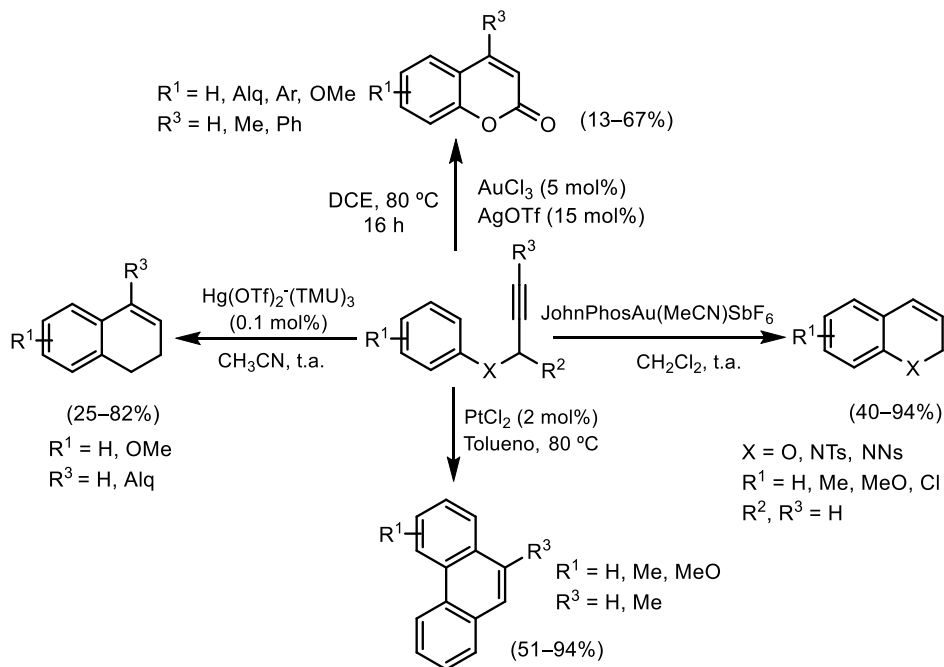
Años más tarde, se publicaron varios ejemplos de hidroarilación de alquinos catalizados por otros metales de transición. Y así, por ejemplo, el tratamiento de homopropargilarenos en presencia de cantidades catalíticas de Hg(II), da lugar a derivados de dihidronaftaleno.<sup>126</sup> También es posible acceder a las correspondientes cumarinas a partir de propiolatos en presencia de un catalizador de Au(III) y de una sal de plata.<sup>127</sup> Por su parte, la ciclación intramolecular de éteres propargílicos y propargil aminas con JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> forma los

<sup>125</sup> a) C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516–7522. b) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992–1995.

<sup>126</sup> M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563–4565.

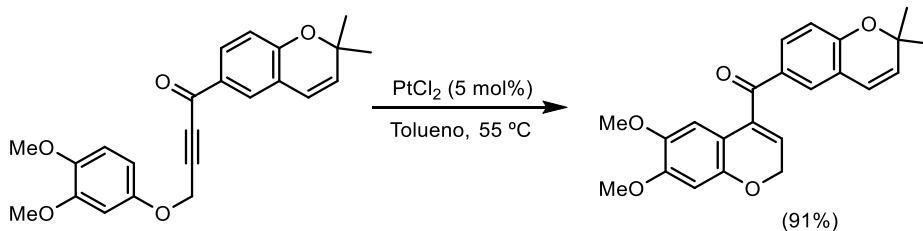
<sup>127</sup> a) Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669–3671. b) H. A. Wegner, S. Ahles, M. Neuburger, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 11310–11313.

correspondientes cromenos y dihidroquinolinas, respectivamente.<sup>128</sup> Derivados de bifenilo que contienen un alquino en su estructura pueden convertirse en fenantrenos sustituidos en presencia de  $\text{PtCl}_2$ , tras una ciclación 6-*endo* debida a la activación del alquino por el metal (Esquema 3.3).<sup>129</sup>



Esquema 3.3

A pesar de que existen numerosos ejemplos en bibliografía sobre la hidroarilación de alquinos terminales e internos con un grupo metilo o fenilo, la ciclación intramolecular en presencia de metales de transición de inonas ha sido mucho menos estudiada. En este campo, Sames y Pastine describieron en 2003 la primera hidroarilación de alquinoonas catalizada por Pt como etapa clave en la síntesis total de la *deguelina* (Esquema 3.4).<sup>130</sup>



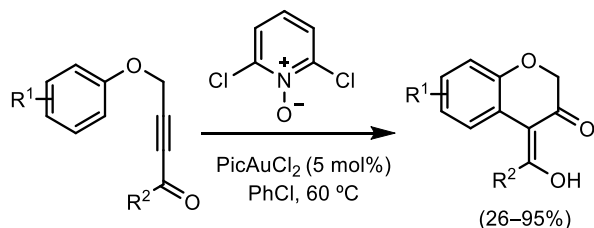
Esquema 3.4

<sup>128</sup> R. S. Menon, A. D. Findlay, A. C. Bissember, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901–8903.

<sup>129</sup> A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.

<sup>130</sup> S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053–4055.

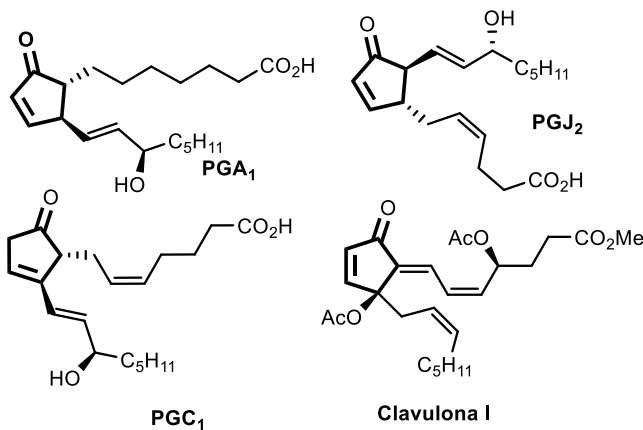
Más recientemente, se ha publicado la síntesis de cromanonas mediante una oxidación/ciclación de inonas en presencia de un *N*-óxido y un catalizador de Au(III), en condiciones suaves de reacción.<sup>131</sup> Esta estrategia tolera una gran variedad de grupos funcionales y las cromanonas finales forman parte de algunos compuestos con actividad biológica (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

### 3.1.2. Ciclaciones Nazarov asimétricas

Por otro lado, las ciclopentenonas son moléculas funcionalizadas con un elevado potencial para diferentes transformaciones encaminadas a la síntesis de moléculas biológicamente activas.<sup>132</sup> En este campo, las prostaglandinas son sustancias de carácter lipídico que afectan y actúan sobre el sistema nervioso, la sangre y el sistema reproductor.<sup>133</sup> Además, regulan diversas funciones como la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, la respuesta inflamatoria y la actividad del aparato digestivo (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

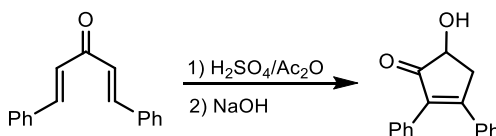
<sup>131</sup> J. Li, F. Yang, Y.-T. Ma, K. Ji, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2148–2153.

<sup>132</sup> D. J. Aitken, H. Eijsberg, A. Frongia, J. Olliver, P. P. Piras, *Synthesis* **2014**, *46*, 1–24.

<sup>133</sup> B. R. Lee, M. H. Paing, N. Sharma-Walia, *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 640374.

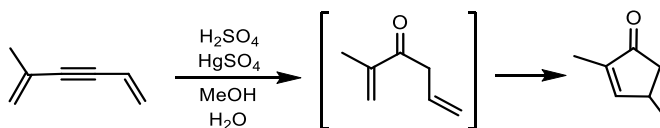
Por su parte, las clavulonas son otra familia de ciclopentenonas que se obtienen a partir de un tipo de coral y tienen efectos citotóxicos en células cancerígenas del cáncer oral, ya que reducen su crecimiento y propagación y pueden provocar la apoptosis de las células.<sup>134</sup>

En 1903, Vorländer y col. describieron la primera síntesis de una hidroxiketona cíclica a partir de la *trans*-dibencilidenoacetona en presencia de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y anhídrido acético (Esquema 3.7).<sup>135</sup>



Esquema 3.7

Años más tarde, Nazarov y col. estudiaron la ciclación de divinil acetilenos a ciclopentenonas en presencia de un ácido.<sup>136</sup> Los autores proponen que la alilvinil cetona intermedia formada puede evolucionar a la correspondiente 2-ciclopentenona al ser calentada en presencia de una mezcla de ácidos fosfórico y fórmico (Esquema 3.8).



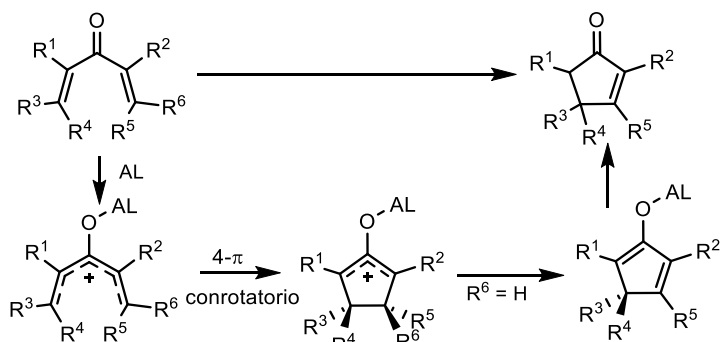
Esquema 3.8

Se ha establecido que la ciclación Nazarov es una reacción de cierre de anillo de dialquenilcetonas catalizada por un ácido prótico o de Lewis a través de un intermedio catiónico. La reacción comienza con la coordinación del ácido al grupo carbonilo del sustrato, seguido de una ciclación electrocíclica conrotatoria, generándose un catión oxalilo. Tras la pérdida de un protón de la posición  $\beta$ , se genera un enol o enolato estabilizado por el ácido que evoluciona a la ciclopentenona deseada por tautomerización (Esquema 3.9).

<sup>134</sup> A. N. Grechkin, *J. lipid mediators cell signal.* **1995**, *11*, 205–208.

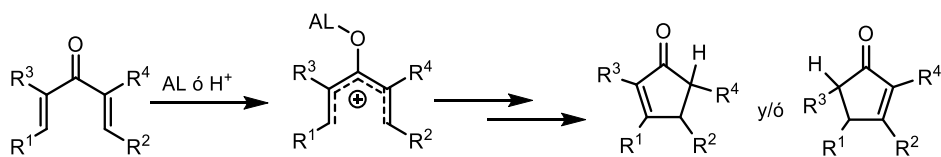
<sup>135</sup> D. Vorländer, G. Schroeter, *Ber.* **1903**, *36*, 1490–1497.

<sup>136</sup> a) I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S.* **1942**, 200–209. b) I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S.* **1944**, 65–70. c) I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Ser. khim.* **1946**, *18*, 529–540.



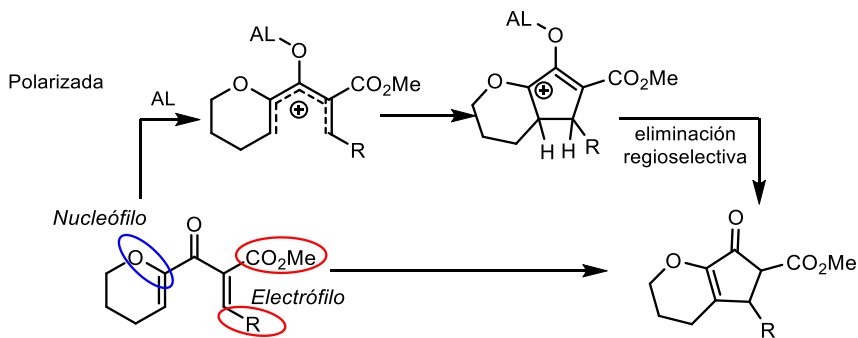
Esquema 3.9

La ciclización Nazarov de dialquenciletonas requiere generalmente ácidos próticos fuertes o cantidades estequiométricas de ácidos de Lewis. Además, la regioselectividad en el proceso de eliminación suele ser pobre, dando lugar a mezclas de isómeros (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

Es por ello que se ha hecho necesario el diseño de dialquenciletonas con una “parte nucleófila” y otra “electrófila” en la propia molécula, lo que se conoce como ciclización Nazarov “polarizada”. Esta estrategia permite la activación de dialquenciletonas en condiciones suaves de reacción con regiocontrol en la eliminación del protón lográndose así la síntesis regioselectiva de ciclopentenonas (Esquema 3.11).

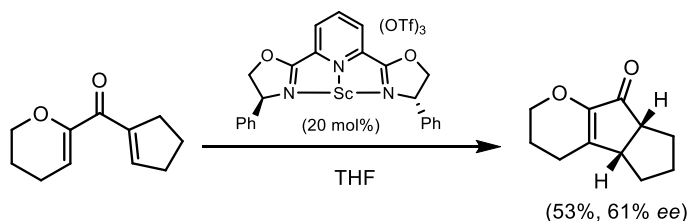


Esquema 3.11

A pesar de que existen numerosos ejemplos en bibliografía de ciclaciones Nazarov de divinilketonas, la síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas a partir de estos sustratos no quirales ha sido mucho menos estudiada. A continuación, se

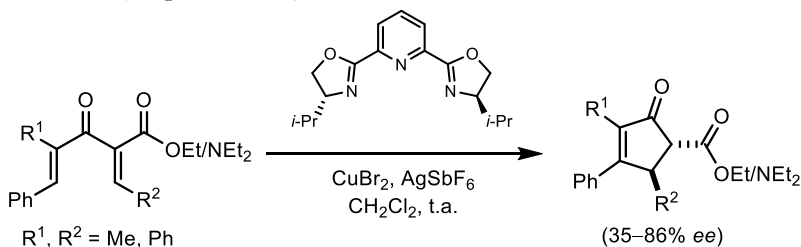
van a exponer los ejemplos más significativos de la preparación asimétrica de ciclopentenonas mediante la ciclación Nazarov.

En 2003 se publicaron los primeros ejemplos de la versión asimétrica de la ciclación Nazarov. Trauner y col. describieron la síntesis de ciclopentenonas a partir de 2-alcoxi-1,4-pentadienonas en presencia de un 20 mol% de un catalizador de Sc(III). Aunque el exceso enantiomérico obtenido fue moderado, se trata del primer ejemplo de ciclación Nazarov asimétrica catalizada por un ácido de Lewis quiral (Esquema 3.12).<sup>137</sup>



**Esquema 3.12**

A la par, Aggarwal y col. reportaron la síntesis de ciclopentenonas a partir de divinilcetonas activadas, con un grupo éster o amida en la posición  $\alpha$  al carbonilo y un fenilo en la posición  $\beta$  del otro doble enlace.<sup>138</sup> Esta síntesis enantioselectiva está catalizada por un complejo de cobre con un ligando de bisoxazolina quiral, obteniéndose los productos finales con buenos excesos enantioméricos (Esquema 3.13).



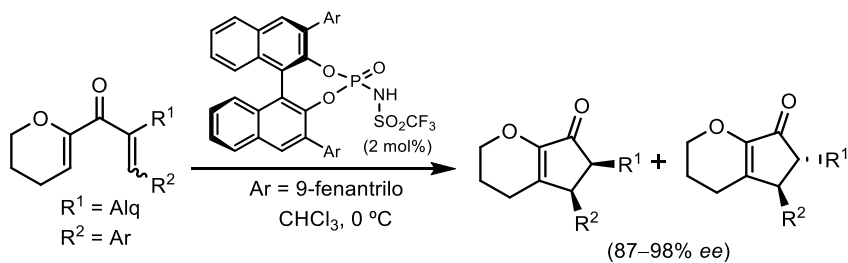
**Esquema 3.13**

En 2007, Rueping reportó la utilización de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores en la síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas.<sup>139</sup> Empleando diaquenilcetonas con una olefina electrónicamente rica (“Nazarov polarizada”), es posible acceder a los dos diastereoisómeros de las ciclopentenonas finales con elevadas enantioselectividades (Esquema 3.14).

<sup>137</sup> G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4931–4934.

<sup>138</sup> V. K. Aggarwal, A. J. Belfield, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5075–5078.

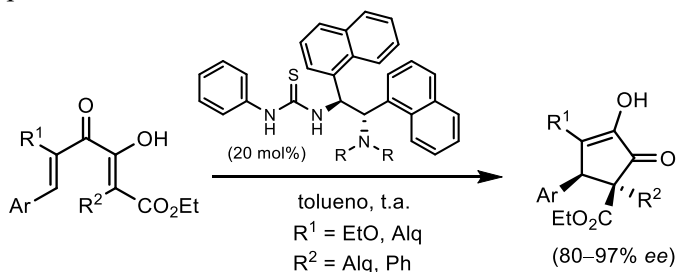
<sup>139</sup> M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchik, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097–2100.



**Esquema 3.14**

La relación de diastereoisómeros obtenida en esta reacción varía dependiendo de los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  (la proporción no es mayor de 9/1 en los ejemplos ensayados), siendo el isómero *cis* el producto mayoritario en todos los casos, excepto cuando la olefina forma parte de un ciclohexenilo, obteniéndose el producto *cis* diastereoselectivamente. Además, los excesos enantioméricos observados para los dos diastereoisómeros de cada ciclopentenona son similares y elevados, pero en algunos ejemplos el *ee* del isómero *cis* es ligeramente inferior al obtenido para el diastereoisómero *trans*.

Tius y col. describieron años más tarde el uso de un organocatalizador quiral derivado de la urea para la síntesis de  $\alpha$ -hidroxiciclopentenonas a partir de  $\alpha$ -cetoenonas (Esquema 3.15).<sup>140</sup> Esta estrategia se basa en la coordinación del organocatalizador al carbonilo y al grupo hidroxilo en  $\alpha$  del sustrato para promover la transformación. La formación de las ciclopentenonas es regio y diastereoselectiva debido a la naturaleza y posición de los sustituyentes en el reactivo de partida.

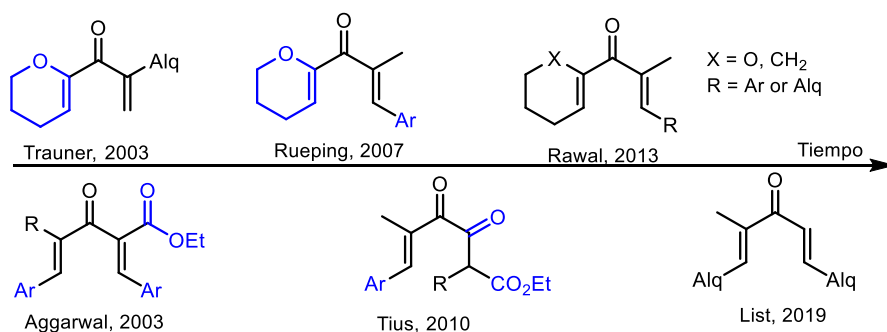


**Esquema 3.15**

Como se observa en los ejemplos anteriores, el diseño de las dialquenilcetonas de partida juega un papel determinante en la enantioselectividad del proceso, debido a la distancia espacial entre el grupo carbonilo coordinado al catalizador quiral y los nuevos estereocentros generados en el proceso. Es por ello que en estas transformaciones se suelen emplear divinil

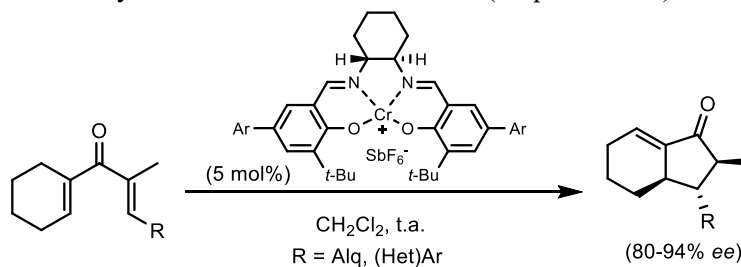
<sup>140</sup> A. K. Basak, N. Shimada, W. F. Bow, D. A. Vivic, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8266–8267.

cetonas polarizadas, que contienen un grupo electrón dador en una de las posiciones en  $\alpha$  y/o un grupo electrón atractor en la otra posición  $\alpha$ . También se emplean alternativamente sustratos con grupos funcionales capaces de estabilizar la carga positiva generada en el transcurso de la reacción. Todo ello, junto con la introducción de grupos aromáticos en la posición  $\beta$  del otro doble enlace no activado permite controlar la regioselectividad del proceso, evitándose la formación de isómeros (Esquema 3.16).



**Esquema 3.16**

Es importante mencionar que Rawal describió la ciclación Nazarov enantioselectiva de dienonas no polarizadas en presencia de complejos de Cr para la síntesis de hexahidroindenonas quirales con tres centros estereogénicos contiguos con muy buenas enantioselectividades (Esquema 3.17).<sup>141</sup>

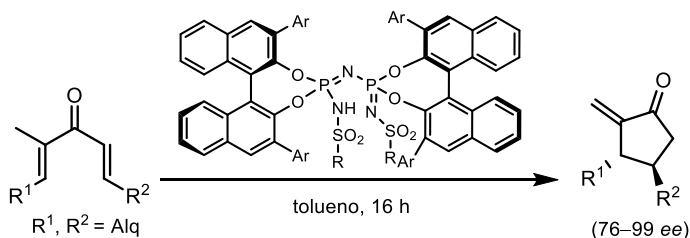


**Esquema 3.17**

Por último, en 2019 List y col. publicaron la primera ciclación Nazarov enantioselectiva de dialquenilcetonas acíclicas no activadas y con un único sustituyente alquílico en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, en una transformación catalizada por ácidos de Brønsted, obteniéndose de forma eficiente y regioselectiva las correspondientes ciclopentenonas con buenos excesos enantioméricos (Esquema 3.18).<sup>142</sup>

<sup>141</sup> G. E. Hutson, Y. E. Türkmen, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4988–4991.

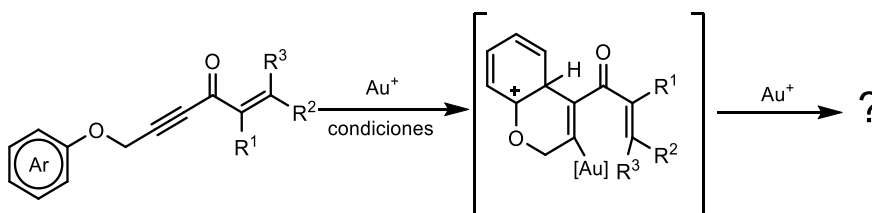
<sup>142</sup> J. O. Jennifer, L. Kennemur, C. K. De, C. Farès, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3414–3418.



Esquema 3.18

### 3.2. OBJETIVO

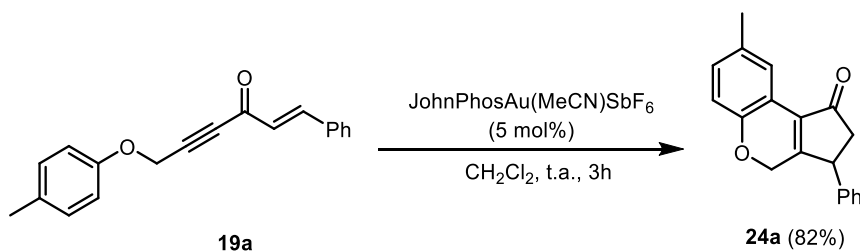
En el capítulo anterior se ha desarrollado una metodología para la síntesis regiodivergente de 4-pironas y 3(2*H*)-furanonas a partir de diinonas y H<sub>2</sub>O, en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I). En este punto, nos proponemos como objetivo el estudio de la reactividad de eninonas en reacciones catalizadas por oro. En lugar de añadir un nucleófilo externo, se van a estudiar nuevas ciclaciones intramoleculares de eninonas con diferentes funciones nucleofílicas en su estructura, tales como un grupo arilo en la posición propargílica. En base a los antecedentes bibliográficos, con estos sustratos podría tener lugar una hidroarilación intramolecular, tras la activación del alquino funcionalizado, lo que generaría una dialquenilcetona como intermedio que podría seguir evolucionando en presencia de un catalizador de Au(I) (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

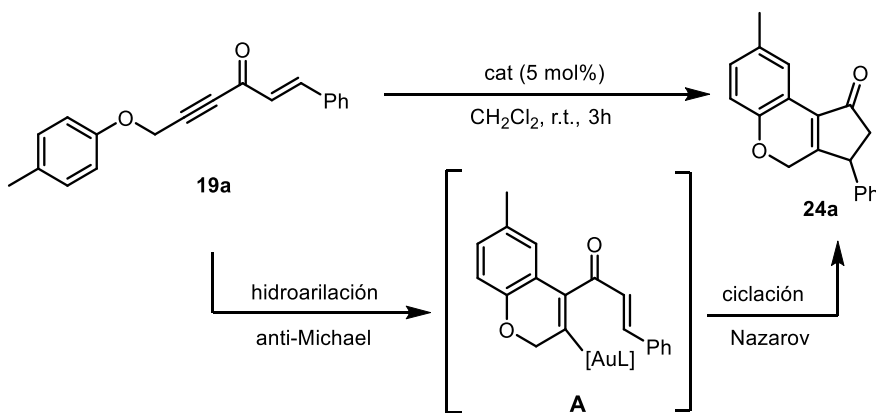
### 3.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Para comprobar nuestra hipótesis, se utilizó como sustrato modelo la eninona **19a**, que tiene un resto fenilo en la posición β de la olefina y un grupo *p*-tolilo como sustituyente del éter propargílico. Su reacción con JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> como catalizador, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, dio lugar a la formación de una ciclopenta[*c*]cromanona, **24a**, como único producto con un rendimiento del 82% (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

Es destacable que la ciclopentenona **24a** se forma como único regioisómero, con el doble enlace formando parte del anillo de cromeno, el cual se generaría tras una primera hidroarilación anti-Michael de la inona (Esquema 3.21). Y así, tras la adición anti-Michael del anillo de *p*-tolilo al triple enlace activado por el complejo metálico, podría generarse el intermedio **A**, que a su vez evolucionaría mediante una ciclación tipo Nazarov para dar la ciclopentenona **24a**. En este punto no se tendría claro si el complejo de oro seguiría formando parte del esqueleto de dialquenilcetona (**A**), o por el contrario experimentaría protodesmetalación. Teniendo en cuenta estos resultados preliminares, se decidió llevar a cabo un estudio sobre las condiciones de reacción para la hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19**, atendiendo al efecto de diferentes catalizadores sobre la selectividad y eficiencia del proceso. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.3.1.

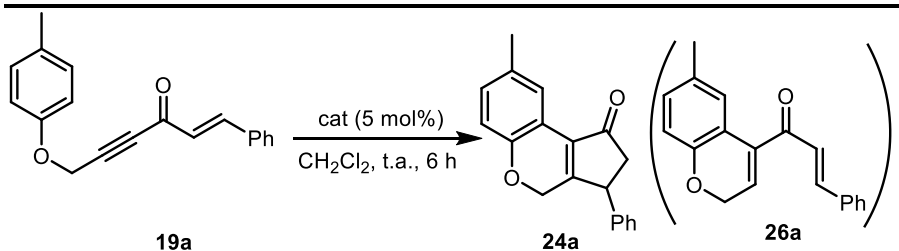


Esquema 3.21

Cuando se llevó a cabo la reacción con un ácido de Brønsted, tal como el PTSA, no hubo conversión alguna del sustrato de partida (entrada 1). Buscando las mejores condiciones para la reacción tándem hidroarilación/ciclación Nazarov, y teniendo en cuenta la experiencia del grupo en reacciones catalizadas por complejos de oro, decidimos ensayar esta transformación en presencia de

complejos de Au(I) con ligandos tipo carbeno, pero con IPrAuNTf<sub>2</sub> solo se observó descomposición de la eninona **19a** (entrada 2).

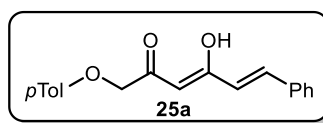
**Tabla 3.3.1.** Optimización del catalizador<sup>a</sup>



Ent	[Au] <sup>+</sup>	Conv (%) <sup>b</sup>	Productos <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	PTSA (20 mol%)	0	<b>19a</b>	-
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	94	-	-
3	IPrAuBF <sub>4</sub>	100	<b>24a</b> + <b>25a</b>	66
4	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	100	<b>24a</b> + <b>25a</b>	83
5	IPrAuCl/NaBARF	100	<b>24a</b> + <b>25a</b> + <b>26a</b>	56
6	IPrAuNTf <sub>2</sub> /TfOH (10 mol%)	100	<b>24a</b> + <b>25a</b>	50
7	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	100	<b>24a</b>	82
8	SPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	100	<b>24a</b> + <b>25a</b> + <b>26a</b>	81
9	MorDalPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	82	<b>19a</b> + <b>24a</b> + <b>25a</b>	68
10	XPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	100	<b>24a</b>	86
11	XPhosAuCl/AgOTf	100	<b>24a</b>	84
12	XPhosAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	100	<b>24a</b>	77
13	XPhosAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	100	<b>24a</b>	89
14	XPhosAuCl/AgBF <sub>4</sub>	100	<b>24a</b>	92
15	AgBF <sub>4</sub>	0	<b>19a</b>	-

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **19a** (0.2 mmol) y el catalizador (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 6 h. <sup>b</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento de **24a** determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> =

Bis(trifluorometanosulfonil)imida. JohnPhos = 2-(Di-*tert*butilfosfina)bifenilo. SPhos = 2-(Diciclohexilfosfina)-2'-6'-dimetoxibifenilo. MorDalPhos = Di-(1-adamantil)-2-morfolinifenilfosfina. XPhos = 2-Diciclohexilfosfina, 2',4',6'-trisisopropilbifenilo.



Cambiando el contranión de este catalizador, se obtuvo una mezcla de la ciclopentenona **24a** y del subproducto **25a** derivado de una hidratación competitiva del triple enlace (entrada 3). Se estudió el efecto del contranión en

este catalizador mediante la adición de diferentes sales de plata, pero no se lograron mejores resultados (entradas 4 y 5). La combinación de  $\text{IPrAuNTf}_2$  y  $\text{TfOH}$ , con idea de promover la ciclación Nazarov con un ácido de Brønsted, dio lugar a la ciclopenta[*c*]cromanona deseada con un rendimiento del 50%, junto con el subproducto **25a** (entrada 6).

Para intentar minimizar la formación de la dicetona **25a**, se decidió cambiar a complejos de Au(I) con ligandos tipo fosfina. El tratamiento de **19a** con  $\text{JohnPhosAu(MeCN)SbF}_6$  dio lugar a la formación selectiva de **24a** con un rendimiento del 82% (entrada 7). Se ensayaron otros catalizadores con diferentes fosfinas, tales como  $\text{SPhos}$  o  $\text{MorDalPhos}$  pero la selectividad del proceso fue peor (entradas 8 y 9). La reacción del sustrato **19a** en presencia de  $\text{XPhosAu(MeCN)SbF}_6$  dio un resultado similar al obtenido con el ligando  $\text{JohnPhos}$  (entrada 10 vs 7). En este punto, se decidió evaluar el efecto del contranión mediante la adición de diferentes sales de plata al catalizador  $\text{XPhosAuCl}$  (entradas 11–14). En todos los casos se obtuvo selectivamente la ciclopentenona **24a** con buenos rendimientos, sin la presencia de **25a** y **26a**. Por último, se comprobó que una sal de plata no es capaz de promover la reacción (entrada 15). En vista de los resultados obtenidos, se eligió el sistema catalítico  $\text{XPhosAuCl/AgBF}_4$  como el óptimo para esta transformación.

### 3.4. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA

En este capítulo, estudiaremos la reactividad de las eninonas **19–23** en presencia de complejos de Au(I). Para acceder a estos sustratos de partida, se utilizaron diferentes rutas sintéticas que se explican brevemente a continuación.

#### 3.4.1. Preparación de las eninonas **19a–ñ**

Las alquinonas **19a–ñ** se prepararon a partir cloruro de cinamoilo y el correspondiente éter propargílico **S8** mediante una reacción de Sonogashira.<sup>143</sup> Y así, los sustratos **19a–ñ** presentan un grupo fenilo como sustituyente del doble enlace, mientras que el resto arílico, que introducen los éteres propargílicos **S8**, puede estar funcionalizado con grupos aromáticos, alquílicos, grupos electrón dadores y electrón atractores. Las eninonas **19** se obtuvieron con buenos rendimientos tras su purificación por columna cromatográfica.

<sup>143</sup> M. M. D. Pramanik, R. Kant, N. Rastogi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5214–5220.

**Tabla 3.4.1.** Síntesis de las eninonas **19a–ñ**.<sup>a</sup>

Ent	<b>S8</b>	Ar	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>S8a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19a</b>	76
2	<b>S8b</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19b</b>	71
3	<b>S8c</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>19c</b>	60
4	<b>S8d</b>	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19d</b>	81
5	<b>S8e</b>	3- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19e</b>	70
6	<b>S8f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19f</b>	83
7	<b>S8g</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19g</b>	77
8	<b>S8h</b>	3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>19h</b>	61
9	<b>S8i</b>	2-MeO-4- <i>alil</i> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>19i</b>	75
10	<b>S8j</b>	4-PhOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19j</b>	73
11	<b>S8k</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19k</b>	62
12	<b>S8l</b>	2-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19l</b>	71
13	<b>S8m</b>	2-naftilo	<b>19m</b>	58
14	<b>S8n</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19n</b>	73
15	<b>S8ñ</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19ñ</b>	76

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 11 mmoles de éter propargílico **S8** y 10 mmoles de cloruro de cinamoilo. <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía en columna referido al cloruro de cinamoilo.

### 3.4.2. Preparación de las eninonas **19o–t**

La preparación de las eninonas **19o–t** se llevó a cabo mediante la adición del correspondiente acetiluro de magnesio, formado por tratamiento de los éteres propargílicos **S8** con EtMgCl, a diferentes amidas de Wienreb **S9**, sintetizadas previamente (ver parte experimental).

En cuanto al sustituyente del doble enlace se refiere (R<sup>1</sup>), se sintetizaron productos que presentan anillos aromáticos con sustituyentes electrón atractores (entradas 1–8) y electrón dadores (entradas 9–13). También se prepararon sustratos con grupos heteroaromáticos (entradas 14 y 15), alqueniilo (entradas 16

y 17) y (ciclo)alquílicos (entradas 18–22). Todas las eninonas se obtuvieron con buenos rendimientos.

**Tabla 3.4.2.** Síntesis de las eninonas **19o–t**.<sup>a</sup>

Ent	S8	Ar	S9	R <sup>1</sup>	19	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9a	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19o	81
2	S8g	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9a	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19p	67
3	S8d	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9a	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19q	79
4	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9b	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19r	75
5	S8f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9b	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19s	83
6	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9c	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19t	79
7	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9d	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19u	83
8	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9e	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19v	80
9	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19w	78
10	S8f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19x	83
11	S8g	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19y	74
12	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9g	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	19z	66
13	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9h	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19α	70
14	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9i	2-Th	19β	76
15	S8f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9i	2-Th	19χ	74
16	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9j	HC=CHPh	19δ	71
17	S8f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9j	HC=CHPh	19ε	73
18	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9k	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	19φ	77
19	S8f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9k	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	19γ	70
20	S8i	2-MeO-4-alil-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	S9k	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	19η	72
21	S8g	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9l	<i>i</i> -Pr	19ι	83
22	S8a	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S9m	CH <sub>2</sub> O(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	19φ	72

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 6 mmoles del éter propargílico **S8** y 5 mmoles de la amida de Weinreb **S9**

<sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía en columna referido a la correspondiente amida de Weinreb **S9**.

### 3.4.3. Preparación de las eninonas **19κ,λ** y **20**

Por último, se prepararon las eninonas **19κ,λ** y **20** mediante una ruta sintética de dos pasos.<sup>144</sup> Primero se hizo reaccionar el correspondiente acetiluro de magnesio, formado por adición de EtMgCl al éter propargílico **S8a**, con diferentes aldehídos α,β-insaturados para formar los alcoholes propargílicos **S10** que, tras su oxidación con MnO<sub>2</sub>, dieron lugar a las eninonas deseadas.

**Tabla 3.4.3.** Síntesis de las eninonas **19κ,λ** y **20**.<sup>a</sup>

Ent	S10	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	S10a	Me	H	<b>19κ</b>	81
2	S10b	H	H	<b>19λ</b>	84
3	S10c	Ph	Ph	<b>20a</b>	69
4	S10d	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20b</b>	60
5	S10e	Ph	Br	<b>20c</b>	73
6	S10f	Ph	Me	<b>20d</b>	77
7	S10g	Me	Me	<b>20e</b>	86

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 6 mmoles del éter propargílico **S8** y 5 mmoles del aldehído

<sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía en columna referido al correspondiente alcohol **S10**.

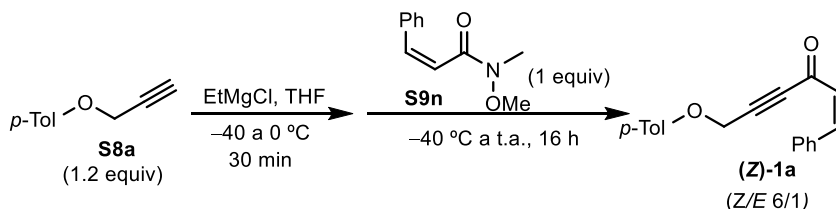
Como se puede observar en la Tabla 3.4.3. se prepararon con muy buenos rendimientos las eninonas **19κ,λ** con un metilo como sustituyente del doble enlace y con una olefina terminal, respectivamente (entradas 1 y 2). Con este protocolo también se sintetizó una pequeña familia de eninonas α,β-disustituidas **20**, con sustituyentes tanto aromáticos como alquílicos en el doble enlace (entradas 3–7).

### 3.4.4. Síntesis de la eninona (*Z*)-**19a**

Para la síntesis de la eninona (*Z*)-**19a** primero se llevó a cabo la preparación del (*Z*)-cinamato de etilo mediante una secuencia sintética de tres pasos: reacción del guaiacol y el diclorofosfito de etilo en presencia de una base para generar un fosfito intermedio, seguido de su adición al bromoacetato de etilo a 120 °C y, por último, reacción del fosfonato generado con NaI, tetrametilguanidina (TMG) y

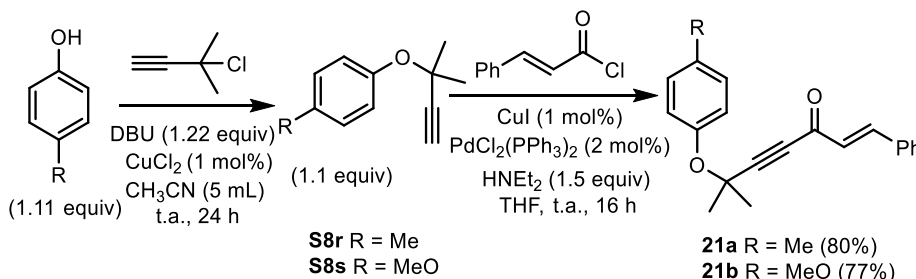
<sup>144</sup> B. Zhang, L. Hunag, S. Yin, X. Li, T. Xu, B. Zhuang, T. Wang, Z. Zhang, A. S. K. Hashmi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4327–4330.

benzaldehído (ver parte experimental).<sup>145</sup> El (*Z*)-cinamato de etilo se convirtió en la correspondiente amida de Weinreb **S9n**, obtenida como una mezcla 11/1 de los isómeros *Z/E*. El tratamiento del éter propargílico **S8a** con EtMgCl, seguido de su adición a la amida **S9n**, dio lugar a la eninona **19a**, que se aisló como una mezcla 6/1 de los isómeros *Z/E* (Esquema 3.22).



### 3.4.5. Síntesis de las eninonas **21**

Su preparación se llevó a cabo a partir del correspondiente fenol con el 3-cloro-3-metil-1-butino mediante una síntesis de Williamson, que permitió obtener los éteres propargílicos **S8r,s**.<sup>146</sup> A continuación, la reacción de Sonogashira empleando el cloruro de cinamoilo condujo a las eninonas **21** con buenos rendimientos (Esquema 3.23).

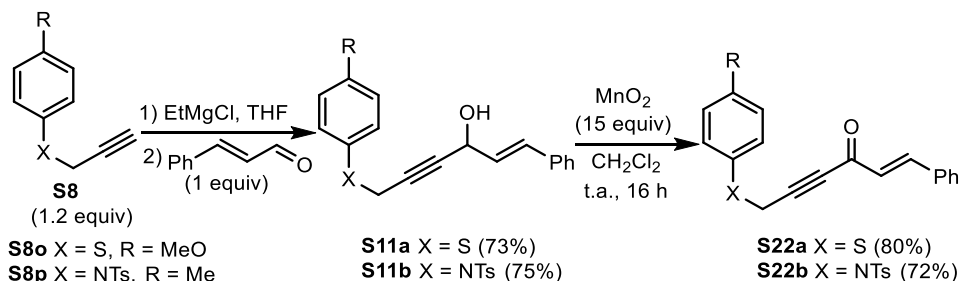


### 3.4.6. Síntesis de las eninonas **22** y **23**.

Adicionalmente, se sintetizaron una serie de eninonas **22** y **23** a partir de tioéteres propargílicos, propargil aminas y alquinos carbonados. Para la síntesis de los sustratos **22** se utilizó el mismo procedimiento explicado anteriormente a partir de los alquinos funcionalizados **S8** y el *trans*-cinamaldehído para dar los alcoholes **S11** que, tras su oxidación con MnO<sub>2</sub>, liberaron las eninonas **22** con buenos rendimientos (Esquema 3.24).

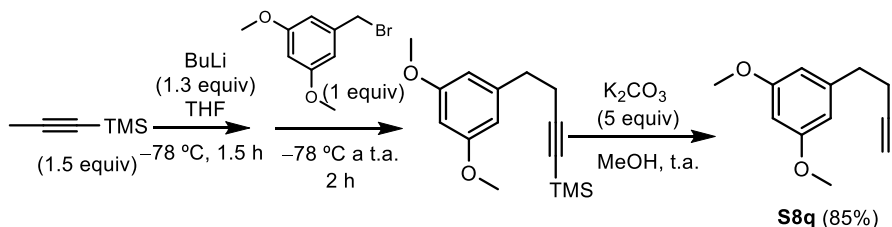
<sup>145</sup> F. P. Touchard, *eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1790–1794.

<sup>146</sup> I. N. Lykakis, C. Efe, C. Gtyparis, M. Stratakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2334–2338.



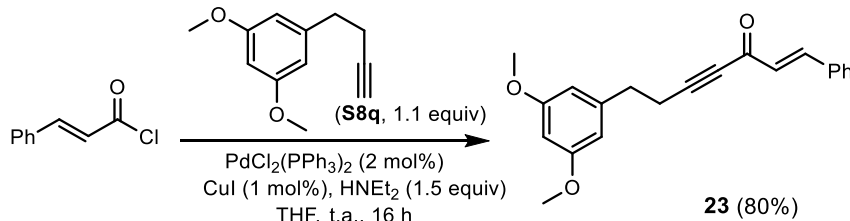
Esquema 3.24

Para la síntesis de la eninona **23**, primero se sintetizó el alquino **S8q** por metalación del 1-trimetilsilil-1-propino con BuLi y posterior adición del bromuro de 3,5-dimetoxibencilo a baja temperatura. Tras la hidrólisis básica del grupo TMS se obtuvo el alquino carbonado **S8q** (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

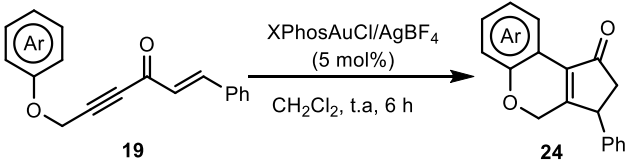
La reacción de Sonogashira entre el cloruro de cinamoilo y el alquino **S8q**,<sup>20</sup> proporcionó la eninona **23** con un rendimiento del 80% (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

### 3.5. SÍNTESIS DE LAS CICLOPENTENONAS **24** y **27**

Una vez preparados los productos de partida, y habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción para el sustrato modelo **19a**, se estudió el comportamiento del resto de las eninonas **19** (Tablas 3.5.1 y 3.5.2.). Primero se estudió el alcance de la reacción variando el resto aromático del éter propargílico. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla.

Tabla 3.5.1. Síntesis de las ciclopentenonas **24** variando el éter propargílico.<sup>a</sup>


Ent	<b>19</b>	Ar	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>19a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24a</b>	84
2	<b>19b</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24b<sup>c</sup></b>	71
3	<b>19c</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>24c</b>	66
4	<b>19d</b>	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24d</b>	86
5	<b>19e</b>	3- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24e</b>	75
6	<b>19f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24f</b>	85
7	<b>19g</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24g</b>	80
8	<b>19h</b>	3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>24h</b>	65
9	<b>19i</b>	2-MeO-4-alil-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>24i</b>	82
10	<b>19j</b>	4-PhOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24j</b>	70
11	<b>19k</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24k</b>	61
12	<b>19l</b>	2-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24l</b>	75
13	<b>19m</b>	2-naftilo	<b>24m</b>	60

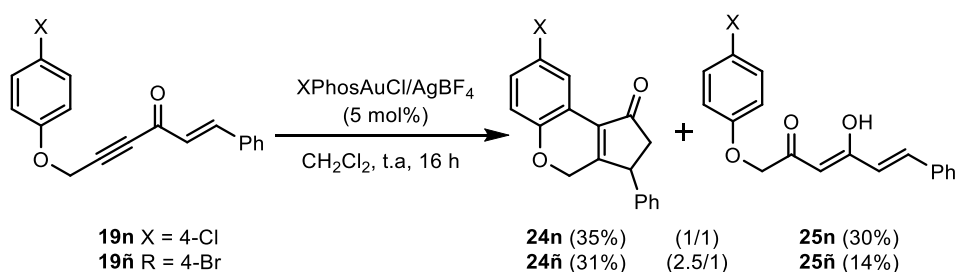
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **19** (0.5 mmol) y XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Obtenido como mezcla 1/1 de regioisómeros.

Y así, el tratamiento de una serie de eninonas **19** con cantidades catalíticas de XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio lugar selectivamente a las correspondientes ciclopentenonas **24**. Teniendo en cuenta el anillo aromático del éter propargílico del sustrato de partida, se emplearon reactivos sustituidos con grupos alquílicos (entradas 1–5), electrón dadores (entradas 6–10) y aromáticos (entradas 11–13). Es importante destacar que cuando se utilizó la eninona **19e**, con un grupo *tert*-butilo en *meta* del anillo, se obtuvo regioselectivamente **24e**, con el grupo voluminoso más alejado al grupo carbonilo, lo que es debido a que el ataque del anillo al triple enlace en la hidroarilación inicial tiene lugar por la posición menos impedida estéricamente (entrada 5). Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con la eninona **19b** se obtuvo una mezcla 1/1 de dos isómeros en los que varía la posición del sustituyente del resto aromático, debido a que el grupo metilo en *meta* del fenilo no es suficientemente voluminoso para controlar la regioselectividad en la hidroarilación del alquino (entrada 2). Con un grupo 2-naftilo, el ataque se produce por la posición 1 del resto naftilo para generar

selectivamente la ciclopentenona **24m** con un rendimiento del 60%, tras su purificación por columna cromatográfica (entrada 13).

A pesar de la amplia variedad de grupos funcionales sobre el anillo aromático del éter propargílico del sustrato compatibles con este proceso, existen algunas limitaciones en la reacción tándem hidroarilación/ciclación Nazarov. Y así, las eninonas **19n,ñ**, con grupos halógeno en la posición *para* del anillo, evolucionaron en presencia de cantidades catalíticas de Au(I) hacia la formación de las correspondientes ciclopenta[*c*]cromanonas **24n,ñ** junto con los subproductos **25**, derivados de una hidratación competitiva del alquino (Esquema 3.27).

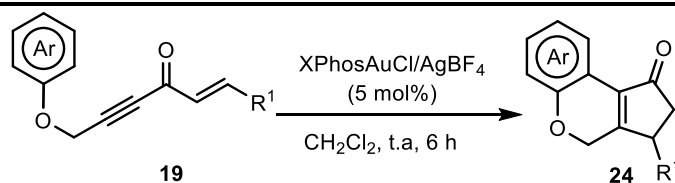


Esquema 3.27

Como se ha comentado anteriormente, la formación de **25** puede ser debida a que la hidroarilación del anillo aromático con un sustituyente electrón atractor no es lo suficientemente rápida como para evitar la hidratación competitiva del alquino con las trazas de H<sub>2</sub>O que pueda haber en el medio de reacción. Además, cuando se llevó a cabo la reacción en atmósfera inerte y en presencia de tamices moleculares, no se consiguió mejorar la selectividad del proceso.

Una vez estudiado el alcance de esta reacción variando los sustituyentes del éter propargílico de partida, se evaluó la hidroarilación/ciclación Nazarov atendiendo a la sustitución del doble enlace de las eninonas **19**. Los resultados obtenidos se muestran la Tabla 3.5.2.

En cuanto a la sustitución del doble enlace de la eninona **19**, la reacción funcionó bien con grupos aromáticos con halógenos en diferentes posiciones del anillo (entradas 1–8), obteniéndose en todos los casos de forma selectiva las ciclopentenonas **24** con muy buenos rendimientos. Las eninonas **19w–z**, con grupos metoxi como sustituyentes del anillo en la posición β del doble enlace y grupos metilo y/o metoxi en el resto arílico del éter propargílico, condujeron eficientemente a la formación de las correspondientes ciclopentenonas **24** (entradas 9–12).

Tabla 3.5.2. Síntesis de las ciclopentenonas **24** variando el doble enlace.<sup>a</sup>

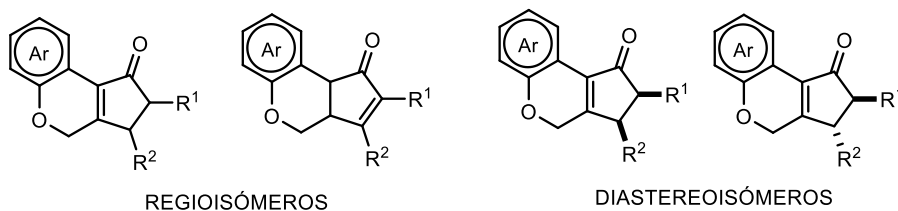
Ent	<b>19</b>	Ar	R <sup>1</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>19o</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24o</b>	84
2	<b>19p</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24p</b>	79
3	<b>19q</b>	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24q</b>	81
4	<b>19r</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24r</b>	81
5	<b>19s</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24s</b>	82
6	<b>19t</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24t</b>	79
7	<b>19u</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24u</b>	75
8	<b>19v</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24v</b>	80
9	<b>19w</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24w</b>	79
10	<b>19x</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24x</b>	82
11	<b>19y</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24y</b>	78
12	<b>19z</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>24z</b>	76
13	<b>19α</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24α</b>	71
14	<b>19β</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Th	<b>24β</b>	85
15	<b>19χ</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Th	<b>24χ</b>	80
16	<b>19δ</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HC=CHPh	<b>24δ</b>	77
17	<b>19ε</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HC=CHPh	<b>24ε</b>	73
18	<b>19φ</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>24φ</b>	78
19	<b>19γ</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>24γ</b>	73
20	<b>19η</b>	2-MeO-4- <i>alil</i> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>24η</b>	70
21	<b>19ι</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>i</i> -Pr	<b>24ι</b>	84
22	<b>19φ</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> O(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>24φ</b>	88
23	<b>19κ</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>24κ</b>	71
23	<b>19λ</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>24λ</b>	90

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **19** (0.5 mmol) y XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado referido a la eninona **19**.

La ciclopenta[*c*]cromanona **24 $\alpha$** , con grupos *p*-tolilo en el doble enlace y en el resto arilo, se obtuvo de forma selectiva con un rendimiento del 75% (entrada 13). La hidroarilación/ciclación Nazarov también fue compatible con la presencia de sustituyentes heteroaromáticos (entradas 14 y 15), alquénilo (entradas 16 y 17), y alquílicos, tanto cíclicos (entradas 18–20), como lineales en la posición  $\beta$  del alqueno (entradas 21–23). Por último, la eninona **19 $\lambda$**  con una olefina terminal en su estructura, dio lugar a la ciclopentenona **24 $\lambda$**  con muy buen rendimiento (entrada 23).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se puede establecer que la reacción tándem hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19**, catalizada por complejos de Au(I), es una nueva estrategia con elevada tolerancia de grupos funcionales, eficiencia y economía atómica, para la síntesis de las ciclopenta[*c*]cromanonas **24**. Este protocolo supone una nueva ruta para acceder a ciclopentenonas a partir de sustratos fácilmente accesibles no empleados previamente para este tipo de transformaciones, a través de un intermedio alquénilo que sigue evolucionando en el medio de reacción.

A continuación, se ensayaron las condiciones óptimas de la reacción sobre las eninonas  $\alpha,\beta$ -disustituidas **20**, prestando especial atención a la regio- y diastereoselectividad del proceso (Esquema 3.28).

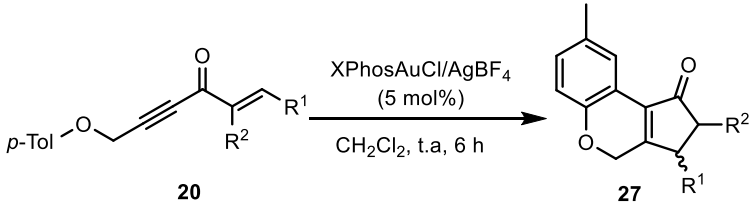


**Esquema 3.28**

Los resultados obtenidos con estas eninonas **20** se muestran en la Tabla 3.5.3. Empleando las condiciones óptimas para llevar a cabo la hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19**, se procedió a evaluar la reacción con los sustratos **20**. En todos los casos se obtuvieron regioselectivamente las correspondientes ciclopentenonas **27a–e** como mezclas de diastereoisómeros *cis/trans* con muy buenos rendimientos. El proceso funcionó de manera eficiente para sustratos con restos aromáticos, alquílicos e incluso halógeno sobre la olefina. Al ensayar las eninonas **20a–d** que tienen, al menos, un grupo aromático sobre el doble enlace, el isómero *cis* se formó mayoritariamente en todos los casos. Por el contrario, cuando la olefina se encuentra sustituida con dos grupos metilo, se obtuvo la

ciclopentenona **27e** como mezcla de los dos diastereoisómeros en una proporción 1/1.

**Tabla 3.5.3.** Síntesis de las ciclopentenonas **27**.<sup>a</sup>



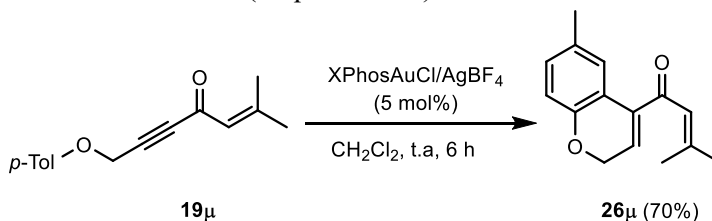
Ent	<b>20</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>27</b>	r.d. <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	<b>20a</b>	Ph	Ph	<b>27a</b>	3.3/1	80
2	<b>20b</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27b</b> <sup>c</sup>	2.5/1	75
3	<b>20c</b>	Ph	Br	<b>27c</b>	2/1	72
4	<b>20d</b>	Ph	Me	<b>27d</b>	3.8/1	86
5	<b>20e</b>	Me	Me	<b>27e</b>	1/1	91

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **20** (0.5 mmol) y XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>b</sup>Relación de isómeros *cis/trans* determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

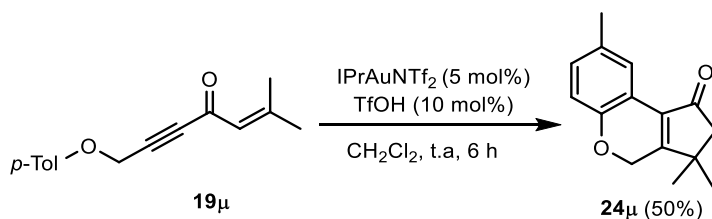
<sup>c</sup>Rendimiento aislado del producto referido a la correspondiente eninona **20**.

Por último, se ensayó la reacción con la eninona **19μ** con dos grupos metilo sobre la posición β del doble enlace. Empleando el sistema catalítico XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> se obtuvo la correspondiente dialquenilcetona **26μ** como único producto de la reacción (Esquema 3.29).



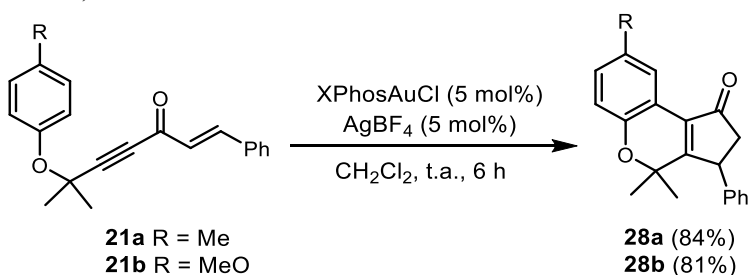
**Esquema 3.29**

Esto pudo ser debido a que la protodesmetalación del intermedio alqueniloro generado fue más rápida que la ciclación electrocíclica para dar la ciclopentenona, debido a un mayor impedimento estérico al tratarse de una olefina β,β-disustituída. Por ello pensamos en utilizar una combinación del complejo de oro, como un ácido de Lewis π-carbofilico, para llevar a cabo la hidroarilación del alquino, seguido de la adición de un ácido prótico para promover la ciclación Nazarov (Esquema 3.30). Tras una pequeña reoptimización de las condiciones de reacción, se observó que el sistema IPrAuNTf<sub>2</sub>/TfOH condujo a la formación de la ciclopentenona **24μ** con un rendimiento del 50%.



Esquema 3.30

En este punto quisimos comprobar si la presencia de sustituyentes en la posición propargílica del sustrato de partida tenía algún efecto en su reactividad, bajo la catálisis con complejos de Au(I). Empleando los sustratos **21**, con dos grupos metilo en la posición contigua al triple enlace, se obtuvieron las ciclopentenonas **28** de forma regioselectiva y con muy buenos rendimientos (Esquema 3.31).



Esquema 3.31

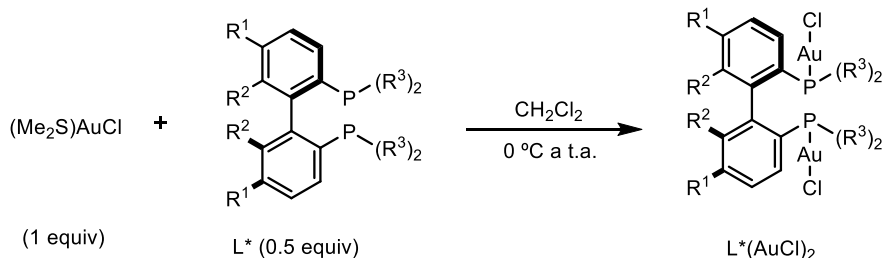
### 3.6. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LAS CICLOPENTENONAS 24

Como se ha comentado en los antecedentes bibliográficos, existen varios ejemplos de síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas a partir de dialquenilcetonas con distintos modelos de sustitución. Sin embargo, teniendo en cuenta que apenas existen ejemplos para la síntesis asimétrica de ciclopentanonas a partir de divinil cetonas no activadas, nos planteamos estudiar la reactividad de las eninonas **19** y **20** en presencia de catalizadores de oro(I) quirales.

#### 3.6.1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis enantioselectiva de **24a**

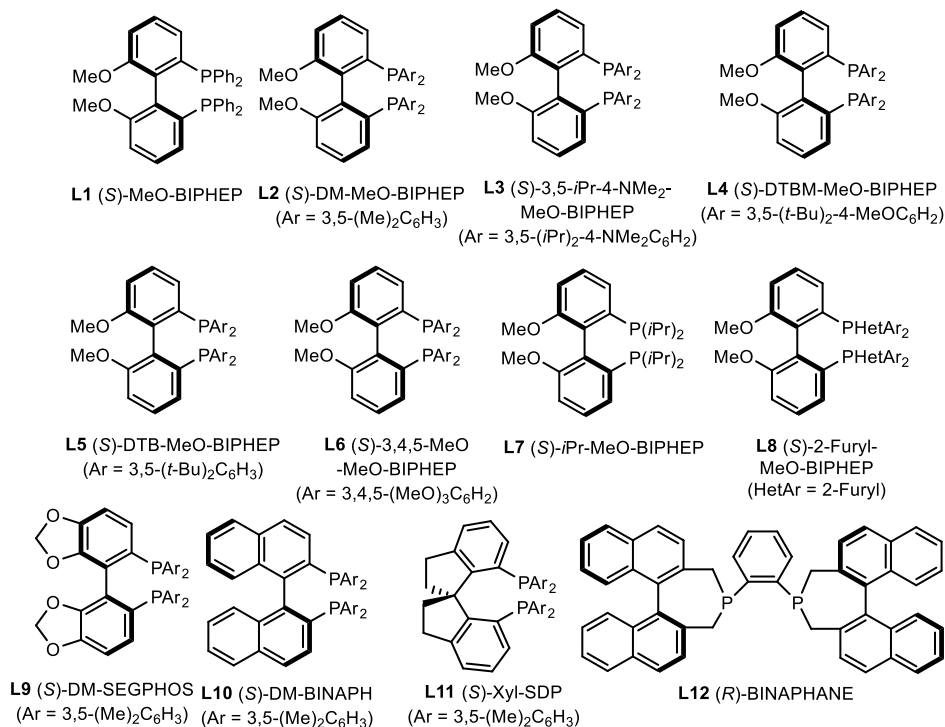
Para comenzar este estudio se eligió como sustrato modelo la eninona **19a**, la cual se hizo reaccionar en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au que presentan distintos ligandos quirales. Para ello, en primer lugar, se prepararon varios complejos quirales de oro [L\*(AuCl)<sub>2</sub>], los cuales se

sintetizaron por reacción entre bifosfinas quirales y  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ , tal como se describe en bibliografía<sup>147</sup> y como se muestra en el Esquema 3.32.



**Esquema 3.32**

En el Esquema 3.33 se muestran los ligandos  $L^*$  que se emplearon para la síntesis de los catalizadores quirales de oro(I).



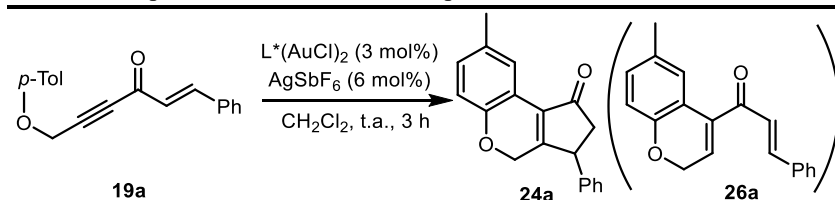
**Esquema 3.33**

Para estos ensayos se utilizó un sistema catalítico formado por 3 mol% del complejo de Au(I) con ligandos quirales y 6 mol% de  $\text{AgSbF}_6$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (Tabla 3.6.1.). Cuando se utilizó el catalizador con el ligando (*S*)-MeO-BIPHEP la conversión del sustrato no fue completa (entrada 1). Además, en el

<sup>147</sup> M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.

crudo de la reacción se observó la presencia del producto derivado de la hidratación del alquino, **25a**, y la dialquenilcetona intermedia **26a**, que proviene de la hidroarilación del éter propargílico en la eninona **19a**. El uso de catalizadores de oro con otros ligandos fosfina tipo BIPHEP dio lugar a la formación de la ciclopentenona **24a** con excesos enantioméricos de moderados a buenos (entradas 2, 4–8). Sin embargo, ligandos más impedidos no promovieron reacción alguna (entrada 3). Por otra parte, también se ensayaron complejos de oro con ligandos de las familias SEGPHOS, BINAP, SDP y BINAPHANE, pero en ningún caso se mejoró la selectividad de la reacción y los excesos enantioméricos fueron bajos (entradas 9–12).

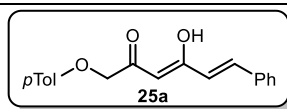
**Tabla 3.6.1.** Optimización del catalizador para la síntesis enantioselectiva de **24a**.



Ent	L*	Productos <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	L1	<b>19a</b> (5.6) + <b>24a</b> (6.7) + <b>25a</b> (1) + <b>26a</b> (2)	30	20
2	L2	<b>24a</b>	80	66
3	L3	<b>19a</b>	–	–
4	L4	<b>24a</b>	65	87
5	L5	<b>24a</b>	57	81
6	L6	<b>24a</b>	73	27
7	L7	<b>24a</b>	78	12
8	L8	<b>24a</b>	76	6
9	L9	<b>19a</b> (1.7) + <b>24a</b> (3.8) + <b>25a</b> (1.9) + <b>26a</b> (1)	22	– <sup>[d]</sup>
10	L10	<b>24a</b>	45	58
11	L11	<b>19a</b> (3.1) + <b>24a</b> (6.3) + <b>25a</b> (1) + <b>26a</b> (1.6)	38	4
12	L12	<b>19a</b> (1) + <b>24a</b> (1.5)	43	20

<sup>a</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **24a**. <sup>c</sup>Exceso enantiomérico de **24a** determinado por análisis de HPLC.

<sup>d</sup>No determinado.



Por lo tanto, se eligieron los complejos de Au con los ligandos **L2**, **L4** y **L5** como los mejores catalizadores (entradas 2, 4 y 5) para estudiarlos en los

siguientes ensayos con distintos disolventes y sales de plata, y así seguir optimizando las condiciones para esta transformación.

El siguiente paso fue analizar el efecto que podría tener el disolvente sobre la enantioselectividad de la reacción (Tabla 3.6.2), utilizando los catalizadores de Au(I) con los ligandos quirales **L2**, **L4** y **L5**, y AgSbF<sub>6</sub>. Como se puede observar en la tabla, con todos los disolventes se formó la ciclopentenona **24a** selectivamente. Los excesos enantioméricos obtenidos fueron de moderados a buenos dependiendo de la combinación del ligando quiral del sistema catalítico y el disolvente utilizado.

**Tabla 3.6.2.** Efecto del disolvente en la síntesis enantioselectiva de **24a**.

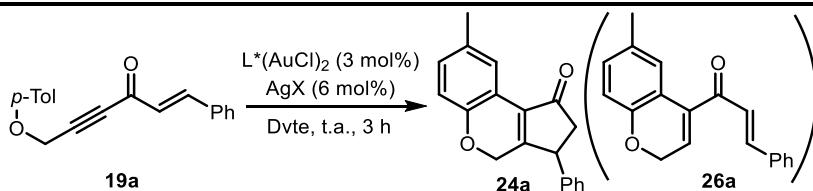
Ent	L*	Disolvente	Producto(s) <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>L2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24a</b>	80	66
2	<b>L2</b>	DCE	<b>24a</b>	83	84
3	<b>L2</b>	HCCl <sub>3</sub>	<b>24a</b>	80	76
4	<b>L2</b>	Tolueno	<b>24a</b> (20) + <b>25a</b> (1)	76	86
5	<b>L2</b>	PhCF <sub>3</sub>	<b>24a</b>	81	70
6	<b>L2</b>	Et <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	<b>24a</b>	77	66
7	<b>L4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24a</b>	65	87
8	<b>L4</b>	DCE	<b>24a</b>	70	50
9	<b>L5</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24a</b>	57	81
10	<b>L5</b>	DCE	<b>24a</b>	60	68

<sup>a</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **24a**. <sup>c</sup>Exceso enantiomérico de **24a** determinado por análisis de HPLC. <sup>d</sup>Tiempo de reacción: 6 h.

Y así, los mejores resultados con los ligandos quirales **L4** y **L5** se obtuvieron cuando se utilizó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (entradas 7 y 9). Los excesos enantioméricos alcanzados en estos casos fueron similares a los determinados con el ligando **L2** en DCE (entrada 2). En vista a los resultados obtenidos, decidimos evaluar el efecto de la sal de plata con diferentes sistemas catalíticos con los ligandos quirales **L2**, **L4** y **L5** en diferentes disolventes, buscando los excesos enantioméricos más altos.

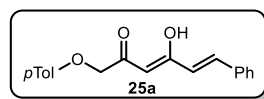
El estudio del efecto del contranión sobre la reacción se muestra en la Tabla 3.6.3. Como se ha observado anteriormente, los mejores resultados con el ligando **L2** se obtuvieron usando DCE como disolvente. Y así, se ensayaron diferentes sales de plata en estas condiciones (entradas 1–5). Con AgOTf, se obtuvo la ciclopentenona **24a** como único producto con un exceso enantiomérico del 97% (entrada 5). Sin embargo, al ensayar la reacción con el sistema catalítico L2(AuCl)<sub>2</sub>/AgOTf, en diferentes disolventes, como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tolueno, la conversión del sustrato de partida no fue completa y se observó la presencia de los subproductos **25a** y **26a** (entradas 6 y 7). Buscando mejorar los excesos enantioméricos con los sistemas catalíticos L4/L5(AuCl)<sub>2</sub>, se ensayó la reacción utilizando AgOTf en lugar de AgSbF<sub>6</sub>, pero no se consiguió mejorar ni la selectividad del proceso ni el exceso enantiomérico de la ciclopentenona **24a** (entradas 8 y 9 vs 10; 11 y 12 vs 13).

**Tabla 3.6.3.** Efecto del contranión en la síntesis enantioselectiva de **24a**.



Ent	L*	Dvte	AgX	Productos <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>L2</b>	DCE	AgSbF <sub>6</sub>	<b>24a</b>	83	84
2	<b>L2</b>	DCE	NaBARF	<b>19a</b> (4) + <b>25a</b> (1)	–	–
3	<b>L2</b>	DCE	AgBF <sub>4</sub>	<b>24a</b> (15) + <b>25a</b> (1)	71	76
4	<b>L2</b>	DCE	AgNTf <sub>2</sub>	<b>24a</b>	77	76
5	<b>L2</b>	DCE	AgOTf	<b>24a</b>	80	96
6	<b>L2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgOTf	<b>19a</b> (1.6) + <b>24a</b> (7) + <b>25a</b> (2) + <b>26a</b> (1)	55	94
7	<b>L2</b>	Tolueno	AgOTf	<b>19a</b> (1) + <b>24a</b> (8) + <b>25a</b> (4) + <b>26a</b> (2.5)	39	84
8	<b>L4</b>	DCE	AgOTf	<b>24a</b> (12.5) + <b>25a</b> (5) + <b>26a</b> (1)	52	72
9	<b>L4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgOTf	<b>24a</b> (1.3) + <b>25a</b> (1)	38	88
10	<b>L4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub>	<b>24a</b>	65	87
11	<b>L5</b>	DCE	AgOTf	<b>24a</b> (14) + <b>25a</b> (6) + <b>26a</b> (1)	50	75
12	<b>L5</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgOTf	<b>19a</b> (1.6) + <b>24a</b> (6) + <b>25a</b> (1.2) + <b>26a</b> (1)	37	76
13	<b>L5</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub>	<b>24a</b>	57	81

<sup>a</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **24a**. <sup>c</sup>Exceso enantiomérico de **24a** determinado por análisis de HPLC. <sup>d</sup>No determinado.



Tras estas pruebas se estableció el sistema (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>/AgOTf<sub>2</sub> en DCE como las condiciones óptimas para la síntesis asimétrica de **24a**. Por último, también se estudió el efecto de la temperatura sobre la enantioselectividad del proceso. Como se observa en la Tabla 3.6.4., cuando se llevó a cabo la reacción a 0 °C fueron necesarios tiempos más largos para lograr conversión completa de la eninona **19a**, pero se obtuvo un exceso enantiomérico no más alto que a temperatura ambiente y , además, trazas de la dicetona **25a**, por lo que se siguió manteniendo t.a. como temperatura óptima de reacción.

**Tabla 3.6.4.** Efecto de la temperatura en la síntesis enantioselectiva de **24a**.

Ent	T (°C)	t(h)	Productos <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	t.a.	3	<b>24a</b>	80	96
2	0	9	<b>24a</b> (10) + <b>25a</b> (1)	75	94

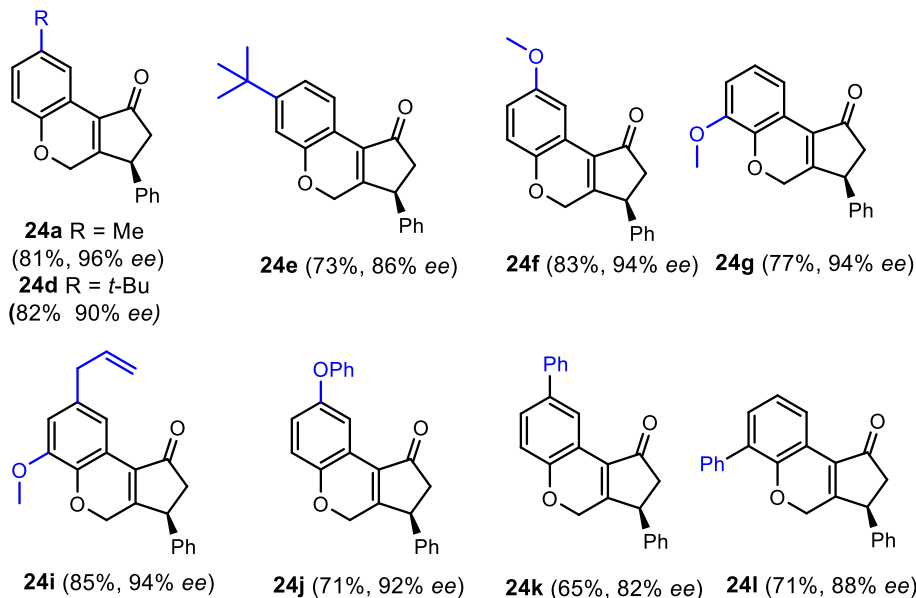
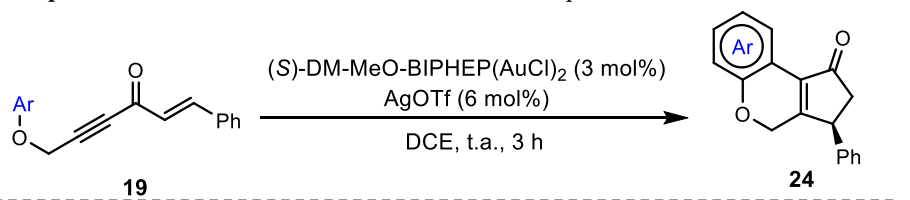
<sup>a</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **24a**. <sup>c</sup>Exceso enantiomérico de **24a** determinado por análisis de HPLC.

### 3.6.2. Síntesis enantioselectiva de las ciclopentenonas **24** y **27**

En vista al buen resultado obtenido en la síntesis enantioselectiva de la ciclopentenona modelo **24a**, se decidió emplear las condiciones establecidas como óptimas para ensayar la reacción de varias eninonas **19–21**, con el objetivo de establecer el alcance de la reacción. Primero, se hicieron reaccionar varias de las eninonas **19** con un grupo β-estirenil, variando la sustitución del anillo aromático del éter propargílico, en presencia de cantidades catalíticas del complejo de Au(I) con el ligando quiral (*S*)-DM-MeO-BIPHEP y AgOTf. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 3.34.

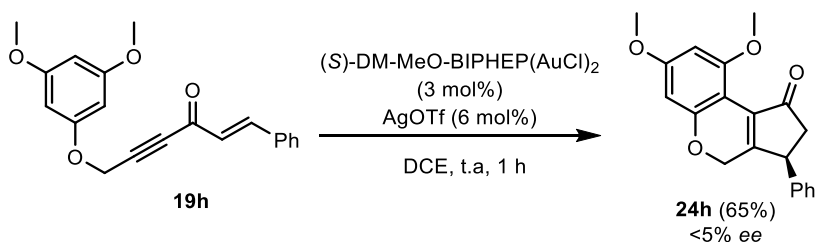
Como queda reflejado, este proceso permitió acceder con buenos rendimientos a diversas ciclopenta[*c*]cromanonas quirales **24**. La reacción con sustratos que poseen anillos aromáticos funcionalizados con grupos alquílicos, fenoxi y alcoxi en las posiciones *orto*, *meta* o *para*, condujo a las correspondientes ciclopentenonas **24** con excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos, excepto para la ciclopentenona **24e**, que se obtuvo con un 86% *ee*. La presencia de un resto fenilo como sustituyente del anillo aromático se tradujo en un ligero descenso del exceso enantiomérico obtenido para **24k**.

**Esquema 3.34** Síntesis enantioselectiva de las ciclopentenonas **24**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **19** (0.2 mmol), (S)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (3 mol%) y AgOTf (6 mol%) en DCE a temperatura ambiente.

Es importante mencionar que cuando se intentó llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de la ciclopenta[*c*]cromanona **24h**, con dos grupos metoxi en el ariloxi, el exceso enantiomérico obtenido fue menor del 5% (Esquema 3.35). En este punto, no tenemos la certeza de si el casi nulo *ee* obtenido fue debido al efecto estérico derivado de la presencia de dos sustituyentes en la posición *meta* del anillo o a la naturaleza electrónica de los restos metoxilo, que hacen que la reacción sea considerablemente más rápida y haya una menor posibilidad de inducción en la generación del centro quiral.

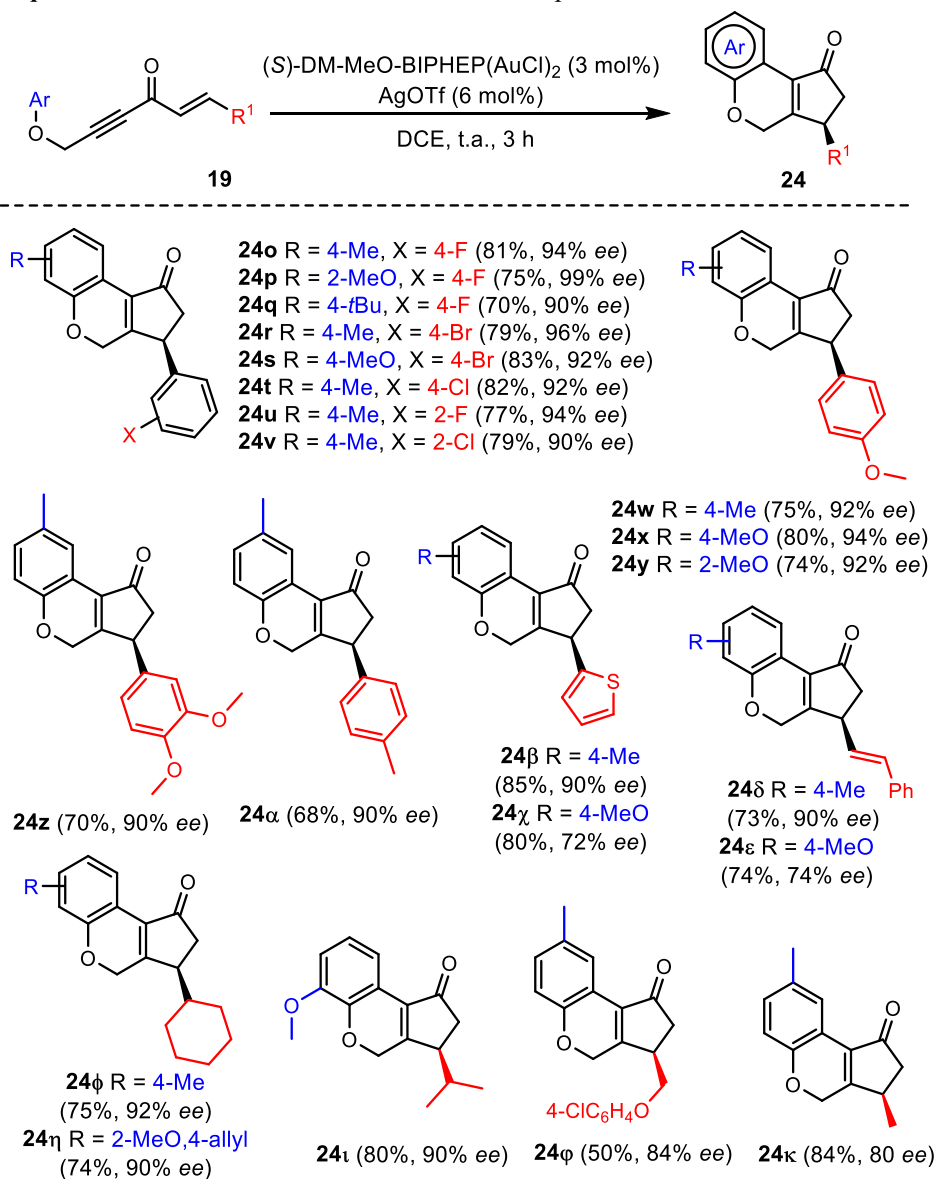


Esquema 3.35

En vista de los resultados obtenidos, se puede decir que la hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19** tuvo lugar de forma eficiente con buenos *ee* y rendimientos en la mayoría de los casos, y que la sustitución del ariloxi no afecta, de forma general, a la enantioselectividad del proceso. A continuación, decidimos evaluar la influencia de la sustitución de la olefina de partida en la enantioselectividad del proceso. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 3.36.

Cuando se utilizaron sustratos con olefinas sustituidas con grupos aromáticos que tienen halógenos en diferentes posiciones del anillo, se obtuvieron las correspondientes ciclopentenonas **24o-w** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. De igual forma, la reacción tolera la presencia de anillos aromáticos electrónicamente ricos, dando lugar a los productos **24w-α** con excesos enantioméricos muy elevados. La eninona **24β** con un heterociclo como sustituyente de la olefina condujo de forma eficiente a la formación de la ciclopentenona quiral con un exceso enantiomérico del 90%. Sin embargo, cuando se ensayó el sustrato **19χ**, con un tiofeno en el doble enlace y un grupo metoxilo en el anillo aromático del éter propargílico, fue necesario utilizar el sistema catalítico con el ligando quiral (*S*)-DTBM-MeO-BIPHEP para formar la ciclopentenona **24χ**, con un exceso enantiomérico del 72%, ya que bajo las condiciones óptimas determinadas para el resto de los sustratos, el *ee* fue de tan solo el 50%. Por su parte, esta estrategia tolera la presencia de un resto alqueno en la posición β del doble enlace, lo que en principio podría haber afectado a la reactividad del sustrato en presencia de un catalizador de Au(I) debido a sus múltiples sitios de reacción. A pesar de ello, el resto alqueno no afectó a la eficiencia y enantioselectividad del proceso, obteniéndose las ciclopentenonas **24δ,ε** con buenos rendimientos y *ee*. La reacción también dio buen resultado con eninonas que presentan grupos alquílicos primarios y secundarios sobre la posición β, formándose las correspondientes ciclopenta[*c*]cromanonas **24φ,η-κ** con muy buenas enantioselectividades, incluso con un resto muy poco voluminoso (metilo) como sustituyente de la olefina.

Esquema 3.36. Síntesis enantioselectiva de las ciclopentenonas **24**.<sup>a</sup>

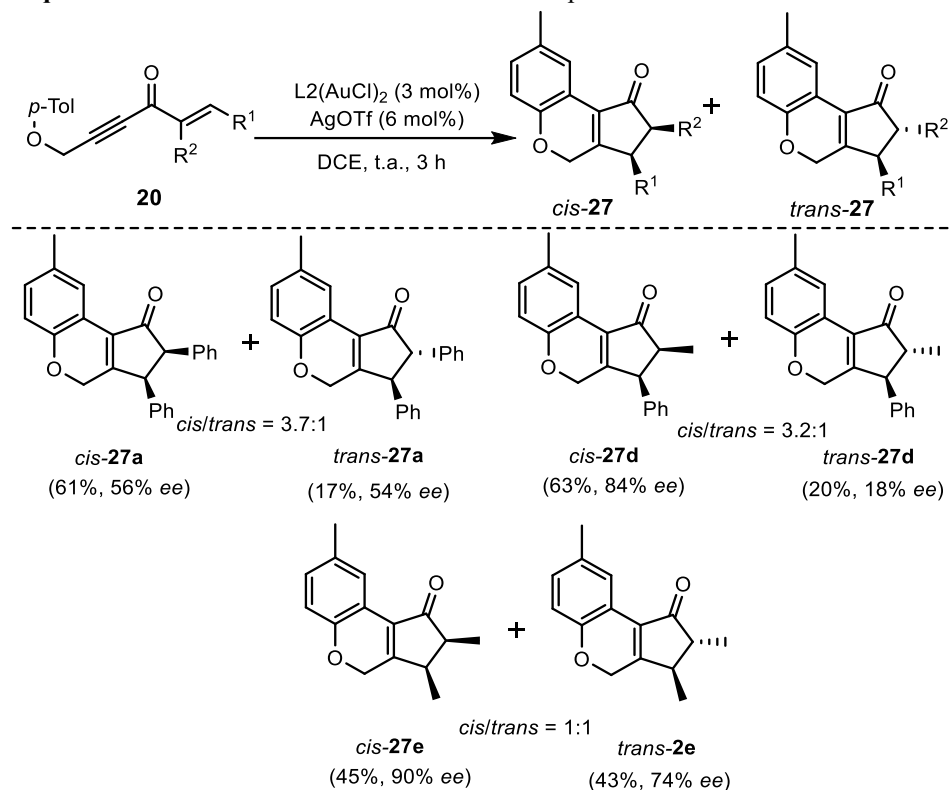


<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **19** (0.2 mmol), (S)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (3 mol%) y AgOTf (6 mol%) en DCE a temperatura ambiente.

Los elevados excesos enantioméricos obtenidos en general para las ciclopentenonas **24** podrían deberse a la inducción que provoca el complejo de Au quiral al acercarse al grupo R del alqueno en el cierre conrotatorio de la ciclación Nazarov.

Finalmente, decidimos estudiar la ciclación asimétrica de las eninonas  $\alpha,\beta$ -disustituidas **20** en presencia del complejo quiral de Au(I), para comprobar la influencia de un resto en la posición  $\alpha$  del doble enlace sobre la enantioselectividad del proceso (Esquema 3.37).

**Esquema 3.37.** Síntesis enantioselectiva de las ciclopentenonas **27**.<sup>a</sup>



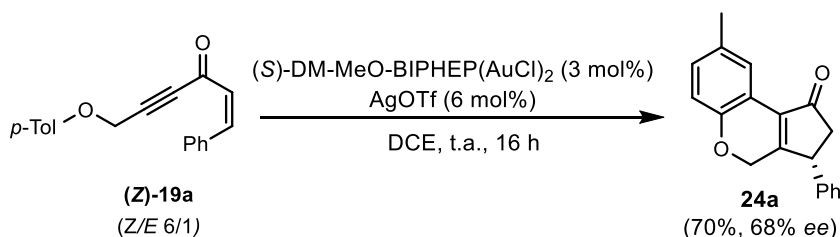
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **20** (0.2 mmol), (S)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (3 mol%) y AgOTf (6 mol%) en DCE a temperatura ambiente.

Como se puede observar en la tabla, en todos los casos se obtuvieron las ciclopentenonas quirales **27** como mezclas de diastereoisómeros, con una proporción *cis/trans* muy similar a la obtenida en la síntesis racémica comentada anteriormente (Tabla 3.5.3.), pudiéndose separar los dos diastereoisómeros por cromatografía en columna. En cuanto a la diastereoselectividad de la reacción, es conocido que en las ciclaciones Nazarov asimétricas de divinil cetonas catalizadas por metales de transición, el isómero obtenido mayoritariamente es siempre el *cis*, debido al efecto de la disposición espacial del ligando del catalizador coordinado al carbonilo del sustrato en el cierre conrotatorio. En la hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **20**, se observaron ambos diastereoisómeros en todos los

casos, siendo mayores las ratios *cis/trans* cuando hay un resto aromático en la posición  $\alpha$  del doble enlace.

En lo que respecta a la enantioselectividad de esta transformación, cabe destacar que los excesos enantioméricos obtenidos para cada uno de los dos diastereoisómeros de cada ciclopentenona final son muy diferentes, por lo que podríamos decir que la naturaleza de los sustituyentes de la olefina influye significativamente en la enantioselectividad del proceso. Y así, cuando la olefina está sustituida con dos grupos fenilo, los excesos enantioméricos obtenidos en cada distereoisómero fueron similares y moderados. Sin embargo, con la eninona **20d** la reacción condujo a la formación de la correspondiente ciclopentenona **27d** con buen rendimiento y con un *ee* del 84% en el isómero *cis*, pero con un *ee* del 18% en el isómero *trans*. Por último, la presencia de dos grupos alquílicos en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  del doble enlace condujo a la obtención de los dos diastereoisómeros de la ciclopentenona **27e** con buenas enantioselectividades en ambos casos.

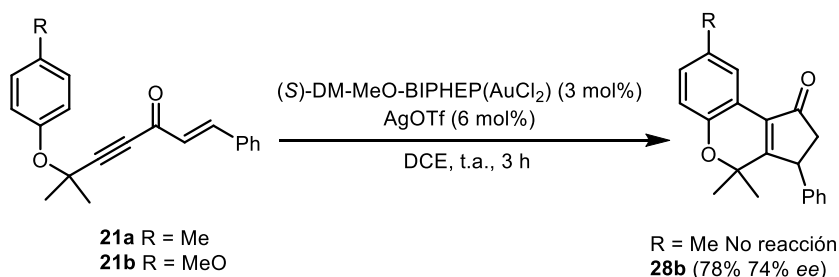
Cuando se utilizó como sustrato de partida la eninona modelo **19a** como mezcla de isómeros enriquecida en la olefina *Z*, se observó que la reacción en presencia del complejo de oro quiral es más lenta que para el resto de las eninonas **19** y **20**, siendo necesarias 16 h para la completa conversión del sustrato en la ciclopentenona **24a**. Además, es relevante mencionar que el *ee* fue del 68% (96% *ee* a partir de (*E*)-**19a**) y el enantiómero mayoritario fue el contrario que el obtenido con la eninona (*E*)-**19a**, debido a que, una vez que la dienona intermedia adopta la conformación *s-trans/s-trans*, el resto fenilo está del lado contrario que en el sustrato modelo (Esquema 3.38). Este resultado parece indicar que la estereoquímica del sustrato de partida tiene un efecto significativo sobre la enantioselectividad de la reacción.



Esquema 3.38

También nos pareció importante evaluar si la presencia de sustituyentes en la posición propargílica de la alquinona de partida tiene algún efecto en la enantioselectividad, debido a la proximidad de este centro con el ligando del Au(I) tras la hidroarilación del alquino y generación del intermedio de alqueniloro A

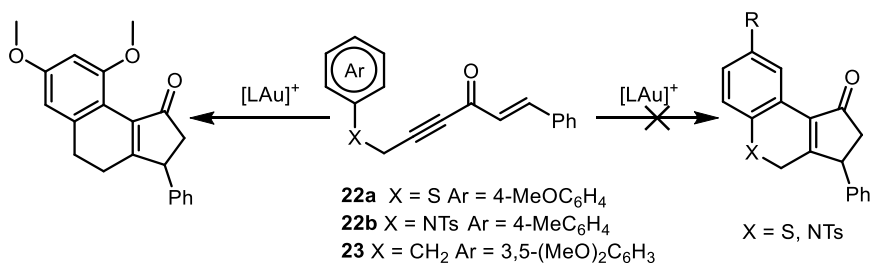
(ver Esquema 3.21). Por ello, se hicieron reaccionar las eninonas **21** en las condiciones óptimas para la hidroarilación/ciclación Nazarov asimétrica. Como se muestra en el Esquema 3.38, con la eninona **21a** no tuvo lugar ninguna reacción, recuperándose el reactivo de partida. Esto podría ser debido a que, en presencia del sistema catalítico (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>/AgOTf, el anillo aromático del éter propargílico del sustrato no sería lo suficientemente reactivo para iniciar el proceso tándem con la hidroarilación del alquino. Sin embargo, la eninona **21b**, con el mismo sistema catalítico, sí que dio lugar a la correspondiente ciclopentenona **28b**, aunque con un exceso enantiomérico algo más moderado, del 74% (Esquema 3.39). La disminución del *ee* obtenido, con respecto a la ciclopentenona modelo **24a**, podría explicarse por el efecto estérico de los metilos en la posición propargílica del éter, ya que el L\*Au queda unido a la posición adyacente una vez que se forma la dialquenilcetona intermedia.



Esquema 3.39

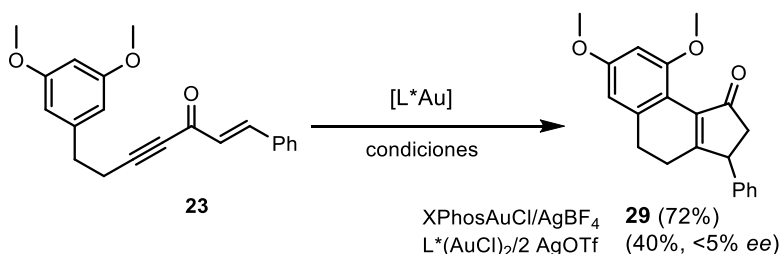
### 3.6.3. Limitaciones de la hidroarilación/ciclación Nazarov enantioselectiva

Una vez comprobado el alcance de la reacción a partir de eninonas con un éter propargílico en su estructura, nos propusimos extender esta metodología a otros sustratos relacionados, sintetizados a partir de tioéteres propargílicos (**22a**), propargil aminas (**22b**) y alquinos carbonados funcionalizados (**23**). Por otro lado, como se ha comentado en los Antecedentes Bibliográficos de este capítulo, hay ejemplos descritos para la hidroarilación de tioéteres propargílicos y propargil aminas catalizada por complejos de metales de transición. Sin embargo, las eninonas **22a,b** no evolucionaron hacia la formación de ningún producto en las condiciones de reacción descritas, ni con el complejo de oro quiral ni con el sistema XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub>, recuperándose el sustrato de partida en ambos casos (Esquema 3.40).



Esquema 3.40

Sin embargo, la alquinona **23**, con un átomo de carbono en lugar de oxígeno en la posición contigua al anillo aromático, dio lugar selectivamente a la ciclopentenona **29** con ambos sistemas catalíticos (Esquema 3.41). Mientras que con el catalizador XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> la reacción transcurrió eficientemente, la utilización del complejo quiral hizo que el producto final se aislara con un rendimiento significativamente inferior y, además, el *ee* obtenido fue menor del 5%. En este punto, se podría justificar la baja enantioselectividad a la ausencia del átomo de oxígeno o en la estructura de 3,5-dimetoxi del anillo aromático. La casi ausencia de exceso enantiomérico parece ser debida a la sustitución del ariloxi, en comparación con los resultados similares obtenidos a partir de la eninona **24h** (Esquema 3.35).

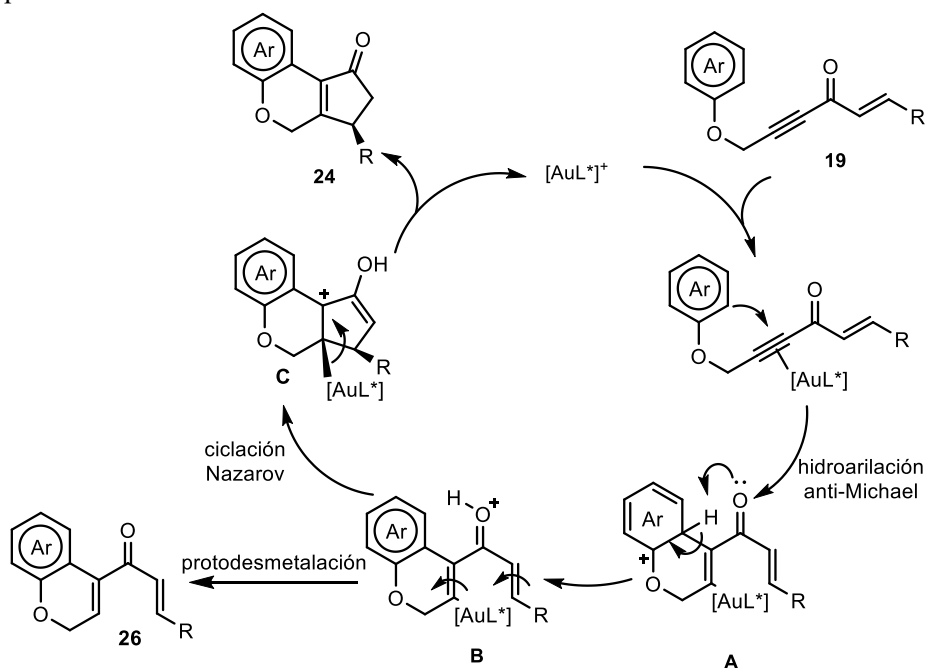


Esquema 3.41

### 3.6.4. Propuesta mecanística

Considerando los resultados obtenidos en la hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19–21**, elaboramos la propuesta mecanística que se detalla a continuación, referida a las eninonas β-monosustituidas **19** (Esquema 3.42). La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de Au(I) al triple enlace, activándolo, lo que desencadenaría una hidroarilación anti-Michael para generar el intermedio **A**. La pérdida de un protón y la consiguiente rearomatización, que podrían estar promovidas por el par de electrones del átomo de oxígeno del grupo carbonilo, daría lugar al intermedio **B**. Una protodesmetalación competitiva en **B** justificaría la formación de la

dialquenilcetona **26**. Sin embargo, esta protodesmetalación podría estar ralentizada por coordinación del protón con el grupo carbonilo, lo que favorecería la ciclación Nazarov formándose la especie **C**. La naturaleza conrotatoria de esa ciclación acercaría en el espacio el grupo R del alqueno y el complejo metálico, lo que podría justificar la alta inducción asimétrica observada en la mayoría de los ejemplos, así como la menor enantioselectividad encontrada con una eninona con estereoquímica *Z*. La desmetalación y posterior tautomerización de este intermedio liberaría la ciclopentenona **24**, regenerándose el catalizador de oro quiral.

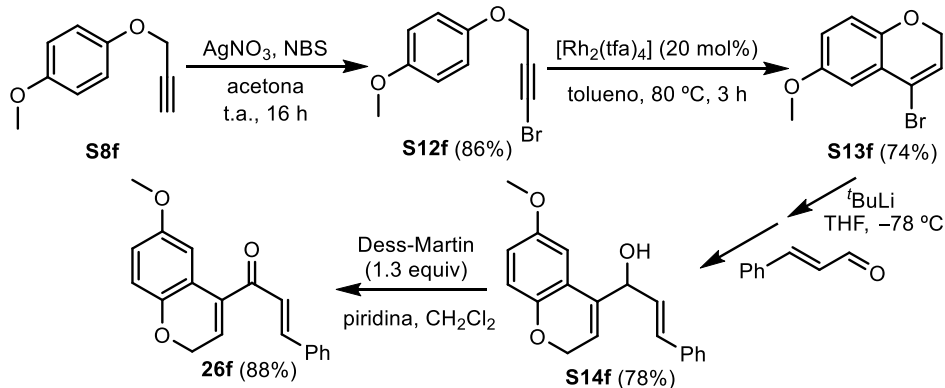


Esquema 3.42

En este punto decidimos comprobar si la dialquenilcetona **26** podría ser un intermedio de la reacción y, por lo tanto, evolucionar hacia la formación de la ciclopentenona **24** en el medio de reacción o, por el contrario, una vez que se forma no se transformaría en otra especie, tratándose de un producto competitivo en este proceso.

Para ello, primero sintetizamos la dialquenilcetona **26f** mediante una secuencia sintética de cuatro pasos. La reacción del éter propargílico **S8f** en presencia de  $AgNO_3$  y NBS en acetona dio lugar al bromo alquino **S12f**, que evolucionó hacia el cromeno **S13f** mediante una hidroarilación 6-*endo* catalizada

por un complejo de Rh(II).<sup>148</sup> El intercambio Br–Li sobre **S13f** y posterior reacción con cinamaldehído dio lugar al alcohol **S14f**. Su oxidación con el reactivo de Dess-Martin permitió el aislamiento de la dialquenilcetona **26f** (Esquema 3.43).



Esquema 3.43

Una vez preparado el posible intermedio de la reacción **26f**, se pasó a evaluar su reactividad en presencia de varios ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted para comprobar si evolucionaba hacia la correspondiente ciclopentanona **24f**, atendiendo a la regioselectividad del proceso, ya que también podría obtenerse la ciclopentenona isomérica **24'f**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.6.5.

Tabla 3.6.5. Evaluación de la reactividad de **26f**.

Ent	Condiciones	Productos <sup>a</sup>
1	XPhosAuCl (5 mol%)/AgBF <sub>4</sub> (5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 h	<b>26f</b>
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 h	— <sup>[b]</sup>
3	Sc(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 h	— <sup>[b]</sup>
4	TfOH (5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 h	— <sup>[b]</sup>

<sup>a</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Sólo se observó la descomposición del producto de partida.

<sup>148</sup> H. Murase, K. Senda, M. Senoo, T. Hata, H. Urae, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 317–322.

Inicialmente, nos planteamos la posibilidad que la cetona **26f** evolucionara hacia la formación de la ciclopentenona **24f** bajo las condiciones catalíticas establecidas (XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub>). Sin embargo, no se observó ninguna reacción, recuperándose el reactivo de partida (entrada 1). Se decidió ensayar otros ácidos de Lewis y TfOH como alternativa para promover la ciclación Nazarov, pero en todos los casos se observó la descomposición del sustrato de partida a temperatura ambiente (entradas 2–4).

Los ensayos realizados parecen indicar que la dialquenilcetona **26** no es un intermedio del proceso tándem hidroarilación/ciclación Nazarov catalizado por complejos de Au(I), es decir, una vez que se forma no evoluciona hacia la ciclopentenona **24**. Por lo tanto, la protodesmetalación de la dienona **26** es un camino de reacción competitivo al cierre conrotatorio del intermedio de dialqueniloro generado tras la hidroarilación del alquino del sustrato.

### 3.7. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS CICLOPENTENONAS

Las ciclopentenonas son parte estructural de diversos productos naturales y compuestos con potencial actividad biológica.<sup>149</sup> Por ello, nos planteamos como objetivo la funcionalización posterior de las ciclopentenonas **24** para preparar moléculas de alto valor añadido.

#### 3.7.1. Síntesis de las cumarinas **30**

Las cumarinas pertenecen a la familia de las benzopironas y se encuentran de forma natural en una gran variedad de plantas. Tienen propiedades antimicrobianas, captadoras de la radiación UV e inhibidoras de la germinación. La cumarina y sus derivados tienen actividad antitumoral, antiinflamatoria y analgésica y se han usado contra la hipertensión, la osteoporosis y el VIH y en tratamientos contra el asma.<sup>150</sup>

La síntesis de las cumarinas **30** se llevó a cabo por oxidación de una serie de ciclopentenonas **24** con PCC en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.7.1.

<sup>149</sup> S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744–5893.

<sup>150</sup> a) M. A. Musa, J. S. Cooperwood, M. O. F. Khan, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2664–2679. b) K. Balewski, S. Szulta, A. Jalinska, A. Komicka, *Front. Chem.* **2021**, *9*, 781779.

**Tabla 3.7.1.** Síntesis de las cumarinas **30**.<sup>a</sup>

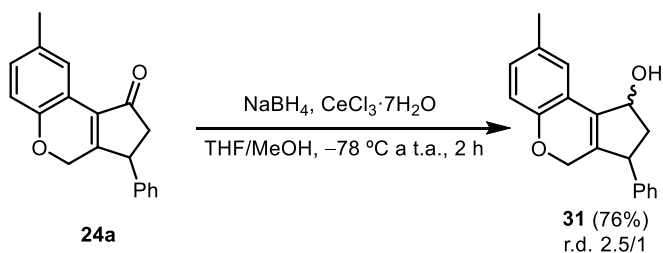
Ent	<b>24</b>	Ar	R	<b>30</b>	Rto(%) <sup>b</sup>
1	<b>24a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>30a</b>	80
2	<b>(S)-24a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>(S)-30a</b>	75 (96% ee) <sup>c</sup>
3	<b>24f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>30f</b>	80
4	<b>24g</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>30g</b>	75
5	<b>24o</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30o</b>	70
6	<b>24r</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30r</b>	77
7	<b>2w</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30w</b>	82

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **24** (0.5 mmol) y PCC (1.5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 40 °C durante 16 h. <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **30** tras su purificación por columna cromatográfica. <sup>c</sup>Exceso enantiomérico de **30a** determinado por análisis de HPLC.

Como se puede observar en la tabla la preparación de las correspondientes cumarinas **30** resultó exitosa para todos los casos ensayados, a partir de ciclopentenonas con diferentes sustituyentes tanto en el anillo aromático del cromeno como en la posición β al grupo carbonilo. Además, fue posible llevar a cabo la oxidación de la ciclopentenona quiral **(S)-24a**, obteniéndose la cumarina **(S)-30a** con el mismo exceso enantiomérico que el producto de partida (96%), lo que implica que la oxidación no afecta la integridad estereoquímica de la ciclopentenona (entrada 2).

### 3.7.2. Síntesis del alcohol **31**

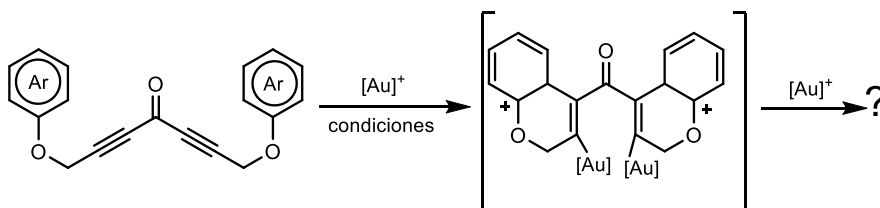
Buscando otras transformaciones para estos productos, se decidió llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo de la ciclopentenona modelo **24a**, prestando atención a la diastereoselectividad del proceso. Y así, cuando se enfrentó el sustrato **24a** con NaBH<sub>4</sub> y CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O en una mezcla de THF/MeOH se obtuvo el correspondiente alcohol **31** como mezcla 2.5/1 de diastereoisómeros con un rendimiento del 76% (Esquema 3.44). En este punto, no se optimizaron las condiciones de reacción para la síntesis diastereoselectiva del alcohol **31**.



Esquema 3.44

### 3.8. SÍNTESIS DE LAS CICLOPENTENONAS **32** CATALIZADAS POR Au(I).

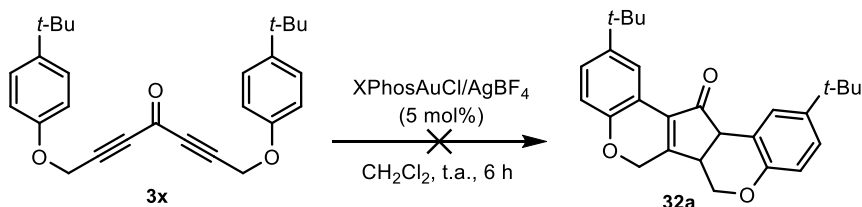
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones de hidroarilación/ciclación Nazarov de las eninonas **19,20,21**, nos planteamos ampliar el estudio de esta reacción a otro tipo de sustratos relacionados, como son las diinonas **3** obtenidas en el Capítulo 1. Y así, en principio y en base a los resultados expuestos en este Capítulo, con estos reactivos podría tener lugar una doble hidroarilación de los triples enlaces catalizada por Au(I), lo que generaría una dialquenilcetona como intermedio, que podría seguir evolucionando en el medio de reacción (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

#### 3.8.1. Resultados preliminares y optimización

Para afrontar el objetivo planteado se tomó como sustrato modelo la diinona **3x** cuya síntesis se explica en el Capítulo 1. Esta diinona presenta dos grupos *t*-butilo en *para* en los anillos aromáticos y se eligió como sustrato modelo debido a su mayor solubilidad. Primero se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones descritas para la síntesis racémica de las ciclopentenonas **24**, no obteniéndose ninguna conversión del sustrato de partida (Esquema 3.46).



Con el objetivo de determinar las condiciones óptimas para la síntesis de la ciclopentenona **32a**, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto que podría tener la naturaleza del catalizador en la dihidroarilación/ciclación Nazarov, atendiendo a la regioselectividad del proceso y a la eficiencia de la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.8.1.

**Tabla 3.8.1.** Optimización del catalizador para la síntesis de **32a**<sup>a</sup>

Ent	Cat (5 mol%)	Conv (%) <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	XPhosAuCl/AgBF <sub>4</sub>	0	-
2	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	0	-
3	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	100	20 <sup>e</sup>
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>	10	2
5	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	0	-
6	IPrAuCl/AgOTf	0	-
7	IPrAuCl/AgBF <sub>4</sub>	90	14 <sup>e</sup>
8	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	100	76
9 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub> /TfOH	100	75
10 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub> /DNBSA	20	8
11 <sup>d</sup>	IPrAuNTf <sub>2</sub> /TFESA	94	56
12 <sup>d</sup>	TfOH	100	-

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **3x** (0.2 mmol) y el catalizador (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 6 h.

<sup>b</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>d</sup>20 mol% del ácido de Brønsted. <sup>e</sup>Se obtuvo el producto junto con una mezcla de productos no identificados. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida. JohnPhos = 2-(Di-*tert*butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino, 2',4',6'-trisisopropilbifenilo. DNBSA = ácido 2,4-dinitrobenzensulfónico. TFESA = ácido 1,1,2,2-tetrafluoroetanosulfónico.

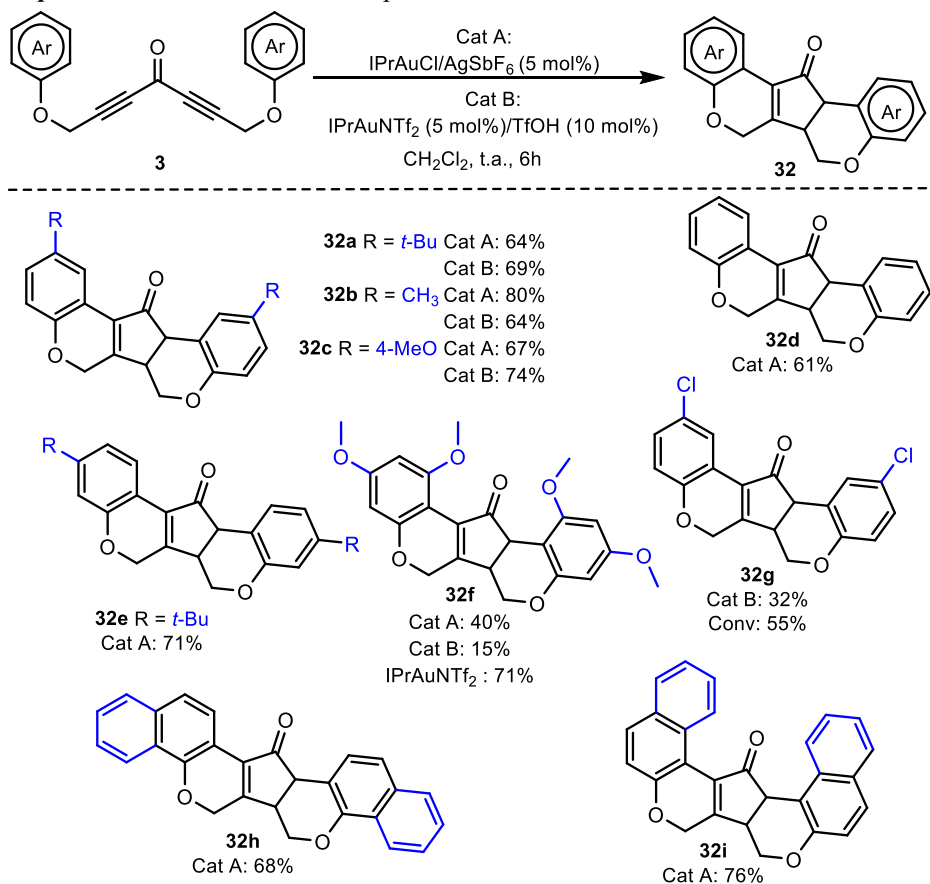
Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó el sistema catalítico XPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> se recuperó la diinona de partida (entrada 1). De igual forma, la reacción no tuvo lugar al utilizar Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, (entrada 2). Por su parte, con el catalizador JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> la conversión de la diinona **3x** fue completa, obteniéndose la ciclopentenona **32a** con un rendimiento del 20%, junto a una mezcla de productos no identificados (entrada 3). En este punto, decidimos evaluar la reactividad de catalizadores de Au con un ligando carbeno *N*-heterocíclico. Sólo se observaron trazas del producto **32a** al emplear IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador y la conversión del sustrato fue menor del 10% (entrada 4). Al estudiar el efecto del contranión, mediante la adición de diferentes sales de plata al complejo IPrAuCl, se observó que con contraniones como NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> y OTf<sup>-</sup> la diinona **3x** no evolucionaba hacia la formación de ningún producto (entradas 5 y 6). Por el contrario, con el sistema catalítico IPrAuCl/AgBF<sub>4</sub>, la conversión fue casi completa, aunque se formaron varios productos no identificados junto con la ciclopentenona **32a** (entrada 7). Cambiando esta sal de plata por AgSbF<sub>6</sub> se formó selectivamente la ciclopenta[*c*]cromanona **32a** con un rendimiento del 76% (entrada 8). Seguidamente decidimos evaluar la eficiencia de un catalizador de Au(I) con un ligando tipo carbeno junto con diferentes ácidos de Brønsted como cocatalizadores. Y así, el tratamiento de **3x** con IPrAuNTf<sub>2</sub>/TfOH condujo a la formación de la ciclopentenona **32a** con buen rendimiento y sin la presencia de otros subproductos (entrada 9). Otros ácidos, como el ácido 2,4-dinitrobenzenesulfónico (DNBSA) o el ácido 1,1,2,2-tetrafluoroetanosulfónico (TFESA), no proporcionaron mejores resultados para la reacción (entradas 10 y 11). Por último, cuando se utilizó únicamente TfOH como catalizador, no se formó la ciclopenta[*c*]cromanona **32a**, observándose descomposición en el crudo de reacción (entrada 12).

Por lo tanto, se han establecido dos sistemas catalíticos como óptimos para el proceso tándem dihidroarilación/ciclación Nazarov: a) IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub>; b) IPrAuNTf<sub>2</sub>/TfOH (entradas 8 y 9).

### 3.8.2. Alcance de la reacción.

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la obtención de la ciclopentenona **32a**, se procedió a estudiar el alcance del proceso empleando algunas de las diinonas funcionalizadas **3** sintetizadas previamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Esquema 3.47.

Esquema 3.47. Síntesis de las ciclopentenonas **32**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **3** (0.5 mmol), el sistema catalítico indicado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Rendimientos aislados de **32** referido a la diinona **3** para cada sistema catalítico utilizado.

Y así, la reacción de una serie de diinonas funcionalizadas **3u,x,z** con sustituyentes alquílicos y metoxilo en la posición *para* de los anillos aromáticos, dio lugar a las correspondientes ciclopentenonas **32a–c** con buenos rendimientos, independientemente del sistema catalítico empleado, aunque cabe mencionar que el rendimiento obtenido del producto **32b** fue significativamente superior al utilizar la catálisis bimetalica Au/Ag que con el sistema Au/TfOH. Para las ciclopentenonas **32a,c** ambos sistemas proporcionaron resultados similares. Con la diinona **3y**, que posee un grupo *t*-butilo en la posición *meta* de los fenilos, se obtuvo regioselectivamente la ciclopenta[*c*]cromanona **32e**, en la que los grupos alquílicos quedan lo más alejado posible del grupo carbonilo, debido al impedimento estérico de los mismos.

Por otro lado, cuando los anillos aromáticos son electrónicamente más ricos debido a la presencia de grupos metoxilo, los rendimientos obtenidos para la

dihidroarilación/ciclación Nazarov fueron muy moderados bajo las condiciones óptimas encontradas para el sustrato **3x**. Sin embargo, empleando únicamente IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, se obtuvo la ciclopenta[*c*]cromanona **32f** con un rendimiento del 71%. La formación de **32f** en ausencia de un ácido de Brønsted como cocatalizador se puede explicar por la mayor reactividad del sustrato, no siendo necesaria la activación adicional del grupo carbonilo para la ciclación Nazarov.

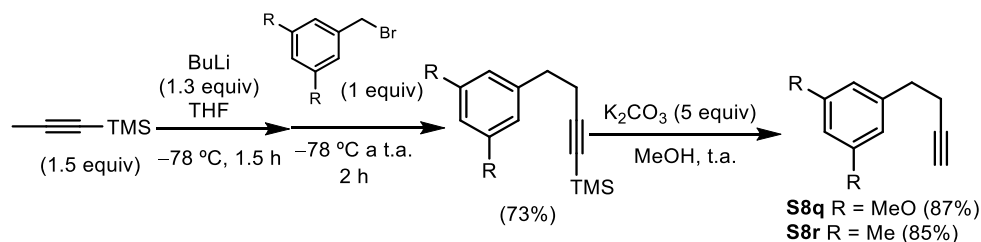
Esta reacción también tolera grupos aromáticos sin sustitución o grupos naftilo como sustituyentes de los éteres propargílicos. En general, con estos sustratos se obtuvieron las correspondientes ciclopentenonas **32d,h,i** con buenos rendimientos utilizando el catalizador Au/Ag. La diinona **3f** que presenta un grupo más pobre electrónicamente (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) reaccionó únicamente al emplear IPrAuNTf<sub>2</sub> junto con TfOH, aunque la conversión no fue superior al 55% tras 16 h de reacción, generándose la ciclopentenona **32g** con un rendimiento moderado. Esto podría ser debido a la menor riqueza electrónica de los anillos aromáticos de la diinona de partida, lo que conllevaría a una ralentización de la dihidroarilación inicial de los alquinos, aunque una vez formado el intermedio dialqueniloro, este evolucionaría favorablemente hacia la ciclopentenona **32g**.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede decir de forma preliminar que la síntesis de las ciclopenta[*c*]cromanonas **32** tiene lugar de forma eficiente con ambos sistemas catalíticos, pero dependiendo de la sustitución de los anillos aromáticos del sustrato de partida, y por lo tanto de su riqueza electrónica, se obtienen mayores rendimientos empleando el sistema Au/Ag o Au/H<sup>+</sup>.

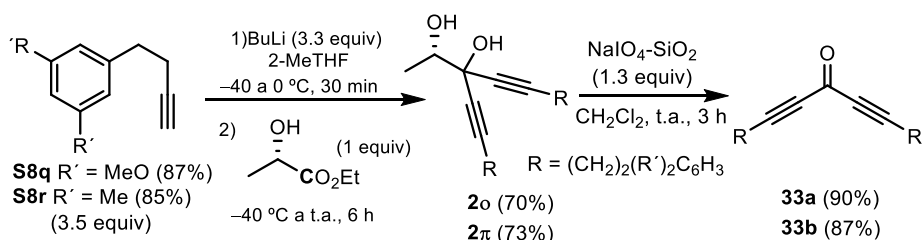
### 3.8.3. Reactividad de las diinonas **33**

Una vez estudiado el alcance de esta transformación para las diinonas **3**, funcionalizadas con éteres propargílicos, nos planteamos extender esta reactividad a otro tipo de diinonas que también presenten un anillo aromático situado adecuadamente en su estructura, en concreto diinonas similares a **3** pero sin la función éter.

Y así, las diinonas **33** se prepararon a partir de los alquinos funcionalizados **S8q,r**, obtenidos por litiación propargílica del 1-trimetilsilil-1propino y posterior reacción con el correspondiente bromuro bencílico. La hidrólisis básica del grupo TMS dio lugar a los alquinos **S8q,r** (Esquema 3.48).

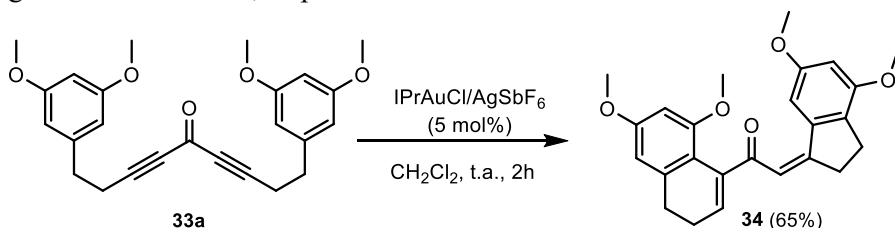


El tratamiento de los alquinos **S8q,r** con EtMgCl y posterior adición al LE, dio lugar a los dioles **2o,π**, que tras su ruptura oxidante con NaIO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> liberaron las diinonas **33** con muy buenos rendimientos (Esquema 3.49).

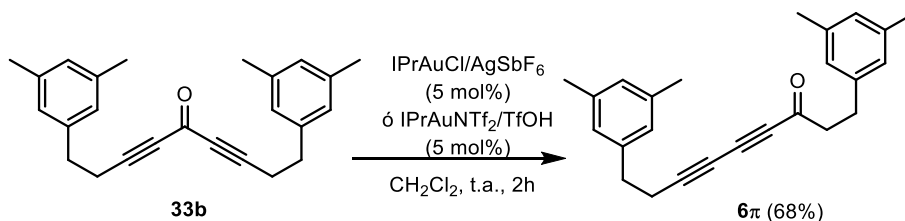


Una vez preparadas las diinonas **33**, se evaluó su reactividad bajo las dos condiciones catalíticas optimizadas para las diinonas **3**, IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> y IPrAuNTf<sub>2</sub>/TfOH.

Así, la reacción de la diinona **33a** en presencia de cantidades catalíticas de IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> dio lugar a la formación de un nuevo producto **34**, derivado de una hidroarilación anti-Michael de uno de los alquinos y una hidroarilación Michael del otro triple enlace (Esquema 3.50). Por su parte, empleando IPrAuNTf<sub>2</sub>/TfOH, solo se observó descomposición del sustrato de partida, debido probablemente a su elevada riqueza electrónica y, por tanto, reactividad descontrolada del sustrato en presencia del ácido de Brønsted. La diferente reactividad observada con este sustrato en comparación con el sustrato análogo con dos éteres en su estructura (**3χ**) podría ser debida a la modificación de los ángulos de enlace C-C, respecto al enlace O-C.



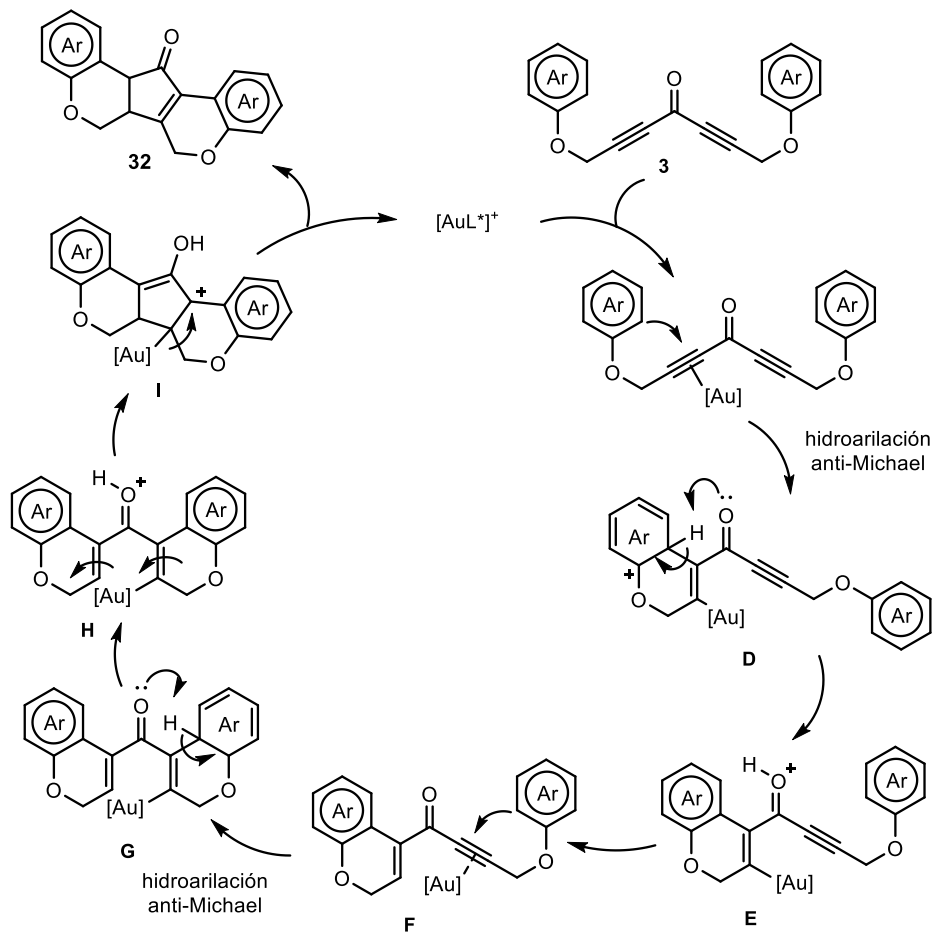
Por el contrario, la diinona **33b** no evolucionó hacia la formación de ningún producto derivado de la hidroarilación de los alquinos bajo ninguno de los dos sistemas catalíticos, observándose únicamente en el crudo de reacción la correspondiente diinona conjugada **6 $\pi$** , formada mediante la transposición [1,3] competitiva descrita por Gevorgyan y col. en 2014 (Esquema 3.51).<sup>66</sup> Esto puede ser debido a la menor riqueza electrónica de los anillos aromáticos de **33b** que dificultan la hidroarilación de los alquinos, lo que favorecería que el sustrato evolucione hacia la diinona conjugada **6 $\pi$**  en presencia de un catalizador de Au(I).



*Esquema 3.51*

#### 3.8.4. Propuesta mecanística

Para explicar la formación de las ciclopentenonas **32** comentada anteriormente, se propone el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 3.52. De forma análoga al ciclo catalítico descrito en el Esquema 3.41, la reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace de la diinona de partida, seguido de una reacción de hidroarilación por ataque del anillo aromático al triple enlace activado, generando el intermedio **D**. La pérdida de un protón y consiguiente aromatización daría lugar al intermedio **E**. Tras la etapa de protodesmetalación, el oro catiónico libre presente en el medio se coordinaría al otro triple enlace del intermedio para formar **F**, lo que provocaría una segunda hidroarilación anti-Michael del éter propargílico para dar **G**. Seguidamente tendría lugar una nueva pérdida de protón y rearomatización, formándose un intermedio dialqueniloro **H**, que evolucionaría mediante una ciclación Nazarov generando el intermedio **I**. La desmetalación y posterior tautomerización de este intermedio liberaría la ciclopentenona **32**, regenerándose el catalizador.



Esquema 3.52

### 3.9. CONCLUSIONES

Para finalizar este capítulo, podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo proceso catalizado por complejos de Au(I) para la síntesis de ciclopentacromanonas a partir de eninonas sencillas. Estas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y en cortos periodos de tiempo, siendo compatibles con numerosos grupos funcionales como sustituyentes tanto del triple enlace como de las distintas posiciones de la olefina de los sustratos de partida.

Además, se ha desarrollado la síntesis enantioselectiva de ciclopenta[*c*]cromanonas a partir de eninonas en presencia de complejos de oro con ligandos quirales, con muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.

Esta reacción en cascada se inicia con la activación del triple enlace de la alquinona por coordinación con el complejo de Au(I), promoviéndose así la hidroarilación anti-Michael del alquino para dar un intermedio de alquniloro, el cual experimenta una ciclación Nazarov que permite obtener ciclopentenonas quirales altamente funcionalizadas y con excelentes enantioselectividades.

Por último, se ha extendido esta metodología a otro tipo de sustratos como son las diinonas, lo que permite la síntesis de ciclopenta[*c*]dicromanonas en una reacción tándem dihidroarilación/ciclación Nazarov catalizada por Au(I). La versión asimétrica de esta transformación se está desarrollando actualmente en el grupo de investigación.



---

## CAPÍTULO 4

### **SÍNTESIS de 4-FURAN- y 4-PIRROL-3-IL-2H-CROMENOS a partir de BIOALCOHOLES y AMINOÁCIDOS en REACCIONES DOMINÓ CATALIZADAS por Au(I)**

#### 4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los furanos, tiofenos y pirroles representan una clase importante de heterociclos de 5 miembros que se encuentran presentes en diferentes productos naturales y compuestos farmacológicos.<sup>151</sup> Además, son intermedios clave en la industria orgánica para la preparación de fármacos, en la industria alimentaria y en ciencia de materiales. Debido a sus numerosas aplicaciones, se encuentran descritos en bibliografía una gran variedad de métodos para la síntesis de este tipo de heterociclos. A continuación, se va a realizar una breve descripción de los métodos sintéticos más utilizados para la preparación de furanos y pirroles con diferentes grados de sustitución.

##### 4.1.1. Métodos clásicos para la síntesis de furanos y pirroles

El desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de heterociclos de 5 miembros ha estado en pleno desarrollo en los últimos años debido a la relevancia de estos productos en la industria química. En este punto, existen métodos clásicos para la preparación de furanos y pirroles en condiciones ácidas o básicas, entre los que destacan la síntesis de Paal–Knorr, la síntesis de pirroles de Hantzsch y la síntesis de Feist–Benary.

Como ejemplo, Taddei y col. describieron la síntesis de furanos y pirroles 2,3,5-trisustituidos mediante una reacción de Paal–Knorr a partir de 1,4-dicetoésteres con ácidos próticos bajo irradiación microondas (Esquema 4.1).<sup>152</sup> Estos sustratos de partida se pueden preparar fácilmente por tratamiento de los correspondientes  $\beta$ -cetoésteres con diferentes aldehídos en presencia de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , seguido de su posterior oxidación.<sup>153</sup> Esta reacción implica la transformación de

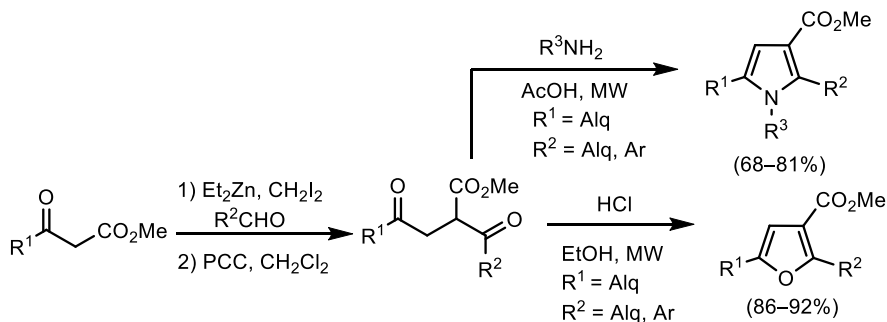
---

<sup>151</sup> X. L. Hou, Z. Yang, H. N. C. Wong, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2002**, *14*, 139–179.

<sup>152</sup> G. Minneto, L. F. Raveglia, M. Taddei, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389–392.

<sup>153</sup> S. Lai, C. K. Zercher, J. P. Jasinski, S. N. Reid, R. J. Taples, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4169–4171.

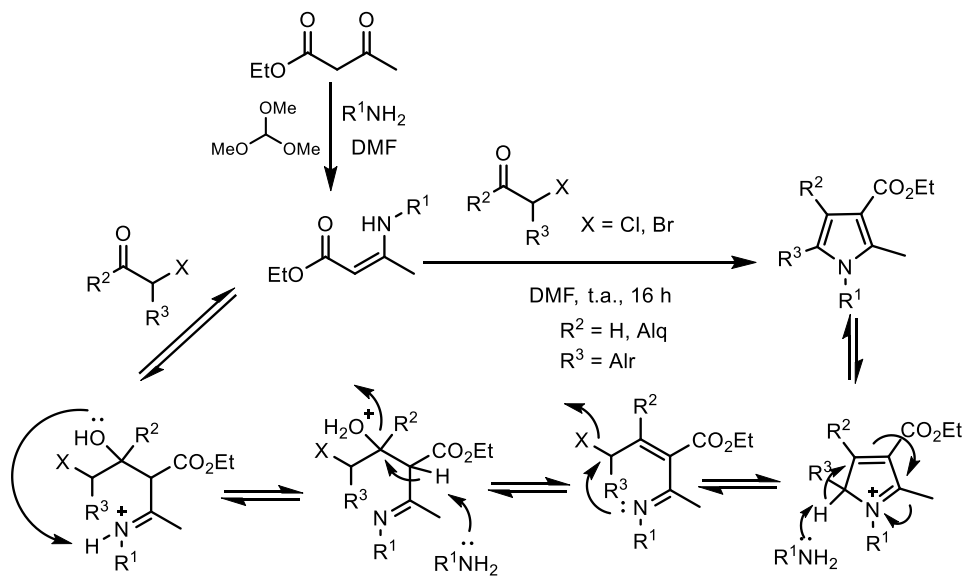
un  $\beta$ -cetoéster en un  $\gamma$ -cetoéster a través de una extensión de cadena mediada por el complejo de Zn y diyodometano.



Esquema 4.1

Esta metodología también permite obtener los correspondientes pirroles con buenos rendimientos por reacción de los 1,4-dicarbonilos de partida con una amina primaria y ácido acético (Esquema 4.1).

La síntesis de pirroles de Hantzsch ha sido ampliamente utilizada en Síntesis Orgánica a partir de  $\beta$ -cetoésteres, aminas primarias y diferentes  $\alpha$ -halocetonas (Esquema 4.2).<sup>154</sup>



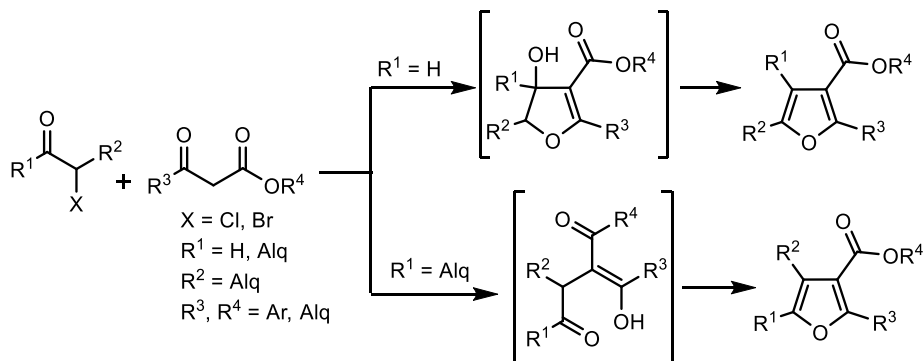
Esquema 4.2

Esta reacción se iniciaría con la formación de la correspondiente enamina, a partir del  $\beta$ -cetoéster y una amina primaria, que condensaría con el carbonilo de

<sup>154</sup> A. W. Trautwein, R. D. Süßmuth, G. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2381–2384.

la  $\alpha$ -haloacetona para dar una imina  $\alpha,\beta$ -insaturada. Seguidamente tendría lugar una ciclación intramolecular por ataque del nitrógeno de la imina al carbono que soporta el halógeno y, tras una deshidratación, se liberaría el producto final. Esta metodología tolera una gran variedad de aminas primarias, así como haloacetonas, obteniéndose pirroles tetrasustituídos con rendimientos prácticamente cuantitativos.

El último método general para la síntesis de furanos es la síntesis de Feist-Bénary, a partir de  $\beta$ -cetoésteres y compuestos carbonílicos  $\alpha$ -halogenados, tanto aldehídos como cetonas. La regioquímica del proceso depende de la naturaleza del compuesto carbonílico halogenado de partida. Y así, a partir de aldehídos  $\alpha$ -halogenados primero tiene lugar una condensación aldólica entre el cetoéster activado por la base y el compuesto carbonílico, seguido de una *O*-alquilación, formándose un dihidrofurano que evoluciona hacia el producto final tras su deshidratación (Esquema 4.3). Al emplear cetonas  $\alpha$ -halogenadas, primero tiene lugar una C-alkilación para dar un intermedio 1,4-dicarbonílico, que se transforma en el heterociclo final tras su tratamiento ácido (Esquema 4.3).<sup>155</sup>



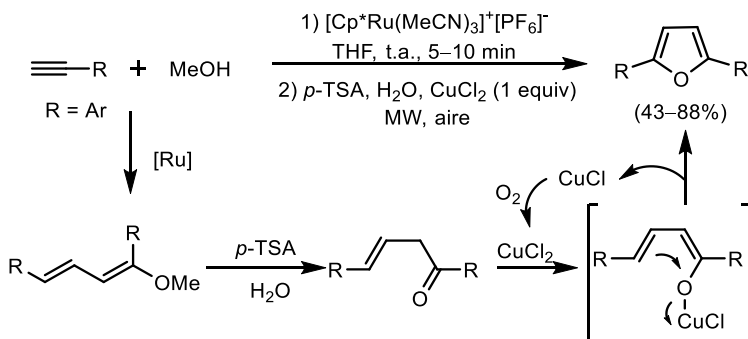
#### 4.1.2. Síntesis de furanos y pirroles catalizada por complejos de metales de transición

La síntesis de heterociclos catalizada por complejos de metales de transición en condiciones suaves de reacción y a partir de sustratos sencillos ha supuesto una alternativa muy útil en Síntesis Orgánica, sobre todo desde el punto de vista de la economía atómica y el impacto medioambiental. En este contexto, numerosos autores han descrito la ciclación intramolecular de diferentes sustratos para la síntesis de heterociclos de 5 miembros catalizada por complejos de

<sup>155</sup> F. Feist, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1545.

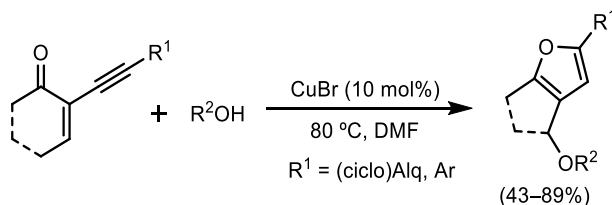
metales de transición tales como el Cu, Pd, Zn, Ag y Au. A continuación, se va a realizar una pequeña revisión de este tipo de transformaciones.

En 2009, Dixneuf y col. describieron la síntesis de furanos 2,5-disustituídos a partir de alquinos en un proceso secuencial “one-pot” (Esquema 4.4)<sup>156</sup>. Primero, tiene lugar la dimerización del alquino en presencia de metanol catalizada por un complejo de Ru, para generar el correspondiente 1,3-dieniléter, seguido de una ciclación catalizada por Cu(II) de la cetona β,γ-insaturada generada *in situ* por hidrólisis ácida del dienil éter. Se obtienen así los heterociclos deseados con restos aromáticos en las posiciones 2 y 5 con buenos rendimientos.



Esquema 4.4

Uno de los tipos de sustratos más utilizados en estas transformaciones han sido las 2-(1-alquínil)-2-alquén-1-onas. En el ejemplo del Esquema 4.5, estas enonas experimentan reacciones de ciclación en presencia de cantidades catalíticas de CuBr, y diferentes alcoholes, obteniéndose furanos altamente sustituidos.<sup>157</sup> Esta reacción permite utilizar una gran variedad de alcoholes alquílicos, aunque los rendimientos de los furanos obtenidos con alcoholes propargílicos son significativamente inferiores.



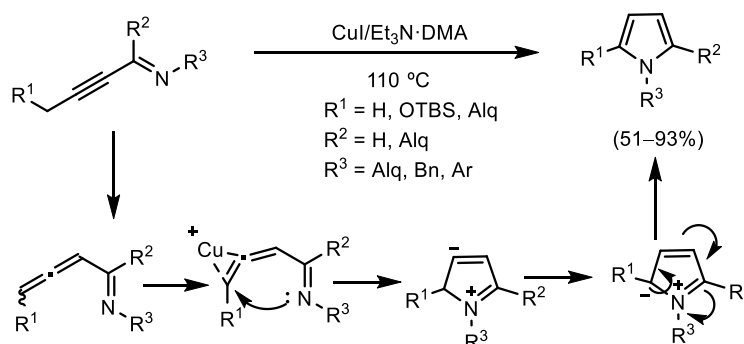
Esquema 4.5

Por otro lado, Gevorgyan y col. describieron la síntesis de pirroles por tratamiento de alquínil iminas en presencia de un catalizador de Cu(I) y una base

<sup>156</sup> M. Zhang, H.-F. Jiang, H. Neumann, M. Beller, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1709–1712.

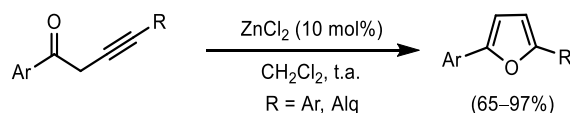
<sup>157</sup> N. T. Patil, H. Wu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531–4534.

(Esquema 4.6).<sup>158</sup> La reacción se inicia con la isomerización, promovida por la base, del resto propargilo al correspondiente aleno. Tras la coordinación del centro metálico al doble enlace terminal del aleno se produciría el ataque nucleofílico intramolecular para formar un zwitterion, que isomeriza a la especie más estable para dar lugar al pirrol final. Con esta metodología también es posible obtener compuestos cíclicos *N*-fusionados utilizando alquínil iminas cíclicas con el mismo catalizador a 130 °C.



**Esquema 4.6**

Por otro lado, en 2008 Dembinski y col. publicaron la cicloisomerización de alquínonas para dar furanos 2,5-disustituídos, catalizada por Zn(II). Este protocolo es válido para cetonas homopropargílicas que tienen un resto aromático en  $\alpha$  al grupo carbonilo, y grupos tanto alquílicos como aromáticos en el triple enlace. Se acceden así a una gran variedad de furanos asimétricos con muy buenos rendimientos en condiciones suaves de reacción (Esquema 4.7).<sup>159</sup>



**Esquema 4.7**

Por su parte, los complejos de Pd han permitido catalizar un gran número de transformaciones para la síntesis de heterociclos a partir de sustratos de partida sencillos. En este campo, Zhang y col. describieron la cicloisomerización, catalizada por Pd(II), de ciclopropilcetonas con un doble enlace exocíclico (Esquema 4.8).<sup>160</sup> Los sustratos de partida se preparan por ciclopropanación de alenos con  $\alpha$ -diazocetonas catalizada por Rh(II).<sup>161</sup> El mecanismo que se propone

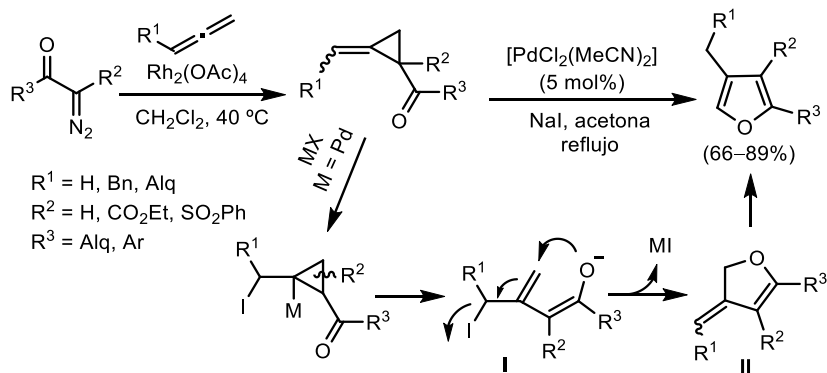
<sup>158</sup> A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074–2075.

<sup>159</sup> A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, R. Dembinski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5881–5889.

<sup>160</sup> S. Ma, L. Lu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9645–9660.

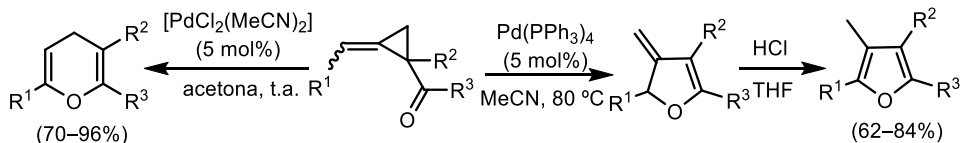
<sup>161</sup> M. Regitz, J. Hoche, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, **1973**, 179.

implica un ataque inicial del yoduro al doble enlace exocíclico, seguido de la apertura regioselectiva del anillo de ciclopropano para dar el intermedio **I**. El ataque S<sub>N</sub> del enolato generado sobre el yoduro alílico daría lugar a la especie **II**, que tras una isomerización del doble enlace generaría el heterociclo de 5 miembros (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

Con estas ciclopropilcetonas de partida también es posible obtener otro tipo de heterociclos, como piranos y furanos tetrasustituídos, dependiendo del sistema catalítico utilizado y de las condiciones de reacción (Esquema 4.9).<sup>162</sup>

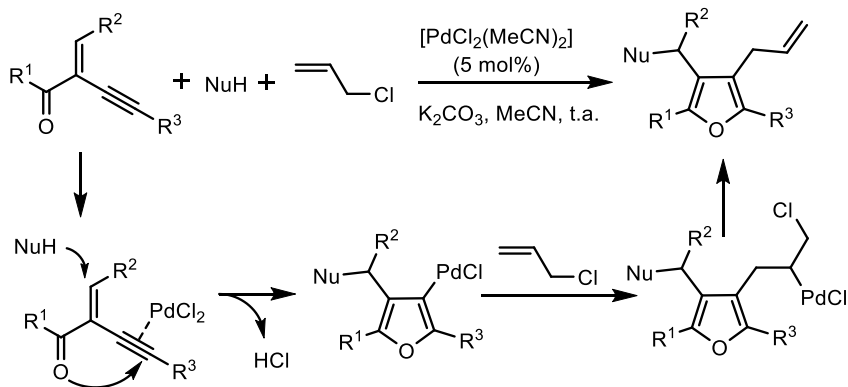


Esquema 4.9

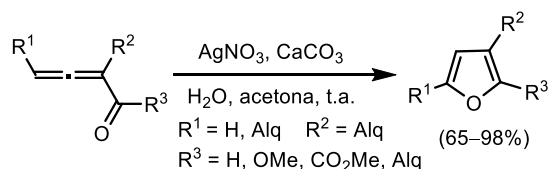
Por otro lado, la reacción multicomponente de cetonas, que tienen un triple enlace y una olefina en  $\alpha$  al grupo carbonilo, diferentes nucleófilos y un halogenuro de alilo en presencia de un catalizador de Pd(II) da lugar a furanos altamente funcionalizados con buenos rendimientos (Esquema 4.11).<sup>163</sup> La síntesis de furanos a partir de 2-(1-alquínil)-2-alquén-1-onas tiene lugar mediante la adición Michael del correspondiente nucleófilo, seguido de una ciclación intramolecular, promovida por activación del alquino con el complejo de paladio, para dar el furano y, finalmente, una reacción de acoplamiento C–C. Se pueden emplear diferentes alcoholes alquílicos, bencílicos y fenoles como nucleófilos.

<sup>162</sup> S. Ma, L. Lu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9645–9660.

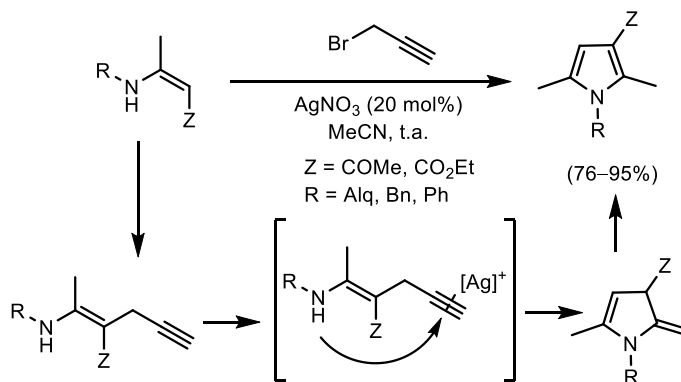
<sup>163</sup> Y. Xiao, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1903–1906.


**Esquema 4.11**

La plata también es capaz de catalizar este tipo de transformaciones para la síntesis de furanos y pirroles. Y así, Wang y col. describieron en 1991 la formación de furanos 2,3,5-trisustituídos a partir de alenilcetonas mediante su tratamiento con  $\text{AgNO}_3\text{-CaCO}_3$  en acetona acuosa (Esquema 4.12).<sup>164</sup>


**Esquema 4.12**

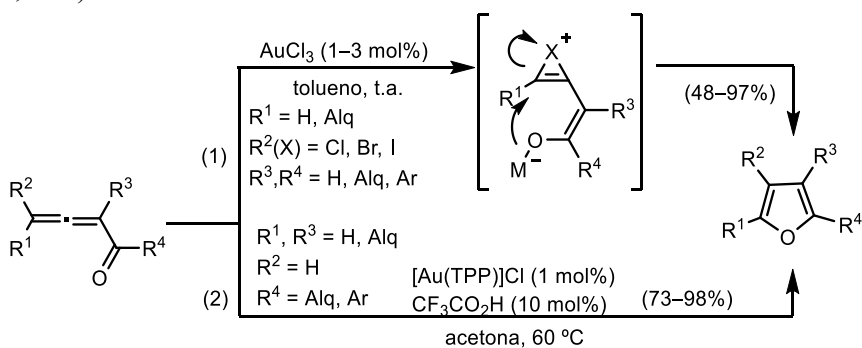
En 2004, se publicó la síntesis de pirroles catalizada por  $\text{AgNO}_3$  a partir de enamionas y bromuro de propargilo en condiciones suaves de reacción.<sup>165</sup> Esta ruta sintética se basa en la propargilación de enamionas secundarias seguida de una hidroaminación intramolecular catalizada por  $\text{Ag(I)}$  (Esquema 4.13).


**Esquema 4.13**

<sup>164</sup> J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 960–969.

<sup>165</sup> R. S. Robinson, M. C. Dovey, D. Gravestock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6787–6789.

Algunos de los métodos comentados para la síntesis de heterociclos de 5 miembros, catalizados por diferentes metales de transición presentan algunos inconvenientes relacionados con las altas cargas de catalizador, limitaciones en el alcance de la reacción o condiciones drásticas de temperatura. Sin embargo, la catálisis de oro permite trabajar en condiciones suaves de reacción, debido a la reseñable capacidad de estos complejos de activar sistemas insaturados, por lo que es posible preparar furanos a partir de una gran variedad de sustratos como alenil cetonas, 2-(1-alquínil)-2-alquén-1-onas o alquínil epóxidos. Así, Gevorgyan y col. describieron que el tratamiento de diferentes haloalenil carbonilos con cantidades catalíticas de AuCl<sub>3</sub> permite la formación regioselectiva de 3-halofuranos con buenos rendimientos mediante una cicloisomerización promovida por una migración 1,2 del halógeno (Esquema 4.14, ec 1).<sup>166</sup>



**Esquema 4.14**

De igual forma, Che y col. estudiaron la reactividad de estos mismos sustratos, sin un halógeno en la posición terminal del aleno en reacciones de cicloisomerización catalizadas por Au(I) y un ácido de Brønsted.<sup>167</sup> La reacción tolera una amplia variedad de sustituyentes en α al grupo carbonilo (R<sup>4</sup>), tales como grupos (hetero)aromáticos, alquílicos y alquénilo, obteniéndose furanos 2,3,5-trisustituidos con muy buenos rendimientos (Esquema 4.14, ec 2).

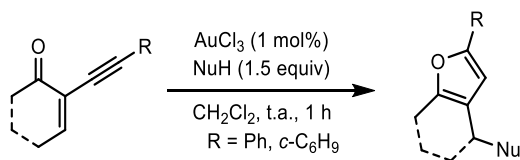
También es posible acceder a furanos altamente funcionalizados a partir de 2-(1-alquínil)-2-alquén-1-onas mediante cicloisomerizaciones catalizadas por Au(III).<sup>168</sup> La adición Michael de diferentes nucleófilos promueve la ciclación para dar los correspondientes heterociclos en condiciones suaves de reacción. Se

<sup>166</sup> A. S. Dudnik, A. W. Sromek, M. Rubina, T. Kim, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1400–1452.

<sup>167</sup> C.-Y. Zhou, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325–328.

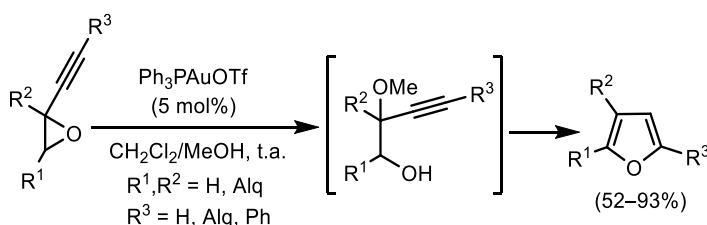
<sup>168</sup> T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164–11165.

pueden emplear nucleófilos como MeOH, alcoholes propargílicos, compuestos 1,3-dicarbonílicos o indoles (Esquema 4.15).



**Esquema 4.15**

Por último, Pale y col. describieron cómo diferentes alquinoxiranos experimentan una isomerización a los correspondientes furanos funcionalizados en reacciones cascada promovidas por MeOH en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Au(I).<sup>169</sup> En este proceso primero se produce la apertura del epóxido por adición de MeOH, seguido de una ciclación del intermedio generado y eliminación del alcohol (Esquema 4.16).



**Esquema 4.16**

#### 4.1.3. Síntesis de furanos y pirroles a partir de alcoholes y aminas homopropargílicos

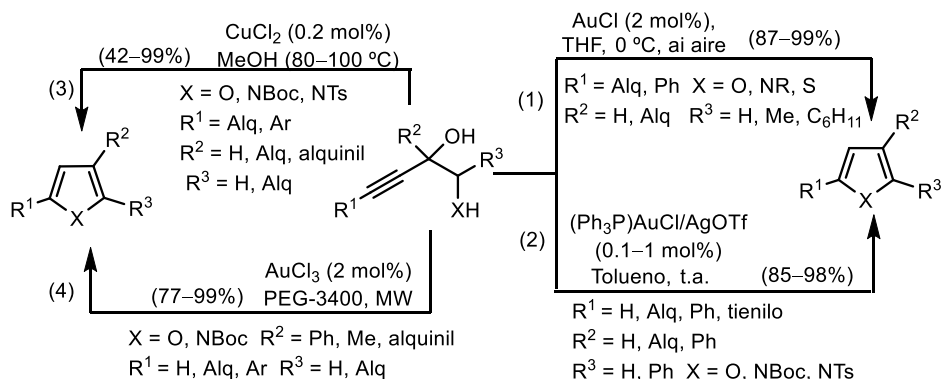
Por otro lado, se encuentran descritos en bibliografía diferentes procesos para la síntesis de furanos y pirroles mediante ciclodeshidrataciones de alcoholes propargílicos que presentan otro grupo hidroxilo o amina en la posición homopropargílica catalizadas por metales de transición

Así, Aponick y col. describieron la síntesis de furanos, pirroles y tiofenos a partir de dioles,  $\alpha$ -aminoalcoholes y  $\alpha$ -tioalcoholes respectivamente, en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Au(I) o con AuCl en reacciones tolerantes al aire.<sup>170</sup> Los sustratos son fácilmente accesibles y permiten introducir una gran variedad de grupos funcionales en los heterociclos, los cuales se obtienen bajo condiciones suaves y con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 4.17, ec 1). De igual forma, Akai y col. hicieron reaccionar estos

<sup>169</sup> A. Blanc, K. Tenbrik, J.-M. Weibel, P. Pale, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342–5348.

<sup>170</sup> A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624–4627.

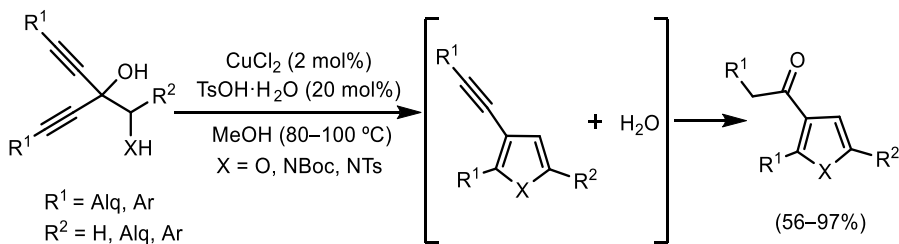
mismos sustratos, en procesos de ciclodeshidratación catalizados por Au(I).<sup>171</sup> Esta ruta permite obtener furanos y pirroles funcionalizados con muy buenos rendimientos y cargas muy bajas de catalizador (Esquema 4.17, ec 2).



Esquema 4.17

Este mismo tipo de sustratos también pueden experimentar una ciclodeshidratación para la síntesis de furanos y pirroles en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{CuCl}_2$  en MeOH a 100 °C (Esquema 4.17, ec 3).<sup>172</sup> Por último, Lamaty y col. describieron en 2013 un nuevo sistema catalítico formado por PEG y un metal de transición (Au ó Pt) para la ciclodeshidratación de alquinil dioles y amino alcoholes bajo irradiación microondas, obteniéndose los furanos y pirroles con muy buenos rendimientos (Esquema 4.17, ec 4).<sup>173</sup>

Por otro lado, se ha descrito la síntesis de 3-acilfuranos y 3-acilpirroles a partir de dioles y aminoalcoholes bispropargílicos, que presentan un triple enlace adicional sobre el carbono  $\text{C}_2$ , en una reacción tándem heterociclodeshidratación/hidratación catalizada por  $\text{CuCl}_2$  (Esquema 4.18).<sup>174</sup>



Esquema 4.18

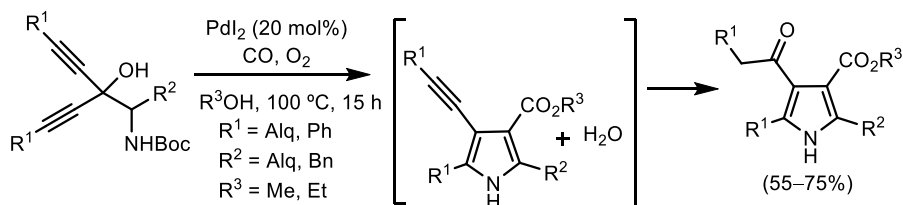
<sup>171</sup> M. Egi, K. Azachi, S. Akai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002–5005.

<sup>172</sup> B. Gabriele, P. Plastina, M. V. Vetere, L. Veltri, R. Mancuso, G. Salerno, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3565–3567.

<sup>173</sup> R. Spina, E. Colacino, J. Martínez, F. Lamaty, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3817–3821.

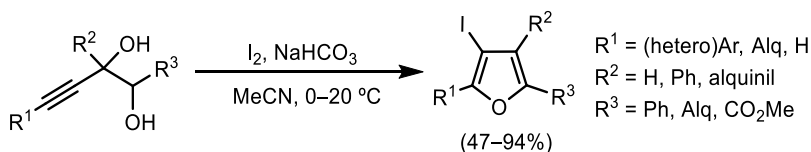
<sup>174</sup> B. Gabriele, L. Veltri, P. Plastina, R. Mancuso, M. V. Vetere, V. Maltese, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4919–4928.

Los mismos autores también publicaron la ciclodeshidratación carbonilante catalizada por PdI<sub>2</sub>, de aminoalcoholes bispropargílicos para formar derivados de pirroles altamente funcionalizados con buenos rendimientos (Esquema 4.19).<sup>175</sup> La reacción tolera la presencia de grupos alquílicos y fenilo como sustituyentes del triple enlace y alcoholes alquílicos de cadena corta como disolventes y reactivos, obteniéndose pirroles tetrasustituídos.



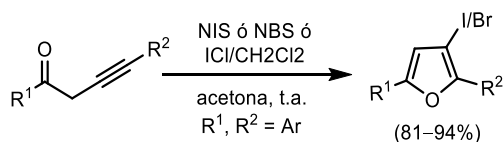
Esquema 4.19

Es importante mencionar que la yodociclación de alcoholes propargílicos es una herramienta útil para la preparación de heterociclos halogenados, en un solo paso de reacción con elevada economía atómica.<sup>176</sup> En este campo, Knight y col. describieron la ciclación 5-*endo-dig* de 3-alquínil-1,2-dioles con yodo en presencia de una base para la síntesis de β-yodofuranos altamente sustituidos (Esquema 4.20).<sup>177</sup>



Esquema 4.20

Otros sustratos, como las 1,4-diaril-but-3-in-1-onas, también experimentan ciclaciones 5-*endo-dig* en presencia de NBS o NIS o cloruro de yodo, en ausencia de una base, para formar 3-halo-2,5-diarilfuranos con excelente regiocontrol y buenos rendimientos (Esquema 4.21).<sup>178</sup>



Esquema 4.21

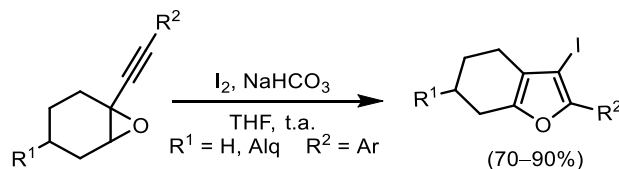
<sup>175</sup> B. Gabrielle, L. Veltri, R. Mancuso, G. Salerno, S. Maggi, B. M. Aresta, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4005–4016.

<sup>176</sup> T. Khan, S. Yaragorla, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3989–4012.

<sup>177</sup> S. P. Bew, G. M. M. El-Taeb, S. Jones, D. W. Knight, W.-F. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5759–5770.

<sup>178</sup> A. Sniady, K. A. Wheeler, R. Dembinski, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769–1772.

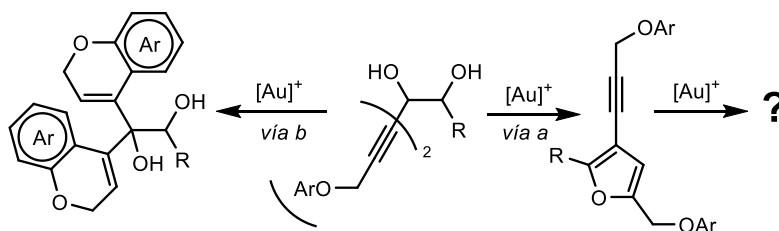
Por otro lado, la ciclación electrofílica de propargil oxiranos con I<sub>2</sub> supone otra ruta sintética eficiente para la obtención de yodofuranos en condiciones suaves de reacción a partir de sustratos con una gran variedad de alquinos aromáticos (Esquema 4.22).<sup>179</sup>



Esquema 4.22

## 4.2. OBJETIVO

Considerando los antecedentes bibliográficos que tratan las ciclodeshidrataciones de 1,2-dioles bispropargílicos, y los resultados previos de nuestro grupo en las reacciones de hidroarilación de alquinonas con un éter propargílico en su estructura, inicialmente se planteó estudiar el comportamiento de 1,1-dialquínil-1,2-dioles, que poseen dos éteres propargílicos como restos alquínilo, en reacciones catalizadas por complejos de Au(I). En principio, bajo las condiciones de reacción adecuadas, los reactivos de partida podrían sufrir una ciclación intramolecular 5-*endo* para la formación del correspondiente furano (*vía a*), que podría seguir evolucionando en presencia de un complejo de Au(I), o una hidroarilación 6-*endo* de los alquinos para generar derivados del cromo (*vía b*) (Esquema 4.23).



Esquema 4.23

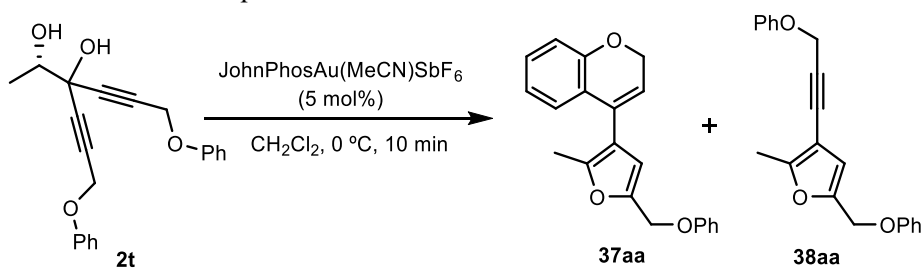
Por lo tanto, nos proponemos como objetivo estudiar la reactividad de 1,2-dioles bispropargílicos en presencia de catalizadores de Au, atendiendo a la regioselectividad del proceso, al orden de las transformaciones intramoleculares de una posible reacción en cascada y a la influencia del resto R en el alcance de la reacción.

<sup>179</sup> Y.-X. Xie, X.-Y. Liu, L.-Y. Wu, Y. Han, L.-B. Zhao, M.-J. Fan, Y.-M. Liang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1013–1018.

Por otro lado, también nos proponemos ensayar esta reactividad con alcoholes bispropargílicos que presenten otros heteroátomos en la posición adyacente, buscando el acceso a otro tipo de heterociclos, tales como pirroles o tiofenos.

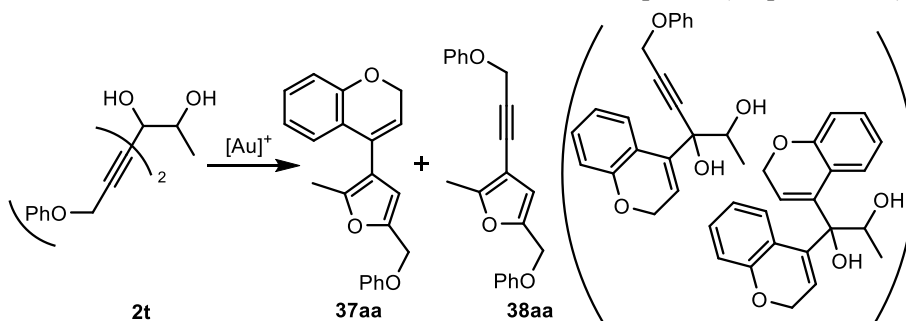
### 4.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Para abordar el objetivo propuesto se eligió como sustrato modelo el (*S*)-6-fenoxi-3-(3-fenoxiprop-1-ino-1-il)hex-4-ino-2,3-diol (**2t**), que presenta grupos fenilo sin sustituir como sustituyentes de los éteres propargílicos. Su tratamiento con cantidades catalíticas del complejo de Au(I) JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> a 0 °C durante 10 min dio lugar a una mezcla 3.5/1 de dos productos, **37aa** y **38aa**, que se muestran en el Esquema 4.24.



Esquema 4.24

La formación del furano **38aa** tendría lugar mediante una heterociclodeshidratación del diol bispropargílico **2t**, catalizada por el complejo de Au(I). Por su parte, la formación del 4-furanil-2*H*-cromeno **37aa** se podría explicar por la posterior hidroarilación 6-*endo* del éter propargílico presente en el furano **38aa**. Por lo tanto, este resultado parece indicar que primero tiene lugar la formación del furano, generando el compuesto **38aa**, y que a partir de él se forma el furanilcromeno **37aa**, sin observarse la formación competitiva del 1,2-diol derivado de la mono- o de la di-hidroarilación de los alquinos (Esquema 4.25).



Esquema 4.25

Considerando este resultado preliminar, se decidió estudiar el efecto de distintos catalizadores sobre la reactividad del sustrato **2t**, buscando las condiciones óptimas para la síntesis del 4-furanil-2*H*-cromeno **37aa** (Tabla 4.3.1.).

**Tabla 4.3.1.** Optimización del catalizador<sup>a</sup>

Ent	Cat (5 mol%)	T <sup>a</sup> (°C)	t (min)	<b>37aa/38aa</b> <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	HNTf <sub>2</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
2	PtCl <sub>2</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
3	PtCl <sub>4</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
4	Bi(OTf) <sub>3</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
5	InI <sub>3</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
6	CuCl <sub>2</sub>	80	60	–	– <sup>d</sup>
7	AgSbF <sub>6</sub>	t.a.	60	0/1	81
8	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	>20/1	35
9	(ArO) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	–	– <sup>e</sup>
10	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	>20/1	16
11	IPrAuNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	>20/1	53
12	IPrAuNTf <sub>2</sub>	0	20	>20/1	68
13	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	–	<5
14	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	0	20	>20/1	40
15	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	0	20	>20/1	69
16	JohnPhosAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	t.a.	10	>20/1	41
17	JohnPhosAuCl/AgBF <sub>4</sub>	t.a.	10	>20/1	56
18	JohnPhosAuCl/AgOTf	t.a.	10	–	– <sup>e</sup>

Tabla 4.3.1. Continúa

Ent	Cat (5 mol%)	T <sup>a</sup> (°C)	t (min)	37aa/38aa <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>c</sup>
19	JohnPhosAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	t.a.	10	>20/1	71
20	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	t.a.	10	>20/1	70
21	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	0	20	>20/1	86
22	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	0	5	0/1	88

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con **2t** (0.2 mmol) y el catalizador (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a la temperatura y tiempo determinados. <sup>b</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinado por análisis de <sup>1</sup>H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>d</sup>Reacciones llevadas a cabo en DCE a 80 °C, la conversión del diol **2t** fue del 0%. <sup>e</sup>Conversión completa, pero solo se observan productos de descomposición no identificados en el crudo de reacción. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida. JohnPhos = 2-(Di-*tert*butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino, 2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Cuando se llevó a cabo la reacción con un ácido de Brønsted, como el HNTf<sub>2</sub>, no hubo conversión alguna del sustrato de partida (entrada 1). Al ensayar diferentes ácidos de Lewis a 80 °C en DCE no se observó la transformación del diol **2t** en ningún producto, recuperándose el sustrato de partida (entradas 2–6). Por otro lado, el uso de AgSbF<sub>6</sub> como catalizador dio lugar a la formación del furano **38aa** con un rendimiento del 81%, aunque esta sal de plata no fue capaz de promover la hidroarilación del alquino (entrada 7). En este punto, decidimos evaluar una serie de catalizadores de Au(I) para promover la reacción tandem ciclodeshidratación/hidroarilación. La reacción de **2t** en presencia de cantidades catalíticas de XphosAuNTf<sub>2</sub> condujo al 4-furanil-2*H*-cromeno **37aa** con un rendimiento de tan solo el 35% (entrada 8). Con un complejo de oro con un ligando tipo fosfito se observó descomposición, detectándose productos de reacción no identificados (entrada 9). La reacción no mejoró con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> ya que se obtuvo el furanil-cromeno **37aa** con un rendimiento de tan solo el 20% (entrada 10). El uso de un catalizador con un ligando *N*-heterocíclico a t.a. durante 10 min formó el cromeno **37aa** con un rendimiento del 53% (entrada 11). Sin embargo, a 0 °C durante 20 min se obtuvo **37aa** con un rendimiento significativamente mayor que a t.a. (entrada 12). Este resultado reflejó la rapidez de esta transformación y la elevada reactividad del producto final, debido a la descomposición que se observó a tiempos más largos o mayores temperaturas. A continuación, se decidió evaluar el efecto del contranión con el catalizador IPrAuCl mediante la adición de diferentes sales de plata, pero no hubo una mejora significativa (entradas 13–15). En este punto decidimos ensayar esta transformación en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Au(I) con un ligando tipo fosfina (JohnPhos) y diferentes sales de plata. El tratamiento del diol **2t** con JohnPhosAuCl/AgBF<sub>4</sub> y AgNTf<sub>2</sub> condujo a la formación del 4-furanil-2*H*-cromeno con rendimientos muy moderados (entradas 16 y 17). Por el

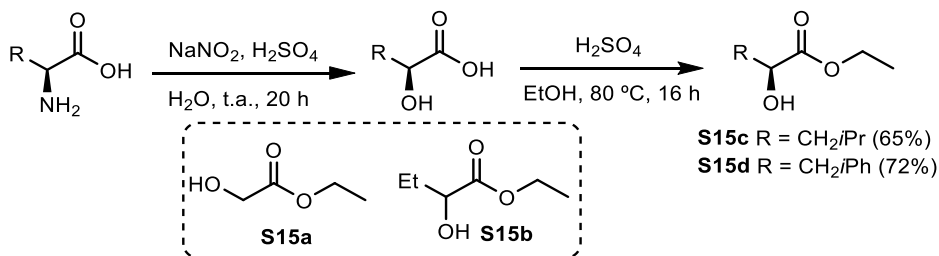
contrario, cuando se cambió la sal de plata a AgOTf, el diol bispropargílico de partida derivó a la formación de productos de descomposición (entrada 18). Por su parte, con AgSbF<sub>6</sub>, se obtuvo el cromeno **37aa** con buen rendimiento (entrada 19). Es por ello que decidimos evaluar el complejo JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> con un ligando lábil (MeCN) como catalizador de la ciclación/hidroarilación del diol bispropargílico **2t**. A t.a. durante 10 min se obtuvo el producto **37aa** con un rendimiento muy similar al obtenido con el sistema JohnPhosAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (entrada 20), pero la disminución de la temperatura a 0 °C supuso una mejora considerable del rendimiento de la reacción, obteniéndose **37aa** con un rendimiento del 88% (entrada 21). Por último, es importante destacar que se pudo aislar el furano **38aa** como único producto cuando la reacción se paró a los cinco minutos, apoyando que **38aa** es un intermedio del proceso tándem que finalmente da lugar al furanilcromeno **37aa** (entrada 22).

#### 4.4. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA

En este capítulo, estudiaremos la reactividad de algunos de los dioles bispropargílicos **2**, preparados en el Capítulo 1 a partir del lactato de etilo, de los 1,2-dioles **35** sintetizados por reacción de acetiluros con diferentes  $\alpha$ -hidroxiésteres y de los aminoalcoholes **36** obtenidos a partir de aminoácidos, en reacciones catalizadas por complejos de Au(I).

##### 4.4.1. Preparación de los dioles **35**

Para acceder a los dioles **35**, que se emplearán como sustratos para su reacción tándem ciclodeshidratación/hidroarilación, primero se prepararon los  $\alpha$ -hidroxiésteres **S15c–d**, no comerciales según un protocolo descrito en bibliografía.<sup>180</sup>



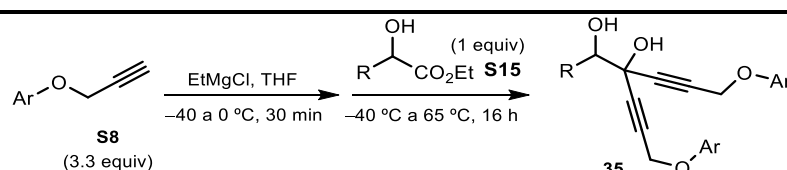
Esquema 4.26

<sup>180</sup>a) M. Podunavac, J. J. Lacharity, K. E. Jones, A. Zacarian, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4867-4870. b) T. N. Parac-Vogt, A. Pacco, P. Nochemann, Y. F. Yuan, C. Görrler-Walrand, K. Binnemans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1466-1474.

Estos compuestos **S15** se sintetizaron mediante una secuencia sintética de dos pasos, la diazotación del correspondiente aminoácido y reacción con agua condujo a la formación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos, los cuales, tras su esterificación, liberaron los  $\alpha$ -hidroxiésteres deseados **S15** (Esquema 4.26). Por su parte, **S15a** y **S15b** son comerciales.

La preparación de los dioles **35** se llevó a cabo utilizando la metodología puesta a punto para la síntesis de los dioles **2** a partir del lactato de etilo. Así, la doble adición del correspondiente acetiluro de magnesio (3.3 equiv), formado por tratamiento de los éteres propargílicos **S8** con EtMgCl, a los  $\alpha$ -hidroxiésteres. **S15** permitió el aislamiento de los dioles **35a–o** con muy buenos rendimientos (Tabla 4.4.1.).

**Tabla 4.4.1.** Síntesis de los dioles **35**.<sup>a</sup>



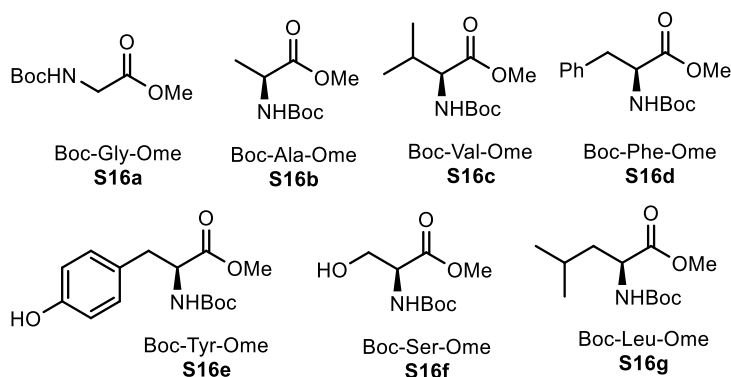
Ent	S8	Ar	S15	R	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>S8s</b>	Ph	<b>S15a</b>	H	<b>35a</b>	85
2	<b>S8a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15a</b>	H	<b>35b</b>	83
3	<b>S8c</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>S15a</b>	H	<b>35c</b>	80
4	<b>S8f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15a</b>	H	<b>35d</b>	84
5	<b>S8g</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15a</b>	H	<b>35e</b>	86
6	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15b</b>	Et	<b>35f</b>	87
7	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15c</b>	CH <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	<b>35g</b>	81
8	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15d</b>	CH <sub>2</sub> Ph	<b>35h</b>	83
9	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15e</b>	Ph	<b>35i</b>	65
10	<b>S8a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15e</b>	Ph	<b>35j</b>	79
11	<b>S8b</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15e</b>	Ph	<b>35k</b>	76
12	<b>S8c</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>S15e</b>	Ph	<b>35l</b>	65
13	<b>S8f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15e</b>	Ph	<b>35m</b>	79
14	<b>S8k</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>S15e</b>	Ph	<b>35n</b>	76
15	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15f</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35ñ</b>	79
16	<b>S8o</b>	Ph	<b>S15g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35o</b>	80

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 10 mmoles de acetiluro y 3 mmoles de  $\alpha$ -hidroéster. <sup>b</sup>Rendimiento aislado del diol **35** tras cromatografía en columna referido a **S15**.

Como se puede observar en la tabla, se han preparado una familia de dioles bispropargílicos con muy buenos rendimientos en la mayoría de los casos. En cuanto a la sustitución del anillo aromático del grupo ariloxi, se han sintetizado sustratos con fenilos sin sustituir y otros que poseen grupos alifáticos, fenilo y metoxilo en diferentes posiciones del anillo. Considerando el resto (R) de los  $\alpha$ -hidroxiésteres, la reacción funcionó bien cuando se utilizó el glicolato de etilo como electrófilo (entradas 1–5). Los reactivos **S15** con grupos alquílicos en  $\alpha$  al grupo éster también demostraron ser sustratos eficientes para la síntesis de los 1,2-dioles **35f–h** (entradas 6–8). Esta reacción también resultó exitosa cuando se utilizó el mandelato de etilo que condujo a los dioles **35i–n**, los cuales se obtuvieron con buenos rendimientos (entradas 9–14). Por último, también fue posible introducir restos fenilo con halógenos en *para* a partir de los correspondientes  $\alpha$ -hidroxiésteres aromáticos (entradas 15 y 16).

#### 4.4.2. Preparación de los aminoalcoholes **36**

La preparación de los aminoalcoholes **36** se llevó a cabo utilizando la misma metodología que para la síntesis de los dioles bispropargílicos **2** y **35**. Y así, el tratamiento del fenilpropargil éter **S8a** con EtMgCl, y posterior adición de diferentes  $\alpha$ -amino ésteres **S16**, dio lugar a los correspondientes aminoalcoholes **36** con buenos rendimientos en todos los casos (Tabla 4.4.2.). Los electrófilos **S16** son ésteres metílicos comerciales, derivados de *L*-aminoácidos naturales que tienen el grupo amina protegido con un grupo Boc (*t*-butoxicarbonil) (Esquema 4.27).



Esquema 4.27

Tabla 4.4.2. Síntesis de los aminoalcoholes **36**.<sup>a</sup>

Ent	S16	R	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	S16a	H	36a	86
2	S16b	Me	36b	83
3	S16c	<i>i</i> Pr	36c	79
4	S16d	CH <sub>2</sub> Ph	36d	75
5	S16e	CH <sub>2</sub> (4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	36e	71
6	S16f	CH <sub>2</sub> OH	36f	73
7	S16g	CH <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	36g	81

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 10 mmoles de acetiluro y 3 mmoles de  $\alpha$ -aminoéster. <sup>b</sup>Rendimiento aislado del aminoalcohol **36** tras cromatografía en columna referido a **S16**.

Los sustratos **36** sintetizados presentan diferentes restos en la posición  $\alpha$  al grupo amino y, como sustituyentes de los triples enlaces, grupos fenoximetilo sin sustituir. La reacción transcurrió eficientemente cuando se utilizaron ésteres derivados de la glicina y la alanina, obteniéndose los productos **36a,b** con muy buenos rendimientos (entradas 1 y 2). De igual forma, se obtuvo el 1,2-aminoalcohol **36c**, con un resto R = isopropilo, con un rendimiento del 79% (entrada 3). Esta ruta sintética también toleró el uso de aminoésteres con restos bencílicos (entradas 4 y 5), así como grupos alquílicos derivados de los *L*-aminoácidos leucina y serina (entradas 6 y 7). Cabe destacar que para preparar los sustratos **36e,f** fue necesario utilizar 4.4 equiv del correspondiente acetiluro de magnesio, debido a la presencia de un grupo hidroxilo adicional (entradas 5 y 6).

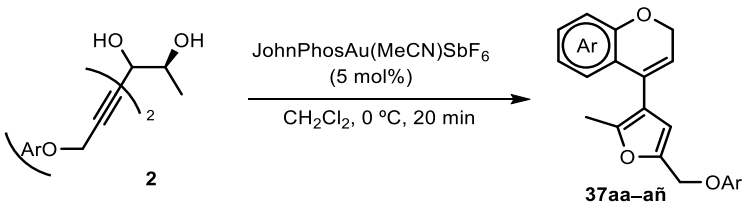
#### 4.5. SÍNTESIS DE LOS 4-FURANIL Y 4-PIRROLIL-2*H*-CROMENOS **37** Y **39**.

Una vez preparados los productos de partida, y habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción para el sustrato modelo **2t**, se estudió el comportamiento de una serie de dioles bispropargílicos **2** y **35** (Tablas 4.5.1. y 4.5.2), en presencia de cantidades catalíticas del complejo

JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>. Primero, se ensayaron los 1,2-dioles **2**, preparados a partir del LE. Los resultados se muestran en la Tabla 4.5.1.

Las condiciones óptimas encontradas para esta reacción tándem ciclodeshidratación/hidroarilación se aplicaron en primer lugar a varios dioles bispropargílicos **2** que contienen restos metilo en diferentes posiciones de los anillos aromáticos para dar los 4-furanil-2*H*-cromenos **37aa–ad** con muy buenos rendimientos (entradas 1–4).

Es importante mencionar que al ensayar el diol **2v**, con un metilo en la posición *meta* de los restos fenilo de los éteres propargílicos, se obtuvo regioselectivamente el cromeno **37ac**, en el que el metilo del fragmento se encuentra en la posición C3 del benzocromeno formado tras la ciclodeshidratación (entrada 3). La reacción llevada a cabo con los sustratos **2x,y** con sustituyentes voluminosos en los ariloxi (*t*-Bu), conllevó una ligera disminución en los rendimientos de los correspondientes furanil-2*H*-cromenos **37ae,af**, debido probablemente al impedimento estérico que ejercen dichos restos en el proceso de hidroarilación (entradas 5 y 6). La presencia de grupos electrón dadores en las posiciones *para* u *orto* de los anillos aromáticos de los dioles de partida, supuso la formación de los correspondientes cromenos con rendimientos algo más moderados (entradas 7–10). Esto pudo ser debido a que la hidroarilación del éter propargílico es considerablemente más rápida que en el resto de los casos comentados, por lo que el furanilcromeno **37ag** se formaría antes y parte del producto podría descomponer en las condiciones de reacción. Por otro lado, como era de esperar, fue necesario aumentar tanto el tiempo como la temperatura de la reacción para obtener el furanil-2*H*-cromeno **37ak**, con un rendimiento del 73%, ya que la hidroarilación del alquino con un sustrato electrón atractor en *para* es más lenta (entrada 11). Es por ello que, bajo las condiciones óptimas ensayadas para el resto de los sustratos, se obtuvo el furano **38ak** como único producto. Lo mismo ocurrió con el diol **2y**, con un átomo de F en la posición *para* de los grupos ariloxi, aunque en este caso fue necesario calentar a 80 °C durante 2 h para la completa conversión del sustrato en el correspondiente cromeno **37al**, que se obtuvo con un rendimiento tan solo del 33%, debido a que se observó cierta descomposición en el crudo de reacción (entrada 12). Por último, la reacción funcionó bien con sustratos con grupos biarilo y naftilo como sustituyentes de los éteres propargílicos, obteniéndose los 4-furanil-2*H*-cromenos **37am–añ** con buenos rendimientos (entradas 13–15).

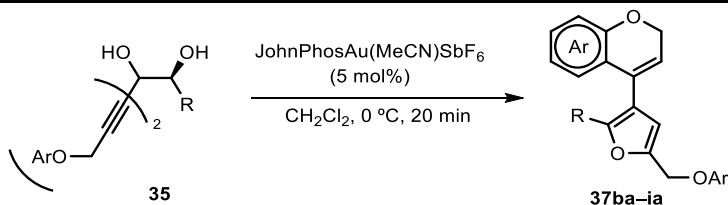
**Tabla 4.5.1.** Síntesis de los 4-furanil-2*H*-cromenos **37aa–añ**.<sup>a</sup>


Ent	<b>2</b>	Ar	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>2t</b>	Ph	<b>37aa</b>	90
2	<b>2u</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ab</b>	91
3	<b>2v</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ac</b>	74
4	<b>2w</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>37ad</b>	95
5	<b>2x</b>	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ae</b>	74
6	<b>2y</b>	3- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37af</b>	80
7	<b>2z</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ag</b>	50
8	<b>2α</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ah</b>	68
9	<b>2δ</b>	4-MeO-2-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>37ai</b>	75
10	<b>2ε</b>	4-MeO-2-BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>37aj</b>	70
11 <sup>c</sup>	<b>2φ</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ak</b>	73
12 <sup>d</sup>	<b>2γ</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37al</b>	33
13	<b>2η</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37am</b>	74
14	<b>2ι</b>	1-naftilo	<b>37an</b>	79
15	<b>2φ</b>	2-naftilo	<b>37añ</b>	93

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con el diol **2** (0.5 mmol) y JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **37** tras cromatografía en columna, referido al correspondiente diol **2**. <sup>c</sup>6 h de reacción a temperatura ambiente. <sup>d</sup>2 h a 80 °C en DCE.

A continuación, decidimos estudiar el comportamiento de los dioles bispropargílicos **35**, los cuales poseen diferentes sustituyentes en α al hidroxilo secundario del sustrato, bajo las condiciones de reacción empleadas para los sustratos **2**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.2.

**Tabla 4.5.2.** Síntesis de los furanil-2*H*-cromenos **37ba–ha**.<sup>a</sup>



Ent	Diol	Ar	R	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>35a</b>	Ph	H	<b>37ba</b>	84
2	<b>35b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>37bb</b>	95
3	<b>35c</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>37bc</b>	81
4	<b>35d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>37bd</b>	86
5	<b>35e</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>37be</b>	87
6	<b>35f</b>	Ph	Et	<b>37ca</b>	86
7	<b>35g</b>	Ph	CH <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	<b>37da</b>	83
8	<b>35h</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	<b>37ea</b>	88
9	<b>35i</b>	Ph	Ph	<b>37fa</b>	62
10	<b>35j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>37fb</b>	79
11	<b>35k</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>37fc</b>	72
12	<b>35l</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	<b>37fd</b>	62
13	<b>35m</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>37fe</b>	72
14	<b>35n</b>	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>37ff</b>	63
15	<b>35ñ</b>	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ga</b>	74
16	<b>35o</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37ha</b>	78

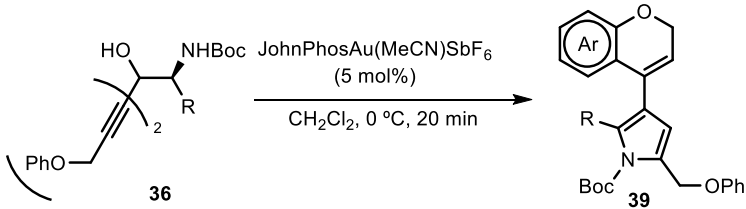
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con el diol **35** (0.5 mmol) y JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). <sup>b</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía en columna referido al correspondiente diol de partida **35**.

Cuando se aplicó esta estrategia a los sustratos **35a–e**, los cuales poseen un alcohol primario en su estructura, se obtuvieron los 4-furanil-2*H*-cromenos **37ba–be** con muy buenos rendimientos y de forma prácticamente pura, por lo que únicamente fue necesaria una filtración con sílica gel para su purificación (entradas 1-5). La reacción también funcionó muy bien con sustratos preparados a partir de  $\alpha$ -hidroxiésteres con un resto R alquílico, dando lugar a los cromenos finales **37ca–ea** con rendimientos superiores al 80% en todos los casos (entradas 6–8). Al ensayar los dioles vecinales **35j–o**, con grupos aromáticos como sustituyentes del alcohol secundario, se encontró que los rendimientos obtenidos

para los productos **37fa–ha** fueron ligeramente inferiores al resto de los sustratos ensayados (entradas 9–16). Además, a pesar de que la ciclodeshidratación/hidroarilación de los dioles **35i–n**, preparados a partir del mandelato de etilo, tuvo lugar de forma eficiente, se observó también la presencia de una impureza en el crudo de la reacción en todos los sustratos ensayados, lo que provocó que la obtención de los cromenos **37fa–ff** tuviera lugar con un rendimiento inferior debido a la dificultad de la purificación de los productos (entradas 9–14).

Por último, se decidió aplicar las condiciones óptimas para la síntesis de los 4-furanil-2*H*-cromenos **37** a los aminoalcoholes **36** y así extender esta metodología a la preparación de otro tipo de heterociclos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.3.

**Tabla 4.5.3.** Síntesis de los 4-pirrolilil-2*H*-cromenos **39**.<sup>a</sup>



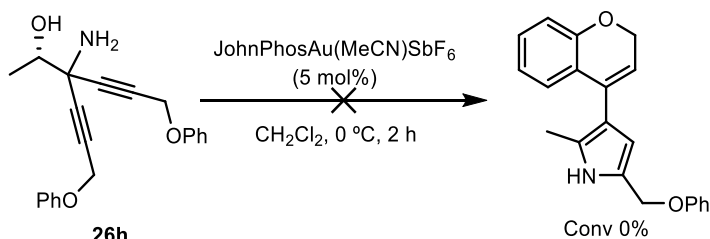
Ent	Aminoalcohol	R	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>36a</b>	H	<b>39a</b>	82
2	<b>36b</b>	Me	<b>39b</b>	80
3	<b>36c</b>	<i>i</i> Pr	<b>39c</b>	77
4	<b>36d</b>	CH <sub>2</sub> Ph	<b>39d</b>	84
5	<b>36e</b>	CH <sub>2</sub> (4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>39e</b>	80
6	<b>36f</b>	CH <sub>2</sub> OH	<b>39f</b>	69
7	<b>36g</b>	CH <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	<b>39g</b>	65

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con el aminoalcohol **36** (0.5 mmol) y JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). <sup>b</sup>Rendimiento aislado de **39** tras cromatografía en columna referido al correspondiente aminoalcohol de partida **36**.

El aminoalcohol **36a**, con un grupo CH<sub>2</sub>NHBoc en la posición contigua al alcohol, condujo a la formación del correspondiente 4-pirrolilil-2*H*-cromeno con un rendimiento del 82% en presencia de cantidades catalíticas de JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (entrada 1). La síntesis de los 4-pirrolilil-2*H*-cromenos **39b,c,g** también tuvo lugar eficientemente a partir de α-aminoalcoholes con restos alquílicos en la posición α al grupo amino (entradas 2,3,7). Sin embargo, el rendimiento del producto **39g** fue ligeramente inferior debido probablemente a

los mayores efectos estéricos del resto R (CH<sub>2</sub>*i*Pr) en el proceso de ciclodeshidratación (entrada 7). Sustratos con un grupo R bencílico demostraron ser también adecuados para la obtención de los correspondientes 4-pirrolil-2*H*-cromenos **39d,e** (entradas 4 y 5). Además, fue posible la utilización de un aminoalcohol tal como **36f** con un grupo hidroxilo unido a una cadena alquílica, lo que permitió la síntesis del pirrolilcromeno **39f** con un buen rendimiento (entrada 6).

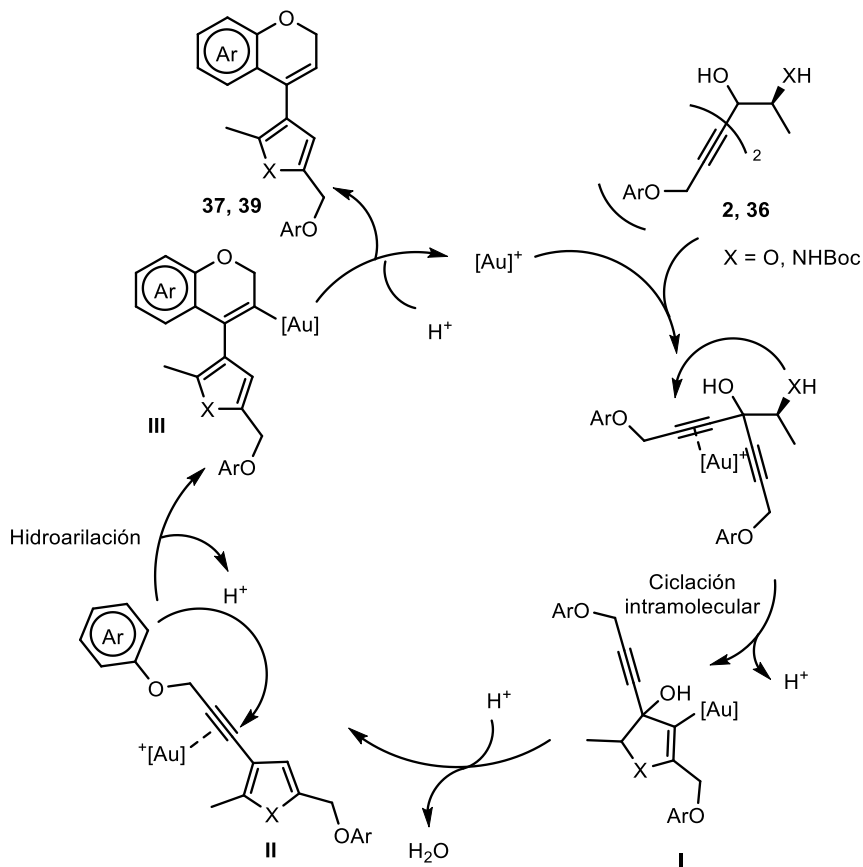
En este punto, decidimos llevar a cabo esta transformación para el sustrato **36h**, el cual tiene el grupo amino libre (NH<sub>2</sub>). Y así, el tratamiento del aminoalcohol **36h** con cantidades catalíticas de JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>, no condujo a la formación de ningún producto, recuperándose el reactivo de partida, tal vez debido a las interacciones del complejo de Au(I) con la amina libre (Esquema 4.28).



Esquema 4.28

#### 4.6. PROPUESTA MECANÍSTICA

Para explicar la formación de los productos **37** y **39** comentados en el apartado anterior, se propone el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 4.29. La reacción se iniciaría por coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del sustrato de partida, seguido de una ciclación intramolecular 5-*endo* en la que el oxígeno del alcohol secundario, o el grupo NHBoc, atacaría al alquino activado, generándose el intermedio **I**. Tras la protodesmetalación y pérdida de una molécula de H<sub>2</sub>O, el complejo de Au(I) pasaría a coordinarse al otro triple enlace activándolo, formándose la especie **II**. El carbono en *orto* del anillo aromático del éter propargílico atacaría al triple enlace activado, mediante una reacción de hidroarilación, para dar el intermedio **III**. Tras la protodesmetalación de este intermedio se liberaría el 4-furan-3-il-2*H*-cromeno **37** o el pirrol-3-il-2*H*-cromeno **39**, regenerándose el catalizador de oro.

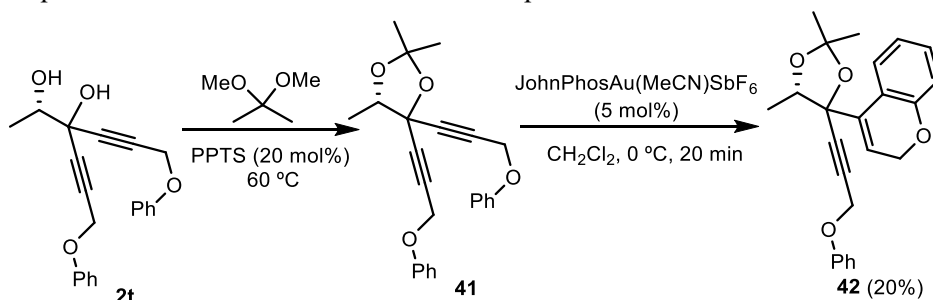


Esquema 4.29

A continuación, decidimos llevar a cabo una serie de ensayos para intentar apoyar la propuesta mecanística planteada. Nosotros proponemos que primero tiene lugar la formación del heterociclo de 5 miembros mediante una ciclodeshidratación del sustrato de partida, seguido de una reacción de hidroarilación para formar el anillo de cromeno. Para justificar que esta segunda transformación se produzca a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , en un corto periodo de tiempo, se pensó que la hidroarilación del éter propargílico podría estar favorecida por la formación previa del furano o del pirrol. Para comprobar esta hipótesis, preparamos un sustrato de partida en el que el grupo hidroxilo del alcohol secundario del diol de partida estaba protegido, con lo que se impediría la ciclación intramolecular para formar el furano. Así se podría comprobar si la hidroarilación de los éteres propargílicos en dicho sustrato se produciría en las mismas condiciones de reacción establecidas anteriormente.

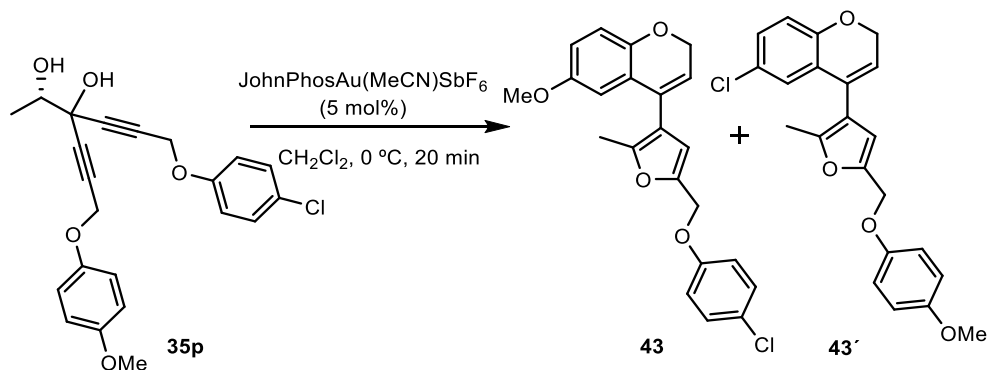


de reacción (25 °C, 8 h), no se consiguió la conversión completa del sustrato de partida (60%). Por lo tanto, los resultados apoyan que la hidroarilación del éter propargílico para formar el cromeno está favorecida cuando se ha formado previamente el correspondiente furano por ciclodeshidratación del diol de partida. Si se impide la generación del furano, como ocurre con el sustrato **41**, la hidroarilación se ralentiza considerablemente. Esto podría justificarse porque, una vez formado el furano a partir del diol **2t**, el éter propargílico libre podría experimentar una hidroarilación de forma más accesible para formar el anillo del cromeno, mientras que en el sustrato **41** la congestión estérica es mucho mayor, lo que dificultaría la hidroarilación de los alquinos.



*Esquema 4.32*

Como se ha observado en el estudio sobre el alcance de la reacción, la hidroarilación del éter propargílico es más rápida cuando el anillo aromático está sustituido con grupos electrón dadores, que aumentan su carácter nucleofílico y favorecen el ataque al triple enlace. A continuación, decidimos preparar un sustrato de partida con dos éteres propargílicos diferentes, que presentan dos grupos ariloxi electrónicamente opuestos ( $\text{Ar}_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar}_2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ), y así comprobar si se puede controlar la regioselectividad de la reacción tandem ciclodeshidratación/hidroarilación. Sin embargo, al enfrentar el diol **35p** a las condiciones catalíticas establecidas, se obtuvo una mezcla 1/1 de los productos **43** y **43'** que se muestran en el Esquema 4.33.



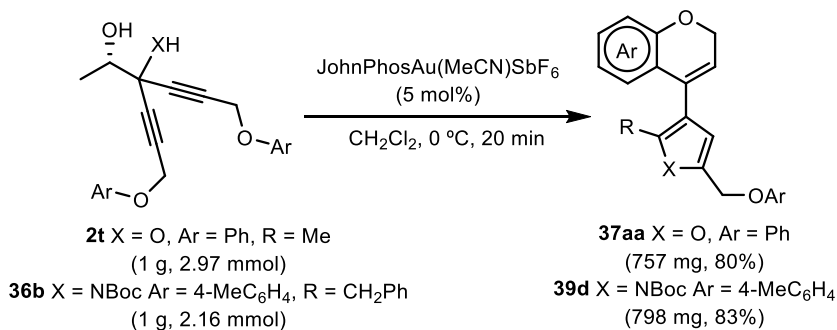
Esquema 4.33

Este resultado, en el que la ciclodeshidratación/hidroarilación de un 1,2-diol con dos éteres propargílicos diferentes (**35p**) dio lugar a una mezcla de los furanilcromenos **43** y **43'**, se podría justificar porque la ciclación intramolecular para formar el furano es muy rápida y tiene lugar antes que la hidroarilación del éter propargílico, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes de los grupos ariloxi. En la formación del furano el hidroxilo no es capaz de discriminar entre los dos alquinos, por lo que no se puede controlar la regioselectividad del proceso.

#### 4.7. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS CROMENOS 37 Y 39

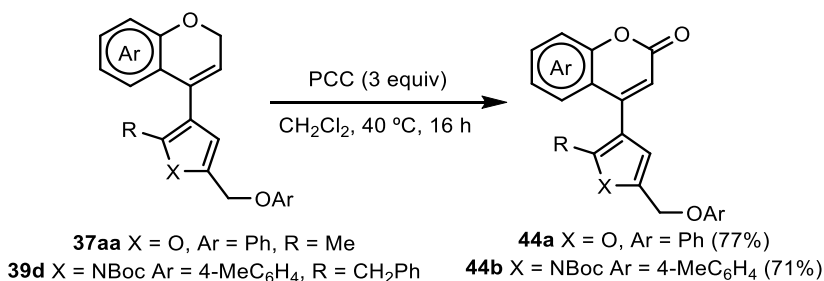
El método desarrollado para la síntesis de furanilcromenos y pirrolilcromenos, mediante una reacción en cascada de heterociclodeshidratación/hidroarilación de 1,1-dialquinil-1,2-dioles **2** y **35** y 1,2-aminodiolos **36**, catalizada por un complejo de Au(I), supone una ruta sintética eficiente para la síntesis de compuestos heterobiarílicos de alto valor añadido. Además, los sustratos de partida son fácilmente accesibles y se generan a partir de compuestos naturales como  $\alpha$ -hidroxiácidos y  $\alpha$ -aminoácidos. Debido a la importancia de estos heterociclos en el campo de la industria química, agrícola y farmacéutica, en este apartado nos proponemos la funcionalización adicional de algunos de los 4-furan-3-il-2*H*-cromenos **37** y los 4-pirrolil-3-il-2*H*-cromenos **39** preparados.

Para ello, primero se llevó a cabo la síntesis a escala gramo del furanilcromeno modelo **37aa** y del pirrolilcromeno **39d**. Y así, la reacción con 1g tanto del diol **2t** como del  $\alpha$ -aminoalcohol **36d** tuvo lugar de forma eficiente, obteniéndose 757 mg del furanil-2*H*-cromeno **37aa** y 798 mg del pirrolil-2*H*-cromeno **39d**, respectivamente (Esquema 4.34).



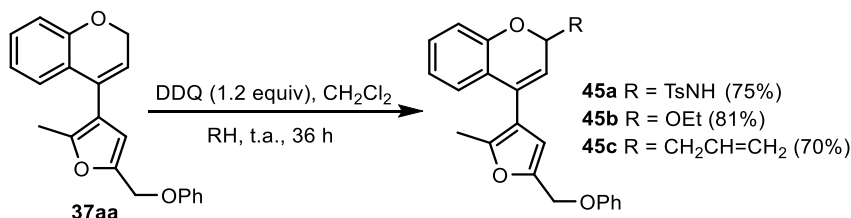
Esquema 4.34

Como se ha comentado en el Capítulo 3, el esqueleto de cumarina se encuentra ampliamente distribuido en una gran variedad de compuestos naturales y con actividad biológica. Debido a este interés, se llevó a cabo la síntesis de las cumarinas **44** por oxidación del correspondiente furanilcromeno **37aa** y pirrolilcromeno **39d** con PCC en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema 4.35).



Esquema 4.35

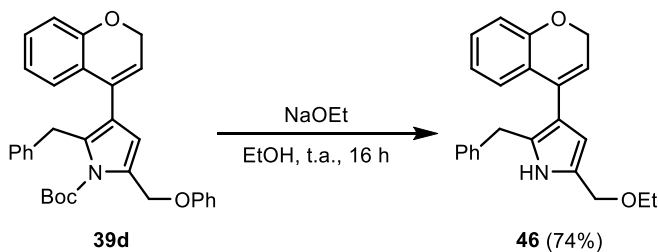
Con la idea de buscar otras funcionalizaciones de los heterobiarilos sintetizados en este capítulo, es conocido que el enlace CH de la posición C<sub>2</sub> del 2H-cromeno se puede funcionalizar por reacción con diferentes nucleófilos, por tratamiento con DDQ y con la participación de intermedios tipo oxonio.<sup>182</sup> Siguiendo dicha estrategia, se prepararon una serie de 4-furan-3-il-2H-cromenos funcionalizados **45** con buenos rendimientos (Esquema 4.36).



<sup>182</sup> M. K. Saini, S. K. Verma, A. K. Basak, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1156–1161.

**Esquema 4.36**

Por último, se llevó a cabo la desprotección del *N*-Boc-pirrolil-2*H*-cromeno **39d** por tratamiento con base. Sin embargo, se obtuvo el pirrolilcromeno **46**, en el que se había desprotegido el átomo de N, pero en el que también se había producido la sustitución del fenóxido por un etóxido, bajo las condiciones de reacción empleadas (Esquema 4.37).



**Esquema 4.37**

**4.8. CONCLUSIONES**

En este capítulo podemos concluir que se ha desarrollado una ruta sintética catalizada por complejos de Au(I) para la síntesis de heterobiarilos altamente funcionalizados, furanil y pirrolilcromenos, a partir de sustratos fácilmente accesibles, como 1,2-dioles y aminoalcoholes bispropargílicos, los cuales se obtienen de forma sencilla a partir de productos naturales como son los  $\alpha$ -hidroxiácidos y los  $\alpha$ -aminoácidos.

Este proceso consiste en una reacción en cascada que empieza con la heterociclodeshidratación del sustrato para generar el correspondiente heterociclo de 5 miembros, furano o pirrol, seguido de una hidroarilación del éter propargílico para formar una familia de 4-furan-3-il-2*H*-cromenos y 4-pirrol-3-il-2*H*-cromenos con buenos rendimientos.

La reacción tolera diferentes grupos funcionales, tanto en los anillos aromáticos de los éteres propargílicos como en el resto del hidroxilo o del grupo amino secundario, obteniéndose compuestos de alto valor añadido bajo condiciones muy suaves de reacción. Además, los productos obtenidos pueden ser posteriormente funcionalizados hasta derivados de cumarinas o de cromenos funcionalizados en la posición 2.

# IV. CONCLUSIONES

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



- Se ha llevado a cabo la adición de acetiluros metálicos al lactato de etilo, derivados de aminoácidos y otros alcoholes derivados de la biomasa para la síntesis de una gran familia de dioles y aminoalcoholes bispropargílicos altamente funcionalizados, que se han utilizado como precursores para la preparación de otros compuestos y como reactivos en transformaciones catalizadas por complejos de oro(I).

- Se ha puesto a punto un método medioambientalmente benigno para la síntesis de diinonas, empleando el lactato de etilo como sintón del grupo carbonilo. El proceso implica la ruptura oxidante de los correspondientes 1,1-dialquilil dioles, los cuales se obtienen por adición de acetiluros metálicos al lactato de etilo, sustituyéndose los disolventes clorados y el THF típicamente usados en este tipo de transformaciones por alternativas más verdes. Además, se ha descrito una nueva valorización del lactato de etilo consistente en la síntesis de 2,4-diinonas mediante la transposición [1,3] de las diinonas simétricas en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Au(I).

- Se han encontrado las condiciones óptimas para la síntesis regiodivergente, catalizada por complejos catiónicos de oro(I), de 4-pironas y 3(2*H*)-furanonas a partir de las mismas diinonas simétricas y asimétricas, mediante una reacción tándem que implica la hidratación inicial de uno de los alquinos, seguida de una oxaciclación 6-*endo*. Se ha demostrado que la hidratación del alquino es la etapa clave del proceso y puede tener lugar de forma Michael o anti-Michael dependiendo del sistema catalítico utilizado. Y así, en función del ligando del complejo, así como de la sal de plata empleada para la formación del complejo catiónico de oro, y su contranión, se pueden obtener selectivamente ambos tipos de heterociclos oxigenados. Se ha aplicado la metodología desarrollada a la síntesis total de la *Poliporapiranona B*.

- Se ha desarrollado un nuevo proceso catalizado por oro(I) para la preparación de ciclopentacromanonas a partir de eninonas, sustratos fácilmente accesibles. Se trata de una nueva reactividad de eninonas funcionalizadas que se inicia con una hidroarilación anti-Michael del alquino para generar un intermedio alqueniloro, el cual experimenta una ciclación Nazarov que permite obtener ciclopentenonas con una gran variedad de sustituyentes. Se ha extendido esta metodología a otro tipo de sustratos relacionados como son las diinonas, lo que nos ha permitido acceder a ciclopenta[*c*]dicromanonas mediante un proceso tándem dihidroarilación/ciclación de Nazarov catalizada por Au(I).

- Además, aprovechando que la ciclación Nazarov es previa a la protodesmetalación, se ha podido llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de estas ciclopentenonas, utilizando como catalizadores complejos de oro con ligandos quirales. Las reacciones transcurren a temperatura ambiente y en cortos periodos de tiempo, con muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.

- Por ultimo, se ha desarrollado una ruta sintética, catalizada por complejos de oro(I), para la síntesis de furanil y pirrolilcromenos a partir de glicoles y aminoalcoholes bispropargílicos mediante un proceso en cascada que se inicia con una heterociclodeshidratación del sustrato, seguida de una hidroarilación del éter propargílico presente en la molécula. La reacción tolera una gran variedad de grupos funcionales, lo que permite acceder a una gran variedad de compuestos con dos anillos heterocíclicos en su estructura que, además, pueden ser posteriormente funcionalizados.

# V. EXPERIMENTAL PART

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



## 0. General Information

All reactions involving air sensitive compounds were carried out under a N<sub>2</sub> 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 as received without further purification, unless otherwise stated. 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. 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 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> solution for 3 h and subsequent filtration and drying at 140 °C for 3 days.

NMR spectra were measured on Varian Mercury-Plus 300 MHz, Varian Inova-400 MHz or Bruker Avance 300 MHz spectrometers at room temperature. <sup>1</sup>H NMR: splitting pattern abbreviations are: s, singlet; br s, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; dd, double doublet; ddd, doublets of doublets of doublets; ddt, double doublet of triplets; dt, doublet of triplets; dq, doublet of quartets; td, triplet of doublets; qd, quartet of doublets; quin, quintuplet; sext, sextet; hept, heptet; ad, apparent doublet; at, apparent triplet; aq, apparent quartet; m, multiplet; the chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75.4 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl<sub>3</sub>: δ 77.16; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 39.52) and the multiplicities of <sup>13</sup>C signals were determined by DEPT experiments. <sup>19</sup>F NMR spectra were recorded at 282 MHz or 376 MHz and chemical shifts are reported in ppm.

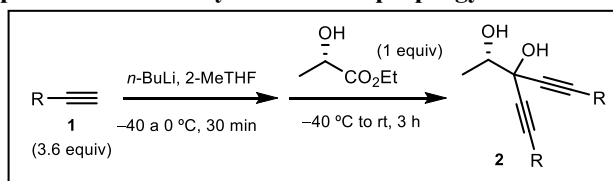
High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Micromass AutoSpec spectrometer using electronic impact (EI) at 70 eV GC-MS or on an Agilent 6545 Q-TOF mass spectrometer using electrospray ionization (ESI). Low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 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.

For the determination of the enantiomeric ratio an Agilent HPLC for chromatograph equipped with V-UV Diode-Array detectors was used; Chiralcel-OJ, Chiralcel-OD-H and Chiralpack-AD-H were employed as chiral columns.

## 1. Ethyl lactate as a carbonyl source: Synthesis of diynones

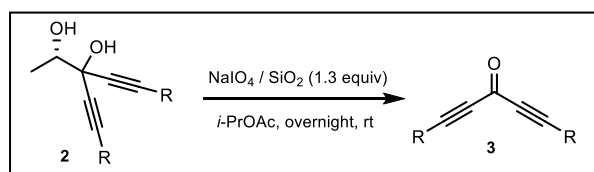
### General procedure for the synthesis of bispropargyl diols **2**



*n*-BuLi (3.3 mmol, 1.32 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added to a solution of the appropriate alkyne **1** (3.4 mmol) in 2-MeTHF (4 mL) at  $-40$  °C. The resulting solution was stirred for 30 min at  $0$  °C to obtain the corresponding lithium acetylide. Ethyl (*S*)-(*−*)-lactate (1 mmol, 121 mg) in 2-MeTHF (2 mL) was added dropwise with an addition funnel to the acetylide solution at  $-40$  °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until ethyl lactate was consumed as determined by GC–MS. For the synthesis of **2t–2v**, EtMgBr (3.3 mmol, 1.33 mL of a 3 M solution in diethyl ether) and the corresponding alkyne (3.6 mmol) were used for the generation of the magnesium acetylide instead of the lithium acetylide. Following the previously described addition, ethyl lactate was refluxed for 6 h. For the synthesis of **2s**, ethynyl magnesium bromide (5 mmol, 10 mL of a 0.5 M solution in THF) was directly used and the reaction mixture was refluxed overnight. In all the cases, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding diol **2**.

Spectroscopic and characterization data of bispropargyl diols **2** are present in the digital appendix.

### General procedure for the synthesis of skipped diynones **3** and characterization data:

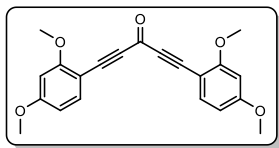


A solution of the corresponding bispropargyl diol **2** (0.5 mmol) in *i*-PrOAc (2 mL) was added to a vigorously stirred suspension of silica gel–supported  $\text{NaIO}_4$  reagent<sup>183</sup> (952 mg) in *i*-PrOAc (3 mL). The reaction was monitored by TLC until disappearance of

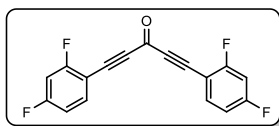
<sup>183</sup> Ver cita 59.

the starting material. The mixture was filtered through a celite pad in a sintered glass filter funnel and the silica gel was washed with *i*-PrOAc (5 mL). Removal of solvents from the filtrate under reduced pressure afforded the corresponding skipped diyne **3** that was obtained in pure form without further purification.

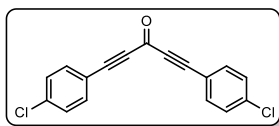
The characterization data of **3a**<sup>184</sup>, **3b**<sup>185</sup>, **3c**<sup>186</sup>, **3d**<sup>187</sup>, **3f**<sup>3</sup>, **3g**<sup>4</sup>, **3l**<sup>188</sup>, **3m**<sup>189</sup>, **3n**<sup>4</sup>, **3o**<sup>2</sup>, **3r**<sup>190</sup> and **3s**<sup>5</sup> have been previously reported. Spectroscopic and characterization data of diynones **3** are shown below.



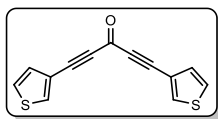
**1,5-Bis(2,4-dimethoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (3e):** Yellow solid. Yield = 80%.  $R_f = 0.23$  (hexane/EtOAc, 10:1), m.p. 96–98 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.53 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 2H), 6.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.88 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 164.0 (2 x C), 163.7 (2 x C), 161.0 (C), 136.8 (2 x CH), 105.8 (2 x CH), 101.7 (2 x C), 98.5 (2 x CH), 94.1 (2 x C), 89.9 (2 x C), 56.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.7 (2 x CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI-TOF): calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 373.1052; found 373.1050.



**1,5-Bis(2,4-difluorophenyl)penta-1,4-diyne-3-one (3h):** Yellow solid. Yield = 93%.  $R_f = 0.28$  (hexane/EtOAc, 40:1), m.p. 119–121 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.67–7.56 (m, 2H), 7.00–6.88 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 165.1 (d,  $J = 257.1$  Hz, C), 165.0 (d,  $J = 257.0$  Hz, C), 164.9 (d,  $J = 259.6$  Hz, C), 164.7 (d,  $J = 259.4$  Hz, C), 159.9 (C), 136.3 (dd,  $J = 10.3, 1.1$  Hz, 2 x CH), 112.6 (dd,  $J = 22.2, 3.7$  Hz, 2 x CH), 105.1 (dd,  $J = 25.8, 24.3$  Hz, 2 x CH), 104.91 (C), 104.85 (C), 93.4 (2 x C), 84.6 (2 x C). HRMS (ESI-TOF): calculated for C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> 325.0247; found 325.0247.



**1,5-Bis(4-chlorophenyl)penta-1,4-diyne-3-one (3i):** Yellow solid. Yield = 95%.  $R_f = 0.33$  (hexane/EtOAc, 40:1), m.p. 110–112 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.64–7.57 (m, 4H), 7.46–7.36 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 160.14 (C), 137.96 (2 x C), 134.69 (4 x CH), 129.38 (4 x CH), 118.00 (2 x C), 90.57 (2 x C), 90.02 (2 x C). HRMS (ESI-TOF): calculated for C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 320.9850; found 320.9845.



**2,8-Dimethylnona-1,8-dien-3,6-diyne-5-one (3k):** Brown solid. Yield = 92%.  $R_f = 0.65$  (hexane/EtOAc, 3:1), m.p. 95–97 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.85 (dd,  $J = 3.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 5.0, 3.0$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C

<sup>184</sup> Ver cita 103.

<sup>185</sup> A. Dermenci, R. E. Whittaker, G. Dong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2242–2245.

<sup>186</sup> J. Chauvelier, *Ann. Chim. (Paris)*, **1948**, *12*, 410.

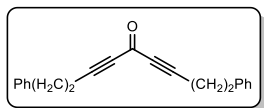
<sup>187</sup> Ver cita 107.

<sup>188</sup> S. Eisler, N. Chahal, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2542–2550.

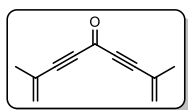
<sup>189</sup> Ver cita 66.

<sup>190</sup> D. R. Kohn, P. Gawel, Y. Xiong, K. E. Christensen, H. L. Anderson, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2077–2086.

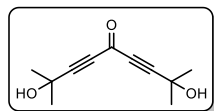
**NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 160.8 (C), 135.0 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 118.9 (2 x C), 89.8 (2 x C), 87.2 (2 x C). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%) 242 (M<sup>+</sup>, 47), 214 (100), 169 (19). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 264.9752; found 264.9756.



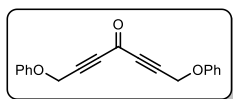
**1,9-Diphenylnona-3,6-diyn-5-one (3n)**: Yellow oil. Yield = 93%.  $R_f$  = 0.38 (hexane/EtOAc, 10:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.42–7.34 (m, 4H), 7.34–7.26 (m, 6H), 2.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 4H), 2.74 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 161.0 (C), 139.5 (2 x C), 128.6 (4 x CH), 128.4 (4 x CH), 126.7 (2 x CH), 93.7 (2 x C), 82.7 (2 x C), 33.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.3 (2 x CH<sub>2</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%) 286 (M<sup>+</sup>, 9), 285 (10), 195 (27), 91 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup> 309.125; found 309.1254.



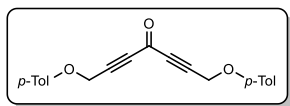
**2,8-Dimethylnona-1,8-dien-3,6-diyn-5-one (3p)**: Brown oil. Yield = 97%.  $R_f$  = 0.72 (hexane/EtOAc, 2:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.68–5.66 (m, 2H), 5.60–5.57 (m, 2H), 1.98 (dd,  $J$  = 1.6, 1.1 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 161.0 (C), 128.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 124.6 (2 x C), 92.3 (2 x C), 88.0 (2 x C), 22.4 (2 x CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%) 158 (M<sup>+</sup>, 75), 130 (79), 128 (93), 115 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 159.0804; found 159.0805.



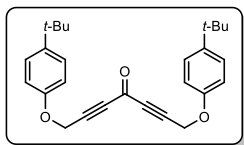
**2,8-Dihydroxy-2,8-dimethylnona-3,6-diyn-5-one (3q)**: Brown oil. Yield = 93%.  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 3:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.06 (br s, 2H), 1.57 (s, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 161.3 (C), 97.3 (2 x C), 82.06 (2 x C), 65.1 (2 x C), 30.4 (4 x CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 217.0835; found 217.0836.



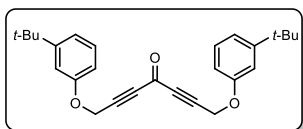
**1,7-Diphenoxyhepta-2,5-diyn-4-one (3t)**: Yellow oil. Yield = 90%.  $R_f$  = 0.16 (hexane/EtOAc, 10:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.41–7.31 (m, 4H), 7.11–7.03 (m, 2H), 7.03–6.93 (m, 4H), 4.88 (s, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 159.3 (C), 157.3 (2 x C), 129.8 (4 x CH), 122.3 (2 x CH), 115.0 (4 x CH), 88.0 (2 x C), 86.0 (2 x C), 55.8 (2 x CH<sub>2</sub>). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 313.0841; found 313.0838.



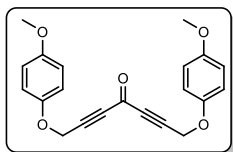
**1,7-Bis(p-tolyloxy)hepta-2,5-diyn-4-one (3u)**: Yellow oil. Yield = 94%; m.p. 76–78 °C;  $R_f$  = 0.11 (hexane/EtOAc, 10:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.15–7.03 (m, 4H), 6.88–6.81 (m, 4H), 4.82 (s, 4H), 2.30 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 155.3 (C), 131.7 (2 x C), 130.2 (4 x CH), 115.0 (4 x CH), 88.2 (2 x C), 86.0 (2 x C), 56.1 (2 x CH<sub>2</sub>), 20.7 (2 x CH<sub>3</sub>). Two Cq were not observed due to overlapping. **HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 341.1148; found 341.1150.



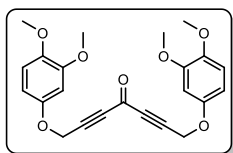
**1,7-Bis(4-*tert*-butylphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3x):** Yellow solid. Yield = 92%; m.p. 77–79 °C;  $R_f$  = 0.36 (hexane/EtOAc, 10:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.56–7.36 (m, 4H), 7.11–6.87 (m, 4H), 4.89 (s, 4H), 1.44 (s, 18H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.1 (C), 155.0 (2 x C), 144.7 (2 x C), 126.4 (4 x CH), 114.4 (4 x CH), 88.2 (2 x C), 85.8 (2 x C), 55.6 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 34.1 (2 x C), 31.5 (6 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.2268; found 403.2274.



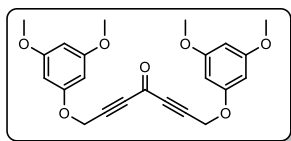
**1,7-Bis(3-*tert*-butylphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3y):** Yellow oil. Yield = 86%;  $R_f$  = 0.31 (hexane/EtOAc, 10:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33–7.24 (m, 2H), 7.14–7.07 (m, 2H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.85–6.76 (m, 2H), 4.89 (s, 4H), 1.36 (s, 18H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.3 (C), 157.3 (2 x C), 153.4 (2 x C), 129.3 (2 x CH), 119.4 (2 x CH), 113.1 (2 x CH), 111.2 (2 x CH), 88.0 (2 x C), 86.0 (2 x C), 55.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 34.9 (2 x C), 31.4 (6 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.2268; found 403.2276.



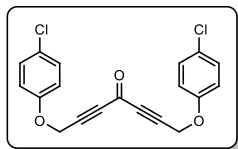
**1,7-Bis(4-methoxyphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3z):** Brown solid. Yield = 93%.  $R_f$  = 0.33 (hexane/EtOAc, 1:1), m.p. 65–67 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.94–6.81 (m, 8H), 4.79 (s, 4H), 3.77 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.3 (C), 154.9 (2 x C), 151.4 (2 x C), 116.5 (4 x CH), 114.8 (4 x CH), 88.3 (2 x C), 86.0 (2 x C), 56.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 55.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  373.1046; found 373.1049.



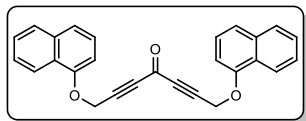
**1,7-Bis(3,4-dimethoxyphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3β):** Yellow solid. Yield = 91%.  $R_f$  = 0.8 (hexane/EtOAc, 1:1), m.p. 115–117 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 6.61 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 2H), 6.49 (dd,  $J$  = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.2 (C), 151.8 (2 x C), 150.0 (2 x C), 144.7 (2 x C), 111.5 (2 x CH), 104.7 (2 x CH), 101.6 (2 x CH), 88.1 (2 x C), 86.0 (2 x C), 56.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 56.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 56.0 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.1438; found 411.1436.



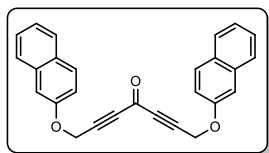
**1,7-Bis(3,5-dimethoxyphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3χ):** Brown solid. Yield = 95%.  $R_f$  = 0.8 (hexane/EtOAc, 1:1), m.p. 121–123 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.16–6.14 (m, 2H), 6.12 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 4H), 4.81 (s, 4H), 3.77 (s, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.6 (4 x C), 159.2 (3 x C), 94.2 (2 x CH), 93.8 (4 x CH), 87.8 (2 x C), 86.0 (2 x C), 55.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 55.5 (4 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.1438; found 411.1442.



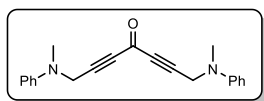
**1,7-Bis(4-chlorophenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3φ):** Yellow solid. Yield = 86%.  $R_f = 0.15$  (hexane/EtOAc, 10:1), m.p. 81–83 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.46–7.16 (m, 4H), 7.01–6.79 (m, 4H), 4.85 (s, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.0 (C), 155.9 (2 x C), 129.7 (4 x CH), 127.4 (2 x C), 116.4 (4 x CH), 87.5 (2 x C), 86.2 (2 x C), 56.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  381.0056; found 381.0056.



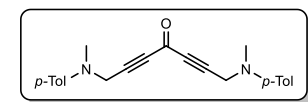
**1,7-Bis(naphthalen-1-yloxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3t):** Brown oil. Yield = 90%.  $R_f = 0.22$  (hexane/EtOAc, 10:1). m.p. 70–72 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.41–8.26 (m, 2H), 7.94–7.81 (m, 2H), 7.65–7.52 (m, 6H), 7.46–7.34 (m, 2H), 6.91–6.79 (m, 2H), 5.00 (s, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.2 (C), 153.0 (2 x C), 134.6 (2 x C), 127.6 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 125.7 (2 x CH), 125.6 (2 x CH), 125.5 (2 x C), 121.9 (2 x CH), 121.8 (2 x CH), 105.5 (2 x CH), 88.0 (2 x C), 86.1 (2 x C), 55.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  413.1154; found 413.1152.



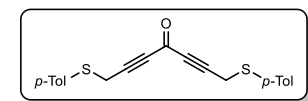
**1,7-Bis(naphthalen-2-yloxy)hepta-2,5-diyne-4-one (3φ):** Brown solid. Yield = 90%.  $R_f = 0.22$  (hexane/EtOAc, 10:1). m.p. 70–72 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85–7.76 (m, 6H), 7.58–7.38 (m, 4H), 7.25–7.09 (m, 4H), 4.92 (s, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.2 (C), 155.2 (2 x C), 134.3 (2 x C), 129.9 (2 x CH), 129.6 (2 x C), 127.8 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 124.4 (2 x CH), 118.6 (2 x CH), 107.7 (2 x CH), 88.0 (2 x C), 86.2 (2 x C), 55.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  413.1154; found 413.1156.



**1,7-Bis(methyl(phenyl)amino)hepta-2,5-diyne-4-one (3λ):** Brown oil. Yield = 82%.  $R_f = 0.37$  (hexane/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.28 (m, 4H), 6.93–6.82 (m, 6H), 4.25 (s, 4H), 2.98 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 160.0 (C), 148.6 (2 x C), 129.3 (4 x CH), 118.9 (2 x CH), 114.4 (4 x CH), 89.5 (2 x C), 84.4 (2 x C), 42.9 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 38.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317.1648; found 317.1653.



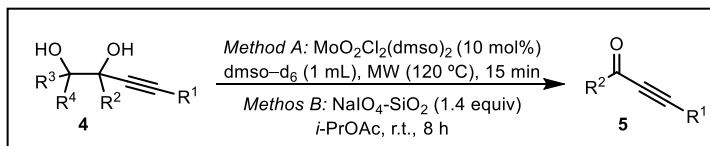
**1,7-Bis(methyl(p-tolyl)amino)hepta-2,5-diyne-4-one (3μ):** Brown oil. Yield = 85%.  $R_f = 0.13$  (hexane/EtOAc, 10:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.26–7.06 (m, 4H), 6.96–6.73 (m, 4H), 4.22 (s, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.41 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.8 (C), 146.4 (2 x C), 129.6 (4 x CH), 128.2 (2 x C), 114.79 (4 x CH), 89.45 (2 x C), 84.5 (2 x C), 43.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 38.8 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 20.3 (2 x  $\text{CH}_3$ ).



**1,7-Bis(p-tolylthio)hepta-2,5-diyne-4-one (3ν):** Brown oil. Yield = 80%.  $R_f = 0.27$  (hexane/EtOAc, 10:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.50–7.37 (m, 4H),

7.22–7.09 (m, 4H), 3.69 (s, 4H), 2.37 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 160.2 (C), 138.5 (2 x C), 132.5 (4 x CH), 130.1 (4 x CH), 129.9 (2 x C), 89.9 (2 x C), 83.5 (2 x C), 24.3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 21.3 (2 x  $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{S}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.0872; found 351.0875.

### General procedure for the synthesis of alkynones **5** and characterization data:

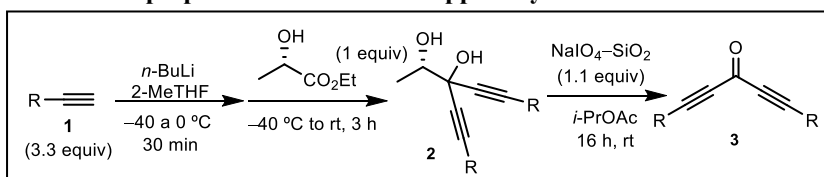


**Method A:** A solution of the corresponding glycol **4** (0.5 mmol),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (6 mg, 5 mol%) in  $\text{dmsO}-d_6$  (1 mL) was irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 120 °C for 15 min with stirring. After completion of the reaction, determined by GC–MS or TLC, the corresponding alkynones **5** were characterized without further purification.

**Method B:** a solution of the corresponding glycol **4** (0.5 mmol) in *i*-PrOAc (2 mL) was added to a vigorously stirred suspension of silica gel–supported  $\text{NaIO}_4$  reagent<sup>1</sup> (952 mg) in *i*-PrOAc (3 mL). The reaction was monitored by TLC until disappearance of the starting material. The mixture was filtered through a celite pad in a sintered glass filter funnel and the silica gel was washed with *i*-PrOAc (5 mL). Removal of solvents from the filtrate under reduced pressure afforded the corresponding skipped diynone **5** that was obtained in pure form without further purification.

The characterization data of **5a–5b**<sup>191</sup>, **5c**<sup>192</sup> and **5d–f**<sup>193</sup> have been previously reported.

### Gram-scale preparation of selected skipped diynones **3**:



*n*-BuLi (19.8 mmol, 7.92 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added to a solution of the appropriate alkyne **1** (20.4 mmol) in 2-MeTHF (10 mL) at  $-40$  °C. The resulting solution was stirred for 30 min at  $0$  °C to obtain the corresponding lithium acetylide. Ethyl (*S*)-(-)-lactate (6 mmol, 709 mg) in 2-MeTHF (4 mL) was added dropwise with an addition funnel to the acetylide solution at  $-40$  °C. The solution was firstly stirred for 20 min at the same temperature and, after the removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until ethyl lactate was consumed as determined by GC–MS. Aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) was added and the resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were

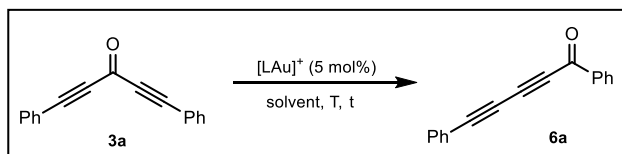
<sup>191</sup> A. S. Levashov, D. M. Buryi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4476–4478.

<sup>192</sup> Y. Zhang, Y. Sun, Y. Wei, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2129–2135.

<sup>193</sup> D. Zhai, S. Ma, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3101–3106.

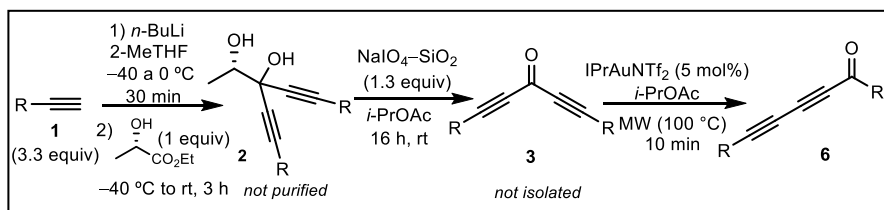
removed under reduced pressure to obtain the corresponding diol **2**. Without further purification, the residue was dissolved in *i*-PrOAc (8 mL) and the resulting solution was added to a vigorously stirred suspension of silica gel-supported NaIO<sub>4</sub> reagent (9.67 g) in *i*-PrOAc (10 mL). The reaction was monitored by TLC until disappearance of the starting diol **2**. The mixture was filtered through a celite pad in a sintered glass filter funnel and the silica gel was washed with *i*-PrOAc (10 mL). Removal of the solvent under reduced pressure from the filtrate afforded the corresponding skipped diynone **3** in pure form (see the crude NMR spectra for the gram-scale synthesis of diynones **3**).

**General procedure for the optimization of the Au-catalyzed 1,3-transposition of 3a:**



The corresponding gold catalyst (or the mixture of a silver salt and a gold chloride complex) (0.01 mmol, 5 mol%) was dissolved in the corresponding solvent (1 mL), and the resulting solution was stirred for 5 minutes. A solution of the skipped diynone **3a** (0.2 mmol, 0.046 g) in the same solvent (1 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at the given temperature (see Table 4) until complete disappearance of the starting skipped diynone. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (1:1), and the solvents were removed under reduced pressure.

**General procedure for the synthesis of conjugated diynones 6 from ethyl lactate and characterization data:**



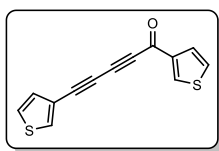
*n*-BuLi (1.65 mmol, 0.66 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added to a solution of the appropriate alkyne **1** (1.7 mmol) in 2-MeTHF (4 mL) at  $-40$  °C. The resulting solution was stirred for 30 min at  $0$  °C to obtain the corresponding lithium acetylide. Ethyl (*S*)-(-)-lactate (0.5 mmol, 60 mg) in 2-MeTHF (2 mL) was added dropwise with an addition funnel to the acetylide solution at  $-40$  °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at r.t. until ethyl lactate was consumed as determined by GC-MS. Aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) was added and the resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure to afford the corresponding isolated diol **2**.

Then, a solution of the corresponding crude diol **2** in *i*-PrOAc (2 mL) was added to a vigorously stirred suspension of silica gel-supported NaIO<sub>4</sub> reagent (952 mg) in *i*-

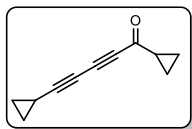
PrOAc (3 mL). The reaction was monitored by TLC until disappearance of the starting material. The mixture was filtered through a celite pad in a sintered glass filter funnel and the silica gel was washed with *i*-PrOAc (5 mL). The resulting filtrate was partially evaporated to remove the co-generated acetaldehyde, obtaining a solution of the corresponding skipped diyne **3** in *i*-PrOAc (~1 mL).

Finally, IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol %, 22 mg) was dissolved in *i*-PrOAc (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 minutes. The solution of the corresponding crude skipped diyne **3** (0.5 mmol) in *i*-PrOAc (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes at 100 °C under microwave irradiation until complete consumption of the diyne **3**. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (1:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was almost pure, but for characterization purpose was further purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding conjugated diyrones **6**.

The characterization data of **6a**<sup>7</sup> and **6m**<sup>194</sup> have been previously reported. Spectroscopic and characterization data of **6k** and **6n** are shown below.



**1,5-Di(thiophen-3-yl)penta-2,4-diyne-1-one (6k)**: Brown solid. Yield = 60%.  $R_f = 0.40$  (hexane/EtOAc, 30:1), m.p. 89–91 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.32 (dd,  $J = 2.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 3.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170.2 (C), 142.8 (C), 136.1 (CH), 133.9 (CH), 130.3 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 119.5 (C), 81.5 (C), 78.3 (C), 76.0 (C), 72.5 (C). HRMS (ESI-TOF): calculated for C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 242.9933; found 242.9934.



**1,5-Dicyclopropylpenta-2,4-diyne-1-one (6n)**: Red oil. Yield = 71%.  $R_f = 0.38$  (hexane/EtOAc, 30:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.07–1.96 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 1H), 1.24–1.14 (m, 2H), 1.05–0.96 (m, 2H), 0.95–0.82 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 187.5 (C), 93.4 (C), 76.4 (C), 70.4 (C), 59.3 (C), 24.8 (CH), 11.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 9.7 (2 x CH<sub>2</sub>), 0.5 (CH).

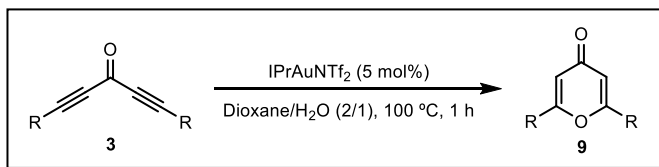
**EI-LRMS**:  $m/z$  (%) 158 (M<sup>+</sup>, 62), 128 (50), 117 (100), 115 (46), 89 (43).

**HRMS** (ESI-TOF): calculated for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 159.0804; found 159.0806.

<sup>194</sup> A. Auffrant, F. Diederich, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, *Helvetica Chim. Acta*, **2004**, *87*, 3085–3105.

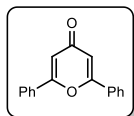
## 2. Gold-catalyzed regiodivergent synthesis of 4-pyrones and 3(2*H*)-furanones from diynones.

### General procedure for the synthesis of 4-pyrones **9** and characterization data

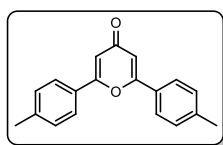


IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min. Water (1 mL) was added to the mixture and subsequently submerged in an oil bath at 100 °C. A solution of the corresponding diynone **3** (0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at 100 °C until complete disappearance of the starting material as determined by TLC. Brine (15 mL) was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding 4-pyrones **9**.

Spectroscopic and characterization data for 4-pyrones **9** are shown below:



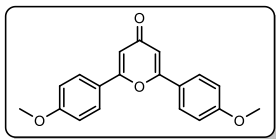
**2,6-Diphenyl-4*H*-pyran-4-one (9a):**<sup>195</sup> Following the general procedure with 1,5-diphenylpenta-1,4-diyn-3-one (**3a**) (115 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9a** as a yellow solid (91 mg, 73%); mp = 139–141 °C (lit.<sup>195</sup> 136 °C); R<sub>f</sub> = 0.18 (hexane/EtOAc, 1/1). In addition, **3a** could be prepared in a 4 mmol scale (78% yield) using IPrAuNTf<sub>2</sub> (3 mol%, 104 mg) and H<sub>2</sub>O (2 mL) in dioxane (4 mL). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.94–7.86 (m, 4H), 7.61–7.54 (m, 6H), 6.86 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 180.2 (C), 163.3 (2 × C), 131.44 (2 × CH), 131.37 (2 × C), 129.1 (4 × CH), 125.9 (4 × CH), 111.4 (2 × CH). EI-LRMS: *m/z* (%): 248 (M<sup>+</sup>, 100), 220 (99), 109 (90), 77 (57).



**2,6-Di-*p*-tolyl-4*H*-pyran-4-one (9b):**<sup>195</sup> Following the general procedure with 1,5-di-*p*-tolylpenta-1,4-diyn-3-one (**3b**) (129 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9b** as a white solid (112 mg, 81%); mp = 174–176 °C (lit.<sup>195</sup> 182 °C); R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane/EtOAc, 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.78 (s, 2H), 2.46 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 180.5 (C), 163.5 (2 × C), 142.0 (2 × C), 129.9 (4 × CH), 128.8 (2 × C), 125.9 (4 × CH),

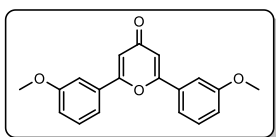
<sup>195</sup> Ver cita 104.

110.8 (2 × CH), 21.6 (2 × CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 276 (M<sup>+</sup>, 29), 248 (100), 115 (21), 91 (9).



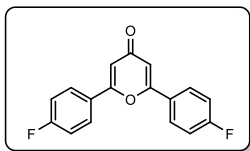
**2,6-Bis(4-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (9c):**<sup>195</sup>

Following the general procedure with 1,5-bis(4-methoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3c**) (145 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9c** as a light brown solid (128 mg, 83%); mp = 197–199 °C (lit.<sup>195</sup> 192 °C);  $R_f$  = 0.29(hexane/EtOAc, 1/10). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.81 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H), 7.04 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H), 6.70 (s, 2H), 3.90 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 180.3 (C), 163.1 (2 × C), 162.1 (2 × C), 127.5 (4 × CH), 123.8 (2 × C), 114.5 (4 × CH), 109.7 (2 × CH), 55.5 (2 × CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 308 (M<sup>+</sup>, 73), 280 (100), 266 (65), 207 (37).



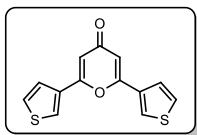
**2,6-Bis(3-methoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (9d):**

Following the general procedure with 1,5-bis(3-methoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3d**) (145 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9d** as a light brown solid (120 mg, 78%); mp = 128–130 °C;  $R_f$  = 0.25 (hexane/EtOAc, 1/10). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.46 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 3.91 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 180.3 (C), 163.2 (2 × C), 160.1 (2 × C), 132.8 (2 × C), 130.4 (2 × CH), 118.4 (3 × CH), 116.9 (2 × CH), 111.7 (3 × CH), 55.5 (2 × CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 308 (M<sup>+</sup>, 38), 280 (100), 237 (12), 207 (21). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> 309.1121; Found 309.1124.



**2,6-Bis(4-fluorophenyl)-4H-pyran-4-one (9e):**<sup>195</sup>

Following the general procedure with 1,5-bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3e**) (133 mg, 0.5 mmol) and IPrAuNTf<sub>2</sub> (10 mol%, 43 mg), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9e** as a white solid (112 mg, 79%); mp = 173–175 °C (lit.<sup>191</sup> 161 °C);  $R_f$  = 0.18 (hexane/EtOAc, 1/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.90–7.81 (m, 4H), 7.31–7.20 (m, 4H), 6.76 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 180.0 (C), 164.7 (d,  $J$  = 253.2 Hz, 2 × C), 162.5 (2 × C), 128.2 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4 × CH), 127.7 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 2 × C), 116.6 (d,  $J$  = 22.2 Hz, 4 × CH), 111.3 (2 × CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 284 (M<sup>+</sup>, 29), 256 (100), 120 (39), 95 (7).



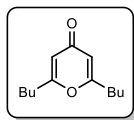
**2,6-Di(thiophen-3-yl)-4H-pyran-4-one (9k):**

Following the general procedure with 1,5-di(thiophen-3-yl)penta-1,4-diyne-3-one (**3k**) (121 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9k** as a brown solid (91 mg, 70%); mp = 183–185 °C;  $R_f$  = 0.13 (hexane/EtOAc, 1/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.94 (dd,  $J$  = 2.8, 1.4 Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 4H), 6.67 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 180.2 (C), 159.3

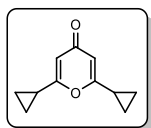
(2 × C), 133.7 (2 × C), 127.6 (2 × CH), 126.0 (2 × CH), 124.8 (2 × CH), 110.7 (2 × CH).

**EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 260 ( $M^+$ , 51), 232 (100), 112 (20), 108 (27).

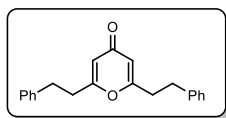
**HRMS (ESI)**  $m/z$ : [ $M+Na$ ] $^+$  Calcd for  $C_{13}H_8NaO_2S_2$  282.9858; Found 282.9862.



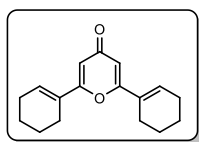
**2,6-Dibutyl-4H-pyran-4-one (9m):**<sup>196</sup> Following the general procedure with trideca-5,8-diyne-7-one (**3m**) (95 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9m** as a light-yellow oil (84 mg, 81%);  $R_f$  = 0.42 (hexane/EtOAc, 1/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.05 (s, 2H), 2.48 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 1.66–1.54 (m, 4H), 1.44–1.29 (m, 4H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.6 (C), 169.3 (2 × C), 112.8 (2 × CH), 33.1 (2 ×  $CH_2$ ), 28.7 (2 ×  $CH_2$ ), 21.8 (2 ×  $CH_2$ ), 13.5 (2 ×  $CH_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 208 ( $M^+$ , 100), 138 (99), 127 (98), 124 (97).



**2,6-Dicyclopropyl-4H-pyran-4-one (9n):**<sup>195</sup> Following the general procedure with 1,5-dicyclopropylpenta-1,4-diyne-3-one (**3n**) (79 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9n** as a yellow solid (70 mg, 80%); mp = 153–155 °C (lit.<sup>195</sup> 149 °C);  $R_f$  = 0.31 (hexane/EtOAc, 1/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.06 (s, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H), 1.07–0.87 (m, 8H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.5 (C), 168.6 (2 × C), 111.2 (2 × CH), 13.8 (2 × CH), 7.9 (4 ×  $CH_2$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 176 ( $M^+$ , 100), 148 (61), 69 (72), 39 (33).



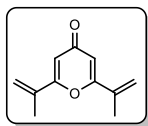
**2,6-Diphenethyl-4H-pyran-4-one (9ñ):** Following the general procedure with 1,9-diphenylnona-3,6-diyne-5-one (**3ñ**) (143 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9ñ** as a white solid (131 mg, 86%); mp = 72–74 °C;  $R_f$  = 0.14 (hexane/EtOAc, 1/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.27 (m, 4H), 7.27–7.14 (m, 6H), 6.05 (s, 2H), 2.96–2.88 (m, 4H), 2.83–2.75 (m, 4H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.9 (C), 167.8 (2 × C), 139.4 (2 × C), 128.5 (4 × CH), 128.1 (4 × CH), 126.4 (2 × CH), 113.4 (2 × CH), 35.0 (2 ×  $CH_2$ ), 32.8 (2 ×  $CH_2$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 304 ( $M^+$ , 100), 128 (10), 91 (99), 65 (27). **HRMS (ESI)**  $m/z$ : [ $M+H$ ] $^+$  Calcd for  $C_{21}H_{21}O_2$  305.1536; Found 305.1543.



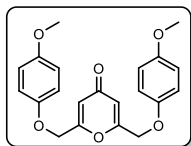
**2,6-Di(cyclohex-1-en-1-yl)-4H-pyran-4-one (9o):** Following the general procedure with 1,5-di(cyclohex-1-en-1-yl)penta-1,4-diyne-3-one (**3o**) (119 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9o** as a yellow oil (86 mg, 67%);  $R_f$  = 0.22 (hexane/EtOAc, 1/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.82–6.72 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 2.36–2.18 (m, 8H), 1.83–1.61 (m, 8H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 181.7 (C), 163.5 (2 × C), 132.8 (2 × CH), 129.6 (2 × C), 109.1 (2 × CH), 26.0 (2 ×  $CH_2$ ), 24.2 (2 ×  $CH_2$ ), 22.2 (2 ×

<sup>196</sup> Ver cita 86.

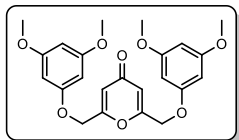
CH<sub>2</sub>), 21.7 (2 × CH<sub>2</sub>). **EI-LRMS**: *m/z* (%): 256 (M<sup>+</sup>, 32), 228 (100), 200 (27), 91 (15). **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> 279.1356; Found 279.1359.



**2,6-Di(prop-1-en-2-yl)-4H-pyran-4-one (9p)**: Following the general procedure with 2,8-dimethylnona-1,8-dien-3,6-diyn-5-one (**3p**) (79 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9p** as a white solid (65 mg, 74%); mp = 67–69 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hexane/EtOAc, 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.33 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.46–5.43 (m, 2H), 2.06–2.03 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 181.2 (C), 162.7 (2 × C), 135.5 (2 × C), 119.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 111.3 (2 × CH), 18.8 (2 × CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**: *m/z* (%): 176 (M<sup>+</sup>, 34), 148 (100), 133 (52), 69 (28). **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> 177.0910; Found 177.0912.

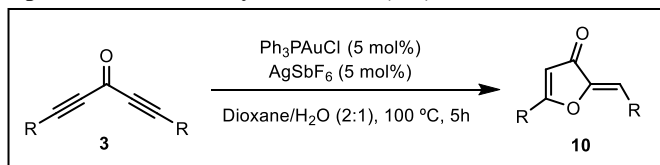


**2,6-Bis((4-methoxyphenoxy)methyl)-4H-pyran-4-one (9z)**: Following the general procedure with 1,7-bis(4-methoxyphenoxy)hepta-2,5-diyn-4-one (**3z**) (175 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9z** as a light brown solid (120 mg, 65%); mp = 105–107 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.11 (hexane/EtOAc, 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.92–6.81 (m, 8H), 6.47 (s, 2H), 4.82 (s, 4H), 3.78 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 179.3 (C), 163.8 (2 × C), 154.9 (2 × C), 151.7 (2 × C), 116.1 (4 × CH), 114.9 (4 × CH), 114.4 (2 × CH), 66.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 55.8 (2 × CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> 391.1152; Found 391.1161.



**2,6-Bis((3,5-dimethoxyphenoxy)methyl)-4H-pyran-4-one (9x)**: Following the general procedure with 1,7-bis(3,5-dimethoxyphenoxy)hepta-2,5-diyn-4-one (**3x**) (205 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9x** as a brown solid (150 mg, 70%); mp = 96–98 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.11 (hexane/EtOAc, 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.49 (s, 2H), 6.18–6.15 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 4.84 (s, 4H), 3.80 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 179.1 (C), 163.3 (2 × C), 161.8 (4 × C), 159.4 (2 × C), 114.5 (2 × CH), 94.2 (2 × CH), 93.8 (4 × CH), 65.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 55.5 (4 × CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>8</sub> 451.1363; Found 451.1370.

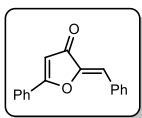
### General procedure for the synthesis of 3(2H)-furanones **10**



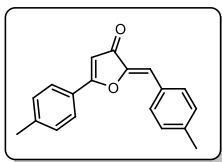
Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%, 12 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 8.6 mg) were dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 minutes. Water (1 mL) was added to the reaction media and subsequently submerged in an oil bath at 100 °C. A

solution of the corresponding diynone **3** (0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at 100 °C until complete disappearance of the starting material as determined by TLC (5–8 h). Brine (15 mL) was added and the resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. For (hetero)aromatic diyones **3a–l** only trace amounts of the corresponding 4-pyrones **9** were obtained. For alkylic diyones **3m,n** a mixture of the corresponding 4-pyrones **9** and furanones **10** was obtained. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding furanones **10**.

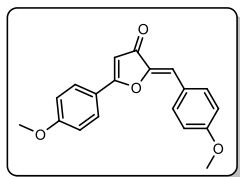
Spectroscopic and characterization data for furan-3(2*H*)-ones **10** are shown below:



**(Z)-2-Benzylidene-5-phenylfuran-3(2*H*)-one (10a):**<sup>197</sup> Following the general procedure with 1,5-diphenylpenta-1,4-diyne-3-one (**3a**) (115 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10a** as a light-yellow solid (99 mg, 80%); mp = 112–114 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.23 (hexane/EtOAc, 5/1). In addition, **10a** could be prepared in a 4 mmol scale (79% yield) using Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%, 99 mg)/AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 69 mg) and H<sub>2</sub>O (2 mL) in dioxane (4 mL). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.99–7.90 (m, 4H), 7.66–7.44 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 6.34 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.5 (C), 177.2 (C), 146.8 (C), 132.86 (CH), 132.3 (C), 131.6 (2 × CH), 130.1 (CH), 129.2 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.0 (C), 127.0 (2 × CH), 113.0 (CH), 102.8 (CH). **EI-LRMS:** *m/z* (%): 248 (M<sup>+</sup>, 59), 247 (100), 118 (36), 90 (43).



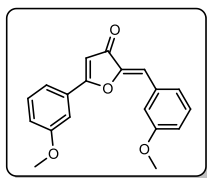
**(Z)-2-(4-Methylbenzylidene)-5-(*p*-tolyl)furan-3(2*H*)-one (10b):** Following the general procedure with 1,5-di-*p*-tolylpenta-1,4-diyne-3-one (**3b**) (129 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10b** as a yellow solid (106 mg, 77%); mp = 153–155 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.24 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.87–7.79 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.6 (C), 177.2 (C), 146.6 (C), 143.8 (C), 140.6 (C), 131.7 (2 × CH), 130.0 (2 × CH), 129.9 (2 × CH), 129.6 (C), 127.1 (2 × CH), 125.4 (C), 113.0 (CH), 102.2 (CH), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS:** *m/z* (%): 276 (M<sup>+</sup>, 74), 275 (100), 261 (92), 132 (64). **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> 299.1043; Found 299.1049.



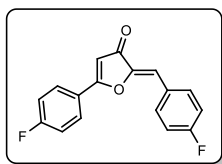
**(Z)-2-(4-Methoxybenzylidene)-5-(4-methoxyphenyl)furan-3(2*H*)-one (10c):** Following the general procedure with 1,5-bis(4-methoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3c**) (145 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10c** as a yellow solid (125 mg, 81%); mp = 173–175 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.38(hexane/EtOAc, 2/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.93–7.82 (m, 4H),

<sup>197</sup> H. Kuroda, H. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 780–782.

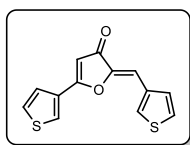
7.12–6.97 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.3 (C), 176.6 (C), 163.4 (C), 161.1 (C), 146.2 (C), 133.4 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 125.2 (C), 120.7 (C), 114.73 (2  $\times$  CH), 114.72 (2  $\times$  CH), 112.6 (CH), 101.4 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+$ , 74), 281 (31), 207 (100), 148 (46). **HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4$  309.1121; Found 309.1129.



**(Z)-2-(3-Methoxybenzylidene)-5-(3-methoxyphenyl)furan-3(2H)-one (10d)**: Following the general procedure with 1,5-bis(3-methoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3d**) (145 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10d** as a light orange solid (122 mg, 79%); mp = 131–133  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  = 0.38 (hexane/EtOAc, 2/1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.59–7.37 (m, 6H), 7.18–7.12 (m, 1H), 7.04–6.97 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.5 (C), 177.0 (C), 160.0 (C), 159.9 (C), 146.8 (C), 133.43 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.2 (C), 124.40 (CH), 119.5 (CH), 118.4 (CH), 116.3 (2  $\times$  CH), 113.0 (CH), 112.2 (CH), 103.0 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+$ , 94), 307 (100), 277 (45), 148 (36). **HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$  331.0941; Found 331.0948.



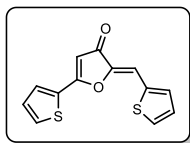
**(Z)-2-(4-Fluorobenzylidene)-5-(4-fluorophenyl)furan-3(2H)-one (10f)**: Following the general procedure with 1,5-bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**3f**) (133 mg, 0.5 mmol) and 10 mol% of  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (25 mg)/ $\text{AgSbF}_6$  (17 mg), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10f** as a white solid (99 mg, 70%); mp = 180–182  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  = 0.19 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.99–7.81 (m, 4H), 7.34–7.10 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.27 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.1 (C), 176.0 (C), 165.4 (d,  $J$  = 255.4 Hz, C), 163.5 (d,  $J$  = 252.7 Hz, C), 146.3 (C), 133.5 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2  $\times$  CH), 129.3 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2  $\times$  CH), 128.4 (d,  $J$  = 3.2 Hz, C), 124.2 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C), 116.6 (d,  $J$  = 22.3 Hz, 2  $\times$  CH), 116.2 (d,  $J$  = 21.9 Hz, 2  $\times$  CH), 111.8 (CH), 102.6 (CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 284 ( $\text{M}^+$ , 76), 283 (100), 136 (83), 108 (92). **HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NaO}_2$  307.0541; Found 307.0545.



**(Z)-5-(Thiophen-3-yl)-2-(thiophen-3-ylmethylene)furan-3(2H)-one (10k)**: Following the general procedure with 1,5-di(thiophen-3-yl)penta-1,4-diyne-3-one (**3k**) (121 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10k** as a yellow solid (103 mg, 79%); mp = 141–143  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  = 0.13 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.11–8.08 (m, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J$  = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.12 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.2 (C), 172.2 (C), 145.9 (C), 133.8 (C), 130.6 (C), 130.5 (CH), 129.0 (CH),

128.5 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 106.7 (CH), 102.7 (CH). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 260 ( $M^+$ , 100), 124 (94), 96 (79), 70 (17).

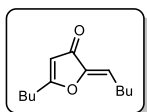
**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{13}H_8NaO_2S_2$  282.9858; Found 282.9863.



**(Z)-5-(Thiophen-2-yl)-2-(thiophen-2-ylmethylene)furan-3(2H)-one (10l):** Following the general procedure with 1,5-di(thiophen-2-yl)penta-1,4-diyne-3-one (**3l**) (121 mg, 0.5 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10l** as a yellow solid (96 mg, 74%); mp = 135–137

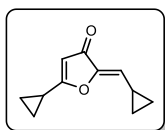
°C;  $R_f$  = 0.13 (hexane/EtOAc, 5/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (dd,  $J$  = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.16 (s, 1H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.6 (C), 171.0 (C), 145.2 (C), 135.6 (C), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131.2 (C), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 106.7 (CH), 102.2 (CH). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 260 ( $M^+$ , 70), 207 (100), 124 (50), 96 (43).

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{13}H_8NaO_2S_2$  282.9858; Found 282.9863.



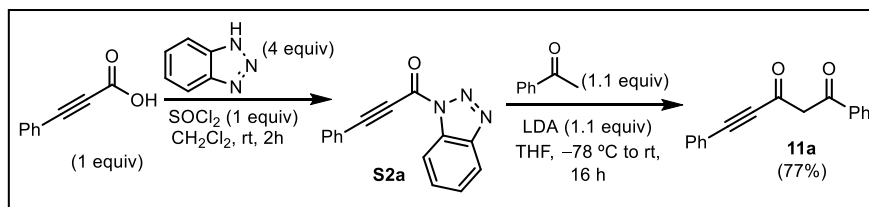
**(Z)-5-Butyl-2-pentylidenefuran-3(2H)-one (10m):** Following the general procedure with trideca-5,8-diyne-7-one (**9m**) (95 mg, 0.5 mmol), a 1.5/1 mixture of **9m/10m** was obtained. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10m** as a yellow oil (36 mg, 35%);  $R_f$  = 0.14 (hexane/EtOAc, 5/1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.01 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (dd,  $J$  = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 1.77–1.34 (m, 8H), 0.96 (dt,  $J$  = 10.6, 7.3 Hz, 6H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.4 (C), 185.2 (C), 149.0 (C), 116.7 (CH), 105.5 (CH), 30.7 ( $CH_2$ ), 29.9 ( $CH_2$ ), 28.1 ( $CH_2$ ), 25.4 ( $CH_2$ ), 22.5 ( $CH_2$ ), 22.4 ( $CH_2$ ), 13.9 ( $CH_3$ ), 13.8 ( $CH_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 208 ( $M^+$ , 41), 179 (100), 153 (85), 110 (54). **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M+H]^+$  Calcd for  $C_{13}H_{21}O_2$  209.1542; Found 209.1536.



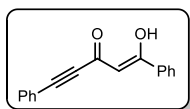
**(Z)-5-Cyclopropyl-2-(cyclopropylmethylene)furan-3(2H)-one (10n):** Following the general procedure with 1,5-dicyclopropylpenta-1,4-diyne-3-one (**3n**) (79 mg, 0.5 mmol), a 2.5/1 mixture of **9n/10n** was obtained. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **10n** as a white solid (23 mg, 26%); mp = 101–103

°C;  $R_f$  = 0.14 (hexane/EtOAc, 5/1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.64 (s, 1H), 5.44 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 1.99–1.77 (m, 2H), 1.23–1.13 (m, 4H), 1.09–1.02 (m, 2H), 0.75–0.69 (m, 2H).  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 185.7 (C), 185.1 (C), 148.8 (C), 121.8 (CH), 103.7 (CH), 11.3 (CH), 9.6 (CH), 9.4 ( $2 \times CH_2$ ), 9.3 ( $2 \times CH_2$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 176 ( $M^+$ , 31), 161 (100), 54 (26), 34 (30). **HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M+H]^+$  Calcd for  $C_{11}H_{13}O_2$  177.0910; Found 177.0913.

Synthesis of alkyndiketone **11a****Synthesis of 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (S2a):**

To a solution of benzotriazole (4.8 g, 40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added SOCl<sub>2</sub> (1.2 g, 10 mmol). The mixture was stirred at rt for 30 min. 3-Phenylpropionic acid (1.46 g, 10 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The white precipitate was filtered off and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). The combined organic solution was washed with aq 2 N NaOH (2 x 30 mL) and brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *N*-acylbenzotriazole **S2a**. The spectroscopic data of this compound match with that reported in the literature.<sup>198</sup>

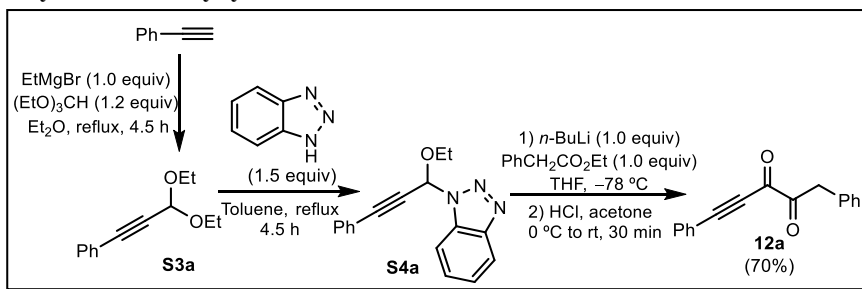
**Synthesis of diketone 11a:** LDA was prepared by adding *n*-BuLi (5.5 mmol, 2.2 mL of a 2.5 M solution in hexane) to a solution of diisopropylamine (5.89 mmol, 0.82 mL) in THF (5 mL) at 0 °C. The solution was stirred 30 min at the same temperature and then cooled to -78 °C. A solution of acetophenone (5.5 mmol, 661 mg) in THF (3 mL) was added to the LDA solution and the mixture was stirred for 1 h at -78 °C. 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one **S2a** (5 mmol, 1.24 g) in THF (6 mL) was then added to the enolate solution. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until the corresponding *N*-acylbenzotriazole was consumed as determined by GC-MS. Aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a (10/1) mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford the 1,3-diketone **11a** (96 mg, 77%), which was characterized as its enolic form.



**(Z)-1-hydroxy-1,5-diphenylpent-1-en-4-yn-3-one (6a):**<sup>199</sup> yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.28 (hexane/EtOAc, 10/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.00–7.92 (m, 2H), 7.67–7.55 (m, 3H), 7.55–7.37 (m, 5H), 6.56 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 185.5 (C), 170.4 (C), 134.6 (C), 133.1 (CH), 132.8 (2 x CH), 130.5 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 120.5 (C), 101.4 (CH), 94.0 (C), 86.3 (C).

<sup>198</sup> Ver cita 114.

<sup>199</sup> Ver cita 113.

Synthesis of alkyndiketone **12a**

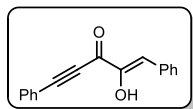
**Synthesis of S3a:** EtMgBr (10 mmol, 3.33 mL of a 3 M solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) was added dropwise to a solution of phenylacetylene (10 mmol, 1.02 g) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was refluxed for 2 h. A solution of triethyl orthoformate (12 mmol, 1.78 g) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) was added at rt and the solution was refluxed for 4.5 h. Aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain **S3a**. The spectroscopic data of this compound match with that reported in the literature.<sup>200</sup>

**Synthesis of S4a:** To a solution of **S3a** (10 mmol, 2.04 g) in toluene (10 mL) under nitrogen was added benzotriazole (15 mmol, 1.79 g). The mixture was refluxed for 4 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) was added and the solution was washed with saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution ( $2 \times 20$  mL) and water (20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain **S4a**. The spectroscopic data of this compound match with that reported in the literature.<sup>201</sup>

**Synthesis of 12a:**<sup>202</sup>  $n\text{-BuLi}$  (1 mmol, 0.4 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added to a solution of **S4a** (1 mmol, 277 mg) in THF (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at this temperature for 5 min. Ethyl phenylacetate (1 mmol, 164 mg) was then added, and the solution was kept at  $-78^\circ\text{C}$  for an additional 5 min. The reaction was quenched at this temperature with water (20 mL) and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. Then the crude mixture was dissolved in acetone (20 mL). A precooled solution of conc HCl (0.5 mL) in acetone (5 mL) was added dropwise to the solution at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was allowed to warm to rt over 30 min and was then separated between  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) and water (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution ( $2 \times 10$  mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography using a (7/1) mixture of

<sup>200</sup> Ver cita 115.<sup>201</sup> Ver cita 116.<sup>202</sup> Ver cita 117.

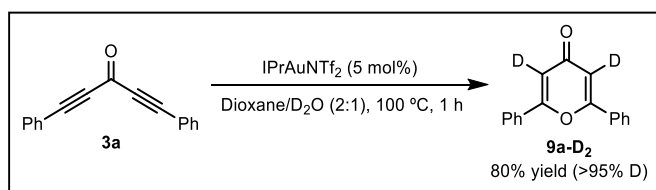
hexane/EtOAc as eluent to afford the 1,2-diketone **12a** (173 mg, 70%), which was characterized as its enolic form.



**(Z)-2-hydroxy-1,5-diphenylpent-1-en-4-yn-3-one (12a):** yellow solid; mp = 121–123 °C;  $R_f$  = 0.38 (hexane/EtOAc, 7/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98–7.88 (m, 2H), 7.75–7.65 (m, 2H), 7.60–7.37 (m, 6H), 7.22 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.1 (C), 149.0 (C), 134.0 (C), 133.1 (2  $\times$  CH), 131.2 (CH), 130.9 (2  $\times$  CH), 129.3 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 119.9 (C), 118.8 (CH), 96.0 (C), 84.5 (C). **HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2$  249.0910; Found 249.0919.

## Deuterium labelling experiments

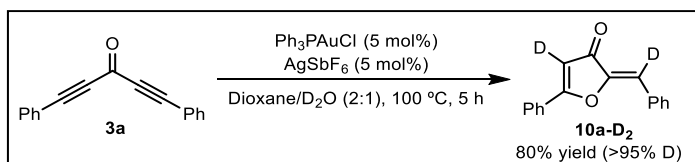
### Synthesis of 9a-D<sub>2</sub>:



$\text{IPrAuNTf}_2$  (22 mg, 5 mol%) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min.  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL) was added to the reaction media and subsequently submerged in an oil bath at 100 °C. A solution of the diyne **3a** (115 mg, 0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at 100 °C until complete disappearance of the starting material as determined by TLC ( $\approx$ 1 h). Brine (15 mL) was added and the resulting solution was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a (1/1) mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford the 4-pyrene **9a-D<sub>2</sub>** (103 mg, 82%).

**3,5-Dideuterio-2,6-diphenyl-4H-pyran-4-one (9a-D<sub>2</sub>):**<sup>13</sup> white solid; mp = 136–138 °C (lit.<sup>9</sup> 118 °C);  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92–7.86 (m, 4H), 7.60–7.53 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.3 (C), 163.4 (2  $\times$  C), 131.5 (2  $\times$  CH), 129.3 (4  $\times$  CH), 126.1 (4  $\times$  CH). Two C signals were not observed due to overlapping. The C–D signals do not appear. **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 250 ( $\text{M}^+$ , 27), 222 (100), 103 (20), 77 (19).

### Synthesis of 10a-D<sub>2</sub>:

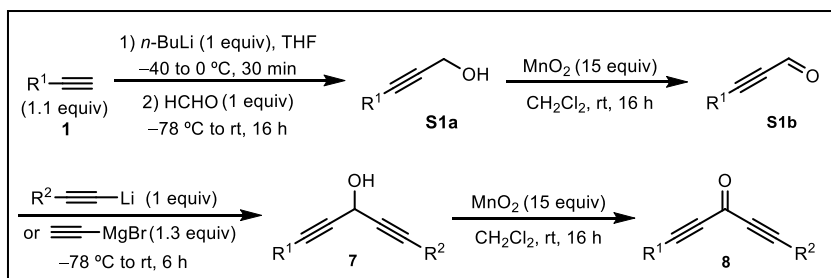


$\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (12 mg, 5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (8.6 mg, 5 mol%) were dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 minutes.  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL) was added to the reaction media and subsequently submerged in an oil bath at 100 °C. A

solution of the diyne **3a** (115 mg, 0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at 100 °C until complete disappearance of the starting material as determined by TLC (5 h). Brine (15 mL) was added and the resulting solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 5/1 mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford dideuterated 3(2*H*)furanone **10a-D<sub>2</sub>** (100 mg, 80%).

**(*Z*)-4-Deuterio-2-(deuterio(phenyl)methylene)-5-phenylfuran-3(2*H*)-one (10a-D<sub>2</sub>):** yellow solid; mp = 134–136 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.23 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.00–7.90 (m, 4H), 7.67–7.55 (m, 3H), 7.56–7.41 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.7 (C), 177.3 (C), 146.9 (C), 132.9 (CH), 132.3 (C), 131.7 (2 × CH), 130.2 (CH), 129.3 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 128.1 (C), 127.1 (2 × CH). The C–D signals do not appear. **EI-LRMS:** *m/z* (%): 250 (M<sup>+</sup>, 57), 249 (100), 119 (39), 91 (44). **HRMS (ESI) *m/z*:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>D<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 251.1036; Found 251.1042.

### Synthesis of unsymmetric skipped diyne **8**



**General procedure for the synthesis of S1a:** *n*-BuLi (20 mmol, 8 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added dropwise to a solution of the appropriate alkyne **1** (22 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at –40 °C. The resulting solution was stirred for 30 min at 0 °C to obtain the corresponding lithium acetylide. Formaldehyde (20 mmol, 0.6 g) was added to the acetylide solution at –78 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until formaldehyde was consumed as determined by GC–MS. Then, aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and, after removal of most of THF, it was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding propargyl alcohol **S1a**, which was used in the next step without further purification.

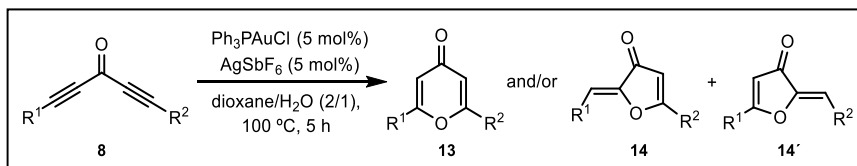
**General procedure for the synthesis of S1b:** MnO<sub>2</sub> (15 equiv, 23.5 g) was added to a solution of **S1a** (18 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) at rt. The resulting mixture was stirred overnight. Then the solid was filtered, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding aldehyde **S1b**.

**General procedure for the synthesis of 7:** *n*-BuLi (3 mmol, 1.2 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added dropwise to a solution of the appropriate alkyne (3.3 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 30 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to obtain the corresponding lithium acetylide. The appropriate aldehyde **S1b** (3 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise to the acetylide solution at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until the aldehyde **S1b** was consumed as determined by GC–MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and, after removal of most of THF, it was extracted with EtOAc ( $3 \times 5\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding bispropargyl alcohol **7**, which in most cases was used in the next step without further purification.

**General procedure for the synthesis of 8:**  $\text{MnO}_2$  (15 equiv., 2.60 g) was added to a solution of **7** (2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at rt. The resulting mixture was stirred overnight. Then the solid was filtered, washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding unsymmetric diynone **8**.

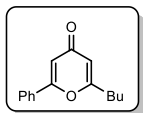
Spectroscopic and characterization data of bispropargylic alcohols **7** and unsymmetric skipped diyrones **8** are present in the digital appendix.

**General procedure for the synthesis of 4-pyrones **13** and 3(2*H*)-furanones **14/14'****

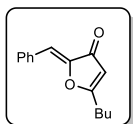


$\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (12 mg, 5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (8.6 mg, 5 mol%) were dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min. Water (1 mL) was added and the mixture was subsequently submerged into an oil bath at  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of the corresponding diynone **8** (0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  until complete disappearance of the starting material as determined by TLC. The resulting solution was extracted with brine and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5\text{ mL}$ ), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding 4-pyrones **13** and/or 3(2*H*)-furanones **14/14'**.

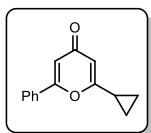
Spectroscopic and characterization data for 4-pyrones **13** furan-3(2*H*)-ones **14** and **14'** are shown below:



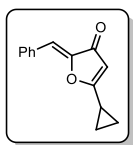
**2-Butyl-6-phenyl-4H-pyran-4-one (13a):**<sup>197</sup> Following the general procedure with 1-phenylnona-1,4-diyne-3-one (**8a**) (105 mg, 0.5 mmol), a 1/1.25 mixture of regioisomers (**13a/14a**) was obtained. The crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **13a** as a light-yellow solid (40 mg, 35%); mp = 48–50 °C;  $R_f$  = 0.24 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.81–7.71 (m, 2H), 7.56–7.45 (m, 3H), 6.73 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 2.69–2.59 (m, 2H), 1.85–1.67 (m, 2H), 1.54–1.39 (m, 2H), 1.00 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.3 (C), 169.0 (C), 163.4 (C), 131.4 (C), 131.2 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 125.7 (CH), 113.6 (CH), 110.8 (CH), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 29), 186 (31), 157 (100), 102 (27).



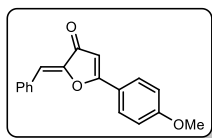
**(Z)-2-Benzylidene-5-butylfuran-3(2H)-one (14a):** In the same reaction **14a** was obtained as a yellow solid (48 mg, 42%); mp = 44–46 °C;  $R_f$  = 0.32 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.87–7.75 (m, 2H), 7.53–7.37 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.75–2.66 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 2H), 1.01 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 188.5 (C), 185.1 (C), 146.5 (C), 132.3 (C), 131.6 (2 x CH), 130.0 (CH), 129.0 (2 x CH), 112.2 (CH), 105.2 (CH), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 44), 227 (100), 118 (26), 90 (30). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2$  229.1223; Found 229.1229.



**2-Cyclopropyl-6-phenyl-4H-pyran-4-one (13b):**<sup>13</sup> Following the general procedure with 1-cyclopropyl-5-phenylpenta-1,4-diyne-3-one (**8b**) (97 mg, 0.5 mmol), a 1/1.1 mixture of regioisomers (**13b/14b+14'b**) was obtained. The crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **13b** as a yellow solid (39 mg, 37%); mp = 74–76 °C (lit.<sup>13</sup> 107 °C);  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75–7.64 (m, 2H), 7.57–7.43 (m, 3H), 6.70 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 1.18–1.10 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.0 (C), 169.5 (C), 162.8 (C), 131.6 (C), 131.3 (CH), 129.2 (2 x CH), 125.7 (2 x CH), 111.8 (CH), 111.2 (CH), 14.2 (CH), 8.5 (2 x CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 212 ( $\text{M}^+$ , 67), 184 (100), 102 (36), 77 (32).

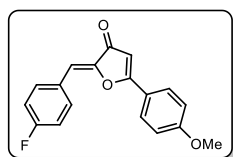


**(Z)-2-Benzylidene-5-cyclopropylfuran-3(2H)-one (14b):** In the same reaction **14b** was obtained as a ca. 14/1 mixture of regioisomers (**14b/14'b**); yellow solid (37 mg, 35%); mp = 90–92 °C;  $R_f$  = 0.17 (hexane/EtOAc, 5/1). Data for the major regioisomer **14b**:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75–7.69 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.11–1.95 (m, 1H), 1.36–1.22 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.7 (C), 185.9 (C), 146.3 (C), 132.3 (C), 131.4 (2 x CH), 129.8 (CH), 129.0 (2 x CH), 111.6 (CH), 103.4 (CH), 11.5 (CH), 9.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 212 ( $\text{M}^+$ , 57), 211 (100), 118 (42), 90 (52). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$  213.0910; Found 213.0915.

**(Z)-2-Benzylidene-5-(4-methoxyphenyl)furan-3(2H)-one (14c):**

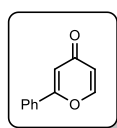
Following the general procedure with 1-(4-methoxyphenyl)-5-phenylpenta-1,4-diyne-3-one (**8c**) (130 mg, 0.5 mmol), a 10/1 mixture of regioisomers (**14c**+**14'c**/**13c**) was obtained, with a 3/1 ratio of **14c**/**14'c**. The crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **14c** as an orange solid (99 mg, 71%); mp = 108–110 °C;  $R_f$  = 0.49 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.95–7.82 (m, 4H), 7.55–7.38 (m, 3H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.5 (C), 177.3 (C), 163.6 (C), 147.1 (C), 132.5 (C), 131.6 (2  $\times$  CH), 129.9 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 120.5 (C), 114.8 (2  $\times$  CH), 112.3 (CH), 101.2 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 278 ( $\text{M}^+$ , 64), 277 (100), 132 (28), 89 (31).

**HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$  301.0835; Found 301.0842.

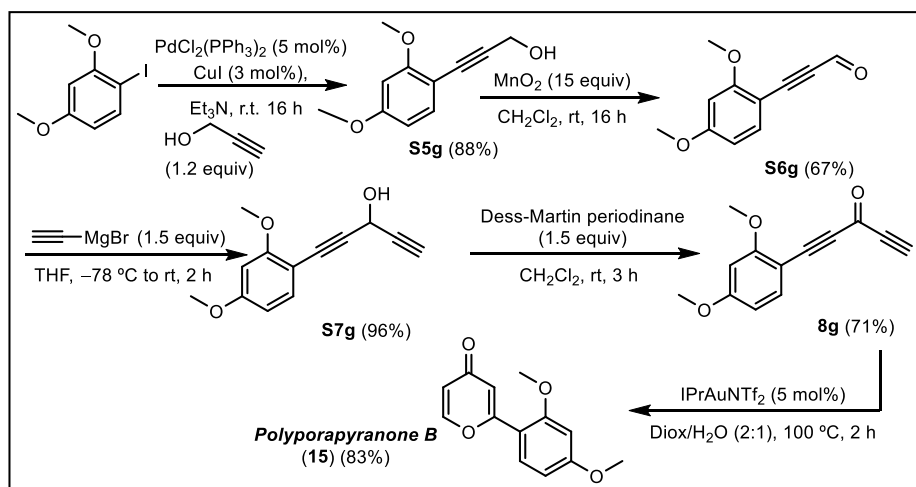
**(Z)-2-(4-Fluorobenzylidene)-5-(4-methoxyphenyl)furan-3(2H)-one (14d):**

The general procedure was used with 1-(4-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (**8d**) (139 mg, 0.5 mmol), a 10/1 mixture of regioisomers (**14d**+**14'd**/**13d**) was obtained, with a 4/1 ratio of **14d**/**14'd**. The crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **14d** as a light-yellow solid (107 mg, 72%); mp = 155–157 °C;  $R_f$  = 0.48 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.93–7.86 (m, 4H), 7.24–7.15 (m, 2H), 7.12–7.04 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.3 (C), 177.3 (C), 163.6 (C), 163.5 (d,  $J$  = 252.2 Hz, C), 146.7 (d,  $J$  = 2.8 Hz, C), 133.5 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.8 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C), 120.4 (C), 116.4 (d,  $J$  = 21.9 Hz, 2  $\times$  CH), 114.8 (s, 2  $\times$  CH), 111.0 (CH), 101.3 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 92), 295 (100), 132 (44), 108 (49).

**HRMS** (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FNaO}_3$  319.0741; Found 319.0749.

**2-Phenyl-4H-pyran-4-one (13e):**<sup>195</sup>

Following the general procedure with 1-phenylpenta-1,4-diyne-3-one (**8e**) (77 mg, 0.5 mmol) a >20/1 mixture of regioisomers **13e**/**14e** was obtained. The crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **9e** as a brown solid (64 mg, 74%); mp = 103–105 °C (lit.<sup>195</sup> 103 °C);  $R_f$  = 0.15 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.86 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.56–7.45 (m, 3H), 6.80 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J$  = 5.8, 2.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.3 (C), 164.1 (C), 155.0 (CH), 131.6 (CH), 131.2 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 125.9 (2  $\times$  CH), 117.2 (CH), 112.5 (CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 172 ( $\text{M}^+$ , 79), 144 (100), 115 (37), 102 (57).

Total synthesis of *Polyporapyranone B* (15)

**Sonogashira coupling:** To a solution of 1-iodo-2,4-dimethoxybenzene (5.28 g, 20 mmol) in dry  $\text{Et}_3\text{N}$  (15 mL),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.35 g, 2.5 mol%),  $\text{CuI}$  (0.057 g, 1.5 mol%) and propargyl alcohol (1.35 g, 24 mmol) were added and the mixture was stirred at rt until complete disappearance of the iodoaromatic compound as determined by GC-MS. The reaction mixture was then poured into  $\text{EtOAc}$  (30 mL) and the organic layer was washed with saturated aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 5/1 mixture of hexane/ $\text{EtOAc}$  as eluent to obtain the propargyl alcohol **S5g**.

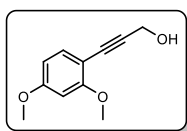
**Oxidation with  $\text{MnO}_2$ . Synthesis of **S6g**:**  $\text{MnO}_2$  (20 g, 15 equiv) was added to a solution of **S5g** (3.02 g, 15.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at rt. The resulting mixture was stirred overnight. Then the solid was filtered, washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 10/1 mixture of hexane/ $\text{EtOAc}$  as eluent to obtain the aldehyde **S6g**.

**Synthesis of the bispropargyl alcohol **S7g**:** A solution of 3-(2,4-dimethoxyphenyl)propionaldehyde **S6g** (380 mg, 2 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise to a solution of ethynylmagnesium bromide (6 mL of a 0.5 M solution in THF, 3 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 30 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until the aldehyde was consumed as determined by GC-MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and, after removal of most of THF, it was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The obtained crude alcohol **S7g** was used in the next step without further purification.

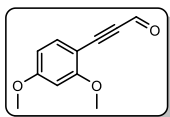
**Synthesis of diynone **8g**:** Dess Martin reagent (636 mg, 1.5 mmol) was added to a solution of **S7g** (216 mg, 1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at rt. The reaction was monitored by TLC until disappearance of the alcohol **S7g**. Then the solid was filtered, washed with

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 10/1 mixture of hexane/EtOAc as eluent to obtain the unsymmetric diynone **8g**.

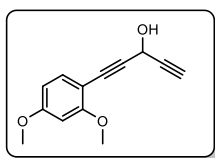
**Synthesis of Poliporapiranone B (15):**  $\text{IPrAuNTf}_2$  (22 mg, 5 mol%) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min. Water (1 mL) was added to the reaction media and subsequently submerged in an oil bath at 100 °C. A solution of the diynone **8g** (107 mg, 0.5 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at 100 °C until complete disappearance of the diynone as determined by TLC. The resulting solution was extracted with brine and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 1/1 mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (**15**) (*Poliporapiranone B*).



**3-(2,4-Dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (S5g):**<sup>203</sup> Yellow solid (3.38 g, 88%); mp = 56–58 °C;  $R_f$  = 0.1 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.39–7.31 (m, 1H), 6.51–6.42 (m, 2H), 4.55 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.14 (C), 161.10 (C), 134.4 (CH), 104.8 (CH), 104.2 (C), 98.3 (CH), 90.2 (C), 81.6 (C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 51.5 ( $\text{CH}_2$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 192 ( $\text{M}^+$ , 100), 161 (33), 121 (32), 91 (26).

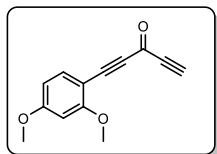


**3-(2,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyde (S6g):** White solid (2.0 g, 67%); mp = 79–81 °C;  $R_f$  = 0.3 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.44 (s, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 176.8 (CH), 164.2 (C), 163.5 (C), 136.9 (CH), 105.9 (CH), 100.9 (C), 98.3 (CH), 94.2 (C), 93.1 (C), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 190 ( $\text{M}^+$ , 100), 161 (47), 147 (17), 119 (35). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$  191.0703; Found 191.0707.

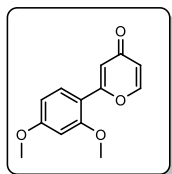


**1-(2,4-Dimethoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-ol (S7g):** Brown solid (415 mg, 96%); mp = 62–64 °C;  $R_f$  = 0.13 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41–7.31 (m, 1H), 6.52–6.37 (m, 2H), 5.40 (dd,  $J$  = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (br d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.61 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.6 (C), 161.5 (C), 134.7 (CH), 104.9 (CH), 103.5 (C), 98.4 (CH), 88.5 (C), 81.3 (C), 81.2 (C), 72.6 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 (CH). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 216 ( $\text{M}^+$ , 100), 185 (68), 128 (31), 115 (34). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$  217.0859; Found 217.0866.

<sup>203</sup> M. Ying, M. G. Smentek, R. Ma, C. S. Day, S. V. Torti, M. E. Welker, *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 242–251.

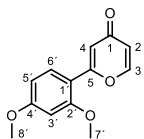


**1-(2,4-Dimethoxyphenyl)penta-1,4-diyne-3-one (8g):** Brown solid (152 mg, 71%); mp = 119–121 °C;  $R_f$  = 0.08 (hexane/EtOAc, 10/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.52 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164.5 (C), 164.0 (C), 160.2 (C), 137.2 (CH), 106.0 (CH), 100.8 (C), 98.4 (CH), 94.0 (C), 92.1 (C), 82.5 (C), 78.4 (CH), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M}^+$ , 100), 185 (47), 143 (29), 115 (37). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3$  215.0703; Found 215.0708.



**2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4H-pyran-4-one (15):** White solid (96 mg, 83%); mp = 141–143 °C;  $R_f$  = 0.08 (hexane/EtOAc, 1/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.82 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.0 (C), 163.2 (C), 161.6 (C), 159.4 (C), 154.9 (CH), 130.1 (CH), 116.5 (CH), 116.2 (CH), 113.1 (C), 105.3 (CH), 99.0 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 232 ( $\text{M}^+$ , 100), 204 (26), 162 (88), 119 (20). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$  255.0628; Found 255.0633.

#### NMR Comparison:<sup>204</sup>



**Polyporapyranone B**

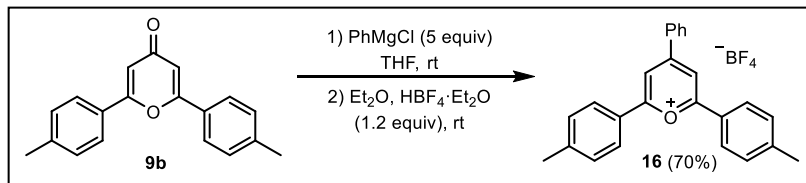
Position	$^1\text{H NMR}$ Natural <sup>a</sup>	$^1\text{H NMR}$ Synthetic <sup>b</sup>	$^{13}\text{C NMR}$ Natural <sup>a</sup>	$^{13}\text{C NMR}$ Synthetic <sup>b</sup>
1	–	–	179.8	179.9
2	6.33, dd, $J$ = 6.0, 2.0 Hz	6.35, dd, $J$ = 5.9, 2.5 Hz	116.5	116.4
3	7.79, d, $J$ = 6.0 Hz	7.82, d, $J$ = 5.9 Hz	154.7	154.9
4	7.08, d, $J$ = 2.0 Hz	7.10, d, $J$ = 2.5 Hz	116.1	116.0
5	–	–	161.5	161.5
1'	–	–	113.1	112.9
2'	–	–	159.3	159.3
3'	6.54, d, $J$ = 2.0 Hz	6.55, d, $J$ = 2.4 Hz	99.0	98.9
4'	–	–	163.1	163.1
5'	6.59, dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz	6.60, dd, $J$ = 8.7, 2.4 Hz	105.3	105.3
6'	7.67, d, $J$ = 8.5 Hz	7.69, d, $J$ = 8.7 Hz	130.0	130.0
7'	3.89, s	3.91, s	55.6	55.7
8'	3.87, s	3.89, s	55.5	55.6

<sup>a</sup>Recorded at 500 ( $^1\text{H}$ ) and 125 ( $^{13}\text{C}$ ) MHz. <sup>b</sup>Recorded at 300 ( $^1\text{H}$ ) and 75.4 ( $^{13}\text{C}$ ) MHz.

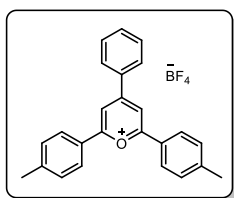
<sup>204</sup> Ver cita 120.

## Synthetic applications of 4-pyrone 9b and 3(2H)-furanones 10a,b

## Synthesis of pyrylium salt 16



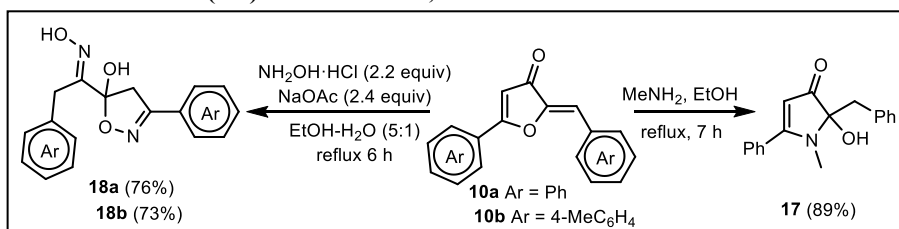
**Synthesis of 4-phenyl-2,6-di-*p*-tolylpyrylium tetrafluoroborate (16):** To a flame dried 100 mL Schlenk was added 2,6-diphenyl-4*H*-pyran-4-one (**9b**) (50 mg, 0.18 mmol) in dry THF (4 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. Phenylmagnesium chloride (0.45 mL of a 2M solution in THF, 0.9 mmol) was added dropwise. After the consumption of starting material, as determined by TLC, the reaction was quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). After removal of THF, the reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. Then, the crude residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (5 mL) and stirred, at which point a solution of HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O complex in Et<sub>2</sub>O (35 mg, 0.216 mmol, in 3 mL of Et<sub>2</sub>O) was added dropwise. After the addition was completed, the mixture was cooled with an ice bath and stirred for 30 minutes. The solid was then collected by filtration, washed with Et<sub>2</sub>O, and dried under high vacuum.

**4-Phenyl-2,6-di-*p*-tolylpyrylium tetrafluoroborate (16):**<sup>205</sup>

Yellow solid (53 mg, 70%); mp = 270–272 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.41 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm): 9.11 (s, 2H), 8.59–8.48 (m, 6H), 8.59–8.48 (m, 6H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.57 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.9 (C), 147.9 (C), 135.8 (C), 131.7 (4 × CH), 130.9 (2 × CH), 130.6 (2 × CH), 129.7 (4 × CH), 127.6 (C), 115.5 (2 × CH), 21.9

(2 × CH<sub>3</sub>).

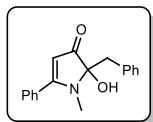
## Reactions of 3(2H)-furanones 10a,b



**Synthesis of 2-benzyl-2-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrol-3-one (17):** To a stirred solution of the furanone **10a** (50 mg, 0.2 mmol) in EtOH (4 mL), a methyl amine solution (40 wt.% in H<sub>2</sub>O, 1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 7 h until the complete disappearance of the starting material. The

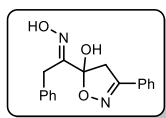
<sup>205</sup>L. E. E. Broeckx, S. Güven, F. J. L. Heutz, M. Lutz, D. Vogt, C. Müller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13087.

solvents were removed under reduced pressure. The pyrrolone **17** was obtained in pure form without further purification.



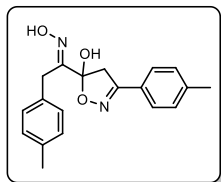
**2-Benzyl-2-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (17):** Light yellow solid (50 mg, 89%); mp = 83–85 °C;  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42–7.35 (m, 3H), 7.29–7.22 (m, 5H), 7.16–7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 3.23 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.6 (C), 146.7 (C), 135.1 (C), 130.6 (C), 30.3 (2  $\times$  CH), 129.4 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 126.9 (CH), 108.9 (CH), 79.1 (C), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 279 ( $\text{M}^+$ , 4), 248 (100), 188 (43), 105 (56). **HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  280.1332; Found 280.1337.

**General procedure for the synthesis of dihydroisoxazole derivatives 18:** The corresponding furanone **10** (0.2 mmol) was dissolved in a solution of EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL, 5/1 v/v) and hydroxylamine hydrochloride (32 mg, 0.44 mmol) and NaOAc (40 mg, 0.48 mmol) were added. The solution was refluxed for 6 h. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane/EtOAc as eluents to obtain the corresponding isoxazole derivative **18**.



**(E)-1-(5-Hydroxy-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-phenylethan-1-one oxime (18a):** Following the general procedure with (*Z*)-2-benzylidene-5-phenylfuran-3(2*H*)-one (**10a**) (50 mg, 0.2 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **18a** as a white solid (45 mg, 76%); mp = 135–137 °C;  $R_f$  = 0.16 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (br s, 1H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 3H), 7.31–7.13 (m, 5H), 4.97 (br s, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 157.6 (C), 155.8 (C), 138.3 (C), 130.9 (CH), 130.0 (2  $\times$  CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 126.7 (CH), 108.7 (C), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ). One  $\text{C}_q$  was not observed due to overlapping. **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 2), 278 (46), 207 (100), 144 (72).

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  297.1234; Found 297.1239.



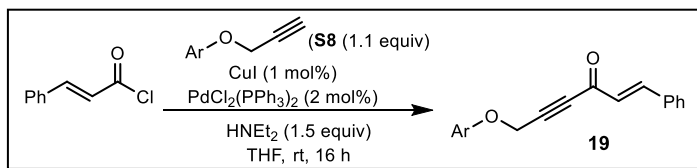
**(E)-1-(5-Hydroxy-3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-(*p*-tolyl)ethan-1-one oxime (18b):** Following the general procedure with (*Z*)-2-(4-methylbenzylidene)-5-(*p*-tolyl)furan-3(2*H*)-one (**10b**) (50 mg, 0.2 mmol), the crude product obtained was purified by silica gel flash column chromatography affording pure **18b** as a white solid (47 mg, 73%); mp = 138–140 °C;  $R_f$  = 0.35 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.27–7.14 (m, 4H), 7.09 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.13 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.62 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.45 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.5 (C), 156.0 (C), 141.0 (C), 136.5 (C), 132.5 (C), 129.6 (2  $\times$  CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 126.2 (C), 106.4 (C), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS:**

*m/z* (%): 306 ( $M^+ - H_2O$ , 39), 281 (32), 207 (100), 158 (38). **HRMS** (ESI) *m/z*:  $[M+H]^+$   
Calcd for  $C_{19}H_{21}N_3O_3$  325.1547; Found 325.1555.

### 3. Gold-catalyzed Enantioselective synthesis of cyclopentenones through a tandem hydroarylation / Nazarov cyclization

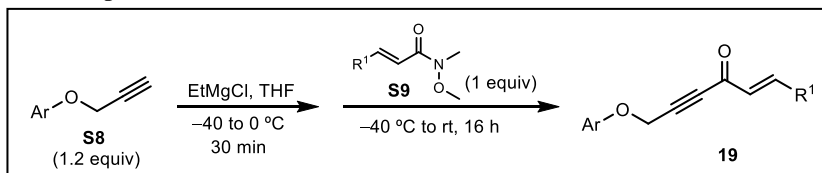
#### Synthesis of Alkenynesones **1**, **4**, **5** and **7** and Characterization Data

##### General procedure A:<sup>206</sup>



The appropriate alkyne **S8** (11 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added to a solution of cinnamoyl chloride (10 mmol, 1.67 g), Et<sub>2</sub>NH (15 mmol, 1.6 mL), CuI (0.1 mmol, 19 mg) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2 mmol, 140 mg) in anhydrous THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at RT until the carbonyl derivative was consumed as determined by TLC or GC–MS. Then, aqueous NaCl was added and, after removal of most of THF, the mixture was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding enynones **19**, **21** and **23**.

##### General procedure B:



**General procedure B1 for the synthesis of Weinreb amides S3:**<sup>207</sup> *i*-PrMgCl (60 mmol, 30 mL of a 2.0 M solution in THF) was added dropwise to a solution of the appropriate acrylate (20 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (31 mmol, 3.02 g) in anhydrous THF at -25 °C. The resulting solution was stirred for 20 min at -10 °C. Then, aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added at the same temperature and, after removal of most of THF, it was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane

<sup>206</sup> M. M. D. Pramanik, R. Kant, N. Rastogi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *70*, 5214–5220.

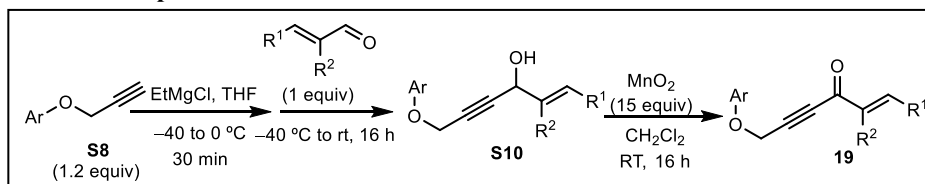
<sup>207</sup> J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.

and EtOAc as eluents to obtain the corresponding Weinreb amide **S9** (**a**:<sup>208</sup> R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b**:<sup>209</sup> R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c**:<sup>210</sup> R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d**:<sup>211</sup> R<sup>1</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e**:<sup>208</sup> 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f**:<sup>210</sup> R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g**:<sup>212</sup> R<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **h**:<sup>208</sup> R<sup>1</sup> = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; **i**:<sup>208</sup> R<sup>1</sup> = *i*-Pr).

**General procedure B2 for the synthesis of Weinreb amides S9:**<sup>213</sup> To a solution of the corresponding substituted cinnamic acid (15 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (22.5 mmol, 2.19 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) were added *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (22.5 mmol, 3.51 mL), 4-dimethylaminopyridine (0.01 equiv, 0.15 mmol, 18 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (30 mmol, 5.26 mL). The mixture was stirred overnight at rt, diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding Weinreb amide **S9** (**j**:<sup>210</sup> R<sup>1</sup> = 2-Th; **k**:<sup>214</sup> R<sup>1</sup> = CH=CHPh).

**General procedure for the synthesis of enynones 19:** EtMgCl (5.5 mmol, 2.75 mL of a 2.0 M solution in THF) was added dropwise to a solution of the appropriate alkyne **S8** (6 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -40 °C. The resulting solution was stirred for 30 min at 0 °C to obtain the corresponding magnesium acetylide. The corresponding Weinreb amide **S9** (5 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise to the acetylide solution at -40 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until the Weinreb amide **S9** was consumed as determined by GC-MS. Then, aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and, after removal of most of THF, it was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding enynones **19**.

#### General procedure C:<sup>215</sup>



<sup>208</sup> S. Drissi-Amraoui, M. S. T. Morin, C. Crévisy, O. Blasé, R. María de Figueiredo, M. Mauduit, J.-M. Campagne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 11996–12000.

<sup>209</sup> A. Otaibi, A. McCluskey, *Monatsh Chem.* **2018**, *149*, 519–525.

<sup>210</sup> C. Glas, F. Bracher, *Synthesis* **2019**, *51*, 757–768.

<sup>211</sup> J. Eskildsen, J. P. Redrobe, A. G. Sams, K. Dekermendjian, M. Laursen, J. B. Boll, R. L. Papke, C. Bundgaard, K. Frederiksen, J. F. Bastlund, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *24*, 288–293.

<sup>212</sup> J. Torres, M. Escolano, G. Alzuet-Piña, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8740–8745

<sup>213</sup> N. Maeta, H. Kamiya, Y. Okada, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6551–6566.

<sup>214</sup> V. Pace, L. Castoldi, A. R. Alcántara, W. Holzer, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10158–10162.

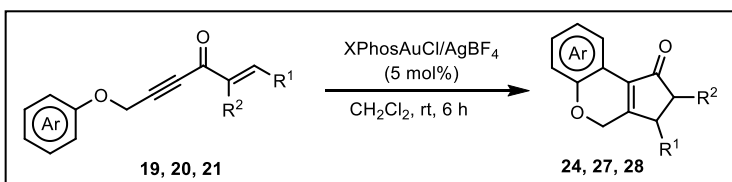
<sup>215</sup> B. Zhang, L. Huang, S. Yin, X. Li, T. Xu, B. Zhuang, T. Wang, Z. Zhang, A. S. K. Hashmi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4327–4330.

**General procedure C1 for the synthesis of S10:** EtMgCl (5.5 mmol, 2.75 mL of a 2.0 M solution in THF) was added dropwise to a solution of the appropriate alkyne **S8** (6 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -40 °C. The resulting solution was stirred for 30 min at 0 °C to obtain the corresponding magnesium acetylide. The corresponding acrylaldehyde (5 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise to the acetylide solution at -40 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, it was further stirred at rt until the aldehyde was consumed as determined by GC-MS. Then, aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and, after removal of most of THF, the mixture was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding alcohol **S10**. In the case of using (*E*)-2,3-diphenylacrylaldehyde, it was previously synthesized by Suzuki coupling<sup>216</sup> of phenylboronic acid with *a*-bromo-*trans*-cinnamaldehyde.

**General procedure C2 for the synthesis of enynones 19, 20 and 22:** MnO<sub>2</sub> (60 mmol, 5.21 g) was added to a solution of **S2** (4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) at rt. The resulting mixture was stirred overnight. Then the solid was filtered, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding enynones **19, 20** and **22**.

Spectroscopic and characterization data of enynones **19–23** are present in the digital appendix.

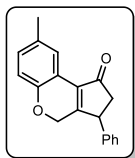
#### General Procedure for the Synthesis of 24, 27 and 28



XPhosAuCl (5 mol%, 18 mg) and AgBF<sub>4</sub> (5 mol%, 5 mg) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min at rt. A solution of the corresponding alkenynone **19–20** (0.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at RT for about 6 h (until complete disappearance of the starting material as determined by GC-MS). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding cyclopenta[*c*]chromen-1(*4H*)-ones **24, 27** and **28**.

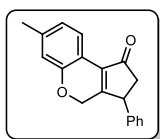
Spectroscopic and characterization data for cyclopentenones **24, 27** and **28** are shown below:

<sup>216</sup> T. Matsuda, Y. Sakurai, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4219-4222.



### 8-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one

**(24a):** Following the general procedure with (*E*)-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19a**) (138 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24a** as a yellow solid (116 mg, 84%); mp 111–113 °C;  $R_f$  = 0.42 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.41–7.28 (m, 3H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.05–4.62 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J$  = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J$  = 18.9, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J$  = 18.9, 2.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 166.2 (C), 150.2 (C), 139.9 (C), 131.7 (C), 131.0 (C), 130.7 (CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 124.8 (CH), 116.8 (C), 115.5 (CH), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.53 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 276 ( $\text{M}^+$ , 61), 144 (100), 115 (45). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  277.1223; found 277.1224.



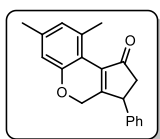
### 7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one

**(24b):** Following the general procedure with (*E*)-1-phenyl-6-(*m*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19b**) (138 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24b** as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil (98 mg, 71%);  $R_f$  = 0.391 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.27 (m, 6H), 7.25–7.11 (m, 5H), 6.92–6.87 (m, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.02–4.75 (m, 2H), 4.72–4.54 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J$  = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J$  = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 3.21–3.06 (m, 2H), 2.65 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 202.1 (C), 168.3 (C), 164.9 (C), 154.4 (C), 152.4 (C), 140.7 (C), 140.1 (C), 140.0 (C), 136.7 (C), 135.1 (C), 131.7 (C), 129.6 (C), 129.3 (4  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (4  $\times$  CH), 125.0 (CH), 124.2 (CH), 122.4 (CH), 118.4 (C), 116.4 (CH), 114.2 (CH), 113.9 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 (CH), 44.5 (CH), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 1 diast: 276 ( $\text{M}^+$ , 73), 144 (100), 115 (52).

2 diast: 276 ( $\text{M}^+$ , 100), 144 (71), 115 (31).

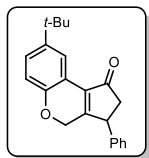
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  277.1223; found 277.1218.



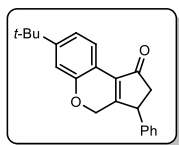
### 7,9-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one

**(24c):** Following the general procedure with (*E*)-6-(3,5-dimethylphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19c**) (145 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24c** as a yellow oil (96 mg, 66%);  $R_f$  = 0.41 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.28 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 2H), 6.76–6.63 (m, 2H), 4.72–4.51 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J$  = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 18.3, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 202.3 (C), 167.3 (C), 154.4 (C), 140.3 (C), 140.0 (C), 136.3 (C), 135.2 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 125.9 (CH), 114.4 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ).

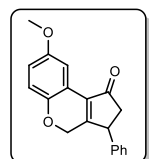
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  291.1380; found 291.1382.



**8-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24d):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-(*tert*-butyl)phenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19d**) (159 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24d** as a colorless solid (137 mg, 86%); mp 140–142 °C;  $R_f = 0.47$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.29 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.42–7.26 (m, 4H), 7.22–7.17 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.07–4.70 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 166.0 (C), 150.1 (C), 144.61 (C), 140.0 (C), 131.9 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 121.4 (CH), 116.5 (C), 115.3 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH), 34.4 (C), 31.5 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 304 (22), 303 (100), 318 ( $\text{M}^+$ , 22). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  319.1693; found 319.1696.

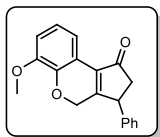


**7-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24e):** Following the general procedure with (*E*)-6-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19e**) (159 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24e** as a yellow oil (119 mg, 75%);  $R_f = 0.44$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.42–7.27 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.09–4.72 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H), 1.33 (s,  $J = 7.4$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.9 (C), 165.3 (C), 154.3 (C), 152.3 (C), 140.0 (C), 131.8 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 127.76 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 124.1 (CH), 118.8 (CH), 114.2 (C), 113.0 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH), 35.0 (C), 31.2 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 318 ( $\text{M}^+$ , 100), 303 (62), 186 (15). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  319.1693; found 319.1696.

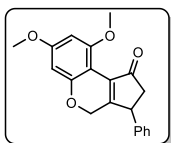


**8-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24f):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-methoxyphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19f**) (146 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24f** as a colorless solid (124 mg, 85%); mp 132–134 °C;  $R_f = 0.23$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.41–7.27 (m, 3H), 7.23–7.14 (m, 2H), 6.87–6.69 (m, 2H), 4.93–4.70 (m, 2H), 4.02 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.5 (C), 166.8 (C), 154.4 (C), 146.2 (C), 139.8 (C), 131.7 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 117.5 (C), 116.5 (CH), 116.2 (CH), 109.0 (CH), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 292 ( $\text{M}^+$ , 99), 160 (100), 89 (31).

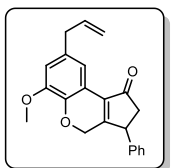
**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  293.1172; found 293.1175.



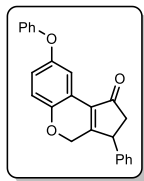
**6-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24g):** Following the general procedure with (*E*)-6-(2-methoxyphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19g**) (146 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24g** as a yellow solid (117 mg, 80%); mp 117–119 °C;  $R_f = 0.23$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.43–7.30 (m, 3H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.04–6.83 (m, 2H), 5.11–4.82 (m, 2H), 4.06 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.4 (C), 165.9 (C), 147.8 (C), 141.2 (C), 139.8 (C), 131.8 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 121.6 (CH), 117.7 (C), 116.8 (CH), 113.2 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 292 ( $\text{M}^+$ , 100), 160 (96), 89 (37). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  315.0992; found 315.0993.



**7,9-Dimethoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24h):** Following the general procedure with (*E*)-6-(3,5-dimethoxyphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one **19h** (161 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24h** as a yellow oil (105 mg, 65%);  $R_f = 0.14$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.26 (m, 3H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.20 (dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 2H), 4.73–4.53 (m, 2H), 4.14–3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 18.2, 7.0$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 18.2, 2.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.8 (C), 163.1 (C), 162.1 (C), 158.1 (C), 156.1 (C), 140.7 (C), 133.9 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 102.0 (C), 94.5 (CH), 93.9 (CH), 65.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 323 (22), 322 ( $\text{M}^+$ , 100), 189 (21). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  323.1278; found 323.1282.



**8-Allyl-6-methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24i):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19i**) (166 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24i** as a colorless solid (136 mg, 82%); mp 139–141 °C;  $R_f = 0.23$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (m, 1H), 7.41–7.26 (m, 3H), 7.20–7.13 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.09–5.84 (,  $J = 16.7, 10.0, 6.7$  Hz, 1H), 5.22–4.65 (m, 4H), 4.03 (dd,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.11 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.3 (C), 166.1 (C), 147.6 (C), 139.8 (C), 139.5 (C), 137.5 (C), 133.6 (C), 131.8 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 117.5 (CH), 116.5 (CH), 115.9 ( $\text{CH}_2$ ), 113.5 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 (CH), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 332 ( $\text{M}^+$ , 75), 200 (100), 115 (82). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  355.1305; found 355.1309.

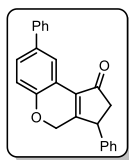


### 8-Phenoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4H)-one

**(24j):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-phenoxyphenoxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one **19j** (177 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24j** as a yellow oil (124mg, 70%);  $R_f = 0.36$  (hexane/EtOAc, 5/1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.95 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.43–7.30 (m, 5H), 7.25–7.17 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 1H), 7.04–6.97 (m, 2H), 6.96–6.83 (m, 2H), 5.12–4.74 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 19.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 19.0, 2.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.3 (C), 166.7 (C), 158.4 (C), 150.8 (C), 148.5 (C), 139.7 (C), 131.4 (C), 129.7 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 x CH), 122.6 (CH), 121.5 (CH), 118.0 (C), 117.7 (2 x CH), 116.8 (CH), 116.1 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH). **EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 354 ( $\text{M}^+$ , 38), 222 (56), 218 (6), 77 (100).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  377.1148; found 377.1154.

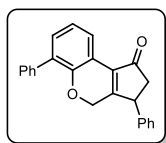


### 3,8-Diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4H)-one

**(24k):** Following the general procedure with (*E*)-6-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19k**) (169 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24k**

as a colorless solid (103 mg, 61%); m.p. 200–202 °C;  $R_f = 0.3$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.43–7.29 (m, 4H), 7.25–7.15 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.23–4.59 (m, 2H), 4.03 (dd,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.5 (C), 166.2 (C), 152.0 (C), 140.5 (C), 139.8 (C), 134.8 (C), 131.5 (C), 129.4 (2 x CH), 128.8 (3 x CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.9 (2 x CH), 123.0 (CH), 117.3 (C), 116.2 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  361.1199; found 361.1192.

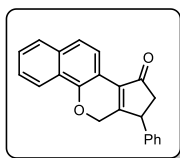


### 3,6-Diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4H)-one

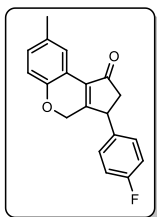
**(24l):** Following the general procedure with (*E*)-6-([1,1'-biphenyl]-2-yloxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19l**) (169 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording

pure **24l** as a colorless solid (127 mg, 75%); mp 205–207 °C;  $R_f = 0.31$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.25 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.47–7.29 (m, 7H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.15–4.64 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 166.2 (C), 149.2 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 131.8 (C), 131.7 (CH), 129.6 (C), 129.4 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.2 (CH), 123.9 (CH), 121.8 (CH), 117.7 (C), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 (CH). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 339 (26), 338 ( $\text{M}^+$ , 100), 206 (42).

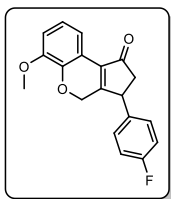
**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  361.1199; found 361.1206.



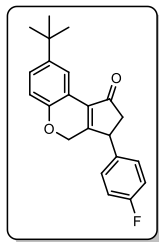
**7-Phenyl-7,8-dihydrobenzo[*h*]cyclopenta[*c*]chromen-9(6*H*)-one (24m):** Following the general procedure with (*E*)-6-(naphthalen-2-ylloxy)-1-phenylhex-1-en-4-yn-3-one (**19m**) (156 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24m** as a brown oil (94 mg, 60%);  $R_f = 0.35$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.91–7.73 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.50–7.30 (m, 4H), 7.30–7.17 (m, 3H), 4.85–4.66 (m, 2H), 4.24–4.07 (m, 1H), 3.25 (dd,  $J = 18.5, 7.0$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 18.6, 2.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 202.8 (C), 167.6 (C), 152.9 (C), 140.1 (C), 134.9 (C), 131.3 (CH), 130.3 (C), 129.6 (C), 129.5 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 117.6 (CH), 113.2 (C), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.3 (CH). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  313.1223; found 313.1223.



**3-(4-Fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24o):** Following the general procedure with (*E*)-1-(4-fluorophenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19o**) (147 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24o** as a yellow solid (124 mg, 84%); mp 148–151 °C;  $R_f = 0.36$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 2H), 7.10–7.01 (m, 3H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.06–4.64 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.4 (C), 165.7 (C), 162.2 (d,  $J = 246.6$  Hz, C), 150.2 (C), 135.7 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 132.0 (C), 131.2 (C), 130.9 (CH), 128.8 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 x CH), 124.9 (CH), 116.7 (C), 116.3 (d,  $J = 21.6$  Hz, 2 x CH), 115.6 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 85), 144 (100), 115 (31). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  317.0948; found 317.0953.



**3-(4-Fluorophenyl)-6-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24p):** Following the general procedure with (*E*)-1-(4-fluorophenyl)-6-(2-methoxyphenoxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19p**) (155 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24p** as a yellow solid (123 mg, 79%); mp 153–155 °C;  $R_f = 0.13$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 7.10–7.01 (m, 2H), 7.00–6.93 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.20–4.67 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.1$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.1 (C), 165.4 (C), 162.3 (d,  $J = 246.7$  Hz, C), 147.9 (C), 141.2 (C), 135.5 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 132.0 (C), 128.8 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 x CH), 121.7 (CH), 117.7 (C), 116.6 (d,  $J = 22.2$  Hz, 2 x CH), 116.2 (CH), 113.3 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.7 (CH). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 310 ( $\text{M}^+$ , 72), 188 (30), 160 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  311.1078; found 311.1085.

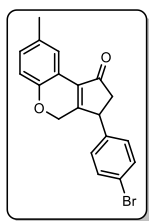


**8-(*tert*-Butyl)-3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24q):**

Following the general procedure with (*E*)-6-(4-(*tert*-butyl)phenoxy)-1-(4-fluorophenyl)hex-1-en-4-yn-3-one **19q** (168 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24q** as a brown solid (136 mg, 81%); m.p. 170–172 °C;  $R_f = 0.34$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.24 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 7.10–7.02 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.06–4.62 (m, 2H), 4.02 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.4 (C), 165.5 (C), 162.3 (d,  $J = 246.6$  Hz, C), 150.2 (C), 144.8 (C), 135.8 (d,  $J = 3.1$  Hz, C), 132.2 (C), 128.9 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 x CH), 127.3 (CH), 121.5 (CH), 116.4 (d,  $J = 21.8$  Hz, 2 x CH), 115.4 (CH), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 (CH), 34.5 (C), 31.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping.

**EI-LRMS:**  $m/z$  (%): 336 ( $\text{M}^+$ , 33), 322 (23), 321 (100).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  337.1598; found 337.1609.

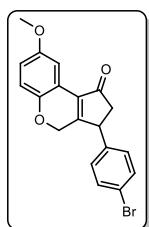


**3-(4-Bromophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24r):**

Following the general procedure with (*E*)-1-(4-bromophenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19r**) (178 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24r** as a colorless solid (144 mg, 81%); mp 205–207 °C;  $R_f = 0.24$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.63–7.45 (m, 2H), 7.19–6.99 (m, 3H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.04–4.60 (m, 2H), 4.00 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.1$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 18.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.2 (C), 165.3 (C), 150.3 (C), 139.1 (C), 132.6 (2 x CH), 132.3 (C), 131.3 (C), 131.0 (CH), 129.0 (2 x CH), 124.9 (CH), 121.7 (C), 116.7 (C), 115.7 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**EI-LRMS**  $m/z$  (%): 356 ( $\text{M}^+ + 2$ , 68), 354 ( $\text{M}^+$ , 55), 144 (100).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  355.0328; found 355.0326.

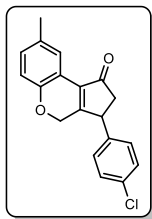


**3-(4-Bromophenyl)-8-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24s):**

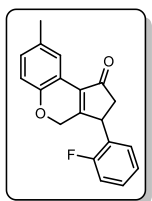
Following the general procedure with (*E*)-1-(4-bromophenyl)-6-(4-methoxyphenoxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19s**) (186 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24s** as a colorless solid (152 mg, 82%); mp 171–173 °C;  $R_f = 0.32$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.74 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.14–7.01 (m, 2H), 6.92–6.67 (m, 2H), 5.02–4.55 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 18.9, 2.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.1 (C), 165.9 (C), 154.5 (C), 146.3 (C), 139.0 (C), 132.6 (2 x CH), 132.2 (C), 129.0 (2 x CH), 121.7 (C), 117.4 (C), 116.6 (CH), 116.5 (CH), 109.1 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 (CH).

**EI-LRMS**  $m/z$  (%): 372 ( $\text{M}^+ + 2$ , 53), 238 ( $\text{M}^+$ , 47), 160 (100).

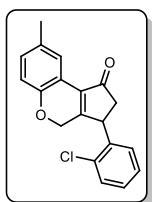
**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  393.0097; found 393.0089.



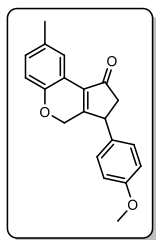
**3-(4-Chlorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24t):** Following the general procedure with (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19t**) (155 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24t** as a colorless solid (123 mg, 79%); mp 176–178 °C;  $R_f$  = 0.37 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.39–7.25 (m, 2H), 7.20–7.07 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.04–4.57 (m, 2H), 4.01 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 18.9, 7.0 Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J$  = 18.9, 1.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.3 (C), 165.4 (C), 150.2 (C), 138.5 (C), 133.6 (C), 132.2 (C), 131.3 (C), 130.9 (CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 124.9 (CH), 116.7 (C), 115.7 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 312 ( $\text{M}^+$  + 2, 32), 310 ( $\text{M}^+$ , 100), 144 (89). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  333.0653; found 333.0659.



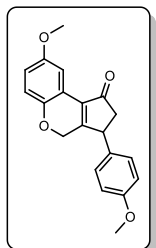
**3-(2-Fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24u):** Following the general procedure with (*E*)-1-(2-fluorophenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19u**) (147 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24u** as a colorless solid (110 mg, 75%); mp 151–156 °C;  $R_f$  = 0.41 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.19–6.99 (m, 4H), 6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.18–4.70 (m, 2H), 4.37 (dd,  $J$  = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J$  = 18.8, 7.1 Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J$  = 18.8, 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.2 (C), 165.0 (C), 160.9 (d,  $J$  = 246.5 Hz, C), 150.2 (C), 132.2 (C), 131.2 (C), 130.8 (CH), 129.4 (d,  $J$  = 8.2 Hz, CH), 128.3 (d,  $J$  = 3.7 Hz, CH), 126.7 (d,  $J$  = 14.1 Hz, C), 125.1 (d,  $J$  = 3.6 Hz, CH), 124.8 (CH), 116.8 (C), 116.1 (d,  $J$  = 21.9 Hz, CH), 115.6 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 (d,  $J$  = 3.5 Hz, CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 100), 172 (16), 144 (4). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  317.0948; found 317.0951.



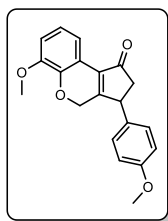
**3-(2-Chlorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24v):** Following the general procedure with (*E*)-1-(2-chlorophenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **19v** (155 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24v** as a colorless solid (115 mg, 74%); m.p. 172–174 °C;  $R_f$  = 0.54 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.32–7.19 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.08–4.77 (m, 2H), 4.60 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J$  = 18.9, 7.1 Hz, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.2 (C), 165.1 (C), 150.3 (C), 134.1 (C), 132.7 (C), 131.2 (C), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 124.8 (CH), 116.8 (C), 115.6 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (CH) 20.8 (CH). One Cq and one CH were not observed due to overlapping. **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 312 ( $\text{M}^+$  + 2, 14), 310 ( $\text{M}^+$ , 42), 144 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  333.0653; found 333.0654.



**3-(4-Methoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24w):** Following the general procedure with (*E*)-1-(4-methoxyphenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19w**) (153 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24w** as a colorless solid (121 mg, 79%); mp 174–176 °C;  $R_f = 0.2$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14–7.06 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.94–6.85 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.06–4.70 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.9 (C), 166.5 (C), 159.2 (C), 150.2 (C), 131.8 (C), 131.6 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 124.8 (CH), 116.9 (C), 115.6 (CH), 114.8 (2  $\times$  CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 306 ( $\text{M}^+$ , 76), 144 (100), 115 (49). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  307.1329; found 307.1328.

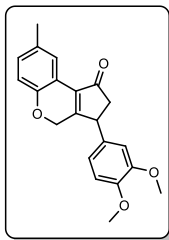


**8-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24x):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-methoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)hex-1-en-4-yn-3-one (**19x**) (161 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24x** as a yellow solid (132 mg, 82%); m.p. 155–157 °C;  $R_f = 0.12$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.15–7.04 (m, 2H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.83–6.74 (m, 2H), 5.00–4.61 (m, 2H), 4.00 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.8 (C), 167.2 (C), 159.2 (C), 154.5 (C), 146.3 (C), 131.7 (C), 131.6 (C), 128.4 (2  $\times$  CH), 117.7 (C), 116.6 (CH), 116.3 (CH), 114.8 (2  $\times$  CH), 109.0 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 (CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 322 ( $\text{M}^+$ , 57), 160 (100), 89 (77). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  323.1278; found 323.1280.



**6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24y):** Following the general procedure with (*E*)-6-(2-methoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)hex-1-en-4-yn-3-one (**19y**) (161 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24y** as a yellow solid (126 mg, 78%); mp 153–155 °C;  $R_f = 0.12$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.16–7.03 (m, 2H), 7.01–6.93 (m, 1H), 6.93–6.85 (m, 3H), 5.12–4.75 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 18.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 18.9, 2.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 166.2 (C), 159.2 (C), 147.9 (C), 141.3 (C), 131.7 (2  $\times$  C), 128.3 (2  $\times$  CH), 121.6 (CH), 117.9 (C), 116.8 (CH), 114.8 (2  $\times$  CH), 113.2 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 (CH). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 322 ( $\text{M}^+$ , 99), 186 (58), 160 (100).

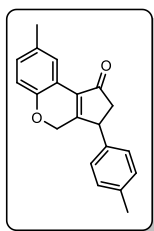
**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $C_{20}H_{18}NaO_4$   $[M+Na]^+$  345.1097; found 345.1097.



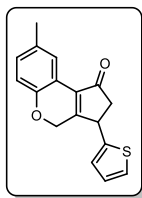
**3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24z):** Following the general procedure with (*E*)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19z**) (168 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24z** as a yellow solid (128 mg, 76%); mp 141–143 °C;  $R_f$  = 0.1 (hexane/EtOAc, 4/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89–6.72 (m, 3H), 6.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.05–4.61 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J$  = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J$  = 18.9, 7.0 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J$  = 18.9, 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.8 (C), 166.4 (C), 150.3 (C), 149.8 (C), 148.7 (C), 132.3 (C), 131.7 (C), 131.2 (C), 130.7 (CH), 124.9 (CH), 119.6 (CH), 116.9 (C), 115.6 (CH), 111.8 (CH), 109.9 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 56.07 (CH<sub>3</sub>), 56.11 (CH<sub>3</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

**EI-LRMS**  $m/z$  (%): 336 ( $M^+$ , 29), 198 (100), 170 (77).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $C_{21}H_{20}NaO_4$   $[M+Na]^+$  359.1254; found 359.1256.

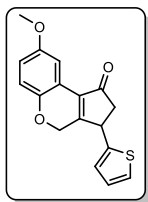


**8-Methyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24a):** Following the general procedure with (*E*)-1-(*p*-tolyl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19a**) (145 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24a** as a yellow solid (103 mg, 71%); mp 166–168 °C;  $R_f$  = 0.39 (hexane/EtOAc, 3/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.24–7.13 (m, 2H), 7.12–6.99 (m, 3H), 6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.20–4.61 (m, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J$  = 18.9, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.9 (C), 166.5 (C), 150.2 (C), 137.5 (C), 136.8 (C), 131.7 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 130.0 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 124.8 (CH), 116.9 (C), 115.6 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $C_{20}H_{19}O_2$   $[M+H]^+$  291.1380; found 291.1384.



**8-Methyl-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24b):** Following the general procedure with (*E*)-1-(thiophen-2-yl)-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one (**19b**) (141 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24b** as a yellow solid (120 mg, 85%); mp 118–121 °C;  $R_f$  = 0.33 (hexane/EtOAc, 5/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.96 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.95–6.90 (m, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 2H), 4.36 (dd,  $J$  = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 18.8, 7.1 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J$  = 18.8, 2.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 202.7 (C), 164.8 (C), 150.3 (C), 142.9 (C), 131.5 (C), 131.2 (C), 130.9 (CH), 127.4 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (2 × CH), 116.7 (C), 115.6 (CH), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 282 ( $M^+$ , 100), 144 (97), 115 (45).

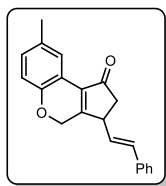
**HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 305.0607; found 305.0608.



**8-Methoxy-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24χ)**: Following the general procedure with (*E*)-6-(4-methoxyphenoxy)-1-(thiophen-2-yl)hex-1-en-4-yn-3-one **19χ** (149 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24χ** as a yellow solid (127 mg, 85%); m.p. 146–148 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.25 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.95–6.91 (m, 1H), 6.87–6.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.51–4.24 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 18.8, 7.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 18.8, 2.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 202.5 (C), 165.4 (C), 154.5 (C), 146.4 (C), 142.8 (C), 131.5 (C), 127.5 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 117.5 (C), 116.6 (CH), 116.5 (CH), 109.1 (CH), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH).

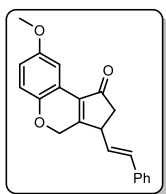
**EI-LRMS**: *m/z* (%): 298 (M<sup>+</sup>, 92), 160 (40), 89 (39).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 321.0561; found 321.0564.



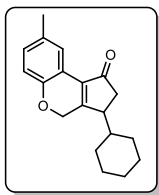
**(E)-8-Methyl-3-styryl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24δ)**: Following the general procedure with (*5E,7E*)-8-phenyl-1-(*p*-tolylloxy)octa-5,7-dien-2-yn-4-one **19δ** (151 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24δ** as a yellow solid (116 mg, 77%); mp 131–133 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.27 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46–7.24 (m, 5H), 7.09–6.98 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H), 5.20–4.86 (m, 2H), 3.74–3.57 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 18.8, 6.7 Hz, 1H), 2.56–2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 203.1 (C), 165.7 (C), 150.2 (C), 136.2 (C), 133.3 (CH), 131.7 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 128.8 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (2 × CH), 124.8 (CH), 116.8 (C), 115.6 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS** *m/z* (%): 302 (M<sup>+</sup>, 100), 115 (30), 91 (53). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 325.1199; found 325.1201.

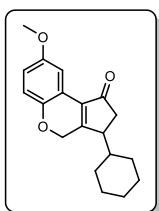


**(E)-8-methoxy-3-styryl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24ε)**: Following the general procedure with (*5E,7E*)-1-(4-methoxyphenoxy)-8-phenylocta-5,7-dien-2-yn-4-one **19ε** (159 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24ε** as a yellow solid (113 mg, 71%); m.p. 109–111 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.28 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41–7.25 (m, 5H), 6.85–

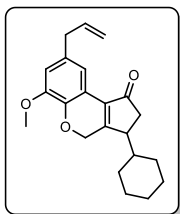
6.73 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H), 5.14–4.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71–3.59 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 18.8, 6.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 18.8, 2.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 203.0 (C), 166.4 (C), 154.4 (C), 146.3 (C), 136.2 (C), 133.4 (CH), 131.6 (C), 128.8 (2 × CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (2 × CH), 117.6 (C), 116.5 (CH), 116.2 (CH), 108.9 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH). **EI-LRMS**: *m/z* (%): 318 (M<sup>+</sup>, 100), 115 (32), 91 (44). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 341.1148; found 341.1150.



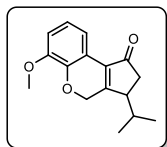
**3-Cyclohexyl-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24φ):** Following the general procedure with (*E*)-1-cyclohexyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **19φ** (141 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24φ** as a yellow solid (110 mg, 78%); mp 107–109 °C;  $R_f = 0.47$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.23–4.64 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.54 (dd,  $J = 18.8, 6.5$  Hz, 1H), 2.46–2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85–1.62 (m, 5H), 1.49–0.90 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.3 (C), 167.4 (C), 150.2 (C), 132.0 (C), 131.1 (C), 130.3 (CH), 124.6 (CH), 117.0 (C), 115.4 (CH), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH), 38.6 (CH), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 100), 200 (56), 55 (69). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 305.1512; found 305.1505.



**3-Cyclohexyl-8-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24γ):** Following the general procedure with (*E*)-1-cyclohexyl-6-(4-methoxyphenoxy)hex-1-en-4-yn-3-one **19γ** (149 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24γ** as a brown solid (115 mg, 77%); m.p. 97–99 °C;  $R_f = 0.35$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.28–4.75 (m, 2H), 3.06–2.85 (m, 1H), 2.57 (dd,  $J = 18.8, 6.5$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 18.8, 2.3$  Hz, 1H), 1.86–1.62 (m, 5H), 1.46 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.34–0.91 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.0 (C), 168.0 (C), 154.5 (C), 146.3 (C), 132.0 (C), 117.90 (C), 116.4 (CH), 116.0 (CH), 108.8 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH), 38.7 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 55 (34), 41 (16). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 299.1642; found 299.1644.



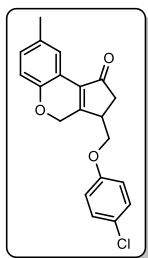
**8-(But-3-en-1-yl)-3-cyclohexyl-6-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24η):** Following the general procedure with (*E*)-6-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)-1-cyclohexylhex-1-en-4-yn-3-one **19η** (169 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24η** as a colorless solid (124 mg, 73%); mp 105–107 °C;  $R_f = 0.22$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.56 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.16–5.79 (m, 1H), 5.42–4.91 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.04–2.81 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 18.8, 6.5$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 18.8, 2.2$  Hz, 1H), 1.84–1.60 (m, 5H), 1.45 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.33–0.84 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.9 (C), 167.3 (C), 147.6 (C), 139.5 (C), 137.6 (CH), 133.6 (C), 132.0 (C), 117.9 (C), 116.4 (CH), 115.9 (CH<sub>2</sub>), 113.1 (CH), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH), 39.2 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 338 ( $\text{M}^+$ , 62), 255 (68), 55 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 339.1955; found 339.1958.



**3-Isopropyl-6-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24t):** Following the general procedure with (*E*)-1-(2-methoxyphenoxy)-7-methyloct-5-en-2-yn-4-one **19t** (129 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24t** as a colorless solid (108 mg, 84%);

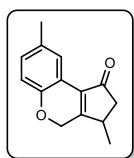
m.p. 89–91 °C;  $R_f$  = 0.4 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.73 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.03–6.69 (m, 2H), 5.33–4.83 (m, 2H), 3.10–2.87 (m, 1H), 2.54 (dd,  $J$  = 18.9, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J$  = 18.9, 2.3 Hz, 1H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.7 (C), 167.1 (C), 147.7 (C), 141.1 (C), 131.9 (C), 121.6 (CH), 118.0 (C), 116.6 (CH), 112.8 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.4 (CH), 28.6 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 258 ( $\text{M}^+$ , 100), 215 (49), 63 (27).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  259.1329; found 259.1334.



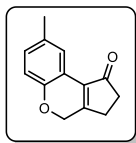
**3-((4-Chlorophenoxy)methyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24 $\phi$ ):** Following the general procedure with (*E*)-1-(4-chlorophenoxy)-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **19 $\phi$**  (170 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24 $\phi$**  as a colorless oil (121 mg, 71%);  $R_f$  = 0.19 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.91 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89–6.71 (m, 3H), 5.32–5.11 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J$  = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J$  = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 18.6, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J$  = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.0 (C), 156.8 (C), 151.5 (C), 150.5 (C), 132.9 (C), 131.3 (C), 130.8 (CH), 129.7 (2  $\times$  CH), 126.7 (C), 124.8 (CH), 116.8 (C), 115.8 (2  $\times$  CH), 115.6 (CH), 69.6 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 340 ( $\text{M}^+$ , 75), 207 (67), 185 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  363.0758; found 363.0760.

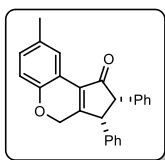


**3,8-Dimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24 $\kappa$ ):** Following the general procedure with (*E*)-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **19 $\kappa$**  (107 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24 $\kappa$**  as a colorless solid (94 mg, 88%); mp 114–116 °C;  $R_f$  = 0.32 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.25–4.87 (m, 2H), 3.00–2.88 (m, 1H), 2.81 (dd,  $J$  = 18.5, 6.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (dd,  $J$  = 18.5, 1.9 Hz, 1H), 1.24 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.6 (C), 168.8 (C), 150.0 (C), 131.0 (C), 130.7 (C), 130.3 (CH), 124.6 (CH), 116.9 (C), 115.4 (CH), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M}^+$ , 69), 144 (100), 115 (57). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  215.1067; found 215.1069.

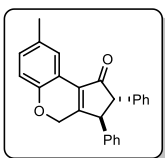
**8-Methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (24λ):**

Following the general procedure with 6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **19λ** (100 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24λ** as a yellow solid (85 mg, 85%); m.p. 136–138 °C;  $R_f = 0.15$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.30 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.4 (C), 165.2 (C), 150.1 (C), 131.5 (C), 131.0 (C), 130.3 (CH), 124.4 (CH), 116.9 (C), 115.4 (CH), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  223.0730; found 223.0730.

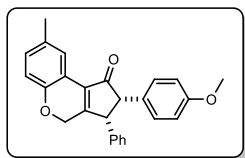
**(2S\*,3R\*)-8-Methyl-2,3-diphenyl-2,3-****dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (cis-27a):**

Following the general procedure with (*E*)-1,2-diphenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20a** (176 mg, 0.5 mmol). The crude product was obtained with dr = 3.3/1 in favor of the *cis*-diastereoisomer and was purified by flash column chromatography affording pure *cis*-**27a** as a yellow solid (107 mg, 61%); mp 170–172 °C;  $R_f = 0.31$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.11 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.17–6.97 (m, 7H), 6.91–6.79 (m, 5H), 5.17–4.90 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.8 (C), 163.9 (C), 150.7 (C), 136.4 (C), 136.1 (C), 133.0 (C), 131.3 (C), 130.9 (CH), 130.2 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.1 (CH), 116.8 (C), 115.8 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.4 (CH), 51.4 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 352 ( $\text{M}^+$ , 100), 274 (13), 144 (28).

**HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.1356; found 375.1358.

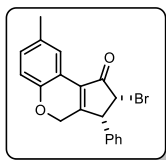
**(2S\*,3S\*)-8-methyl-2,3-diphenyl-2,3-****dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (trans-27a):**

Following the general procedure with (*E*)-1,2-diphenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20a** (176 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography affording pure *trans*-**27a** as a yellow oil (33 mg, 19%); mp 170–172 °C;  $R_f = 0.31$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $R_f = 0.44$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.41–7.31 (m, 5H), 7.23–7.13 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.07–4.82 (m, 2H), 4.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.2 (C), 165.0 (C), 150.5 (C), 139.2 (C), 138.6 (C), 131.6 (C), 131.3 (C), 130.9 (CH), 129.5 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.4 (CH), 125.1 (CH), 116.7 (C), 115.7 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 (CH), 55.1 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 352 ( $\text{M}^+$ , 100), 274 (13), 144 (28). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.1356; found 375.1358.



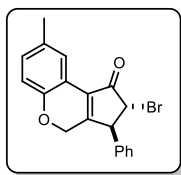
**(2*S*\*,3*R*\*)-2-(4-Methoxyphenyl)-8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (cis-27b):**

Following the general procedure with (*E*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20b** (191 mg, 0.5 mmol), obtained with d.r. = 2.5/1 and isolated as a single diastereoisomer. The obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure *cis*-**27b** as a green solid (98 mg, 51%); m.p. 206–208 °C;  $R_f$  = 0.33 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.08 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.12–7.04 (m, 4H), 6.89–6.81 (m, 3H), 6.78–6.71 (m, 2H), 6.68–6.50 (m, 2H), 5.16–4.81 (m, 2H), 4.47 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.1 (C), 163.8 (C), 158.2 (C), 150.7 (C), 136.6 (C), 132.9 (C), 131.4 (C), 131.2 (2 x CH), 130.9 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (C), 127.3 (CH), 125.1 (CH), 116.8 (C), 115.8 (CH), 113.5 (2 x CH), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 (CH), 51.5 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 382 ( $\text{M}^+$ , 100), 208 (42), 145 (65). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  383.1642; found 383.1643.



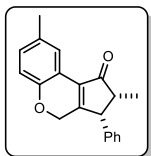
**(2*R*\*,3*R*\*)-2-Bromo-8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (cis-27c):**

Following the general procedure with (*Z*)-2-bromo-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20c** (178 mg, 0.5 mmol), obtained with d.r. = 2/1 and isolated as a single diastereoisomer. The obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure *cis*-**27c** as a yellow solid (128 mg, 72%); m.p. 102–104 °C;  $R_f$  = 0.27 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.45–7.33 (m, 3H), 7.16–7.04 (m, 3H), 6.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.97–4.80 (m, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.5 (C), 163.0 (C), 150.4 (C), 135.9 (C), 131.4 (s), 131.3 (CH), 130.4 (C), 129.3 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (CH), 125.0 (CH), 115.9 (C), 115.8 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 (CH), 49.5 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 356 ( $\text{M}^+$ , 48), 354 (49), 275 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  377.0148; found 377.0153.

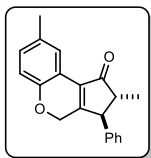


**(2*R*\*,3*S*\*)-2-Bromo-8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (trans-27c):**

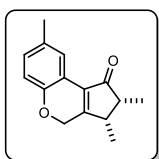
In the same reaction it was obtained with d.r. = 2/1 and isolated as a single diastereoisomer.  $R_f$  = 0.45 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.51–7.34 (m, 3H), 7.33–7.18 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.05–4.63 (m, 2H), 4.35 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.5 (C), 163.1 (C), 150.4 (C), 137.1 (C), 131.5 (CH), 130.6 (C), 129.7 (2 x CH), 128.7 (CH), 127.4 (2 x CH), 125.0 (CH), 116.0 (C), 115.8 (CH), 65.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 (CH), 51.6 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  377.0148; found 377.0153.



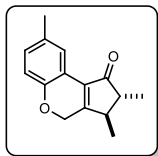
**(2*R*\*,3*R*\*)-2,8-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (*cis*-27*d*):** Following the general procedure with (*E*)-2-methyl-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20d** (195 mg, 0.5 mmol). The crude product was obtained with dr = 3.8/1 in favor of the *cis*-diastereoisomer and was purified by flash column chromatography affording pure *cis*-27*d* as a colorless solid (102 mg, 70%); mp 74–76 °C;  $R_f$  = 0.48 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.01 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.40–7.27 (m, 3H), 7.15–7.00 (m, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.31–4.67 (m, 2H), 4.18 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 7.6, 7.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.4 (C), 164.0 (C), 150.5 (C), 136.8 (C), 131.7 (C), 131.1 (C), 130.6 (CH), 128.9 (4  $\times$  CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 116.9 (C), 115.6 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.5 (CH), 46.4 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 290 ( $\text{M}^+$ , 100), 144 (48), 115 (23). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  291.1380; found 291.1380.



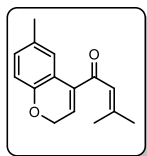
**(2*S*\*,3*R*\*)-2,8-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (*trans*-27*d*):** Following the general procedure with (*E*)-2-methyl-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hex-1-en-4-yn-3-one **20d** (195 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography affording pure *trans*-27*d* as a colorless oil (23 mg, 16%);  $R_f$  = 0.49 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 3H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.08–6.98 (m, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.99–4.70 (m, 2H), 3.60–3.52 (m, 1H), 2.58–2.46 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.0 (C), 164.1 (C), 150.4 (C), 139.6 (C), 131.2 (C), 130.7 (CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 124.9 (CH), 116.9 (C), 115.6 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 (CH), 52.6 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 290 ( $\text{M}^+$ , 100), 144 (69), 115 (28). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  291.1380; found 291.1380.



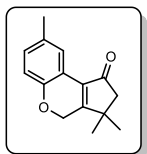
**(2*R*\*,3*S*\*)-2,3,8-Trimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (*cis*-27*e*):** Following the general procedure with (*E*)-3-methyl-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **20e** (114 mg, 0.5 mmol). The crude product was obtained with dr = 1/1 and was purified by flash column chromatography affording pure *cis*-27*e* as a colorless solid (53 mg, 46%); mp 86–88 °C;  $R_f$  = 0.41 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.18–5.01 (m, 2H), 3.17–2.90 (m, 1H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.7 (C), 167.9 (C), 131.1 (C), 130.3 (C), 124.9 (C), 124.6 (C), 117.0 (CH), 115.4 (2  $\times$  CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 (CH), 37.0 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 100), 172 (63), 144 (97). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  251.1043; found 251.1042.



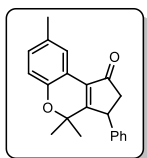
**(2*R*\*,3*R*\*)-2,3,8-trimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (trans-27e):** Following the general procedure with (*E*)-3-methyl-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **20e** (114 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography affording pure **trans-27e** as a colorless solid (51 mg, 45%); mp 83–85 °C;  $R_f$  = 0.44 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.39–4.85 (m, 2H), 2.56–2.42 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21–2.06 (m, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 3H), 1.26 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.0 (C), 166.6 (C), 131.1 (C), 129.8 (C), 124.9 (C), 124.6 (C), 117.0 (CH), 115.5 (CH), 115.4 (CH), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 50.6 (CH), 42.1 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 62), 144 (100), 115 (78). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  251.1043; found 251.1044.



**3-Methyl-1-(6-methyl-2*H*-chromen-4-yl)but-2-en-1-one (26μ):** Following the general procedure with 2-methyl-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **19μ** (114 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **26μ** as a yellow oil (80 mg, 70%);  $R_f$  = 0.43 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.42–6.34 (m, 2H), 4.78 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 1.97 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 191.8 (C), 157.3 (C), 152.1 (C), 137.2 (C), 130.8 (C), 130.3 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 119.8 (C), 116.0 (CH), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  251.1043; found 251.1043.

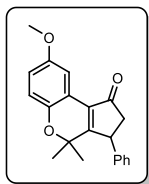


**3,3,8-Trimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (24μ):** IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%) and TfOH (10 mol%) were used with 2-methyl-7-(*p*-tolylloxy)hept-2-en-5-yn-4-one **19μ** (114 mg, 0.5 mmol). The obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **24μ** as an orange oil (57 mg, 50%);  $R_f$  = 0.47 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.91 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.20–6.90 (m, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 203.2 (C), 171.6 (C), 150.0 (C), 131.2 (C), 130.4 (CH), 129.5 (C), 124.9 (CH), 117.2 (C), 115.5 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 (C), 26.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 48), 172 (31), 144 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  251.1043; found 251.1043.

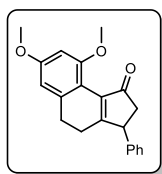


**4,4,8-Trimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (28a):** Following the general procedure with (*E*)-6-methyl-1-phenyl-6-(*p*-tolylloxy)hept-1-en-4-yn-3-one **21a** (152 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **28a** as a yellow solid (128 mg, 84%); m.p. 124–126 °C;  $R_f$  = 0.49 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.05 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 3H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J$  = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J$  = 18.9, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J$  =

18.9, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.8 (C), 171.9 (C), 149.9 (C), 141.4 (C), 131.1 (C), 130.8 (C), 130.7 (CH), 129.1 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.6 (CH), 124.8 (CH), 117.2 (C), 116.4 (CH), 78.1 (C), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 304 ( $\text{M}^+$ , 20), 289 (100), 77 (5). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  305.1536; found 305.1539.

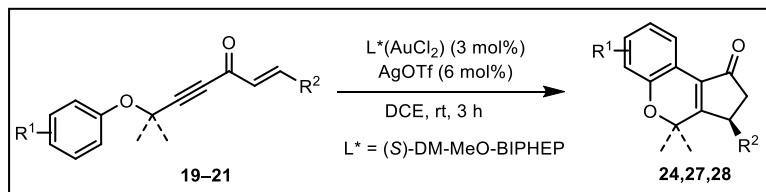


**8-Methoxy-4,4-dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (28b)**: Following the general procedure with (*E*)-6-(4-methoxyphenoxy)-6-methyl-1-phenylhept-1-en-4-yn-3-one **21b** (160 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **28b** as a yellow solid (130 mg, 81%); m.p. 111–113 °C;  $R_f$  = 0.26 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (dd,  $J$  = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.39–7.27 (m, 3H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.94–6.70 (m, 2H), 4.12 (dd,  $J$  = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J$  = 19.0, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J$  = 19.0, 1.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 204.8 (C), 172.6 (C), 154.3 (C), 146.0 (C), 141.4 (C), 131.1 (C), 129.2 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (CH), 117.9 (C), 117.4 (CH), 116.5 (CH), 108.9 (CH), 78.1 (C), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 320 ( $\text{M}^+$ , 31), 306 (22), 305 (100). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  321.1485; found 321.1489.



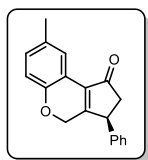
**7,9-Dimethoxy-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-1-one (29)**: Following the general procedure (*E*)-7-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-phenylhept-1-en-4-yn-3-one **7** (160 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **8** as a yellow solid (115 mg, 72%); m.p. 153–155 °C;  $R_f$  = 0.13 (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.38–7.27 (m, 3H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.49–6.39 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J$  = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J$  = 18.0, 7.0 Hz, 1H), 2.80–2.64 (m, 2H), 2.57 (dd,  $J$  = 18.0, 2.7 Hz, 1H), 2.37–2.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 202.5 (C), 173.6 (C), 160.7 (C), 157.7 (C), 141.9 (C), 139.6 (C), 137.0 (C), 129.0 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.2 (CH), 112.1 (C), 105.5 (CH), 97.8 (CH), 56.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 (CH), 25.3 (CH). **EI-LRMS**:  $m/z$  (%): 320 ( $\text{M}^+$ , 100), 292 (26), 115 (22). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  321.1485; found 321.1490.

### General Procedure for the Enantioselective Synthesis of **24**, **27** and **28**



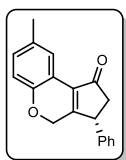
AgOTf (6 mol%, 3 mg) was added to a solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (3 mol%, 7 mg) in anhydrous DCE (1 mL) and the resulting solution was stirred 5 min under N<sub>2</sub>. The appropriate alkenynone **19–21** (0.2 mmol) in anhydrous DCE (2 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 3 h, until complete disappearance of the starting material as determined by GC–MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding (*S*)-cyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24**, **27** and **28**.

HPLC data for cyclopentenones **24** and **28** are shown below:



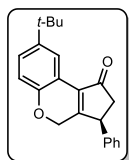
**(*S*)-8-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*S*)-24a]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 48 mg, 81%; 96% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +33.1^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



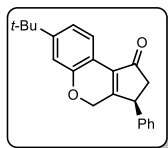
**(*R*)-8-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*R*)-24a]:** The mixture was stirred in DCE at RT for 16 h.

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 39 mg, 70%; 68% *ee*



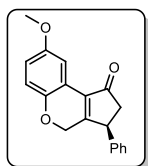
**(*S*)-8-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*S*)-24d]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 52 mg, 82%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -17.2^\circ$  (*c* 0.12, EtOAc)



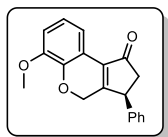
**(*S*)-7-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*S*)-24e]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 46 mg, 73%; 86% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +18.9^\circ$  (*c* 0.11, EtOAc)



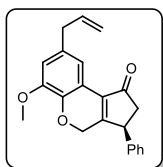
**(*S*)-8-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*S*)-24f]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 49 mg, 83%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -68.1^\circ$  (*c* 0.24, EtOAc)



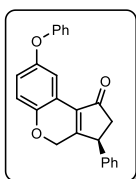
**(*S*)-6-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(*S*)-24g]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 45 mg, 77%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$  (*c* 0.14, EtOAc)



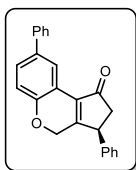
**(S)-8-Allyl-6-methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24i]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 57 mg, 85%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +29.4^\circ$  (*c* 0.10, EtOAc)



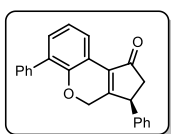
**(S)-8-Phenoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24j]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 50 mg, 71%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -45.6^\circ$  (*c* 0.10, EtOAc)



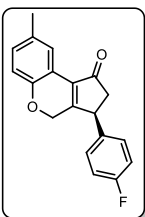
**(S)-3,8-Diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24k]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 44 mg, 65%; 82% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +16.2^\circ$  (*c* 0.10, EtOAc)



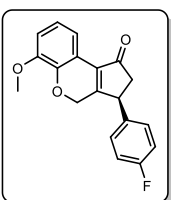
**(S)-3,6-Diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24l]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 48 mg, 71%; 88% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -129.5^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



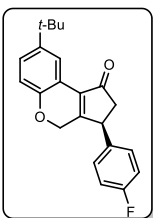
**(S)-3-(4-Fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24o]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 48 mg, 81%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +21.0^\circ$  (*c* 0.24, EtOAc)



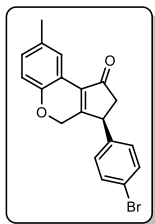
**(S)-3-(4-Fluorophenyl)-6-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24p]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 47 mg, 75%; 99% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -80.4^\circ$  (*c* 0.22, EtOAc)



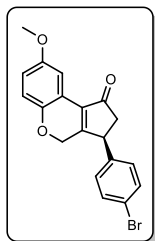
**(S)-8-(*tert*-Butyl)-3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24q]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 47 mg, 70%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +28.7^\circ$  (*c* 0.24, EtOAc)



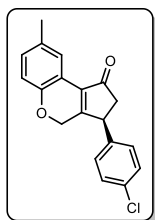
**(S)-3-(4-Bromophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)- one [(S)-24r]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 56 mg, 79%; 96% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.6^{\circ}$  (*c* 0.32, EtOAc)



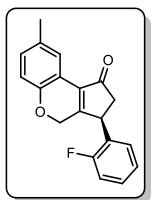
**(S)-3-(4-Bromophenyl)-8-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24s]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/MeOH (95/5). Yield: 62 mg, 83%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.1^{\circ}$  (*c* 0.40, EtOAc)



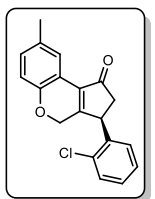
**(S)-3-(4-Chlorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24t]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 51 mg, 82%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45.9^{\circ}$  (*c* 0.41, EtOAc)



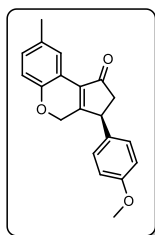
**3-(2-Fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)- one [(S)-24u]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 45 mg, 77%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.5^{\circ}$  (*c* 0.30, EtOAc)



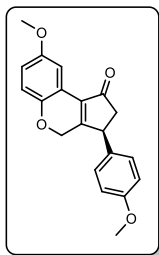
**3-(2-Chlorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)- one [(S)-24v]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 49 mg, 79%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.4^{\circ}$  (*c* 0.30, EtOAc)



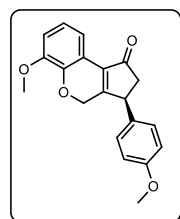
**(S)-3-(4-Methoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24w]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 46 mg, 75%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.1^{\circ}$  (*c* 0.25, EtOAc)



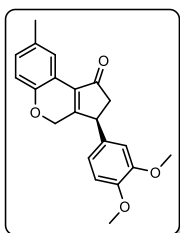
**(S)-8-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24x]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 52 mg, 80%; 94% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -76.9^\circ$  (*c* 0.23, EtOAc)



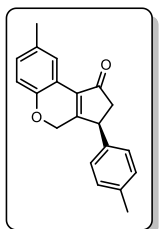
**(S)-6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24y]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 48 mg, 74%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +5.0^\circ$  (*c* 0.2, EtOAc)



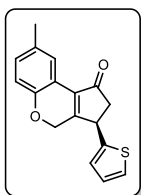
**(S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24z]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 47 mg, 70%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +69.0^\circ$  (*c* 0.29, EtOAc)



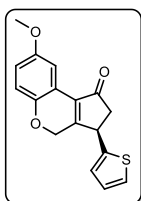
**(S)-8-Methyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24α]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 39 mg, 68%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



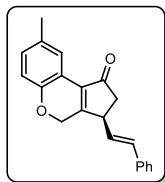
**(S)-8-Methyl-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24β]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 48 mg, 85%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -90.1^\circ$  (*c* 0.21, EtOAc)



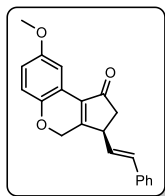
**(R)-8-Methoxy-3-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24χ]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 48 mg, 80%; 72% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$  (*c* 0.21, EtOAc)



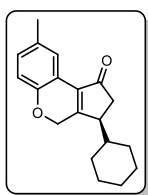
**(S)-(E)-8-Methyl-3-styryl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24δ]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 44 mg, 73%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +8.5^\circ$  (*c* 0.12, EtOAc)



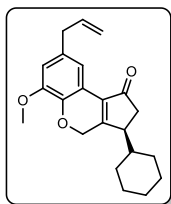
**(S,E)-8-Methoxy-3-styryl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24ε]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 35 mg, 74%; 74% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +16.5^\circ$  (*c* 0.12, EtOAc)



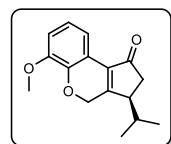
**(S)-3-Cyclohexyl-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24φ]:**

Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 42 mg, 75%; 92% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -118.4^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



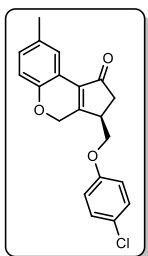
**(S)-8-Allyl-3-cyclohexyl-6-methoxy-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24η]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 50 mg, 74%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -40.6^\circ$  (*c* 0.39, EtOAc)



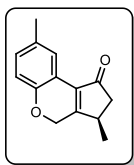
**(S)-3-Isopropyl-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24ι]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow 0.5 mL/mmol  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 41 mg, 80%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +36.7^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



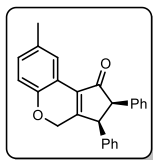
**(R)-3-((4-Chlorophenoxy)methyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(R)-24φ]:**

Column: Chiralpak AS-H. Flow 0.5 mL/mmol  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 34 mg, 50%; 84% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



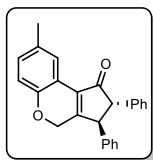
**(R)-3,8-Dimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one [(S)-24k]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (95/5). Yield: 36 mg, 84%; 80% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +31.7^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



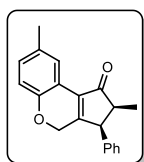
**(2R,3S)-8-Methyl-2,3-diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*cis*-27a):**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 43 mg, 61%; 56% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +100.9^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



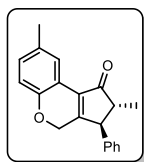
**(2R,3S)-8-Methyl-2,3-diphenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*trans*-27a):**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 12 mg, 17%; 54% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -68.6$  (*c* 0.15, EtOAc)



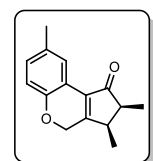
**(2S,3S)-2,8-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*cis*-27d):**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 37 mg, 63%; 84% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +19.4^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



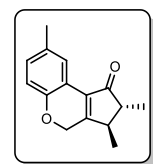
**(2R,3S)-2,8-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*trans*-27d):**

Column: Chiralpak AS-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 12 mg, 20%; 18% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = -5.3^\circ$  (*c* 0.15, EtOAc)



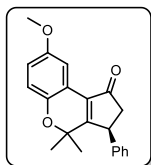
**(2S,3R)-2,3,8-Trimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*cis*-27e):**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (99/1). Yield: 21 mg, 45%; 90% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +129.3^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



**(2R,3R)-2,3,8-Trimethyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one (*trans*-27e):**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
 Eluent: hex/*i*-PrOH (99/1). Yield: 20 mg, 43%; 74% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +129.3^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)



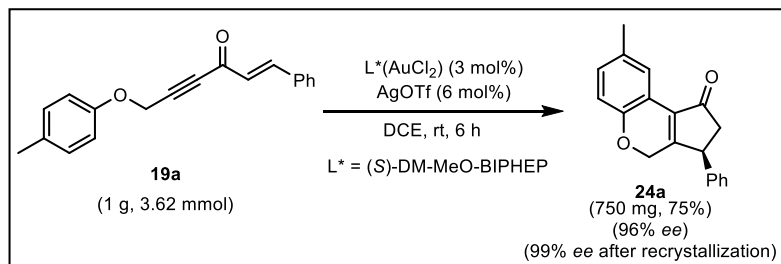
**(S)-8-Methoxy-4,4-dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(S)-28b]:**

Column: Chiralpak OD-H. Flow: 0.5 mL/min

Eluent: hex/*i*-PrOH (80/20). Yield: 50 mg, 78%; 74% *ee*

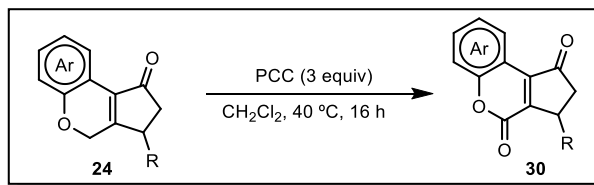
$[\alpha]_D^{25} = +10.6^\circ$  (*c* 0.1, EtOAc)

**Gram Scale Enantioselective Synthesis of 24a**



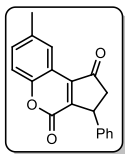
AgOTf (6 mol%, 56 mg) was added to a solution of (S)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (3 mol%, 126 mg) in anhydrous DCE (3 mL) and the resulting solution was stirred 5 min under N<sub>2</sub>. Alkenynone **19a** (1 g, 3.62 mmol) in anhydrous DCE (5 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 6h, until the complete disappearance of the starting material as determined by GC-MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford (**S**)-**24a** in 75% yield (750 mg) and with 96% *ee* (determined by HPLC analysis). After recrystallization (hexane/EtOAc) (**S**)-**24a** was obtained with 99% *ee* (determined by HPLC analysis).

**General procedure for the synthesis of coumarins 30 and (S)-30a**



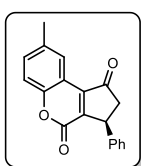
PCC (0.2 mmol, 43 mg) was added to a solution of the cyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one (**24**) or (**S**)-8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one [(**S**)-**24a**] (0.2 mmol, 55 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The mixture was stirred at 40 °C for 1 h. Then, PCC (0.4 mmol, 86 mg) was added to the solution and the mixture was stirred overnight at the same temperature. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1). Then, aqueous NaCl was added and the product was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using 5/1 (hexane/EtOAc) mixture as eluent to obtain the corresponding coumarins **30** or (**S**)-**30a**.

Spectroscopic and characterization data for coumarins **30** are shown below:



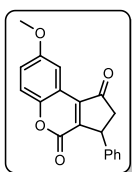
### 8-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione

**(30a):** Following the general procedure with 8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24a** (55 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30a** as a colorless solid (46 mg, 80%); mp 190–192 °C;  $R_f = 0.32$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.49–7.03 (m, 7H), 4.57 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 19.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 19.7, 2.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.3 (C), 159.4 (C), 152.9 (C), 148.6 (C), 142.7 (C), 140.0 (C), 135.1 (C), 133.2 (CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 124.9 (CH), 116.5 (CH), 114.3 (C), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  313.0835; found 313.0839.



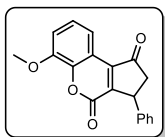
### (*S*)-8-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione [(*S*)-30a]

Column: Chiralpack OD-H. Flow: 0.5 mL/min  
Eluent: hex/*i*-PrOH (90/10). Yield: 45 mg, 78%; 96% *ee*  
 $[\alpha]_D^{25} = +166.7^\circ$  ( $c$  0.11, EtOAc)



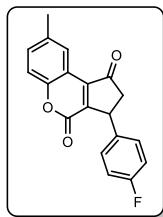
### 8-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione

**(30f):** Following the general procedure with 8-methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24f** (58 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30f** as a yellow solid (49 mg, 80%); m.p. 215–217 °C;  $R_f = 0.12$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.07 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 4H), 7.24–7.12 (m, 3H), 4.58 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 19.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 19.7, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.3 (C), 159.3 (C), 156.8 (C), 149.4 (C), 148.9 (C), 142.47 (C), 140.0 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 120.6 (CH), 117.8 (CH), 114.9 (C), 106.7 (CH), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (CH). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  307.0965; found 307.0970.

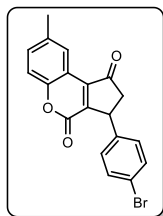


### 6-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione

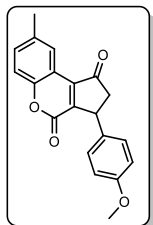
**(30g):** Following the general procedure with 6-methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24g** (58 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30g** as a yellow solid (46 mg, 75%); m.p. 194–196 °C;  $R_f = 0.12$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.17 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.37–7.27 (m, 4H), 7.23–7.13 (m, 3H), 4.59 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 19.6, 7.4$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 19.6, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.0 (C), 158.6 (C), 148.9 (C), 147.2 (C), 144.4 (C), 143.0 (C), 139.9 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 125.1 (CH), 116.4 (CH), 115.3 (C), 114.2 (CH), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (CH). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  329.0784; found 329.0788.



**3-(4-Fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione (30o):** Following the general procedure with 3-(4-fluorophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24o** (59 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30o** as a colorless solid (43 mg, 70%); m.p. 198–200 °C;  $R_f = 0.14$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 2H), 7.08–6.98 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 7.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 19.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 19.7, 2.1$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.0 (C), 162.2 (d,  $J = 246.3$  Hz, C), 159.4 (C), 153.0 (C), 148.3 (C), 142.8 (C), 135.7 (d,  $J = 3.3$  Hz, C), 135.2 (C), 133.4 (CH), 128.9 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 x CH), 125.0 (CH), 116.4 (d,  $J = 23.1$  Hz, 2 x CH), 115.9 (CH), 114.2 (C), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FNaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  331.0741; found 331.0744.

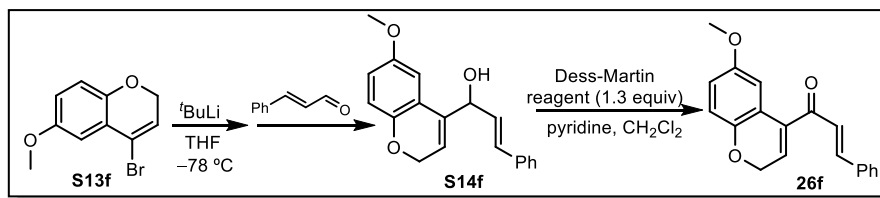


**3-(4-Bromophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione (30r):** Following the general procedure with 3-(4-bromophenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24r** (71 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30r** as a colorless solid (57 mg, 77%); m.p. 180–182 °C;  $R_f = 0.15$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.50–7.38 (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 4.54 (dd,  $J = 7.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 19.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 19.7, 2.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 205.8 (C), 159.4 (C), 153.0 (C), 147.9 (C), 143.0 (C), 139.1 (C), 135.3 (C), 133.5 (CH), 132.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 124.9 (CH), 121.6 (C), 116.6 (CH), 114.2 (C), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 41.8 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  390.9946; found 390.9942.

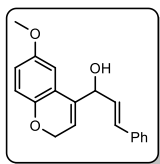


**3-(4-Methoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromene-1,4-dione (30w):** Following the general procedure with 3-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]chromen-1(4*H*)-one **24w** (61 mg, 0.2 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **30w** as a colorless solid (53 mg, 82%); m.p. 174–176 °C;  $R_f = 0.11$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.16–7.09 (m, 2H), 6.91–6.82 (m, 2H), 4.53 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 19.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 19.7, 1.9$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 206.5 (C), 159.5 (C), 159.0 (C), 152.9 (C), 148.8 (C), 142.4 (C), 135.1 (C), 133.2 (CH), 131.9 (C), 128.4 (2 x CH), 124.9 (CH), 116.5 (CH), 114.6 (2 x CH), 114.4 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  343.0946; found 343.0949.

### Procedure for the synthesis of dialkenylketone **26f**

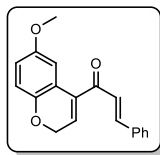


**Preparation of alcohol **S14f** and characterization data:**<sup>217</sup> *t*BuLi (1.7 M solution in pentane, 4 mmol, 2.35 mL) was slowly added to a solution of **S13f** (2 mmol, 482 mg) in anhydrous THF at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. Cinnamaldehyde (2 mmol, 264 mg) was then added and the mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. The solution was allowed to reach rt slowly and it was further stirred at rt until the aldehyde was consumed as determined by GC–MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and, after removal of most of THF, it was extracted with EtOAc ( $3 \times 5\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 5/1 (hexane/EtOAc) mixture as eluent to obtain alcohol **S14f**.



**(*E*)-1-(6-Methoxy-2*H*-chromen-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (**S7d**):** Yellow oil (459 mg, 78%);  $R_f = 0.16$  (hexane/EtOAc, 3/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41–7.27 (m, 5H), 7.03 (dd,  $J = 7.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.89–6.81 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.02–5.96 (m, 1H), 5.28 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.91–4.82 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 148.1 (C), 143.3 (C), 136.5 (C), 135.6 (C), 131.9 (CH), 129.7 (CH), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.9 (CH), 126.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 122.4 (C), 120.8 (CH), 119.0 (CH), 116.4 (CH), 112.1 (CH), 71.3 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  317.1148; found 317.1147.

**Preparation of dialkenylketone **26f** and characterization data:**<sup>218</sup> To a solution of alcohol **S14f** (1 mmol, 294 mg) and pyridine (1 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) Dess-Martin reagent (1.3 mmol, 827 mg) was added. The mixture was stirred at rt until the alcohol was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with an aqueous NaOH solution and stirred vigorously for 10 min. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 5/1 mixture of hexane and EtOAc as eluent to obtain the dialkenylketone **26f**.



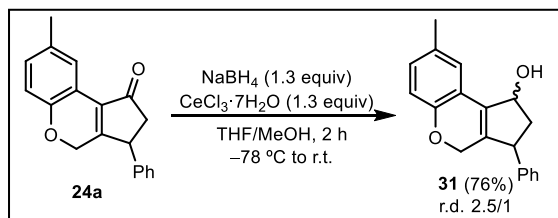
**(*E*)-1-(6-Methoxy-2*H*-chromen-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (**26f**):** Yellow oil (257 mg, 88%);  $R_f = 0.23$  (hexane/EtOAc, 5/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 6.90–6.76 (m, 2H), 6.53 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 4.1$

<sup>217</sup> F. Romanov-Michailidis, L. Guénée, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9266–9270.

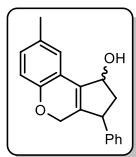
<sup>218</sup> G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, 26, 4931–4934.

Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 191.0 (C), 154.4 (C), 148.2 (C), 145.7 (CH), 136.1 (C), 134.6 (C), 130.9 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 124.5 (CH), 120.6 (C), 117.2 (CH), 116.2 (CH), 110.9 (CH), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.1172; found 293.1179.

### Procedure for the synthesis of **31**



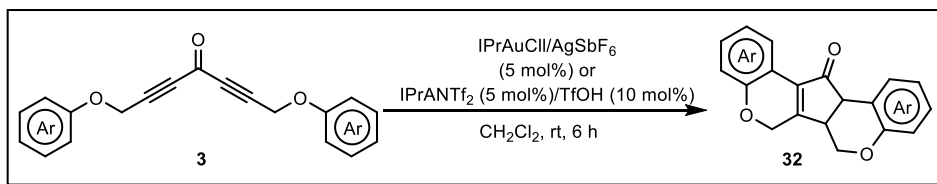
$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.26 mmol, 97 mg) was slowly added to a solution of **24a** (0.2 mmol, 55 mg) in anhydrous THF/MeOH (1/1, 2 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at the same temperature for 5 min.  $\text{NaBH}_4$  (0.26 mmol, 10 mg) was then added and the mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. The solution was allowed to reach rt slowly and it was further stirred at rt until the cyclopentenone **24a** was consumed as determined by GC–MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and, after removal of most of THF and MeOH, it was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography using a 3/1 (hexane/EtOAc) mixture as eluent to obtain alcohol **31**.



### **8-Methyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[c]chromen-1-ol (31):**

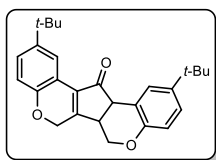
Following the general procedure with 8-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrocyclopenta[c]chromen-1(4H)-one **24a** (55 mg, 0.2 mmol). The crude product was obtained with dr = 2.5/1 and was purified by flash column chromatography affording pure **31** as single diastereoisomer.

Colorless oil (42 mg, 76%);  $R_f$  = 0.28 (hexane/EtOAc, 3/1)  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.39–7.25 (m, 6H), 6.96 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.38–5.16 (m, 1H), 4.90–4.52 (m, 2H), 3.79 (dd,  $J$  = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J$  = 14.2, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95–1.83 (m, 2H). Minor diast:  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 151.1 (C), 142.8 (C), 137.9 (C), 134.5 (C), 130.7 (C), 129.6 (CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 127.0 (CH), 124.1 (CH), 120.0 (C), 115.5 (CH), 75.3 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.7 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ).

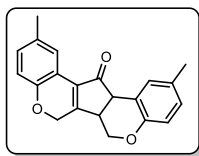
General Procedure for the Synthesis of **32** and Characterization Data

IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg), or IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) and TfOH (10 mol%, 4  $\mu$ L) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min at rt. A solution of the corresponding diynone **3** (0.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at RT for about 6 h (until complete disappearance of the starting material as determined by GC–MS). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding cyclopenta[*c*]dichromen-13(7*H*)-ones **32**.

Spectroscopic and characterization data for cyclopentenones **32** are shown below:

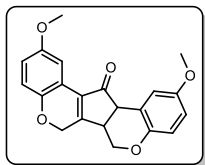


**2,11-Di-*tert*-butyl-6a,13a-dihydro-6*H*-cyclopenta[2,1-*c*:3,4-*c'*]dichromen-13(7*H*)-one (**32a**):** Following the general procedure with IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) and TfOH (10 mol%, 4  $\mu$ L) and 1,7-bis(4-(*tert*-butyl)phenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3x**) (201 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32a** as a yellow oil (139 mg, 69%);  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.11 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.31–7.19 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 2H), 5.36–5.11 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J$  = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.53–3.38 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 200.3 (C), 162.3 (C), 152.9 (C), 150.3 (C), 145.3 (C), 144.7 (C), 132.8 (C), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 125.2 (CH), 121.4 (CH), 119.1 (C), 116.5 (CH), 116.4 (C), 115.3 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH), 40.9 (CH), 34.4 (C), 34.4 (C), 31.6 (3 x CH<sub>3</sub>), 31.5 (3 x CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 425.2087; found 425.2089.

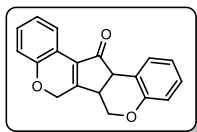


**2,11-Dimethyl-6a,13a-dihydro-6*H*-cyclopenta[2,1-*c*:3,4-*c'*]dichromen-13(7*H*)-one (**32b**):** Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,7-bis(*p*-tolylxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3u**) (159 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32b** as a colorless solid (127 mg, 80%); m.p. 205–207 °C;  $R_f$  = 0.14 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 7.65 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07–6.91 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J$  = 18.8, 8.2 Hz, 2H), 5.45–5.17 (m, 2H), 4.17 (dd,  $J$  = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.83 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 200.9 (C), 166.5 (C), 153.3 (C), 150.5 (C), 131.1 (C), 130.9 (C), 130.9 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 128.6 (CH), 124.0 (CH), 120.5 (C), 116.9 (C), 116.9 (CH), 116.0 (CH), 66.4

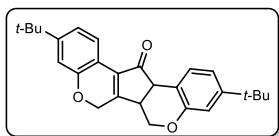
(CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH), 41.0 (CH), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 341.1148; found 341.1151.



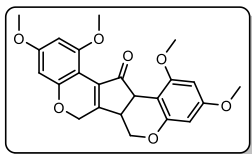
**2,11-Dimethoxy-6a,13a-dihydro-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32c):** Following the general procedure with IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) and TfOH (10 mol%, 4 μL) and 1,7-bis(4-methoxyphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3z**) (175 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32c** as a colorless solid (130 mg, 74%); m.p. 194–196 °C; R<sub>f</sub> = 0.16 (hexane/EtOAc, 3/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 7.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93–6.68 (m, 4H), 5.39–5.13 (m, 2H), 4.10 (ddd, *J* = 24.8, 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82–3.75 (m, 4H), 3.59–3.45 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 200.4 (C), 164.4 (C), 155.3 (C), 154.9 (C), 149.8 (C), 146.9 (C), 132.9 (C), 121.2 (C), 118.1 (CH), 117.9 (C), 116.9 (CH), 116.5 (CH), 114.8 (CH), 114.6 (CH), 109.3 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 47.2 (CH), 41.5 (CH). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351.1227; found 351.1231.



**6a,13a-Dihydro-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32d):** Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,7-diphenoxyhepta-2,5-diyne-4-one (**3t**) (145 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32a** as a brown solid (89 mg, 61%); m.p. 151–153 °C; R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane/EtOAc, 5/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25–7.10 (m, 2H), 7.07–6.98 (m, 1H), 6.95–6.79 (m, 3H), 5.48–5.27 (m, 2H), 4.15 (qd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.73–3.62 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 200.3 (C), 165.8 (C), 155.0 (C), 152.2 (C), 130.3 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 127.7 (CH), 123.2 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (CH), 120.5 (C) 116.7 (CH), 116.6 (C), 115.8 (CH), 66.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH), 40.4 (CH).

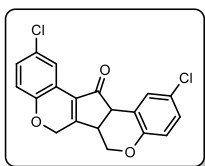


**3,10-di-tert-Butyl-6a,13a-dihydro-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32e):** Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,7-bis(3-(*tert*-butyl)phenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3y**) (201 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32e** as a yellow oil (143 mg, 71%); R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/EtOAc, 5/1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 24.9, 1.8 Hz, 2H), 5.49–5.22 (m, 2H), 4.21–4.02 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.23 (s, 24H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 200.5 (C), 164.9 (C), 154.6 (C), 153.4 (C), 152.1 (C), 150.6 (C), 130.4 (C), 129.6 (CH), 122.8 (CH), 119.1 (CH), 118.2 (CH), 117.3 (C), 114.0 (C), 113.4 (CH), 112.7 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 45.6 (CH), 40.3 (CH), 34.5 (C), 34.1 (C), 31.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 30.8 (3 x CH<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI-TOF): calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 425.2087; found 425.2085.



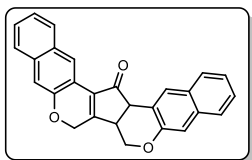
**1,3,10,12-Tetramethoxy-6a,13a-dihydro-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32f):**

Following the general procedure with IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) and 1,7-bis(3,5-dimethoxyphenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3χ**) (205 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32f** as a yellow oil (146 mg, 71%); *R<sub>f</sub>* = 0.10 (hexane/EtOAc, 2/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.99–4.84 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.88–3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 196.4 (C), 162.1 (C), 160.3 (C), 160.0 (C), 158.0 (C), 156.7 (C), 156.2 (C), 155.8 (C), 134.6 (C), 102.7 (C), 102.1 (C), 94.3 (CH), 94.0 (CH), 93.8 (CH), 93.6 (CH), 68.0 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 43.7 (CH), 39.3 (CH). HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.1438; found 411.1443.



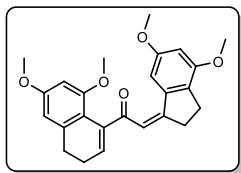
**2,11-Dichloro-6a,13a-dihydro-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32g):**

Following the general procedure with IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 22 mg) and TfOH (10 mol%, 4 μL) and 1,7-bis(4-chlorophenoxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3φ**) (180 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32g** as a brown solid (57 mg, 32%); m.p. 111–113 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.10 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.33–7.12 (m, 2H), 6.95–6.82 (m, 2H), 5.59–5.23 (m, 2H), 4.23–4.04 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.73–3.62 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 199.6 (C), 167.3 (C), 153.9 (C), 151.0 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (C), 127.6 (CH), 125.5 (C), 125.0 (C), 122.5 (CH), 122.4 (C), 118.6 (CH), 117.9 (C), 117.6 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH), 40.1 (CH).



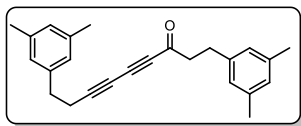
**6a,13a-Dihydrobenzo[g]-6H-cyclopenta[2,1-c:3,4-c']dichromen-13(7H)-one (32i):**

Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,7-bis(naphthalen-2-yloxy)hepta-2,5-diyne-4-one (**3φ**) (195 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32i** as an orange solid (148 mg, 76%); m.p. 200–202 °C; *R<sub>f</sub>* = 0.13 (hexane/EtOAc, 5/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93–7.73 (m, 5H), 7.69–7.57 (m, 1H), 7.52–7.41 (m, 1H), 7.36–7.25 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36–5.11 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.33–4.15 (m, 2H), 4.02–3.80 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 198.5 (C), 165.4 (C), 153.3 (C), 152.7 (C), 133.9 (C), 133.0 (C), 131.0 (CH), 129.8 (C), 129.5 (C), 128.6 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.1 (CH), 124.0 (2 x CH), 118.5 (CH), 117.6 (CH), 113.9 (C), 112.4 (C), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (C), 41.4 (C).



**(Z)-2-(4,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-1-(6,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethan-1-one (34):**

Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,9-bis(3,5-dimethoxyphenyl)nona-3,6-diyn-5-one (**33a**) (203 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **32a** as a yellow oil (132 mg, 65%);  $R_f = 0.09$  (hexane/EtOAc, 3/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.48 (s, 1H), 6.44–6.32 (m, 3H), 6.08 (dd,  $J = 21.6, 2.4$  Hz, 2H), 3.78–3.76 (m, 4H), 3.76–3.73 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.79–2.61 (m, 4H), 2.29–2.15 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 204.9 (C), 160.2 (C), 159.2 (C), 159.0 (C), 156.2 (C), 152.3 (C), 145.3 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 118.4 (C), 117.2 (C), 105.3 (CH), 104.7 (CH), 97.0 (CH), 96.4 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH<sub>3</sub>), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 429.1678; found 429.1672.

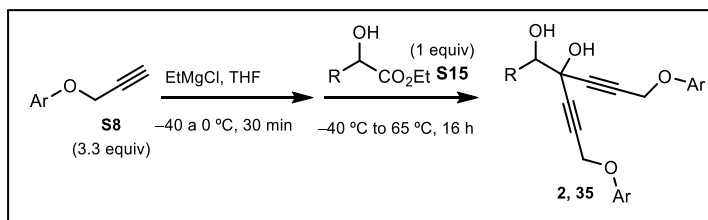


**1,9-Bis(3,5-dimethylphenyl)nona-4,6-diyn-3-one (6 $\pi$ ):**

Following the general procedure with IPrAuCl (5 mol%, 16 mg) and AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 9 mg) and 1,9-bis(3,5-dimethylphenyl)nona-3,6-diyn-5-one (**33b**) (171 mg, 0.5 mmol), the obtained crude product was purified by flash column chromatography affording pure **6 $\pi$**  as a yellow oil (116 mg, 68%);  $R_f = 0.25$  (hexane/EtOAc, 10/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.97–6.82 (m, 76H), 2.98–2.91 (m, 4H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.35 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 186.2 (C), 140.0 (C), 139.5 (C), 138.2 (C), 138.2 (C), 128.4 (C), 128.1 (C), 126.2 (6 x CH), 90.1 (C), 76.6 (C), 72.5 (C), 64.5 (C), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (4 x CH<sub>3</sub>).

#### 4. Gold-catalyzed synthesis of 4-furanyl and 4-pyrrolyl-2*H*-chromenes from bioalcohols and amino acids

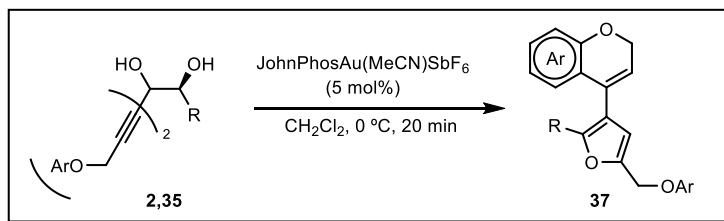
##### General procedure for the synthesis of bispropargyl diols **2** and **35**:



EtMgCl (3.3 mmol, 1.65 mL of a 2 M solution in diethyl ether) was added to a solution of the appropriate alkyne **8** (3.3 mmol) in THF (4 mL) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 30 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to obtain the corresponding magnesium acetylide. The appropriate mandelate **S15** (1 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise with an addition funnel to the acetylide solution at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, the mixture was refluxed until the electrophile was consumed as determined by GC-MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding diols **2** and **35**.

Spectroscopic and characterization data of diols **2** and **35** are present in the digital appendix.

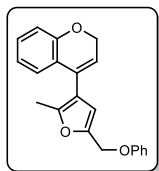
##### General procedure for the synthesis of furanyl-2*H*-chromenes **37**



JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%, 19 mg) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min at RT. A solution of the corresponding bis(alkynyl) diol **2** or **35** (0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was subsequently added at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 min (until complete disappearance of the starting material as determined by TLC). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using

mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding furanyl-2*H*-chromenes **37**.

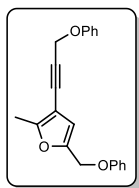
Spectroscopic and characterization data for furanyl-2*H*-chromenes **37** are shown below:



**4-(2-Methyl-5-(phenoxyethyl)furan-3-yl)-2*H*-chromene (37aa):**

Following the general procedure with (*S*)-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2t** (168 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37aa** as a yellow solid (143 mg, 90%).  $R_f$  = 0.46 (hex/EtOAc, 5:1); m.p. = 84–86 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.30 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 1H), 7.11–6.99 (m, 4H), 6.94–6.85 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.88 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.7 (C), 150.5 (C), 147.9 (C), 129.6 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.0 (C), 125.7 (CH), 123.5 (C), 121.4 (2 x CH), 120.7 (CH), 118.1 (C), 116.3 (CH), 115.1 (2 x CH), 112.7 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ).

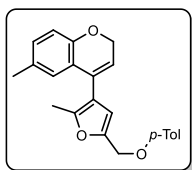
**HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  319.1329; found 319.1341.



**2-Methyl-5-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)furan (38aa):**

Following the general procedure with (*S*)-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2t** (168 mg, 0.5 mmol) at 0 °C 5 min, the crude product was purified by column chromatography affording pure **38aa** as a colorless solid (140 mg, 88%).  $R_f$  = 0.45 (hex/EtOAc, 5:1); m.p. = 65–67 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

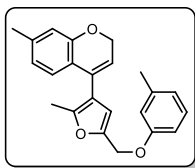
7.42–7.30 (m, 4H), 7.11–6.97 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 4.94 (s, 4H), 2.40 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.3 (s), 157.8 (s), 148.3 (s), 129.6 (s), 129.5 (s), 121.5 (s), 121.4 (s), 115.1 (s), 115.0 (s), 112.9 (s), 103.5 (s), 86.9 (s), 79.5 (s), 62.1 (s), 56.7 (s), 12.9 (s). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  341.1148; found 341.1147.



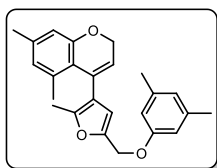
**6-Methyl-4-(2-methyl-5-(*p*-tolyloxy)methyl)furan-3-yl)-2*H*-chromene (37ab):**

Following the general procedure with (*S*)-6-(*p*-tolyloxy)-3-(3-(*p*-tolyloxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2u** (182 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ab** as a yellow oil (166 mg, 91%).  $R_f$  = 0.5 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

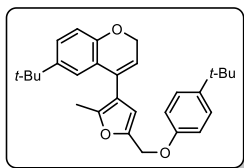
7.24–7.15 (m, 2H), 7.07–6.98 (m, 3H), 6.95–6.83 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.78 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.87 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.3 (C), 152.4 (C), 150.3 (C), 148.0 (C), 130.5 (CH), 130.0 (2 x CH), 129.7 (2 x C), 129.0 (C), 126.1 (CH), 123.2 (C), 120.8 (CH), 118.1 (C), 115.9 (CH), 114.9 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.1642; found 347.1624.



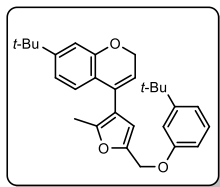
**7-Methyl-4-(2-methyl-5-((*m*-tolyloxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37ac):** Following the general procedure with (*S*)-6-(*m*-tolyloxy)-3-(3-(*m*-tolyloxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2v** (182 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ac** as a yellow oil (128 mg, 74%).  $R_f = 0.48$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.20 (m, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.92–6.82 (m, 3H), 6.78–6.72 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.70 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.86 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.6 (C), 150.4 (C), 147.9 (C), 139.7 (C), 139.6 (C), 129.3 (CH), 129.0 (C), 125.5 (CH), 122.1 (CH), 122.0 (CH), 120.8 (C), 119.5 (CH), 118.2 (C), 116.8 (CH), 115.9 (CH), 112.6 (CH), 111.9 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.1642; found 347.1650.



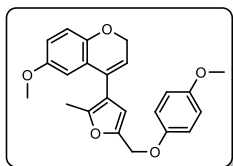
**4-(5-((3,5-Dimethylphenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-5,7-dimethyl-2H-chromene (37ad):** Following the general procedure with (*S*)-6-(3,5-dimethylphenoxy)-3-(3-(3,5-dimethylphenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2w** (196 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ad** as a yellow solid (178 mg, 95%); m.p. 64–66 °C;  $R_f = 0.43$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.78–6.61 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 5.85 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.60 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 2.37 (d,  $J = 0.4$  Hz, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 156.3 (C), 148.7 (C), 148.2 (C), 139.2 (CH), 138.9 (C), 135.6 (C), 130.0 (C), 126.0 (CH), 123.0 (CH), 121.7 (C), 121.3 (C), 120.8 (C), 114.7 (CH), 112.9 (2 x CH), 112.3 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 12.23 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.1774; found 397.1773.



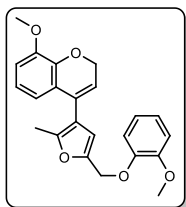
**6-(*tert*-Butyl)-4-(5-((4-(*tert*-butyl)phenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2H-chromene (37ae):** Following the general procedure with (*S*)-6-(4-(*tert*-butyl)phenoxy)-3-(3-(4-(*tert*-butyl)phenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2x** (224 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ae** as a yellow oil (159 mg, 74%).  $R_f = 0.43$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.38 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.78 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.3 (C), 152.5 (C), 150.3 (C), 148.3 (C), 144.0 (C), 143.9 (C), 129.4 (C), 126.4 (2 x CH), 126.1 (CH), 122.8 (CH), 120.4 (CH), 118.2 (C), 115.7 (CH), 114.5 (2 x CH), 112.4 (CH), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C), 34.2 (C), 31.65 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 31.59 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_3$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  429.2424; found 429.2433.



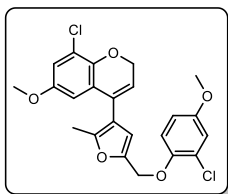
**7-(*tert*-Butyl)-4-(5-((3-(*tert*-butyl)phenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2*H*-chromene (37af):** Following the general procedure with (*S*)-6-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)-3-(3-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2y** (224 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37af** as a yellow oil (172 mg, 80%).  $R_f = 0.43$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.31 (m, 1H), 7.23–6.99 (m, 5H), 6.98–6.91 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.75 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.3 (C), 154.4 (C), 153.1 (C), 153.0 (C), 150.3 (C), 148.0 (C), 129.0 (CH), 128.8 (C), 125.3 (CH), 120.8 (C), 119.8 (CH), 118.4 (CH), 118.2 (CH), 113.4 (CH), 113.2 (CH), 112.6 (CH), 111.0 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 (C), 34.8 (C), 31.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 31.3 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_3$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  429.2424; found 429.2429.



**6-Methoxy-4-(5-((4-methoxyphenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2*H*-chromene (37ag):** Following the general procedure with (*S*)-6-(4-methoxyphenoxy)-3-(3-(4-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2z** (198 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ag** as a yellow oil (95 mg, 50%).  $R_f = 0.24$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.01–6.94 (m, 2H), 6.91–6.82 (m, 3H), 6.74 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.78 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.80 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.0 (C), 154.3 (C), 150.5 (C), 148.0 (C), 140.8 (C), 140.7 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 128.9 (C), 128.8 (4 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.80 (2 x CH), 126.77 (2 x CH), 124.3 (CH), 123.6 (C), 121.1 (CH), 118.0 (C), 116.6 (CH), 115.3 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.1540; found 379.1532.

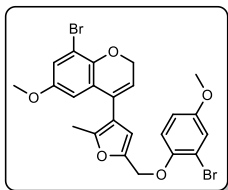


**8-Methoxy-4-(5-((2-methoxyphenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2*H*-chromene (37ah):** Following the general procedure with (*S*)-6-(2-methoxyphenoxy)-3-(3-(2-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2a** (198 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ah** as a colorless solid (95 mg, 50%); m.p. 86–88 °C;  $R_f = 0.24$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.06–6.87 (m, 4H), 6.85–6.78 (m, 2H), 6.70–6.63 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.71 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.88 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 150.1 (C), 150.0 (C), 147.9 (C), 147.8 (2 x C), 147.6 (C), 143.3 (C), 128.8 (C), 124.0 (C), 122.0 (CH), 120.6 (CH), 120.5 (CH), 120.4 (CH), 118.0 (CH), 115.1 (CH), 112.7 (CH), 112.1 (CH), 111.8 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  401.1359; found 401.1366.



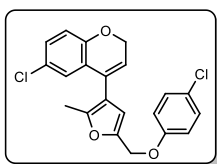
**8-Chloro-4-(5-((2-chloro-4-methoxyphenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-6-methoxy-2H-chromene (37ai):**

Following the general procedure with (*S*)-6-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-3-(3-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2d** (233 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ai** as a yellow oil (168 mg, 75%);  $R_f$  = 0.19 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 (s, 1H), 7.07–6.92 (m, 2H), 6.83–6.72 (m, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.81 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 155.0 (C), 153.7 (C), 150.6 (C), 148.2 (C), 148.1 (C), 144.4 (C), 128.8 (C), 125.4 (C), 125.3 (C), 122.3 (CH), 121.3 (C), 118.1 (CH), 117.7 (C), 116.0 (CH), 114.8 (CH), 113.1 (CH), 112.7 (CH), 110.6 (CH), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.94 ( $\text{CH}_3$ ), 55.89 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_5$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  445.0604; found 445.0593.



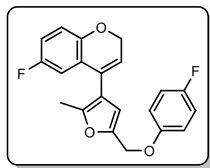
**8-Bromo-4-(5-((2-bromo-4-methoxyphenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-6-methoxy-2H-chromene (37aj):**

Following the general procedure with (*S*)-6-(2-bromo-4-methoxyphenoxy)-3-(3-(2-bromo-4-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2e** (277 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37aj** as a yellow oil (188 mg, 70%);  $R_f$  = 0.17 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.14 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.02–6.94 (m, 2H), 6.82 (dd,  $J$  = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.80 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 155.2 (C), 154.1 (C), 150.6 (C), 149.3 (C), 148.2 (C), 145.5 (C), 128.9 (C), 125.3 (C), 122.3 (CH), 118.8 (CH), 117.9 (CH), 117.6 (C), 117.5 (CH), 114.4 (C), 114.0 (CH), 112.7 (CH), 111.4 (CH), 110.1 (CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.03 ( $\text{CH}_3$ ), 55.97 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_5$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  532.9594; found 532.9584.

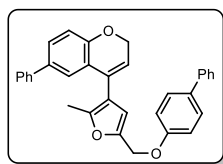


**6-Chloro-4-(5-((4-chlorophenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2H-chromene (37ak):**

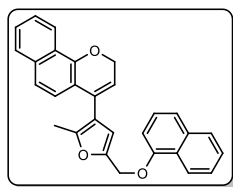
Following the general procedure with (*S*)-6-(4-chlorophenoxy)-3-(3-(4-chlorophenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2f** (203 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ak** as a yellow solid (141 mg, 73%); m.p. 80–82 °C;  $R_f$  = 0.17 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33–7.25 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.01–6.93 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.77 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.87 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.0 (C), 153.2 (C), 150.8 (C), 147.8 (C), 129.5 (2 x CH), 129.0 (CH), 128.2 (C), 126.31 (C), 126.28 (C), 125.3 (CH), 124.8 (C), 121.9 (CH), 117.6 (CH), 117.5 (C), 116.4 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.0549; found 387.0549.



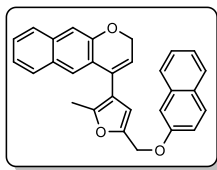
**6-Fluoro-4-(5-((4-fluorophenoxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-2H-chromene (37al):** Following the general procedure with (*S*)-6-(4-fluorophenoxy)-3-(3-(4-fluorophenoxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2γ** (186 mg, 0.5 mmol) at 80 °C 2 h, the crude product was purified by column chromatography affording pure **37al** as a colorless solid (58 mg, 33%); m.p. 93–95 °C;  $R_f$  = 0.17 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.06–6.94 (m, 4H), 6.88–6.82 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.79 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.84 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.8 (d,  $J$  = 239.1 Hz, C), 157.7 (d,  $J$  = 227.6 Hz, C), 154.6 (d,  $J$  = 2.0 Hz, C), 150.7 (C), 148.1 (2 x C), 122.0 (CH), 117.7 (C), 117.1 (d,  $J$  = 8.0 Hz, CH), 116.4 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 x CH), 116.0 (d,  $J$  = 23.1 Hz, 2 x CH), 115.5 (d,  $J$  = 23.4 Hz, CH), 112.5 (CH), 112.3 (C), 112.0 (C), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ). One CH was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  355.1146; found 355.1140.



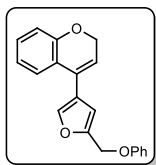
**4-(5-((1,1'-Biphenyl)-4-yloxy)methyl)-2-methylfuran-3-yl)-6-phenyl-2H-chromene (37am):** Following the general procedure with (*S*)-6-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2η** (244 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37am** as a colorless oil (174 mg, 74%).  $R_f$  = 0.43 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.69–7.58 (m, 6H), 7.57–7.47 (m, 5H), 7.47–7.35 (m, 4H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.85 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.0 (C), 154.3 (C), 150.5 (C), 148.0 (C), 140.8 (C), 140.7 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 128.9 (C), 128.8 (4 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.80 (2 x CH), 126.77 (2 x CH), 124.3 (CH), 123.6 (C), 121.1 (CH), 118.0 (C), 116.6 (CH), 115.3 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  493.1774; found 493.1772.



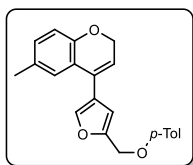
**4-(2-Methyl-5-((naphthalen-1-yloxy)methyl)furan-3-yl)-2H-benzo[h]chromene (37an):** Following the general procedure with (*S*)-6-(naphthalen-1-yloxy)-3-(3-(naphthalen-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2t** (218 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37an** as a yellow solid (165 mg, 79%); m.p. 110–112 °C;  $R_f$  = 0.36 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.49–8.26 (m, 2H), 7.93–7.75 (m, 2H), 7.62–7.39 (m, 7H), 7.30 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.82 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.07 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.4 (C), 150.52 (C), 150.46 (C), 148.1 (C), 134.7 (C), 134.4 (C), 129.8 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (C), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 124.8 (C), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 122.2 (CH), 121.0 (CH), 120.4 (CH), 118.7 (CH), 118.4 (C), 118.1 (C), 112.8 (CH), 105.8 (CH), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  419.1642; found 419.1643.



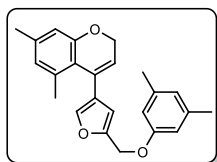
**4-(2-Methyl-5-((naphthalen-2-yloxy)methyl)furan-3-yl)-2H-benzo[g]chromene (37a):** Following the general procedure with (*S*)-6-(naphthalen-2-yloxy)-3-(3-(naphthalen-2-yloxy)prop-1-yn-1-yl)hex-4-yne-2,3-diol **2f** (218 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37a** as a yellow solid (195 mg, 93%); m.p. 121–123 °C;  $R_f$  = 0.38 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92–7.69 (m, 6H), 7.59–7.41 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.27–7.19 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.96 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.75 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.4 (C), 154.8 (C), 149.3 (C), 147.8 (C), 134.5 (C), 130.5 (CH), 130.4 (C), 130.2 (C), 129.7 (C), 129.5 (CH), 129.2 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (CH), 121.5 (C), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 117.8 (CH), 117.5 (C), 112.6 (CH), 107.4 (CH), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.1642; found 419.1660.



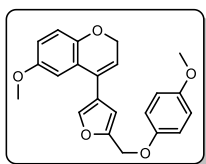
**4-(5-(Phenoxymethyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37ba):** Following the general procedure with 5-phenoxy-2-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35a** (161 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ba** as a yellow oil (128 mg, 84%);  $R_f$  = 0.37 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.60 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.41–7.27 (m, 3H), 7.27–7.18 (m, 1H), 7.11–7.01 (m, 3H), 6.99–6.91 (m, 2H), 6.57 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 5.90 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 154.9 (C), 150.9 (C), 140.9 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.5 (CH), 128.1 (C), 125.3 (CH), 123.6 (C), 123.1 (C), 121.5 (CH), 121.4 (CH), 119.6 (CH), 116.4 (CH), 115.0 (2 x CH), 111.0 (CH), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  305.1172; found 305.1174.



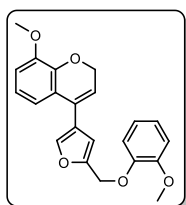
**6-Methyl-4-(5-(*p*-tolyloxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37bb):** Following the general procedure with 5-(*p*-tolyloxy)-2-(3-(*p*-tolyloxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35b** (175 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37bb** as a yellow solid (158 mg, 95%); m.p. 84–86 °C;  $R_f$  = 0.40 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.58 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.18–7.07 (m, 3H), 7.04–6.91 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.57–6.47 (m, 1H), 5.88 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.3 (C), 152.7 (C), 151.0 (C), 140.8 (CH), 130.8 (C), 130.7 (C), 130.1 (2 x CH), 129.9 (CH), 128.2 (C), 125.8 (CH), 123.7 (C), 123.0 (C), 119.7 (CH), 116.2 (CH), 115.0 (2 x CH), 111.0 (CH), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333.1485; found 333.1492.



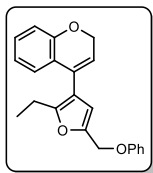
**4-(5-((3,5-Dimethylphenoxy)methyl)furan-3-yl)-5,7-dimethyl-2H-chromene (37bc):** Following the general procedure with 5-(3,5-dimethylphenoxy)-2-(3-(3,5-dimethylphenoxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35c** (189 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37bc** as a yellow oil (146 mg, 81%);  $R_f = 0.42$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.48 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.79–6.63 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.95 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 156.4 (C), 150.9 (C), 139.6 (CH), 139.3 (2 x CH), 139.1 (C), 135.5 (C), 129.2 (C), 126.9 (C), 126.0 (CH), 123.2 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (C), 114.6 (CH), 112.8 (2 x CH), 111.0 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.1798; found 361.1801.



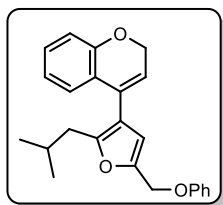
**6-Methoxy-4-(5-((4-methoxyphenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37bd):** Following the general procedure with 5-(4-methoxyphenoxy)-2-(3-(4-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35d** (191 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37bd** as a colorless solid (157 mg, 86%); m.p. 78–80 °C;  $R_f = 0.25$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.58 (s, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.90–6.80 (m, 4H), 6.76 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.92 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 4.73 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.4 (C), 154.2 (C), 152.5 (C), 151.2 (C), 148.7 (C), 140.7 (CH), 128.2 (C), 123.9 (C), 123.5 (C), 120.4 (CH), 116.9 (CH), 116.3 (2 x CH), 114.7 (2 x CH), 114.4 (CH), 111.0 (CH), 110.7 (CH), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.1384; found 365.1386.



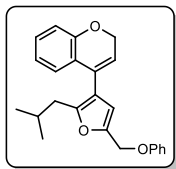
**8-Methoxy-4-(5-((2-methoxyphenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37be):** Following the general procedure with 5-(2-methoxyphenoxy)-2-(3-(2-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35e** (191 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37be** as a yellow oil (159 mg, 87%);  $R_f = 0.25$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.54 (s, 1H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.95–6.82 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.87 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 150.9 (C), 150.1 (C), 148.2 (C), 147.6 (C), 143.7 (C), 140.7 (CH), 128.1 (C), 123.8 (C), 123.6 (C), 122.3 (CH), 120.8 (2 x CH), 119.3 (CH), 117.7 (CH), 115.2 (CH), 112.3 (CH), 112.0 (CH), 111.1 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.1384; found 365.1386.


**4-(2-Ethyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37ca):**

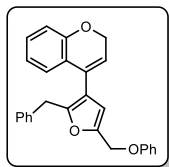
Following the general procedure with (*S*)-7-phenoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hept-5-yne-3,4-diol **35f** (175 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ca** as a yellow solid (143 mg, 86%); m.p. 77–79 °C;  $R_f$  = 0.36 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42–7.33 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.13–7.03 (m, 4H), 6.96–6.91 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.76 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.90 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.71 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 155.4 (C), 154.6 (C), 148.0 (C), 129.6 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.0 (C), 125.7 (CH), 123.6 (C), 121.3 (2 x CH), 120.6 (CH), 117.3 (C), 116.2 (CH), 115.1 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333.1485; found 333.1489.


**4-(2-Isobutyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37da):**

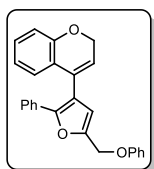
Following the general procedure with (*S*)-7-methyl-1-phenoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)oct-2-yne-4,5-diol **35g** (189 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37da** as a yellow oil (150 mg, 83%);  $R_f$  = 0.34 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.32 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 1H), 7.10–7.00 (m, 4H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.15–1.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.6 (C), 153.9 (C), 148.1 (C), 129.6 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.1 (C), 125.8 (CH), 123.7 (C), 121.3 (2 x CH), 120.7 (CH), 118.7 (C), 116.1 (CH), 115.3 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (CH), 22.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  359.1642; found 359.1643.


**4-(2-Isobutyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37da):**

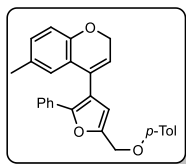
Following the general procedure with (*S*)-7-methyl-1-phenoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)oct-2-yne-4,5-diol **35g** (189 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37da** as a yellow oil (150 mg, 83%);  $R_f$  = 0.34 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.32 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 1H), 7.10–7.00 (m, 4H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 2.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.15–1.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.6 (C), 153.9 (C), 148.1 (C), 129.6 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.1 (C), 125.8 (CH), 123.7 (C), 121.3 (2 x CH), 120.7 (CH), 118.7 (C), 116.1 (CH), 115.3 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (CH), 22.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  359.1642; found 359.1643.


**4-(2-Benzyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (37ea):**

Following the general procedure with (*S*)-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1-phenylhex-4-yne-2,3-diol **35h** (206 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ea** as a yellow oil (174 mg, 88%);  $R_f = 0.31$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42–7.30 (m, 4H), 7.29–7.19 (m, 4H), 7.15–7.03 (m, 4H), 7.00–6.91 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.78 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.08 (s, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 154.6 (C), 151.9 (C), 148.9 (C), 138.3 (C), 129.6 (2 x CH), 129.5 (CH), 128.7 (C), 128.59 (2 x CH), 128.56 (2 x CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 123.5 (C), 121.4 (2 x CH), 121.0 (CH), 119.2 (C), 116.2 (CH), 115.2 (2 x CH), 112.6 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.1642; found 395.1644.

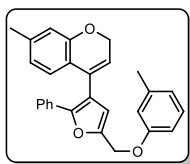

**4-(5-(Phenoxy)methyl)-2-phenylfuran-3-yl)-2H-chromene (37fa):**

Following the general procedure with 5-phenoxy-2-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1-phenylpent-3-yne-1,2-diol **35i** (199 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37fa** as a yellow oil (174 mg, 62%);  $R_f = 0.39$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.74–7.65 (m, 2H), 7.42–7.15 (m, 7H), 7.13–6.92 (m, 4H), 6.89–6.79 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.87 (t,  $J = 3.8$  Hz, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.91 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.6 (C), 150.4 (C), 149.2 (C), 130.48 (C), 129.6 (3 x CH), 129.5 (C), 128.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 125.7 (2 x CH), 125.7 (CH), 122.8 (C), 122.0 (CH), 121.5 (CH), 121.5 (CH), 118.6 (C), 116.1 (CH), 115.4 (2 x CH), 115.1 (CH), 114.8 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  381.1485; found 381.1497.

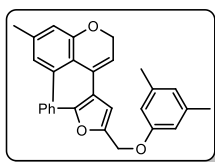

**6-Methyl-4-(2-phenyl-5-(*p*-tolyloxy)methyl)furan-3-yl)-2H-**

**chromene (37fb):** Following the general procedure with 1-phenyl-5-(*p*-tolyloxy)-2-(3-(*p*-tolyloxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35j** (213 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37fb** as a yellow solid (161 mg, 79%); m.p. 89–91 °C;  $R_f = 0.40$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300

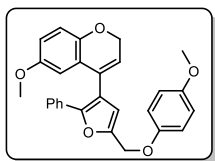
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80–7.73 (m, 2H), 7.43–7.28 (m, 3H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.09–7.01 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.90 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.90 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.4 (C), 152.4 (C), 150.3 (C), 149.4 (C), 130.68 (CH), 130.67 (C), 130.5 (C), 130.0 (2 x CH), 129.6 (C), 128.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (2 x CH), 122.6 (C), 122.1 (CH), 118.7 (C), 115.8 (CH), 115.0 (2 x CH), 114.7 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  409.1798; found 409.1804.



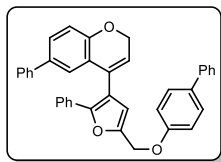
**7-Methyl-4-(2-phenyl-5-(*m*-tolylloxy)methylfuran-3-yl)-2*H*-chromene (37fc):** Following the general procedure with 1-phenyl-5-(*m*-tolylloxy)-2-(3-(*m*-tolylloxy)prop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35k** (213 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37fc** as a yellow oil (147 mg, 72%);  $R_f = 0.40$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.79–7.71 (m, 2H), 7.41–7.23 (m, 4H), 7.00–6.88 (m, 4H), 6.84–6.65 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.83 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.92 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.5 (C), 150.3 (C), 149.3 (C), 140.0 (C), 139.6 (C), 130.6 (C), 129.5 (C), 129.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 125.7 (2 x CH), 125.5 (CH), 122.3 (CH), 122.2 (CH), 120.9 (CH), 120.2 (C), 118.8 (C), 116.7 (CH), 116.0 (CH), 114.7 (CH), 111.9 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  431.1618; found 431.1618.



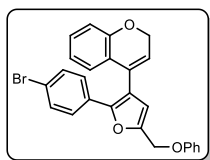
**4-(5-((3,5-Dimethylphenoxy)methyl)-2-phenylfuran-3-yl)-5,7-dimethyl-2*H*-chromene (37fd):** Following the general procedure with 15-(3,5-dimethylphenoxy)-2-(3-(3,5-dimethylphenoxy)prop-1-yn-1-yl)-1-phenylpent-3-yne-1,2-diol **35l** (227 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37fd** as a yellow solid (135 mg, 62%); m.p. 78–80 °C;  $R_f = 0.38$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75–7.64 (m, 2H), 7.37–7.18 (m, 3H), 6.77–6.65 (m, 4H), 6.57–6.50 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.95 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 156.2 (C), 149.5 (C), 148.9 (C), 139.35 (C), 139.26 (C), 135.6 (C), 130.7 (C), 130.4 (C), 128.5 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (2 x CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 122.3 (C), 120.2 (C), 114.9 (CH), 114.3 (CH), 113.0 (2 x CH), 112.6 (C), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.65 ( $\text{CH}_3$ ), 21.59 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  459.1931; found 459.1931.



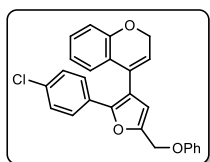
**6-Methoxy-4-(5-((4-methoxyphenoxy)methyl)-2-phenylfuran-3-yl)-2*H*-chromene (37fe):** Following the general procedure with 5-(4-methoxyphenoxy)-2-(3-(4-methoxyphenoxy)prop-1-yn-1-yl)-1-phenylpent-3-yne-1,2-diol **35m** (229 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37fe** as a yellow solid (159 mg, 72%); m.p. 83–85 °C;  $R_f = 0.20$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.70–7.61 (m, 2H), 7.36–7.20 (m, 3H), 7.07–6.97 (m, 2H), 6.93–6.84 (m, 3H), 6.72 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.91 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.83 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.4 (C), 154.2 (C), 152.6 (C), 150.3 (C), 149.6 (C), 148.5 (C), 130.5 (C), 129.6 (C), 128.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 125.9 (2 x CH), 123.5 (C), 122.9 (CH), 118.5 (C), 116.7 (CH), 116.4 (2 x CH), 114.80 (CH), 114.76 (2 x CH), 114.6 (CH), 111.1 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.1697; found 441.1696.



**4-(5-((1,1'-Biphenyl)-4-yloxy)methyl)-2-phenylfuran-3-yl)-6-phenyl-2H-chromene (37ff):** Following the general procedure with 5-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-2-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1-phenylpent-3-yne-1,2-diol **35n** (275 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ff** as a yellow oil (168 mg, 63%);  $R_f$  = 0.39 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80–7.72 (m, 2H), 7.66–7.59 (m, 4H), 7.53–7.45 (m, 3H), 7.44–7.24 (m, 10H), 7.21–7.14 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.96 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.97 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.1 (C), 154.2 (C), 150.6 (C), 149.3 (C), 140.82 (C), 140.80 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 130.6 (C), 129.5 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 126.9 (3 x CH), 126.8 (4 x CH), 126.1 (2 x CH), 124.6 (CH), 122.7 (C), 122.4 (CH), 118.5 (C), 116.5 (CH), 115.4 (2 x CH), 114.8 (CH), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  533.2111; found 533.2104.

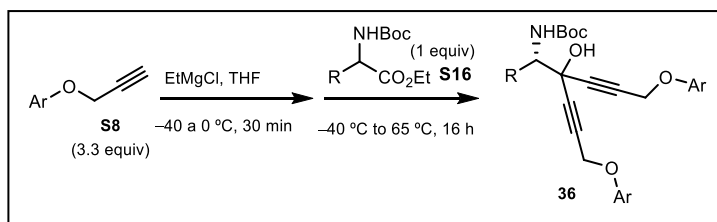


**4-(2-(4-Bromophenyl)-5-(phenoxy)methylfuran-3-yl)-2H-chromene (37ga):** Following the general procedure with 1-(4-bromophenyl)-5-phenoxy-2-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35ñ** (239 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ga** as an orange solid (170 mg, 74%);  $R_f$  = 0.33 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66–7.54 (m, 2H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.24–7.15 (m, 1H), 7.13–7.03 (m, 3H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.87–6.75 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.86 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.91 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 149.3 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.4 (C), 128.9 (C), 128.7 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 125.6 (CH), 122.5 (C), 122.2 (CH), 121.6 (CH), 121.5 (CH), 119.1 (C), 116.3 (CH), 115.1 (2 x CH), 114.9 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ).



**4-(2-(4-Chlorophenyl)-5-(phenoxy)methylfuran-3-yl)-2H-chromene (37ha):** Following the general procedure with 1-(4-chlorophenyl)-5-phenoxy-2-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)pent-3-yne-1,2-diol **35o** (216 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **37ha** as a yellow solid (162 mg, 78%); m.p. 81–83 °C;  $R_f$  = 0.33 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66–7.54 (m, 2H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.24–7.15 (m, 1H), 7.13–7.03 (m, 3H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.87–6.75 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.86 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.91 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 149.3 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.4 (C), 128.9 (C), 128.7 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 125.6 (CH), 122.5 (C), 122.2 (CH), 121.6 (CH), 121.5 (CH), 119.1 (C), 116.3 (CH), 115.1 (2 x CH), 114.9 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415.1095; found 415.1096.

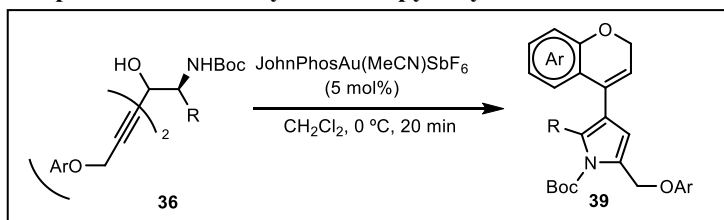
### General procedure for the synthesis of bispropargyl aminoalcohols **36**:



EtMgCl (3.3 mmol, 1.65 mL of a 2 M solution in diethyl ether) was added to a solution of the appropriate alkyne **8** (3.3 mmol) in THF (4 mL) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 30 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to obtain the corresponding magnesium acetylide. The appropriate amino ester **S16** (1 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise with an addition funnel to the acetylide solution at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature and, after removal of the cooling bath, the mixture was refluxed until the electrophile was consumed as determined by GC-MS. Then, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added and the resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding amino alcohols **36**.

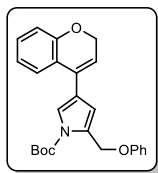
Spectroscopic and characterization data of aminoalcohols **36** are present in the digital appendix.

### General procedure for the synthesis of pyrrolyl-2*H*-chromenes **39**:



JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%, 19 mg) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) and the resulting solution was stirred for 5 min at RT. A solution of the corresponding aminoalcohol **36** (0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was subsequently added at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 min (until complete disappearance of the starting material as determined by TLC). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding pyrrolyl-2*H*-chromenes **39**.

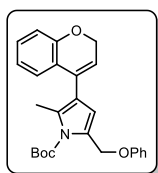
Spectroscopic and characterization data for pyrrolyl-2*H*-chromenes **39** are shown below:



**tert-Butyl 4-(2H-chromen-4-yl)-2-(phenoxymethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39a):**

Following the general procedure with *tert*-butyl (2-hydroxy-5-phenoxy-2-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)pent-3-yn-1-yl)carbamate **36a** (211 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39a** as a yellow oil (165 mg, 82%).  $R_f=0.34$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

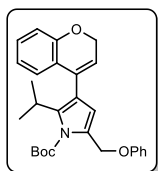
7.47 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.08–6.91 (m, 5H), 6.55–6.43 (m, 1H), 5.91 (t,  $J=4.1$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.82 (d,  $J=4.1$  Hz, 2H), 1.61 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.7 (C), 154.9 (C), 149.1 (C), 130.4 (C), 120.0 (C), 129.6 (2 x CH), 129.2 (CH), 125.6 (CH), 123.4 (C), 122.6 (C), 121.3 (CH), 121.0 (CH), 120.5 (CH), 118.8 (CH), 116.3 (CH), 114.84 (CH), 114.81 (2 x CH), 84.5 (C), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1856; found 404.1850.



**tert-Butyl 3-(2H-chromen-4-yl)-2-methyl-5-(phenoxymethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39b):**

Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(3-hydroxy-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hex-4-yn-2-yl)carbamate **36b** (218 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39b** as a yellow solid (167 mg, 80%); m.p. 93–95 °C;  $R_f=0.34$  (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

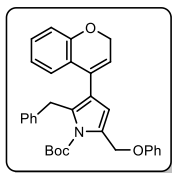
7.37–7.25 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 1H), 7.05–6.96 (m, 4H), 6.92–6.82 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.72 (t,  $J=3.9$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.90 (d,  $J=3.9$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.7 (C), 154.6 (C), 150.1 (C), 131.3 (C), 130.5 (C), 129.6 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.7 (C), 126.0 (CH), 124.0 (C), 121.3 (CH), 121.2 (CH), 120.9 (CH), 120.6 (C), 116.1 (CH), 115.4 (CH), 114.8 (2 x CH), 84.4 (C), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.2013; found 418.1996.



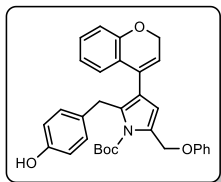
**tert-Butyl 3-(2H-chromen-4-yl)-2-isopropyl-5-(phenoxymethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39c):**

Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(4-hydroxy-2-methyl-7-phenoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hept-5-yn-3-yl)carbamate **36c** (232 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39c** as a yellow oil (172 mg, 77%);  $R_f=0.36$  (hex/EtOAc,

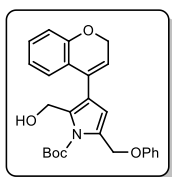
5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.27 (m, 3H), 7.18–7.09 (m, 1H), 7.03–6.92 (m, 3H), 6.91–6.80 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.73 (t,  $J=3.8$  Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.89 (d,  $J=3.8$  Hz, 2H), 3.60–3.44 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.6 (C), 154.3 (C), 150.1 (C), 140.3 (C), 131.7 (C), 129.6 (2 x CH), 129.2 (CH), 127.8 (C), 126.4 (CH), 124.7 (C), 121.6 (CH), 121.2 (CH), 121.0 (CH), 119.6 (C), 116.0 (CH), 115.9 (CH), 114.7 (2 x CH), 84.5 (C), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_4$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  444.2169; found 444.2174.



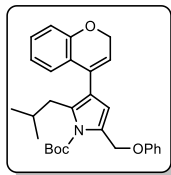
**tert-Butyl 2-benzyl-3-(2H-chromen-4-yl)-5-(phenoxyethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39d):** Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(3-hydroxy-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1-phenylhex-4-yn-2-yl)carbamate **36d** (256 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39d** as an orange solid (207 mg, 84%); m.p. 101–103 °C;  $R_f$  = 0.34 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.38–7.24 (m, 4H), 7.22–6.98 (m, 8H), 6.93–6.84 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.71 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.83 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.7 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 140.8 (C), 132.1 (C), 130.2 (C), 129.9 (C), 129.6 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 124.1 (C), 122.4 (C), 121.3 (CH), 121.0 (CH), 120.8 (CH), 116.1 (CH), 114.9 (2 x CH), 114.6 (CH), 84.4 (C), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  494.2326; found 494.2312.



**tert-Butyl 3-(2H-chromen-4-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)-5-(phenoxyethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39e):** Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(3-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hex-4-yn-2-yl)carbamate **36e** (264 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39e** as a yellow solid (204 mg, 80%); m.p. 110–112 °C;  $R_f$  = 0.21 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.37–7.25 (m, 2H), 7.20–7.05 (m, 2H), 7.03–6.94 (m, 3H), 6.92–6.82 (m, 4H), 6.77–6.68 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.68 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (br s, 1H), 4.82 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.6 (C), 154.6 (C), 153.9 (C), 149.7 (C), 132.8 (C), 132.7 (C), 130.2 (C), 129.7 (C), 129.6 (2 x CH), 129.3 (CH), 129.0 (2 x CH), 126.1 (CH), 124.1 (C), 122.2 (C), 121.4 (CH), 121.1 (CH), 120.8 (CH), 116.1 (CH), 115.2 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 114.7 (CH), 84.5 (C), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_5$   $[\text{M}-3\text{H}]^+$  508.2118; found 508.2093.

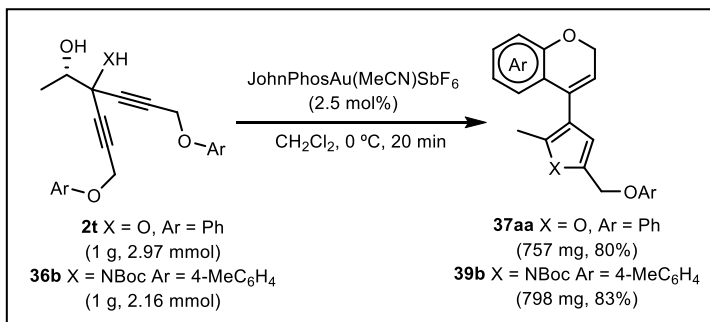


**tert-Butyl 3-(2H-chromen-4-yl)-2-(hydroxymethyl)-5-(phenoxyethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39f):** Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(1,3-dihydroxy-6-phenoxy-3-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)hex-4-yn-2-yl)carbamate **36e** (226 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39f** as a yellow oil (150 mg, 69%);  $R_f$  = 0.18 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.37–7.29 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 5H), 6.90–6.81 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.88 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 4.64 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.65 (br t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 154.6 (C), 150.7 (C), 134.8 (C), 129.7 (2 x CH), 129.5 (CH), 129.3 (C), 125.9 (CH), 123.7 (C), 123.6 (C), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 121.2 (CH), 116.2 (CH), 115.9 (CH), 114.6 (2 x CH), 85.9 (C), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  432.1805; found 432.1799.



**tert-Butyl 3-(2H-chromen-4-yl)-2-isobutyl-5-(phenoxyethyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (39g):** Following the general procedure with *tert*-butyl (*S*)-(5-hydroxy-2-methyl-8-phenoxy-5-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)oct-6-yn-4-yl)carbamate **36e** (239 mg, 0.5 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **39g** as a yellow oil (149 mg, 65%);  $R_f = 0.27$  (hex/EtOAc, 5:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.36–7.27 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 1H), 7.04–6.96 (m, 4H), 6.90–6.84 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.72 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.89 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 2.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.89–1.76 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 158.7 (C), 154.6 (C), 150.1 (C), 134.7 (C), 130.8 (C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (CH), 129.0 (C), 126.1 (CH), 124.2 (C), 121.6 (C), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 121.0 (CH), 115.9 (CH), 115.1 (CH), 114.8 (2 x CH), 84.3 (C), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 22.6 (2 x CH<sub>3</sub>). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub> [M–2H]<sup>+</sup> 458.2326; found 458.2321.

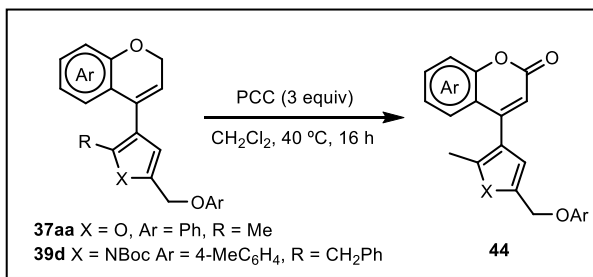
### Gram Scale Synthesis of 37aa and 39b



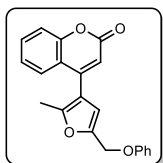
JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (2.5 mol%, 48 mg) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and the resulting solution was stirred 5 min. Bispropargyl-1,2-diol **2t** (1 g, 2.97 mmol) or aminoalcohol **36b** (1g, 2.16 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added at 0 °C and the mixture was stirred at this temperature for 20 min, until the complete disappearance of the starting material as determined by TLC. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford **37aa** in 80% yield (757 mg) and **39b** in 83% yield (798 mg).

## Synthetic applications of furanyl-2*H*-chromenes 37aa and pyrrolyl-2*H*-chromene 39d

### Synthesis of cumarins 44

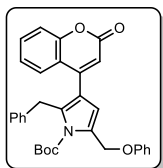


To a solution of the corresponding chromene **37aa** or **39d** (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was added pyridinium chlorochromate (129 mg, 0.6 mmol) and the mixture was stirred at 40 °C for 16 h (until complete disappearance of the starting material as determined by GS-MS). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding cumarins **44**.



**4-(2-Methyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2*H*-chromen-2-one (44a):** Following the general procedure with 4-(2-methyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2*H*-chromene **37aa** (64 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **44a** as a colorless oil (51 mg, 77%); *R*<sub>f</sub> = 0.22 (hex/EtOAc, 5:1).

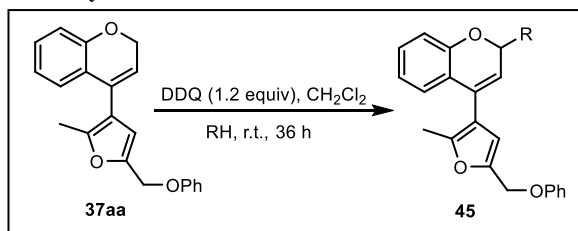
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.63–7.54 (m, 2H), 7.43–7.24 (m, 4H), 7.08–7.00 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.8 (C), 158.3 (C), 154.2 (C), 151.9 (C), 149.4 (C), 148.2 (C), 132.1 (CH), 129.7 (2 x CH), 126.8 (CH), 124.3 (CH), 121.6 (CH), 119.1 (C), 117.4 (CH), 116.3 (C), 115.4 (CH), 115.0 (2 x CH), 112.0 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333.1121; found 333.1124.



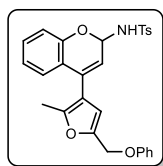
**tert-Butyl 2-benzyl-3-(2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-5-(phenoxy)methyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (44b):** Following the general procedure with *tert*-butyl 2-benzyl-3-(2*H*-chromen-4-yl)-5-(phenoxy)methyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **39d** (99 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **44b** as a yellow oil (61 mg, 71%); *R*<sub>f</sub> = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1). **<sup>1</sup>H**

**NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.67–7.49 (m, 2H), 7.39–7.11 (m, 7H), 7.04–6.93 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.30 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.8 (C), 158.4 (C), 154.1 (C), 149.9 (C), 149.2 (C), 139.4 (C), 133.0 (C), 131.9 (CH), 131.0 (C), 129.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 124.2 (CH), 121.3 (CH), 119.8 (C), 119.8 (C), 117.2 (CH), 115.7 (CH), 114.8 (2 x CH), 113.6 (CH), 85.4 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (3 x CH<sub>3</sub>). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> [M-2H]<sup>+</sup> 508.2118; found 508.2123.

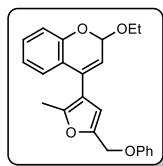
## Synthesis of furanylchromenes 45



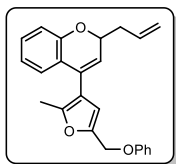
To a solution of the corresponding chromene **37aa** (64 mg, 0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) were added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (54 mg, 0.24 mmol) and the corresponding alcohol or amine (0.24 mmol) under  $\text{N}_2$ . The mixture was stirred at r.t. for 36 h (until complete disappearance of the starting material as determined by GS-MS). The mixture was filtered through a short pad of silica gel and celite using a mixture of hexane/EtOAc (5:1) and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding chromenes **45**.



**4-Methyl-N-(4-(2-methyl-5-(phenoxymethyl)furan-3-yl)-2H-chromen-2-yl)benzenesulfonamide (45a):** Following the general procedure with 4-(2-methyl-5-(phenoxymethyl)furan-3-yl)-2H-chromene **37aa** (64 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **45a** as a colorless solid (73 mg, 75%); m.p. 122–124 °C;  $R_f$  = 0.16 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.38–7.30 (m, 4H), 7.16–6.97 (m, 6H), 6.95–6.82 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.28–6.11 (m, 2H), 5.76 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.66 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.4 (C), 150.9 (C), 150.1 (C), 148.3 (C), 143.7 (C), 138.7 (C), 131.1 (C), 129.8 (CH), 129.6 (4 x CH), 127.6 (2 x CH), 126.0 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (CH), 121.2 (C), 117.8 (CH), 117.3 (CH), 115.0 (C), 112.4 (2 x CH), 77.3 (CH), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$  488.1526; found 488.1526.

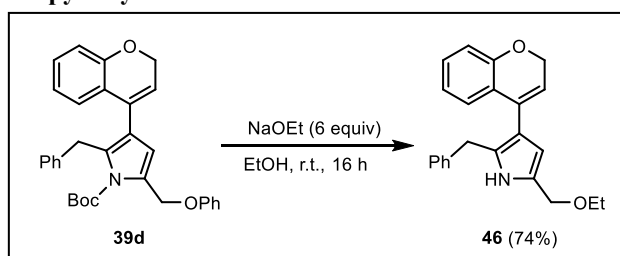


**2-Ethoxy-4-(2-methyl-5-(phenoxymethyl)furan-3-yl)-2H-chromene (45b):** Following the general procedure with 4-(2-methyl-5-(phenoxymethyl)furan-3-yl)-2H-chromene **37aa** (64 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **45b** as a yellow oil (59 mg, 81%);  $R_f$  = 0.17 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40–7.19 (m, 4H), 7.11–6.94 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.93–5.60 (m, 2H), 5.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.06–3.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 151.8 (C), 150.8 (C), 148.0 (C), 130.5 (C), 129.6 (2 x CH), 129.5 (CH), 126.1 (CH), 121.6 (C), 121.42 (CH), 121.38 (CH), 119.2 (CH), 117.7 (C), 117.1 (CH), 115.1 (2 x CH), 112.9 (CH), 94.9 (CH), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.1591; found 363.1584.

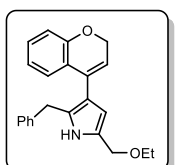


**2-Allyl-4-(2-methyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene (45c):** Following the general procedure with 4-(2-methyl-5-(phenoxy)methyl)furan-3-yl)-2H-chromene **37aa** (64 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **45c** as a yellow oil (50 mg, 70%);  $R_f$  = 0.35 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.39–7.30 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 4H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.11–5.83 (m, 1H), 5.66 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.27–5.14 (m, 2H), 5.05–4.94 (m, 3H), 2.75–2.49 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.5 (C), 153.8 (C), 150.5 (C), 147.9 (C), 133.4 (CH), 129.6 (2 x CH), 129.5 ( $\text{CH}_2$ ), 128.6 (C), 125.6 (CH), 124.2 (CH), 122.9 (C), 121.4 (CH), 121.1 (CH), 118.2 (CH), 118.1 (C), 116.6 (CH), 115.1 (2 x CH), 112.8 (CH), 74.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 (CH), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthesis of pyrrolychromene 46



To a solution of the corresponding chromene **39d** (99 mg, 0.2 mmol) in EtOH (3 mL) was added NaOEt (82 mg, 1.2 mmol) and the mixture was stirred at r.t. for 16 h (until complete disappearance of the starting material as determined by GS-MS). The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding pyrrolychromene **46**.



**2-Benzyl-3-(2H-chromen-4-yl)-5-(ethoxymethyl)-1H-pyrrole (46):** Following the general procedure with *tert*-butyl 2-benzyl-3-(2H-chromen-4-yl)-5-(phenoxy)methyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate **39d** (99 mg, 0.2 mmol), the crude product was purified by column chromatography affording pure **46** as a yellow oil (51 mg, 74%);  $R_f$  = 0.12 (hex/EtOAc, 5:1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.35–7.13 (m, 7H), 6.93–6.86 (m, 2H), 6.08 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 5.70 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.85 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.8 (C), 139.7 (C), 131.3 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.5 (C), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 124.8 (C), 121.2 (CH), 119.4 (CH), 117.7 (C), 116.0 (CH), 109.7 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 65.45 ( $\text{CH}_2$ ), 65.39 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ). One Cq was not observed due to overlapping. **HRMS** (APCI-TOF): calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  316.1308; found 316.1326.